

X 线下可显影的软腭植入材料*

张天翔^{1,2},汪建¹,陈亮¹,付晓燕¹

(1. 广州军区广州总医院耳鼻咽喉科,广州 510010;2. 广州医学院,广州 510182)

摘要:探讨一种 X 线下可显影的新型软腭植入材料治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 的可行性。在自行研制的羟基磷灰石 - 聚乳酸 - 三亚甲基碳酸酯 (HA - P) 软腭植入材料中掺入适量硫酸钡 (BaSO₄) ,并将其植入到实验动物体内,定期行 X 线摄片。这种软腭植入材料性质稳定,材料植入动物体内后,无明显炎症反应,未出现可见降解,并且在长期植入过程中持续保持良好的显影效果,材料间显影清晰。由于此材料的可显影性,便于进行术后复查,判断植入材料的位置、材料是否脱出,同时不改变 HA - P 材料良好的生物相容性。

关键词:睡眠呼吸暂停低通气综合征;阻塞性;软腭植入;羟基磷灰石;聚乳酸;X 线

中图分类号:R318 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-6278 (2010)01-0044-03

Material for Palatal Implant Visualized in X- ray

ZHANG Tianxiang^{1,2},WANG Jian¹,CHEN Liang¹,FU Xiaoyan¹

(1. Department of Otolaryngology, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Area Command of Chinese PLA, Guangzhou 510010, China;2. Guangzhou Medical college, Guangzhou 510182)

Abstract: To investigate the developing effect under X- ray of a new polymer palatal implants material used in treatment of obstructive sleep apnea - hypopnea syndrome (OSAHS). The cylindrical palatal implant was made of Hydroxyapatite and Poly(lactide - co - trimethylene carbonate) (HA - P), adding barium sulphate (BaSO₄), to be implanted in vivo. This palatal implants material could be displayed clearly under X- ray. During the experiment, there are not obvious inflammations. Because of the visualizing characteristic of the palatal implants material, it is convenient to check the position and degradation degree of the material after surgery and it has good biocompatibility.

Key words: Sleep apnea - hypopnea syndrome; Obstructive; Palatal implant; Hydroxyapatite; Polylactide - co - trimethylene carbonate; X- ray

1 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea - hypopnea syndrome, OSAHS) 是临床常见病,其治疗手段日渐增多。软腭植入 (PillarTM palatal implants) 即是近年提出的一种治疗鼾症及轻、中度 OSAHS 的新型技术,其高效、微创的优势得到了大量临床研究的支持^[1-6]。然而,当前临床应用的软腭植入材料聚对苯二甲酸乙二醇酯 (polyethylene

terephthalate, PET) 价格昂贵,且有轻度排斥反应,远期的生物学效应也尚不明确,寻找新型、高效的植入材料,受到了国内外众多学者的关注和研究。羟基磷灰石 (hydroxyapatite)、聚乳酸 - 三亚甲基碳酸酯 (polylactide - co - trimethylene carbonate) 是其中具有代表性的生物材料之一。我们已成功尝试将两种材料混合制成新型 HA - P 软腭植入支架,该支架生物相容性好、机械强度适中^[7-8]。

另一方面,软腭植入的最主要并发症是材料脱

*广东省自然科学基金资助重点项目 (5000131)

通信作者 Email: ebhwj@yahoo.com.cn

出,而且多在患者不自觉的情况下发生,故其实际发生率应更高^[2]。但 PET、HA - P 均不可在 X 线下显影,通过简单的检测手段无法明确支架的在位情况。研究开发一种新型材料,通过简便的方法即可明确其在位情况,将具有广阔的临床应用前景。我们研究的软腭植入支架为羟基磷灰石 - 聚乳酸 - 三亚甲基碳酸酯 (HA - P) 掺入适量硫酸钡 (BaSO_4),使其在 X 线下可视。

2 材料与方法

2.1 材料

实验于 2009 年 1 月至 2009 年 7 月在广州军区广州总医院动物实验中心完成。

2.1.1 实验材料 羟基磷灰石由广州军区总医院医学实验科生物人工骨实验室研制,经水热反应 24 h;聚乳酸 - 三亚甲基碳酸酯(质量比 70/30)由济南岱罡生物科技有限公司提供,黏度为 0.6;医用硫酸钡 (BaSO_4);PillarTM palatal implants 材料,由美国 Restore 公司生产;健康普通大白兔 12 只,体重 1.7~3.0 kg。

2.1.2 主要实验仪器 高温高压水热合成装置(江苏省石油科研仪器厂) LG - 12 冷冻干燥机(北京松源化科技发展有限公司),电热恒温水箱, X 线摄片机,电子分析天平。

2.2 实验方法

2.2.1 材料制备 (1)实验组植入材料的制备:硫酸钡:羟基磷灰石:聚乳酸 - 三亚甲基碳酸酯 = 0.15:1:1(质量比)。其中硫酸钡为粉末状固体颗粒;羟基磷灰石经研磨过筛后选择孔径为 0.5 mm 的小颗粒,高温高压消毒处理;聚乳酸 - 三亚甲基碳酸酯 37 °C 环氧乙烷消毒灭菌 12 h。按配方将称量好的聚乳酸 - 三亚甲基碳酸酯加入到三氯甲烷中,密封静置 12 h,配成浓度为 20% 的溶液。聚乳酸 - 三亚甲基碳酸酯完全溶解后,将定量的羟基磷灰石与硫酸钡颗粒加入到溶液中,充分搅拌,直至肉眼见固体颗粒均匀分散于聚乳酸 - 三亚甲基碳酸酯溶液中,此时混合物呈凝胶状。将此混合物倾注于我们自行设计的直径 2 mm,长 10 cm 的圆柱形模具中,置于 37 °C 恒温真空干燥箱中,任三氯甲烷挥发 24 h,混合物自行固化。将 HA - P 取出,切割成长 18mm,直径 2 mm。以上操作均在超净工作台完成。支架外观见图 1。

(2)对照组材料:临床使用 PillarTM palatal implants 材料,由美国 Restore 公司生产。

2.2.2 实验步骤 (1)材料烘干、37 °C 环氧乙烷消毒 24 h;(2)普通大白兔 12 只,随机分为对照组和实

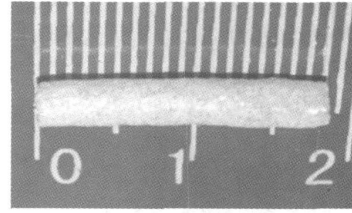


图 1 自制软腭植入支架外观

Fig 1 Appearance of palatal implant

验组,每组 6 只;(3)麻醉成功后,背部备皮,常规消毒、铺巾,将两种支架各三根分别平行植入到白兔脊柱肌肉一侧,实验组植入 HA - P 支架,对照组植入 Pillar 支架,材料间隔 2 mm,于术后 4、8、12 周行 X 线摄片;(4)取材:实验结束后处死动物,并对植入部位做组织切片,染色之后观察材料引起的炎症反应。

3 结果

支架植入到动物体内后,两组动物均未出现异常,饮食、睡眠、活动均良好。定期通过拍摄 X 线片对植入支架进行观察、判断。在 X 线片上,均可以清晰观察到实验组植入支架,随时间推移无明显改变,对照组不可显影(见图 2)。常规病理检查提示

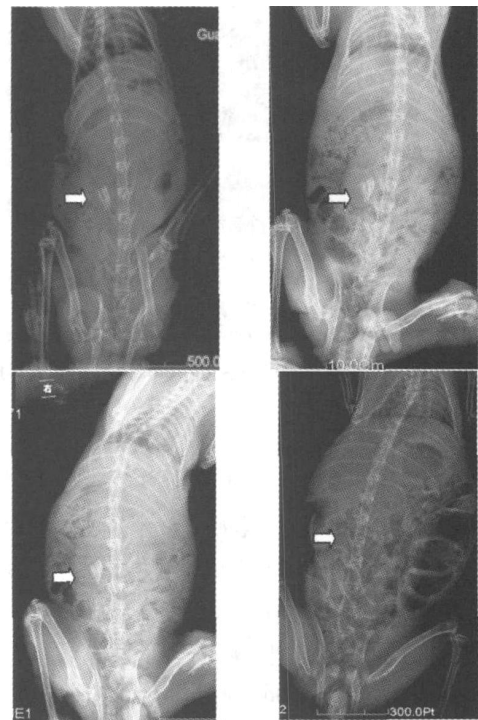


图 2 植入材料在 X 线下清晰显影(箭头所指处)

a. 术后 1 月;b 术后 2 月;c. 术后 3 月;d. 对照组

Fig 2 Visualized clearly in X - ray(pointed out by arrows)

a. month after operation ; b. months after operation ;

c. months after operation ; d. control group

两组材料异物反应相似,说明掺掺 BaSO_4 的 HA - P 并未引发更严重的炎症反应,可显影材料仍具有良好的生物相容性(见图 3)。

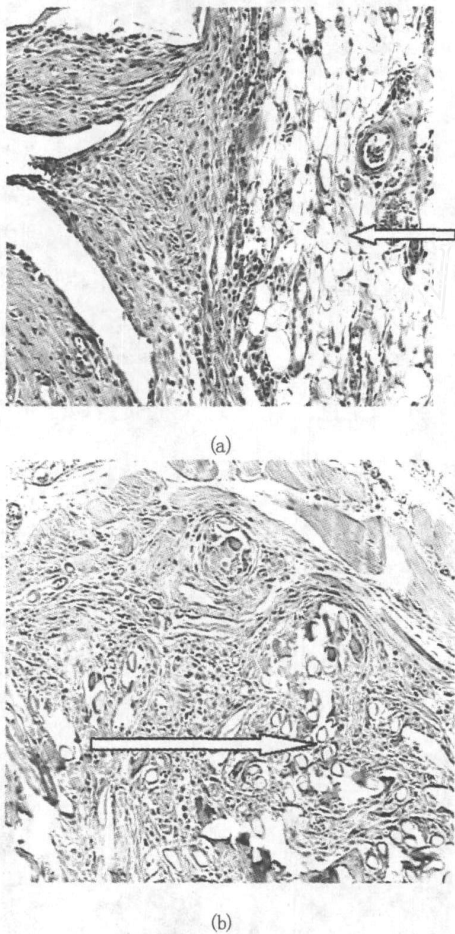


图 3 材料植入后 3 月,局部异物反应无明显差异(箭头所指为实验材料)

a. 实验组(x40); b. 对照组(x40)

Fig 3 3 months after operation, there were no distinction in reaction between two groups (Subject were pointed out by arrows)
a. Experimental group; b. Control group

4 讨论

OSAHS 的病因复杂多样,就外科治疗上,针对咽腔或颌面部不同部位的解剖结构异常,目前已创立了各类术式并取得了一定的治疗效果,其中致力于口咽部狭窄的手术包括腭咽成形术、软腭前移术、H-腭咽成形术等,但此类手术给患者带来较大的创伤和不人意的远期效果。

Pillar 软腭植入术是一种微创和相对无痛的治疗方法,不仅能够保持咽腔的正常生理形态和功能,操作过程可逆,对组织无损伤,而且疗效切实可靠,在国内外已成为越来越多医生首选方法之一。其治

疗机制是在软腭肌层内植入 3 根 PET,诱导局部组织对异物产生排斥反应,形成纤维层,包绕及穿透植入材料,以达到硬化软腭、减少振动、提高咽腔的关闭压、缓解呼吸道阻塞的目的。大量的临床观察表明,软腭植入取得了令人满意的治疗效果。但是,即使在严格按照适应症选择患者的情况下,仍有部分患者术后疗效不明显,其中一部分即为材料脱出引起。软腭植入的发生率约为 4.1%~6.4%,也有更高的发生率报道^[9],多出现在有异物感和咽痛的患者,而且多在患者不自觉的情况下发生,故其实际发生率应更高。既往研究表明,即使在材料脱出的早期,治疗效果并未出现明显下降,患者仍自觉良好。这是局部纤维组织起到了一定的治疗作用。但据远期观察,材料脱出一段时间后,瘢痕组织软化、重塑,治疗效果将明显下降^[5]。降低植入材料的脱出率除了提高术者的技术,准确判断材料的在位情况也极为重要。但材料在软腭肌层内不能通过局部触诊等常规方法判断其在位情况,而且目前临床使用的材料由于其主要由碳、氢、氧等元素组成,材料密度低,无法在医用 X 线下显影,不利于术后观察。虽然可以依靠 CT、MRI 等手段,但增加了患者的经济负担^[10],对治疗效果欠佳的患者不能做为常规方法,无法判断是否因材料脱出所造成。

我们研究的新型软腭植入支架由于掺入 BaSO_4 ,保证了支架的可显影性,对于术后检查非常重要。我们可以判断支架的位置、支架降解破碎的程度,而不必依赖于 CT 等昂贵检查。研究表明材料诱导的纤维化主要发生在前四周,纤维囊形成后材料与周围组织结合牢固,作用效果达最大,材料即不易排出。临床随访也发现软腭植入材料的脱出主要发生在术后三月内^[8]。此种支架可以在植入后三月内保持良好显影,材料间分辨清晰,使得医生可以根据 X 线检查结果,更准确地了解术后不同时期支架对患者的治疗效果。对于疗效欠佳的患者,只需在术后定期行 X 线检查,如明确有材料脱出的情况,可再行软腭植入以加强疗效,使得软腭植入技术具有更广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Joachim T, Maurer, Gerhard Hein. et al. Long - term results of palatal implants for primary snoring[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005, 133 (4): 573 - 578.
- [2] 陈少华, 张思毅, 邱前辉, 等. Pillar 植入系统治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床疗效观察[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 22(12): 539 - 541.

(下转第 61 页)

- 临床研究——附胎头位置异常 120 例及臀位 60 例分析[J]. 第四军医大学学报,2000,21(3):379-382.
- [10]方艳梅,陈茂林,张元宝等. 气囊助产 960 例临床应用分娩结局分析[J]. 中华现代妇产科学杂志,2006,3(9):822-823.
- [11]刘长美,刘新兰. 气囊助产临床效果分析[J]. 国际医药卫生导报,2004,10(8).
- [12]赵少飞,朱宁湖,孙晓峰等. 全自动增腹压助产仪在第二产程中的应用[J]. 中华妇产科杂志,2000,35(5):316.
- [13]谢勤英,马信华,赖幼琳. 多功能分娩椅的设计及在产科中的应用[J]. 中国医学文摘-计划生育妇产科学,2008,27(2):87-89.
- [14]张惜阴,主编. 实用妇产科学[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2003:130-131.
- [15]张新娟,张启林,王传金,等. 坐式微震待产对产程促进作用的探讨[J]. 现代妇产科进展,2009,18(6):459-460.
- [16]庄仪亮. 分娩动因的研究[J]. 实用妇产科杂志,1999,15(5):227-228.

(收稿日期:2009-12-29)

(上接第 46 页)

- [3]Stale Nordgard, Kjell Wörmdal, Vegard bugten. Palatal implant: A new method for the treatment of snoring[J]. Acta Otolaryngol,2004,124(8):970-975.
- [4]Maurer JT, Verse T, Stuck BA, et al. Palatal implants for primary snoring: short-term results of a new minimally invasive surgical technique[J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2005,132(1):125-131.
- [5]Ståle Nordg ard, Britt Kari Stene, Ketil Wichman Skjostad, et al. Palatal implants for the treatment of snoring: Long-term results[J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2006,134(4):558-564.
- [6]Michael Friedman, Paul Schalch, Hsin-Ching Lin. Palatal implants for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome [J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2008,138(2):209-216.
- [7]汪建,付晓燕,熊敏,等. 一种新型软腭植入系统材料的制备:物性性能及其动物安全性评价[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2007,11(44):8849-8851.
- [8]汪建,付晓燕,熊敏,等. 羟基磷灰石/聚乳酸-三亚甲基碳酸酯软腭植入材料的生物相容性与安全性[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2008,12(19):3609-3612.
- [9]Gillespie M B, Smith J E, Clarke J, et al. Effectiveness of Pillar palatal implants for snoring management [J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2009,140(3):363-368.
- [10]Ho wk, Wei WI, Chung KF. Managing disturbing snoring with palatal implant[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg,2004,130(6):753-758.

(收稿日期:2009-12-27)

美国科学家找到人类感觉酸味的接受器

美国加州大学圣地亚哥分校的一个生物学家组成的科研小组,发现了使我们能够感觉到五种基本味觉中的酸味的细胞和蛋白质。这个小组中来自美国国家牙齿和颅面研究所的科学家还认为,这种蛋白质也是他们寻找了很久的在脑脊髓液中的酸度传感器。

这篇发表在 8 月 24 日的《Nature》杂志封面的论文报道说,五种基本的味觉都有特定的接受器——在特定细胞内的探测味觉分子的蛋白质。这个小组之前已经发现了甜味、苦味和鲜味(Umami)的接受器,并且证明了它们在不同的细胞里。但是有些科学家们认为依靠离子探测的酸味和咸味不是通过类似的方式探测的。

这项研究的带头人,任加州大学圣地亚哥分校生物学教授和霍华休斯医学中心研究员的 Charles Zuker 说:“我们的研究结果说明,这五种基本味觉量被精确地分离开来,再被不同的味觉细胞探测。我们的工作还表明,五种味觉量在整个舌头都能找到,而不是像流行的观点中的舌头不同的区域负责不同的味觉。”