

可降解聚对二氧环己酮网的制备、优化及体内降解研究

龚志云¹,徐志飞^{1*},秦 雄¹,王文祖²,赵学维¹

(1. 第二军医大学长征医院胸心外科,上海 200003;2. 东华大学生物医用纺织品研究中心,上海 200051)

[摘要] **目的:**制备聚对二氧环己酮(polydioxanone, PDO)网状人工补片,并通过体内降解实验研究,观察其降解过程及组织反应情况,为临床应用提供实验依据。**方法:**采用平纹机织方法将 PDO 纤维编织成网,并分别对其进行胶原及壳聚糖涂层处理后,分 3 组(单纯 PDO 网、胶原涂层 PDO 网和壳聚糖涂层 PDO 网)植入兔背部脊柱两侧肌肉内,于 2、4、8、12、16、24 周取材,动态观察材料与组织结合界面、降解吸收过程以及涂层对 PDO 网生物学特性的影响,并行组织学和透射电镜检查以观察组织反应。**结果:**PDO 网植入体内炎症反应轻,纤维组织长入材料网孔间隙并与之结合紧密,8~12 周后材料逐步降解,24 周内完全降解吸收,材料周围未见变性、坏死或肉芽异常增生现象。胶原涂层促纤维组织生长包裹植入材料,组织随胶原逐步吸收而逐步长入材料网孔;壳聚糖涂层对植入材料周围纤维组织生长具有显著抑制作用。**结论:**聚对二氧杂环己酮网生物相容性佳,组织-材料界面友好,降解速度与组织再生相匹配,并可通过涂层处理改善其生物学性能,是一种具有临床应用前景的新型可降解人工补片材料。

[关键词] 生物相容性材料;生物降解;聚对二氧环己酮;外科网

[中图分类号] R 318.08 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)03-0237-05

Biodegradable polydioxanone mesh: preparation, optimization and *in vivo* degradation

GONG Zhi-yun¹, XU Zhi-fei^{1*}, QIN Xiong¹, WANG Wen-zu², ZHAO Xue-wei¹ (1. Department of Cardiothoracic Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 2. Biomedical Textiles Research Center, Donghua University, Shanghai 200051)

[ABSTRACT] **Objective:** To prepare a novel surgery mesh made of polydioxanone(PDO) and to study its *in vivo* degradation properties and the related tissue reaction, so as to provide reference for future clinical application. **Methods:** PDO mesh was plain-woven and was coated with collagen and chitosan, then they were implanted into the dorsal muscle of rabbits for 2, 4, 8, 12, 16, and 24 weeks. Rabbits implanted with pure PDO mesh served as control. The degradation process of implanted materials, tissue-material interface, and the biological influence of the coating on the mesh were observed; tissue reaction was observed and evaluated by histological means and TEM. **Results:** Implantation of pure PDO mesh resulted in mild inflammation and fibrous tissues infiltrated into the mesh; degradation occurred during the 8th to the 12th week and degraded completely within 24 weeks; there was no denaturalization, necrosis, and abnormal hyperplasia in the surrounding tissues. Collagen coating stimulated a fibroblastic proliferation and was reabsorbed within 4 weeks; and the naked mesh was infiltrated by fibrous tissues. The chitosan coating showed a strong inhibitory effect on the growth of the surrounding connective tissues. **Conclusion:** The biodegradable polydioxanone mesh has an excellent biocompatibility, a friendly tissue-material interface and a proper degradation rate matching to the tissue regeneration rate. The biological characteristics of the mesh can be modified by different coatings, making it a very promising degradable surgical mesh.

[KEY WORDS] biocompatible materials; biodegradation; polydioxanone surgical mesh

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(3): 237-241]

胸壁、腹壁等部位大块组织缺损的修复十分困难,往往需要借助合适的修补材料来进行,目前临床上应用的人工补片多为聚丙烯网(Marlex、Prolene网)、聚四氟乙烯补片(PTFE、Gore-Tex补片)、涤纶(Dacron)补片等生物惰性材料,早期修复效果较好,但长期植入体内后仍难免会产生变形、皱折,从而导致肉芽增生、疼痛不适、血肿、感染、瘘管形成及血管破坏等并发症^[1-3]。近年来,生物可降解网状补片开始应用于临床,并取得了一定成功^[1, 4-5]。本研究通

过对生物材料生物学和理化性能的研究,筛选出可降解高分子材料聚对二氧环己酮(polydioxanone, PDO),采用编织方法将其设计制备成可降解软组织人工补片。通过对所制备的 PDO 网状补片进行体

[基金项目] 国家自然科学基金(30571847)。Supported by National Natural Science Foundation of China (30571847)。

[作者简介] 龚志云,博士生,主治医师。

E-mail: zhiyungong@hotmail.com

* Corresponding author. E-mail: zhifei-xu@hotmail.com

内植入实验研究,动态观察其降解吸收过程,以及材料-组织界面反应,并了解不同涂层处理对该补片材料的生物学作用,以评价其临床应用的可行性。

1 材料和方法

1.1 PDO网制备 选择直径为0.28 mm的PDO单丝纤维于ASL-2000型全自动小样机上织造成网, PDO网采用平纹组织结构, 经密:320根/10 cm, 纬密:230根/10 cm, 经向紧度:89.6%, 纬向紧度:64.4%, 厚度:0.8 mm, 网孔间隙:200~300 μm 。然后将其于JX-826电热式油压成型机90℃下热压定形。经热压定形后,将其浸于2%胶原蛋白溶液内3 min后取出,放在40℃烘箱内干燥,重复上述操作2次,制备成胶原涂层PDO网;同样方法将材料浸于2%壳聚糖溶液制备壳聚糖涂层PDO网。所制备材料均经环氧乙烷消毒、真空干燥后锡箔密封,于4℃下保存备用。

1.2 试样规格及分组 植入前分别将材料裁剪成10 mm×10 mm大小试件,根据材料情况分为单纯PDO网、胶原涂层PDO网和壳聚糖涂层PDO网。

1.3 体内植入手术 选择健康新西兰大白兔12只,雌雄不限,体质量2~2.5 kg,由第二军医大学实验动物中心提供。采用3%戊巴比妥钠(35 mg/kg)腹腔注射麻醉,背部剃毛备皮、消毒,沿背部正中中线作纵行切口,依次切开皮肤、皮下组织至肌层,沿背部肌层向脊柱两侧作潜行分离,形成囊状间隙,囊底部距切口部位10 mm以上;分别将试件植入组织囊状间隙,用0号丝线将材料缝合固定于附近肌层,关闭皮肤切口,术后1周拆线。

1.4 术后观察 分别于术后2、4、8、12、16、24周各选2只实验动物处死后取出皮下埋藏的实验材料及周围附着组织,作常规组织学观察及透射电子显微镜(TEM)检查,观察人工材料降解变化过程、组织生长、材料与周围组织结合界面情况。

2 结果

2.1 术后一般情况 所有实验动物术后均正常活动,无异常表现;切口无感染、积液、坏死或窦道形成;手术区皮肤无红肿,未见过敏或中毒反应;植入部位均未见明显排异现象。

2.2 大体观察 单纯PDO网植入2~8周, PDO网状材料结构完整,未见明显降解吸收。胶原涂层PDO网植入后2~4周,所涂胶原2周时已明显吸收并减少,4周时完全降解吸收。壳聚糖涂层PDO网植入4周时涂层仍有少量残余存在,8周时涂层

完全降解吸收。植入后8周,各植入组PDO网均结构完整,未见明显形态学变化;至12周, PDO网可见明显吸收并减少,降解呈加速趋势;至16周时, PDO材料已大部分降解吸收,结构破坏,仅少量材料残余痕迹存留;术后24周,植入材料完全降解吸收。

2.3 组织-材料界面 PDO网组(图1):植入体内2周后,即见纤维结缔组织包绕PDO网并向材料网孔间隙内部渗透生长;4周时新生组织生长穿透网状材料,与材料紧密结合,形成紧密附着的组织包覆体,难于分离;8周时网孔间隙结缔组织长入增加,组织-材料完全融为一体结构。后期PDO网逐步降解吸收,周围组织继续长入材料内部, PDO纤维为组织分割包绕,最终完全降解并被周围组织吸收。

胶原涂层PDO网组(图2):植入后2周为一纤维组织层包裹,包裹层组织与胶原涂层紧密贴合,4周后随着胶原涂层逐步降解吸收,纤维组织逐步长入网孔间隙,组织与材料结合良好,至8周时组织已与材料完全结合融为一体。

壳聚糖涂层PDO网组(图3):植入后2周材料呈游离状,与周围组织无结合及融合生长;4周时,涂层壳聚糖部分降解吸收,材料为一薄层纤维组织包绕,但仍无明显融合;至8周时壳聚糖完全降解吸收,少量组织开始长入网孔间隙,12周时组织已完全长入网孔间隙,材料-组织融合为一体。

2.4 组织学检查 PDO网植入后,以纤维细胞、成纤维细胞为主的纤维结缔组织逐步向材料网孔间隙生长,逐步穿透材料生长,与材料融合为整体结构。材料周围少量炎性细胞浸润,2周时以中性粒细胞为主(图1A),4~8周中性粒细胞逐渐减少,淋巴细胞数目增加。胶原涂层PDO网植入2周后形成一较厚纤维包膜层,与涂层胶原紧密结合包裹材料,随着表层胶原降解吸收,纤维组织向材料内部生长,后期炎细胞浸润较单纯PDO组为轻(图2C)。壳聚糖涂层PDO网植入后4周形成一疏松纤维包膜层,包膜层明显较胶原涂层组为薄,炎细胞浸润亦明显减少,8周时见纤维细胞、成纤维细胞向材料网孔内生长,但较其他组长入组织明显减少,至12周时则各组已无明显差别(图3)。

植入12周后, PDO网状材料降解吸收趋于明显,逐步降解裂解为小颗粒状,逐步为长入的纤维组织分割包围,大量毛细血管亦随结缔组织的长入而内生,其间出现散在巨噬细胞、浆细胞等组织细胞。TEM检查见材料植入位点周围成纤维细胞分泌大量胶原纤维,巨噬细胞功能活跃,吞噬大量PDO降

解颗粒形成吞噬小体(图4)。PDO降解颗粒在组织纤维组织取代。细胞内完成最后降解过程;最终植入材料被纤维结

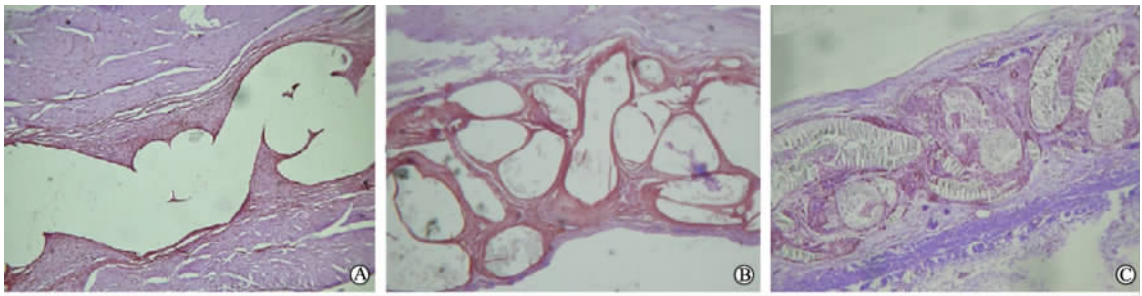


图1 PDO网植入体内不同时间的变化及周围组织的反应

Fig 1 Changes of PDO mesh graft and surrounding tissue reaction after implantation(H-E, ×40)

A: Ingrowing of fibrous tissue around the poromers, with mild inflammatory reaction; B: Fibroblastic connective tissue growing through the mesh; C: Integration of connective tissue to the degraded graft, with histocytes aggregation

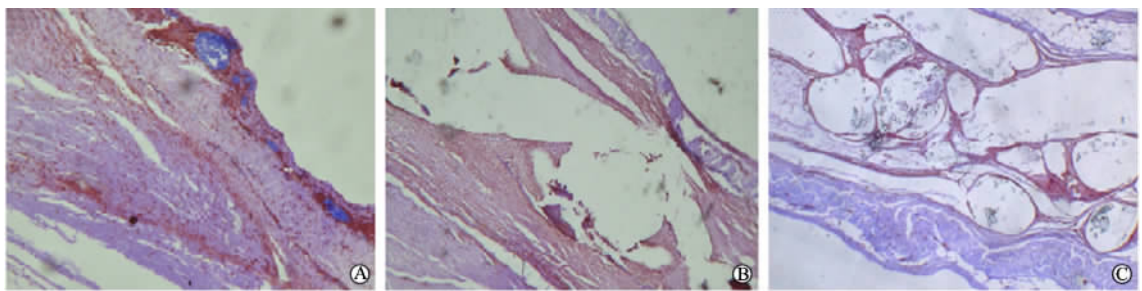


图2 胶原涂层 PDO网植入体内不同时间的变化及周围组织的反应

Fig 2 Collagen coated PDO mesh graft and surrounding tissue reaction after implantation(H-E, ×40)

A: Fibrous film formation and inflammatory infiltration around the graft; B: Collagen coating degraded, absorbed and connective tissues grew into the mesh; C: Connective tissue integrated with the graft



图3 壳聚糖涂层 PDO网植入体内不同时间的变化及周围组织的反应

Fig 3 Chitosan coated PDO mesh graft in and surrounding tissue reaction after implantation(H-E, A: ×400, B, C: ×100)

A: Graft encapsulated by thin fibrous film; B: Fibrous tissue grew into the mesh; C: The graft was gradually absorbed and replaced by connective tissues

3 讨论

生物可降解材料应用于临床,在植入早期修复缺损,提供支撑作用,可以替代传统应用的非可降解材料,植入后期则随着自体组织的生长而在体内逐步降解吸收,最后完全降解吸收而为自体组织取代,

从而避免传统材料可能带来的远期并发症^[4,6-7]。对于儿童病例,考虑到非可降解材料在生长发育期间可能带来限制生长发育的风险,可降解修复材料显得尤为适用^[4]。

此外,可降解材料最终可以完全降解吸收,有助于清除感染,具有一定的抗感染能力,在污染切口甚

至轻度感染伤口而又需要修复材料时具有重要作用^[8-9]。

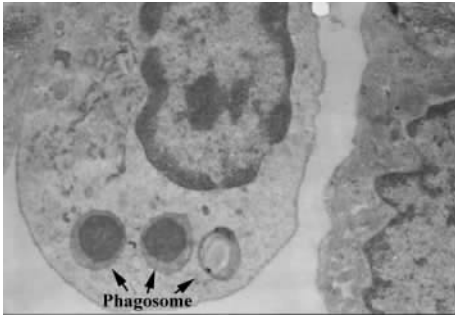


图4 巨噬细胞吞噬材料降解颗粒形成吞噬小体(16周)

Fig 4 A macrophagocyte with phagosomes containing degraded particles (TEM, ×10 000)

作为可降解植入材料,合适的降解特性是可降解人工补片材料能否取得成功的关键。临床上最常用的 Vicryl(Polyglactin 910)网由于保持力学强度时间较短,2~3周内即已丧失强度^[10],不能为一些要求支持比较持久的部位缺损组织修复提供足够有效的支持,限制了其应用范围^[11]。本实验所选用 PDO 材料的突出特点是初始强度高,降解较慢,保持力学强度时间长,能够为组织修复提供充分时间的支持,具有与组织生长相匹配的可降解特性^[10, 12-13]。本实验结果表明,PDO 网在体内的降解过程可分为两个阶段:(1)隐性降解期。植入 8~12 周以前,PDO 材料降解缓慢,没有明显分解表现,植入后表现与非可降解材料类似,炎症反应轻微。(2)显性降解期。8~12 周以后,PDO 材料开始明显降解,并呈加速趋势,材料逐步破坏变为碎片,为周围组织中异物巨细胞、吞噬细胞、浆细胞等组织细胞所吞噬。后一阶段,组织反应较前有所加强,表现为轻微的慢性异物反应,但 PDO 材料在整个降解过程中组织反应适中,未出现组织坏死及明显肉芽组织增生,表现出良好的生物相容性。

材料的选择和结构设计对生物材料的机械性能和生物学特性也会产生重要影响。PDO 具有优越的理化性能,其单丝纤维强度高,且柔顺性佳,是为数不多的几种可用于制备单丝缝线的可降解材料^[14]。在材料制备过程中 PDO 单丝纤维表现出优良的编织性能,对各种编织方法和结构有很强的适应性,可以采用单丝纤维直接编织成网。研究表明,单丝网状结构可有助于增加植入材料生物相容性,

提高其抗菌性能,进一步扩大其适用范围^[15]。网状结构材料由于可以让机体组织长入材料网孔间隙而与之紧密结合,可以提高其与组织结合能力,避免相关并发症的发生。实验表明,网孔间隙为 200~300 μm 的织物结构在保证材料良好机械性能的同时,可为组织生长提供生长空间,有益于其成为缺损部位组织再生的支架。

近年来人工补片材料的表面处理研究越来越受到重视,以改善材料的生物学性能,适用于不同部位组织修复对修复材料的特殊要求^[4, 16-17]。本研究分别采用天然高分子生物材料对所制备的 PDO 可降解网进行涂层处理。实验表明,胶原涂层可暂时封闭 PDO 网网孔,使补片材料具备气、液密封性。这一特点对于胸壁缺损修复十分有益,有助于保持胸腔密闭性。同时,胶原蛋白生物相容性良好,涂层可减轻植入材料炎性反应^[17],随后,胶原涂层早期即降解吸收完毕,组织随着胶原吸收逐步向材料网孔内部渗透生长,更好地发挥 PDO 网组织生长支架作用。壳聚糖具有促进上皮细胞生长,而选择性抑制成纤维细胞生长的特性,已被广泛用于预防外科术后组织粘连、抗瘢痕形成^[18]。本实验中,我们观察到壳聚糖涂层明显抑制 PDO 网周围纤维组织的增生,对材料与组织的结合生长具有明显的抑制作用,可以有效防止内脏器官与材料紧密粘连,这对于人工补片材料在近内脏器官部位的应用有重要意义。

本实验结果表明,PDO 材料理化性能优越,编织性能良好,适于编织单丝网状结构人工补片;PDO 网状补片生物相容性良好,在体内保持力学时间较长,降解速度与组织修复相匹配,用于软组织修复具备一定优越性;同时通过对 PDO 网进行涂层处理,可以使其具备不同的物理特性和生物学性能,应用范围扩大,具有很好的临床应用前景。

[参考文献]

[1] Butler C E, Langstein H N, Kronowitz S J. Pelvic, abdominal, and chest wall reconstruction with AlloDerm in patients at increased risk for mesh-related complications[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2005, 116: 1263-1275.
 [2] Weyant M J, Bains M S, Venkatraman E, et al. Results of chest wall resection and reconstruction with and without rigid prosthesis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81: 279-285.
 [3] Sheen A J. Prosthetics in hernia repair[J]. *Surg Today*, 2005, 35: 196-198.
 [4] Carachi R, Audry G, Ranke A, et al. Collagen-coated Vicryl

- mesh: a new bioprosthesis in pediatric surgical practice[J]. J Pediatr Surg, 1995, 30: 1302-1305.
- [5] Chapelier A R, Missana M C, Couturaud B, et al. Sternal resection and reconstruction for primary malignant tumors[J]. Ann Thorac Surg, 2004, 77: 1001-1006.
- [6] Robertson J D, de la Torre J I, Gardner P M, et al. Abdominoplasty repair for abdominal wall hernias[J]. Ann Plast Surg, 2003, 51: 10-16.
- [7] Klinge U, Schumpelick V, Klosterhalfen B. Functional assessment and tissue response of short- and long-term absorbable surgical meshes[J]. Biomaterials, 2001, 22: 1415-1424.
- [8] Janni A, Lucchi M, Melfi F, et al. The utility of polyglactin-910 mesh in the plastic reconstruction of the chest wall after en-bloc resection[J]. Eur J Surg Oncol, 1996, 22: 377-380.
- [9] Gentile A T, Feliciano P D, Mullins R J, et al. The utility of polyglycolic acid mesh for abdominal access in patients with necrotizing pancreatitis[J]. J Am Coll Surg, 1998, 186: 313-318.
- [10] Sanz L E, Patterson J A, Kamath R, et al. Comparison of Maxon suture with Vicryl, chromic catgut, and PDS sutures in fascial closure in rats[J]. Obstet Gynecol, 1988, 71(3 Pt 1): 418-422.
- [11] Ramadwar R H, Carachi R, Young D G. Collagen-coated Vicryl mesh is not a suitable material for repair of diaphragmatic defects[J]. J Pediatr Surg, 1997, 32: 1708-1710.
- [12] Hawkins J A, Minich L L, Tani L Y, et al. Absorbable polydioxanone suture and results in total anomalous pulmonary venous connection[J]. Ann Thorac Surg, 1995, 60: 55-59.
- [13] Molea G, Schonauer F, Bifulco G, et al. Comparative study on biocompatibility and absorption times of three absorbable monofilament suture materials (Polydioxanone, Poliglecaprone 25, Glycomer 631)[J]. Br J Plast Surg, 2000, 53: 137-141.
- [14] Yang K K, Wang X L, Wang Y Z. Poly(p-dioxanone) and its copolymers[J]. J Macromol Sci C Polymer Rev, 2002, 42: 373-398.
- [15] Beets G L, Go P M, van Mameren H. Foreign body reactions to monofilament and braided polypropylene mesh used as preperitoneal implants in pigs[J]. Eur J Surg, 1996, 162: 823-825.
- [16] Gonzalez R, Rodeheaver G T, Moody D L, et al. Resistance to adhesion formation: a comparative study of treated and untreated mesh products placed in the abdominal cavity[J]. Hernia, 2004, 8: 213-219.
- [17] van't Riet M, Burger J W, Bonthuis F, et al. Prevention of adhesion formation to polypropylene mesh by collagen coating: a randomized controlled study in a rat model of ventral hernia repair[J]. Surg Endosc, 2004, 18: 681-685.
- [18] 周卸来, 茹金泉, 章志量, 等. 壳聚糖凝胶对大鼠腹膜粘连的预防作用[J]. 肝胆胰外科杂志, 2003, 15: 94-96.
- [收稿日期] 2006-09-04 [修回日期] 2007-02-07
[本文编辑] 贾泽军

· 会 讯 ·

第一届全军胰腺外科学术会议暨 2007 年胰腺病高峰论坛征文通知

全军胰腺外科学术委员会定于 2007 年 9 月上旬在上海市召开“第一届全军胰腺外科学术会议暨 2007 年普通外科高峰论坛”。会议由全军普通外科学术委员会主办、第二军医大学长海医院胰腺外科承办,将邀请国内、军内著名胰腺外科专家对胰腺疾病的热点问题做专题演讲和进行手术操作示范。参会代表均可获得国家级 I 类继续教育学分。

征文内容:(1)胰腺外科和普通外科的新进展、新技术、新经验;(2)胰腺疾病的基础研究;(3)重症胰腺炎的内外科治疗;(4)胰腺癌的早期诊断和手术治疗;(5)慢性胰腺炎的外科治疗;(6)胰腺内分泌肿瘤的诊断与治疗;(7)胰腺外科围手术期处理等。

征文要求:论文全文和摘要(约 600 字)各一份,并附软盘或光盘。

截稿日期:2007 年 8 月 31 日。

地 址:长海医院普通外科(上海市长海路 174 号) 张怡杰、邵成浩 收,邮编:200433

电 话:021-25072074

欢迎网上投稿,E-mail:schhao@133sh.com

全军普通外科学术委员会
全军胰腺外科专业学组