

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2023.02.007

用于治疗良性气道狭窄的冷冻球囊的设计与实验研究

江梓童¹, 叶萍¹, 徐彬凯², 杨迟², 常兆华^{1,2}

(1. 上海理工大学健康工程与科学学院, 上海 200093;

2. 上海导向医疗系统有限公司, 上海 200120)

【摘要】 该文主要测试用于治疗良性气道狭窄的冷冻球囊在不同的进气压力、载荷及预冷条件下的性能。结果显示, 进气压力越高, 球囊表面的温度越低, 但当进气压力升高到 700Psi 时, 球囊表面的温度降低不显著。采用直接节流的治疗方式, 球囊在猪肝中仅能形成 1.6mm 的冰层; 采用先预冷再节流的方式, 在 600Psi 和 700Psi 进气压力下, 猪肝内分别形成 3mm 和 4mm 的冰层。

【关键词】 良性气道狭窄; 冷冻球囊; 冷冻消融

【中图分类号】 R138

【文献标志码】 A

文章编号: 1674-1242 (2023) 02-0163-05

Design and Experimental Study of Cryoballoon for the Treatment of Benign Airway Stenosis

JIANG Zitong¹, YE Ping¹, XU Binkai², YANG Chi², CHANG Zhaohua^{1,2}

[1. School of Health Engineering and Science, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China;

2. AccuTarget Medical Pharma (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 200120, China]

【Abstract】 In this paper, the cryoballoon used for the treatment of benign airway stenosis was tested under different inlet pressures, different loads and precooling conditions. The results showed that the temperature of the cryoballoon surface decreased as the intake pressure increased, but the temperature did not decrease significantly at 700Psi. With direct throttling, the cryoballoon could only form 1.6mm ice in pork liver. Using precooling and then throttling, ice sheets of 3mm and 4mm were formed in pork liver at 600Psi and 700Psi inlet pressures.

【Key words】 Benign Airway Stenosis; Cryoballoon; Cryoablation

0 引言

良性气道狭窄是指气道内因某种疾病造成良性病变, 最终导致气道内直径小于正常气道直径, 造成呼吸困难或窒息等现象^[1]。良性气道狭窄主要是由气管支气管结核、气管插管或气管切开术等造成的^[2]。目前最有效的治疗方式为气管切除术^[3], 但是这种方式造

成的创伤大, 手术风险高^[4], 同时对患者自身的身体素质要求高, 不具备普适性。对于不宜手术的患者, 可采用气管镜进行介入治疗, 利用气管镜的钳道将手术器械定位到病灶, 对气道狭窄处进行扩张或消融。

良性气道狭窄的介入治疗方式主要有气道狭窄扩张(支架扩张、高压球囊扩张和硬镜扩张)、消融技

收稿日期: 2022-06-21。

作者简介: 江梓童(1996—), 女, 湖北省天门市人, 硕士研究生, 从事冷冻消融研究工作。

通信作者: 叶萍, 男, 讲师, 硕士研究生导师, 电话(Tel.): 13774376966, E-mail: lamyeping@163.com。

术（热消融和冷消融）、局部注射药物和放射治疗。支架扩张和高压球囊扩张是急性气道狭窄的最佳治疗方法^[5]，但是在植入支架后容易出现一些并发症或支架坍塌的现象^[6]。高压球囊扩张对于形成时间长、偏硬的瘢痕扩张后的效果并不令人满意。气管插管后形成的狭窄，主要是由含水量较为丰富的肉芽细胞造成的，针对这种原因造成的气道狭窄，采用冷冻消融的方式进行治疗^[7]。相比热消融，冷冻消融后不会在气道壁上形成瘢痕，从而降低气道再狭窄的概率^[8]，所以冷冻消融有着更好的手术预后。

不同的介入治疗方式均有自己的局限性，孙杨等^[9]的临床研究表明，采用球囊联合消融的治疗方式，其有效率高于单一的治疗方式，能够极大地提升治疗效果。冷冻联合球囊扩张治疗方式目前在临床上已经被证实具有安全性和有效性^[10]。冷冻消融多采用点冻的方式，在整个过程中消融探头需要频繁进出气管镜，与高频电刀消融联合球囊的方式相比，存在治疗效率低的缺点。Stechler 等^[11]在兔子体内利用冷冻球囊治疗气道狭窄，取得了满意的治疗效果，证明了其安全性与有效性。为了提高球囊联合冷冻消融的治疗效果，该团队设计了一款针对治疗良性气道狭窄的冷冻球囊。国内针对用于治疗良性气道狭窄的冷冻球囊的性能测试还没有相关文献报道，本研究性能实验对以后治疗良性气道狭窄的冷冻球囊的设计与优化具有一定的帮助。

1 冷冻球囊导管结构

冷冻球囊导管的主要结构有进气管、J-T 槽、球囊及其导管、导丝管、回气管。冷冻球囊进气管剖面结构如图 1 所示。冷冻球囊的制冷气源为一氧化二氮（N₂O）。冷冻球囊起到同时冷冻消融和扩张的作用，制冷气体从进气管进入螺旋管状的 J-T 槽内，在螺旋管段上等距分布着 3 组小孔，孔与孔之间的夹角为

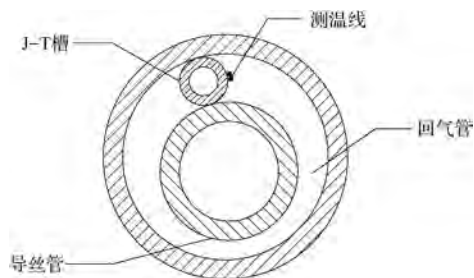


图 1 冷冻球囊进气管剖面

Fig. 1 Cutaway view of cryoballoon inlet duct

90°，每组 4 个孔。螺旋管前端利用锡焊的方法防止气体逸出，确保气体能够沿着 J-T 槽上的小孔进入冷冻球囊内部，经过 J-T 槽上的小孔节流，使冷冻球囊内部及表面温度降低。节流完成后的气体通过回气管排出冷冻球囊，可由集气袋回收并集中处理，防止对环境造成污染。

2 性能实验

为了研究用于治疗良性气道狭窄的冷冻球囊的降温特性，本研究设计了如图 2 所示的治疗系统及数据收集装置，其中包括 N₂O 气瓶、阀门控制系统、冷冻球囊导管和数据采集系统。N₂O 气瓶充气质量为 4kg，气瓶容量为 7L，N₂O 的纯度大于 99.5%，气瓶全新未使用。冷冻球囊导管直接节流模式为：气瓶通过减压阀与冷冻球囊导管直接连接，N₂O 通过冷冻球囊内部的 J-T 槽直接节流，使冷冻球囊内部及其周围温度降低。冷冻球囊导管预冷制冷模式为：在 N₂O 减压后经过预冷系统使液态 N₂O 的温度降低至 -30℃，再经过 J-T 槽进行节流降温。降压后的 N₂O 进入冷冻球囊内部的螺旋状 J-T 槽流动，高压下的 N₂O 在每组的小孔处节流膨胀，向冷冻球囊壁面喷射。N₂O 的压力进一步降低，温度也降低，同时部分未气化的 N₂O 在冷冻球囊壁面气化，带走一部分热量。由冷冻球囊的内部结构可知，进气管与回气管毗邻，低温回气在排出冷冻球囊导管的过程中，会对高压室温状态下的 N₂O 进行降温，使 N₂O 能够在低于室温的状态下进行节流，从而得到更低的低压回气，因此冷冻球囊的中心温度会越来越低，直至平衡。

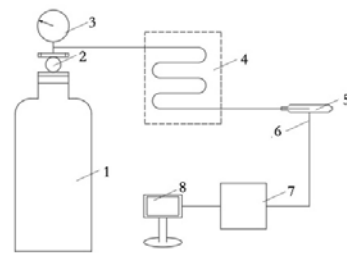


图 2 实验装置

Fig. 2 Schematic of experimental apparatus

1—N₂O 气瓶；2—减压阀；3—压力表；4—预冷装置；5—冷冻球囊；6—测温线；7—数据采集装置；8—计算机

为了研究冷冻球囊的降温特性，本研究主要测量气体的回气温度及冷冻球囊的表面温度。测温线采用 T 型热电偶，由于冷冻球囊材料为尼龙且壁厚，所以

利用锡箔胶带将测温线固定在如图3所示的冷冻球囊表面，测量冷冻球囊表面不同地方的温度。冷冻过程中的温度由安捷伦数据采集仪获取，所有温度数值的采样频率为1次/s，同时由计算机存储。

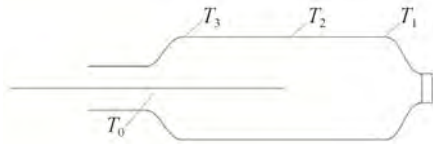


图3 测温线分布

Fig. 3 Schematic diagram of temperature measurement line distribution

T_0 —回气温度； T_1 —冷冻球囊表面前端温度；
 T_2 —冷冻球囊表面中间温度； T_3 —冷冻球囊表面后端温度

2.1 实验设计

为了研究在治疗过程中冷冻球囊表面的降温能力，实验中需要测量的主要参数为 N_2O 的初始压力、气体的回气温度 T_0 、冷冻球囊表面前端温度 T_1 、冷冻球囊表面中间温度 T_2 、冷冻球囊表面后端温度 T_3 。

不同进气压力的影响：将热电偶固定在冷冻球囊表面，并用隔热棉包裹住冷冻球囊，保证冷冻球囊处于空载的状态，分别监测进气压力为600Psi、650Psi、700Psi时的回气温度及冷冻球囊表面温度的变化。

热负荷及预冷的影响：由于具有良性气道狭窄的动物模型难以获取，因此采用热物性相近的猪肝组织模拟良性气道狭窄段上的肉芽组织。将整个实验所用的系统放置在25℃的恒温室内，冷冻球囊水平放置在37℃水浴加热的猪肝中，模拟在人体气道内的工作环境。调节减压阀使系统的工作压力分别恒定为600Psi、700Psi。分别使用直接节流和降低进气温度至-30℃两种方式进行制冷，得到直接节流与预冷条件下气体回气温度及表面温度随时间的变化。

球囊表面温度均一性：相比传统的冷冻方式，冷冻球囊接触病灶的面积更大，在一次冷冻循环后，冷冻球囊需要满足消融病灶厚度一致，避免在多次冷冻之后出现部分病灶消融不完全或冻穿的风险，因此在降温稳定后对冷冻球囊表面温度的均一性要求较高。在降温实验过程中，在冷冻球囊表面布置3个测温点($T_1 \sim T_3$)，比较系统稳定后冷冻球囊不同位置的温度差异。在一次冷冻消融后，移除冷冻球囊并切开猪肝，测量组织内的冰层厚度。

2.2 实验结果

以 N_2O 为气源，搭建冷冻球囊消融系统，在空载模型和37℃猪肝模型中进行冷冻球囊的降温性能测试，测试结果如表1所示。在空载模型中， N_2O 在冷冻球囊中直接节流。当进气压力分别为600Psi、650Psi、700Psi时，冷冻球囊表面中心温度可达到-66.1℃、-71.8℃、-81.5℃。在37℃猪肝模型中， N_2O 进气压力为700Psi时，冷冻球囊表面中间温度能稳定在-22.2℃。同样在37℃猪肝模型中，将直接节流改为预冷温度设置为-30℃的进气方式，当进气压力分别为600Psi、700Psi时，冷冻球囊表面中间温度分别维持在-75.0℃、-76.2℃。如图4~图6所示，在空载模型中，随着进气压力的升高，冷冻球囊表面中间温度能够降至更低。如图7所示，在37℃猪肝模型中，采用直接节流的制冷方式，进气压力即使为700Psi，冷冻球囊表面中间温度也远远无法达到治疗所需的温度。如图8~图9所示，采用先预冷再节流的制冷方式，当进气压力分别为600Psi、700Psi时，冷冻球囊表面温度相差不大，但是冷冻范围差异明显。

表1 不同条件下冷冻球囊表面的最低温度及形成的冰层厚度

Tab. 1 The lowest temperature on cryoballoon surface under different conditions and the thickness of the ice sheet formed

制冷环境	制冷方式	进气压力/Psi	表面最低温度/℃	冰层厚度/mm
空载	直接节流	600	-66.1	/
		650	-71.8	/
		700	-81.5	/
37℃猪肝	直接节流	700	-22.2	1.6
	预冷到-30℃ 后节流	600	-75.0	2.5
		700	-76.2	4

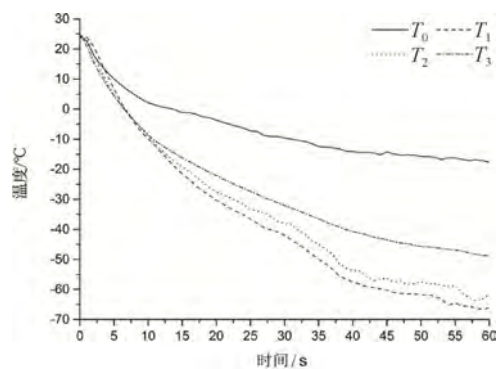


图4 600Psi空载时冷冻球囊表面温度分布

Fig. 4 Cryoballoon surface temperature rate at 600Psi without heat load

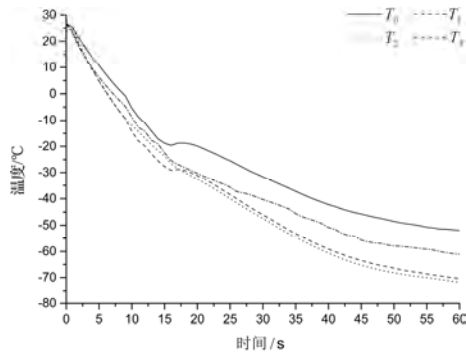


图 5 650Psi 空载时冷冻球囊表面温度分布

Fig. 5 Cryoballoon surface temperature rate at 650Psi without heat load

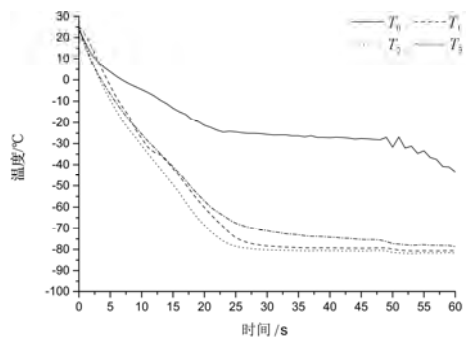


图 6 700Psi 空载时冷冻球囊温度分布

Fig. 6 Cryoballoon surface temperature rate at 700Psi without heat load

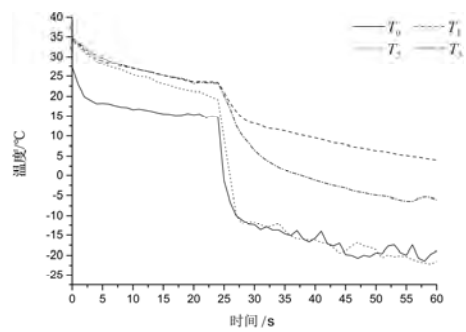


图 7 700Psi 下猪肝中冷冻球囊温度分布

Fig. 7 Cryoballoon surface temperature rate at 700Psi in por

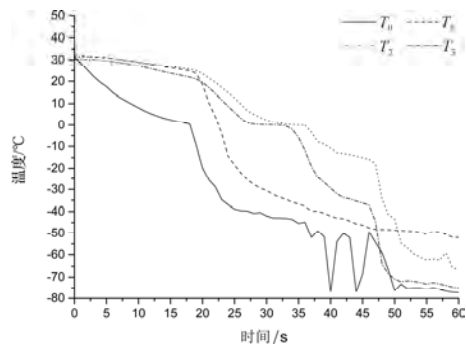


图 8 预冷后 600Psi 下猪肝中冷冻球囊温度分布

Fig. 8 Cryoballoon surface temperature rate at 600Psi in pork liver with precooling

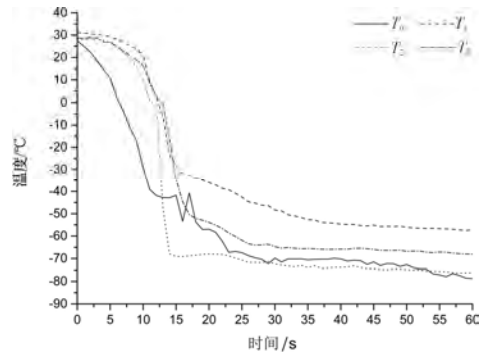


图 9 预冷后 700Psi 下猪肝中冷冻球囊温度分布

Fig. 9 Cryoballoon surface temperature rate at 700Psi in pork liver with precooling

3 结果分析与讨论

目前，关于冷冻球囊的报道主要集中在治疗心脏除颤^[12]和巴雷特食管^[13]等自然腔道处的疾病。关于治疗良性气道狭窄的球囊，市场上仅有利用生理盐水进行扩张的常温球囊。由于国内还没有用于治疗良性气道狭窄的冷冻球囊，因此本文关于冷冻球囊的性能测试实验对设计用于治疗良性气道狭窄的冷冻球囊有一定的参考价值。

在冷冻消融的治疗过程中，冷冻球囊表面温度及冷冻球囊表面温度下降的速率是两个主要评价指标。冷冻球囊表面温度越低，达到工作温度的时间越短，细胞内越容易形成冰晶，导致肉芽细胞死亡且冷冻球囊消融的范围更大。由图 4~图 6 可知，在空载模型中，逐渐提高 N₂O 的进气压力，冷冻球囊表面能够达到更低的温度。当进气压力分别为 600Psi、650Psi 时，冷冻球囊表面温度一直处于降低的趋势，直到冷冻结束。当进气压力为 700Psi 时，冷冻 25s 后，冷冻球囊表面温度在 -80℃ 左右趋于稳定，降温速率明显高于前者。这表明在 700Ps 的进气压力下，冷冻球囊的降温速率及维持低温所需的时间明显优于 600Psi、650Psi。在不同的进气压力下，能观察到冷冻球囊表面中间位置的温度要比前后两端的温度更低，原因有二：①液态的 N₂O 经过 J-T 槽上 3 组不同位置的孔喷射时，喷射到冷冻球囊内表面的区域在冷冻球囊内表面中部重叠；②在 0.52mm 外径的螺旋 J-T 槽上进行打孔，孔的定位是加工的技术难点，存在孔位打偏的可能性，导致在冷冻球囊表面的中间位置制冷量高于冷冻球囊前后两端。

在 37℃ 猪肝模型中，采用直接节流的制冷方式，即使在高压 700Psi 的进气压力下，冷冻球囊表面温度

也仅能降低至 -21°C ，在猪肝内的冰层厚度仅有1.6mm，这远远不能达到临床上的治疗标准。在加入预冷系统后，冷冻消融的能力明显增强。当进气压力分别为600Psi、700Psi时，冷冻球囊表面温度达到稳定所需的时间分别为50s、15s，在猪肝内形成的冰层厚度分别为2.5mm、4mm，且猪肝内的冰层厚度均匀。在本次离体动物实验中，为了达到更好的消融效果，可在节流前对 N_2O 进行预冷处理，预冷后的气源节流到背压时能够产生更大的焓降，因此冷冻球囊表面温度能够降到更低。同时在冷冻球囊表面降温曲线中，可明显观察到在冷冻30s后，冷冻球囊表面会出现温度反复回升降低的现象，这可能是因为J-T槽导管内存在冰堵的情况。

4 总结

在上述实验中，比较了不同负载及不同工作条件下冷冻球囊表面温度的降温特性。本文中用于实验的冷冻球囊表面温度分布表现了较好的均一性，同时发现工作压力的升高对冷冻球囊的降温性能有显著的影响，但是在离体的动物模型中，在冷冻球囊外增加热源后直接节流的的治疗方式远不能达到理想的治疗效果。因此，为了达到理想的治疗效果，可以通过先预冷再节流的方式，达到一个更好的降温速率，同时可以通过调节冷冻球囊的工作压力来控制冷冻球囊的冷冻范围。

参考文献

- [1] 金发光. 良性中心气道狭窄诊治规范的理解与认识[J]. *山东大学学报: 医学版*, 2017, 55(4): 7.
JIN Faguang. Expatiation of the diagnosis and treatment of benign central airway stenosis[J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2017, 55(4):7.
- [2] 余丽丽, 贾晋伟, 肖洋, 等. 良性气道狭窄病因分析[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(8): 5.
YU Lili, JIA Jinwei, XIAO Yang, et al. Etiological analysis of benign airway stenosis[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2019, 24(8):5.
- [3] A A U, B M S, B A F I, et al. Surgical treatment of postintubation tracheal stenosis: a retrospective 22-patient series from a single center[J]. *Asian Journal of Surgery*, 2018, 41(4):356-362.
- [4] 秦林, 丁卫民, 张建英, 等. 冷冻联合球囊扩张术治疗瘢痕狭窄型支气管结核气道闭塞的有效性及其安全性[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(11): 6.
QIN Lin, DING Weimin, ZHANG Jianying, et al. Efficacy and safety of cryotherapy combined with balloon dilatation through electronic bronchoscope in the management of airway occlusion caused by scar stenosis type of tracheobronchial tuberculosis[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2018, 41(11): 6.
- [5] CHO YC, KIM JH, PARK JH, et al. Tuberculous tracheobronchial strictures treated with balloon dilation: a single-center experience in 113 patients during a 17-year period[J]. *Radiology*, 2015, 277(1): 286-93.
- [6] FORTIN M, LACASSE Y, ELHARRAR X, et al. Safety and efficacy of a fully covered self-expandable metallic stent in benign airway stenosis[J]. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 2017, 93(6): 430-435.
- [7] 杨中传, 木森, 熊志举, 等. 二氧化碳冷冻法在气管插管后早期气道狭窄的疗效观察[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(4): 4.
YANG Zhongchuan, MU Sen, XIONG ZhiJu, et al. Efficacy of CO_2 cryotherapy in the early post-intubation tracheal stenosis[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2017, 22(4): 4.
- [8] 江玲, 徐健, 韩雪, 等. 支气管镜下激光、球囊扩张联合冷冻治疗良性中心气道狭窄的疗效分析[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(3): 5.
JIANG Ling, XU Jian, HAN Xue, et al. Curative effect of laser, balloon dilatation and cryotherapy under bronchoscopy in treatment of central airway stenosis[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2020, 25(3): 5.
- [9] 孙扬, 王瑜玲, 郭云, 等. 纤维支气管镜下冷冻联合高压球囊扩张治疗瘢痕狭窄型气管支气管结核的效果观察[J]. *临床误诊误治*, 2017, 30(4): 75-79.
SUN Yang, WANG Yuling, GUO Yun, et al. Observation on the therapeutic effect of bronchoscopic freezing combined with balloon dilating in the tracheobronchial tuberculosis with cicatricial stenosis(in Chinese)[J]. *Clinical Misdiagnosis & Mistherapy*, 2017, 30(4): 75-79.
- [10] 罗光辉, 刘漪, 吕玉兰. 联用球囊扩张术、冷冻疗法与雾化吸入疗法治疗良性中央型气道狭窄的效果观察[J]. *当代医药论丛*, 2019, 17(6): 3.
LUO Guanghui, LIU Yi, LYU Yulan. The effect of combined balloon dilation, cryotherapy and atomization inhalation therapy for the treatment of central airway stenosis[J]. *Contemporary Medical Symposium*, 2019, 17(6): 3.
- [11] STEEHLER MK, HESHAM HN, WYCHERLY BJ, et al. Induction of tracheal stenosis in a rabbit model—endoscopic versus open technique[J]. *The Laryngoscope*, 2011, 121(3): 509-514.
- [12] XIA Y, LIU B, YE P, et al. Thermal field and tissue damage analysis of cryoballoon ablation for atrial fibrillation[J]. *Applied Thermal Engineering*, 2018, 142: 524-529.
- [13] ALSHELLEH M, RAPHAEL KL, INAMDAR S, et al. Cryoballoon and cryospray ablation therapies are equivalent for eradication of barrett's esophagus[J]. *Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy*, 2021, 23(1): 110-112.