

• 实验研究 Experimental research •

犬胸主动脉内分体式覆膜支架置入的实验研究

夏金国, 施海彬, 杨正强, 李 潮, 刘 圣, 祖庆泉, 李麟荪

【摘要】 目的 评价分体式覆膜支架置于犬胸主动脉内的技术可行性及支架的生物相容性。方法 成年杂种犬 12 只, 随机分为 3 组, 每组 4 只。切开右侧股动脉, 经犬右侧股动脉将分体式覆膜支架置于犬胸主动脉内, 且使外层移植物的近端至少接近左锁骨下动脉开口的远端, 观察支架释放的技术可行性。按照实验分组分别于术后 4、8 和 12 周血管造影复查分体式覆膜支架在犬胸主动脉内情况, 后处死实验犬获取标本, 大体观察及 HE 染色显微镜下观察支架与血管壁贴合情况、支架内面内膜化情况、血管壁病理变化等。结果 10 只犬成功置入分体式覆膜支架于胸主动脉内, 释放顺利精确, 无移位变形; 1 只犬因内支架输送系统进入时右侧股动脉撕裂出血而死亡, 1 只犬因外层支架移植物向前移位致升主动脉破裂立即死亡。术后 4、8 和 12 周血管造影复查示支架位置及开放良好, 支架无移位、变形、断裂、也未发生再狭窄。两端支架裸露部分 4 周时完全内膜化, 支架移植物的内面 4 周起出现内膜化, 随着时间的推移, 内膜化逐渐明显, 12 周时内膜基本覆盖支架移植物。结论 分体式覆膜支架置于犬胸主动脉内, 技术上可行, 置入支架具有良好的生物相容性。

【关键词】 胸主动脉; 支架-移植物; 犬; 生物相容性

中图分类号: R543.1 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2011)-05-0398-05

The implantation of separating aortic stent-graft into the canine thoracic aorta: an experimental study

XIA Jin-guo, SHI Hai-bin, YANG Zheng-qiang, LI Chao, LIU Sheng, ZU Qing-quan, LI Lin-sun.
Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: SHI Hai-bin, E-mail: shihb@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To assess the technical feasibility of implanting separating stent-graft into the canine thoracic aorta and to study its biocompatibility. Methods Twelve adult dogs were randomly and equally divided into three groups. The right femoral artery was cut open, through which the separating stent-graft was inserted and deployed in the canine thoracic aorta, with the proximal end of the graft being quite close to the origin of the left subclavian artery. The technical feasibility of the deployment process was assessed. Angiography was performed at 4, 8 and 12 weeks after stent-graft placement to evaluate the position and patency of the stent-graft. Then the dogs were sacrificed and the specimens were collected for pathologic study. Both gross and microscopic examinations were made to evaluate the fixation of the stent-graft with the vessel wall, the endothelialization of stent-graft surface and the pathologic changes of the vascular wall. Results A total of ten separating stent-grafts were successfully deployed in the canine thoracic aorta, no migration or deformation occurred. One dog died of massive bleeding due to the rupture of the right femoral artery which occurred when the delivery system containing the inner bare stent was inserted through the right femoral artery. Death occurred in another dog as a result of the ascending aorta rupture caused by the migration of outer-layer stent-graft. Angiography was conducted at 4, 8 and 12 weeks after stent-graft

placement. No migration, deformation, rupture or stenosis of the implanted stent-grafts were observed. The formation of intima on the inner surface of the bare stent appeared at 4 weeks, which became more and more obvious with the time passing, and at 12 weeks complete endothelialization of stent-graft

基金项目: 江苏省科技厅社会发展计划资助项目 (BS2006079)

作者单位: 210029 南京医科大学第一附属医院介入放射科

通信作者: 施海彬 E-mail: shihb@vip.sina.com

surface was observed. **Conclusion** Technically, it is feasible to deploy the separating aortic stent-graft into the canine thoracic aorta. Moreover, the separating aortic stent-graft carries excellent biocompatibility with the surrounding structures. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 398-402)

【Key words】 thoracic aorta; stent-graft; canine; biocompatibility

目前国内外广泛使用的主动脉支架由直管型记忆合金支架与支架移植物共同组成,支架输送系统的外径为 22 ~ 24 F。2001 年韩国学者 Kang 等^[1]报道了用分体式覆膜支架治疗主动脉夹层的研究,该支架输送系统直径减为 12 F,可通过直接穿刺股动脉引入支架输送系统,具有手术创伤更小、术中不需降压、并发症发生率低和手术时间短等优点,为介入治疗主动脉夹层提供了新的思路。分体式主动脉覆膜支架国内尚未上市,我科与北京裕恒佳科技有限公司合作制作分体式主动脉覆膜支架动物实验,且将外层移植物的近端至少置于犬左锁骨下动脉开口远端,以验证分体式覆膜支架及其输送系统的技术可行性、安全性和有效性,从而为分体式主动脉覆膜支架的改进、产业化及临床应用提供初步的实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 成年杂种犬 12 只,雄性 5 只,雌性 7 只,体重(18.1 ± 1.3) kg,随机分为 3 组,每组 4 只。第 1 组,分体式主动脉覆膜支架置入术后犬饲

养 4 周,处死,取胸主动脉支架段标本;第 2 组,术后饲养 8 周,处死,取胸主动脉支架段标本;第 3 组,术后饲养 12 周,处死,取胸主动脉支架段标本。

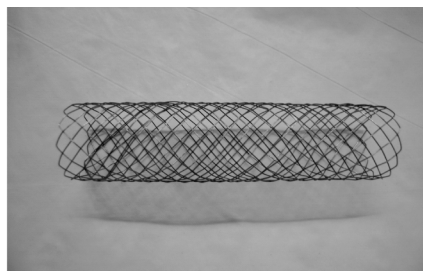
1.1.2 分体式主动脉覆膜支架制作 分体式主动脉覆膜支架由北京裕恒佳科技有限公司协助设计与制备,外层支架移植物由两端裸支架和中间移植物组成,两端裸支架由直径 0.25 mm 的镍钛合金丝以“Z”形编织而成,中间移植物由厚度为 0.06 mm 的涤纶制成,再用 5-0 的带线缝合针将两端镍钛合金丝裸支架与中间移植物固定。内层裸支架由直径 0.25 mm 的镍钛合金丝以网格状编织而成,将外层支架移植物及内层裸支架压缩分别装于 14 F 支架输送器中,经呼吸纸压膜封装后,环氧乙烷消毒备用。用于实验的分体式主动脉覆膜支架(图 1)的外层支架移植物,两端裸支架直径有 14、16 和 18 mm 3 种规格,长度为 10 mm,外层移植物、内层裸支架直径与外层两端裸支架直径与外层两端裸支架直径相一致,外层移植物长度为 70 mm,内层裸支架长度为 90 mm。

1.2 方法

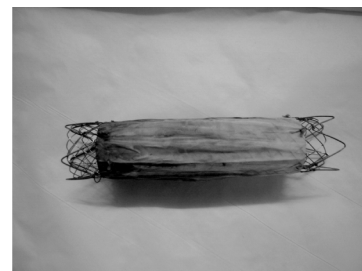
1.2.1 动物麻醉 给予 3%戊巴比妥钠注射液按



1a 外层支架移植物



1b 内层裸支架



1c 套合后的分体式覆膜支架

图 1 分体式主动脉覆膜支架实物图

1 mg/kg 肌内注射,根据角膜反射消失及呼吸节律为 12 ~ 16 次/min 控制麻醉深度。

1.2.2 血管造影 改良 Seldinger 技术穿刺左侧股动脉,置入 5 F 导管鞘(Terumo Inc, Japan),经鞘插入 5 F 猪尾巴造影导管(Cook Inc, USA)于腹主动脉内,约置于第 3 腰椎水平,造影测量右侧股动脉及右侧髂外动脉血管直径,将 5 F 猪尾导管引入升主动脉内,造影测量左锁骨下动脉开口远端处主动脉直径,了解犬主动脉弓弯曲情况、左锁骨下动脉开

口的位置(图 2a),并在监视器屏幕上标记左锁骨下动脉开口远端的位置。

1.2.3 分体式覆膜支架置入 外科分离暴露右侧股动脉,且于其血管前壁上缝一直径约 8 mm 的荷包,以 Seldinger 技术穿刺右侧股动脉荷包范围内的血管前壁,经穿刺针引入 Amplatz 超硬导丝(Cook Inc, USA)至升主动脉内,退出穿刺针。根据左锁骨下动脉开口远端主动脉的直径,选择为此直径 120% ~ 140%直径的分体式主动脉覆膜支架。经

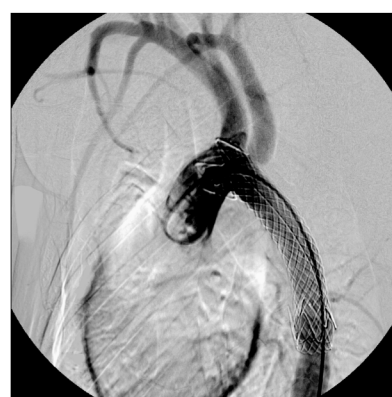
Amplatz 超硬导丝引入外支架释放系统,在 X 线监视下,将移植物近端至少对齐左锁骨下动脉开口远端,待外支架完全释放后,造影了解两端裸支架的位置和开放情况、移植物展开情况、左锁骨下动脉血流情况等。再经 Amplatz 超硬导丝引入内支架输送系统,在 X 线监视下,将内支架近端对齐外层近段裸支架的近端,待内支架完全释放后,造影了解内、外支架的位置和开放情况、有无内漏发生、有无外支架移位变形、有无支架断裂、左锁骨下动脉血流情况等(图 2b)。



2a 支架置入前造影



2b 支架置入后即刻造影显示移植物近端紧靠左锁骨下动脉开口近端



2c 支架置入后 12 周造影复查示支架位置及开放良好

图 2 分体式覆膜支架置入前后造影

2 结果

2.1 分体式主动脉覆膜支架置入术手术结果

实验犬 12 只,10 只犬于胸主动脉内成功置入分体式覆膜支架且存活,手术成功率为 83.3%,术后生存质量好。1 只实验犬因体重轻、体积小,右侧股动脉直径约 3.7 mm,将内层裸支架输送系统经右侧股动脉置入时损伤右侧股动脉致血管撕裂出血不止,因无法缝合及结扎而休克死亡。另 1 只实验犬将移植物的近端置于犬头臂动脉开口的远端,在内层裸支架输送系统通过外层支架移植物时,输送系统的橄榄头始终嵌在外层近端裸支架与移植物的连接部无法通过,在外力的作用下外层支架移植物向前移位明显,导致犬升主动脉破裂立即死亡。

10 只实验成功犬,其中 8 只犬将外层移植物近端置于左锁骨下动脉开口以远,2 只犬将外层移植物近端置于左锁骨下动脉开口的近端,释放过程中无支架移位变形,内层裸支架输送系统在经过外层支架移植物时顺利,在置入内层裸支架时未发生外层支架移植物移位变形,支架释放后造影显示支架位置及开放良好,无扭曲、断裂、移位等情况,支架段

1.2.4 血管造影复查、获取标本及 HE 染色后病理分析 按照实验分组,分别于术后 4、8 和 12 周行主动脉弓造影复查(图 2c),观察分体式主动脉覆膜支架开放情况、有无移位变形、支架断裂、再狭窄、内漏发生以及左锁骨下动脉血流情况等。造影后处死实验犬,剖胸获取支架段胸主动脉标本,大体观察支架内有无血栓、支架移植物与血管壁贴合情况、支架移植物表面内膜化情况。所取标本立即浸入 4% 甲醛溶液固定,常规石蜡包埋后 HE 染色显微镜下观察。

胸主动脉血流通畅,即刻造影显示少量内漏(3/10)。手术中支架输送系统均能顺利通过髂股动脉。

10 只存活的实验犬按照实验开始的随机分组原则,4 周组为 3 只,8 周组为 3 只,12 周组为 4 只,在实验各时间点血管造影复查显示支架位置及开放良好,无移位、变形、再狭窄,也无支架断裂等情况。主动脉弓及胸主动脉血流通畅,各分支血流通畅,支架内未见充盈缺损影。支架贴壁情况良好,原有内漏消失,其余未见近远端发生内漏。

2.2 犬胸主动脉内置入分体式主动脉覆膜支架的生物相容性

2.2.1 大体标本观察结果 10 只实验犬支架与胸主动脉血管壁贴合良好。术后 4 周处死的犬两端裸支架表面见有新生内膜,术后 8 周处死的犬两端裸支架表面见明显新生内膜,移植物内表面见部分新生内膜形成,术后 12 周处死的犬两端裸支架表面见明显新生内膜,移植物内表面见大量新生内膜形成(图 3a)。

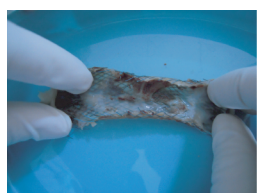
2.2.2 组织学观察结果 术后 4 周犬胸主动脉裸支架区血管壁 HE 染色可见内膜下少量纤维结缔组织增生,中膜平滑肌细胞及弹性纤维增多,外膜正

常。移植物外血管壁 HE 染色可见内膜下纤维结缔组织增生,血管扩张充血,中膜弹性纤维及平滑肌细胞增生,局部急性炎性细胞浸润,外膜血管扩张充血,伴淋巴细胞、浆细胞灶性浸润。

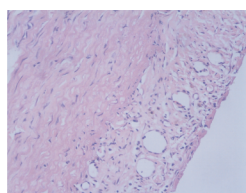
术后 8 周犬胸主动脉裸支架内表面内膜 HE 染色可见内膜厚 0.2 ~ 0.8 mm, 内膜胶原纤维及小血管增生,局灶性含铁血黄素沉积,少量慢性炎性细胞浸润。裸支架区血管壁 HE 染色可见内膜很薄,中膜无明显改变,外膜见小血管增生,伴少量炎性细胞浸润。移植物外血管壁 HE 染色可见内膜厚 0.3 ~ 1.2 mm, 内膜层胶原纤维增生及血管陷入,血管壁

冲断肌层平滑肌,外膜见小血管增生伴少量慢性炎性细胞浸润。

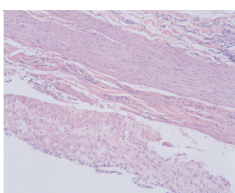
术后 12 周犬胸主动脉裸支架内表面内膜 HE 染色可见新生内膜较多成纤维细胞出现及胶原纤维增生,细胞排列方向性比正常血管壁差,细胞间隙充满纤维成分,组织结构呈致密结缔组织表现。移植物表面内膜 HE 染色所见与上述表现相似。裸支架区血管壁和移植物外血管壁 HE 染色可见内膜下肉芽组织增生,中膜平滑肌变薄,外膜基本正常(图 3)。



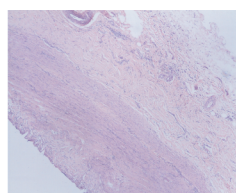
3a 大体观察示两端裸支架内膜化明显,移植物内表面被内膜覆盖



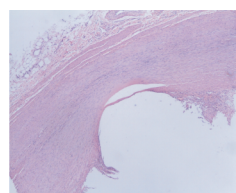
3b 裸支架内表面内膜 HE 染色(×200)示新生内膜较多成纤维细胞出现及胶原纤维增生,细胞排列方向性比正常血管壁差,细胞间隙充满纤维成分,组织结构呈致密结缔组织表现



3c 移植物内表面内膜 HE 染色(×100)与上相似



3d 裸支架区血管壁 HE 染色(×40)示内膜下肉芽组织增生,中膜平滑肌变薄,外膜基本正常



3e 移植物区血管壁 HE 染色(×40)示内膜下肉芽组织增生,中膜平滑肌变薄,外膜基本正常

图 3 支架置入后 12 周大体观察及 HE 染色镜下观察

3 讨论

分体式主动脉覆膜支架设计的原理是将支架和移植物分装在 2 个输送系统内,这样可以减小输送系统的直径,并且移植物内有 Amplatz 超硬导丝的存在,理论上只要内支架输送系统通过移植物,完全可以达到一体式支架移植物的治疗目的^[1-2]。

3.1 分体式覆膜支架置入的技术问题

分体式主动脉覆膜支架的优点是支架输送系统的直径较一体式主动脉覆膜支架的输送系统的直径明显缩小,用于本实验的输送系统的直径为 14 F,较其他用于犬一体式主动脉支架实验的输送系统的直径小^[3];在支架释放过程中无需降压处理,并且在支架释放过程中无明显移位变形。

实验中我们尽量将外层支架移植物近端接近左锁骨下动脉开口的近端,以观察分体式覆膜支架的柔韧性,经向及径向支撑力。但我们发现在将外层支架移植物越释放靠前,内层裸支架输送系统通过的难度越大,这主要跟犬的主动脉弓解剖因素有关,因为其角度较人小,长度较短。所以实验中我们大部分选择将支架移植物的近端紧贴左锁骨下动脉开口的远端,提高了实验的成功率。本实验 1 只

犬因为在内层裸支架输送系统无法顺利通过外层支架移植物,其橄榄头始终无法通过外层移植物近端与近端裸支架的连接部,导致外层支架移植物移位,最后犬升主动脉破裂死亡。

实验中 3 只犬分体式覆膜支架置入术后出现少量 I 型内漏,术后在各时间随访点内漏均消失。在正常胸主动脉内出现 I 型内漏,主要与选择的支架直径、分体式覆膜支架展开是否充分、特别是移植物的两端能否紧贴血管壁、两端裸支架及内层裸支架的径向支撑力等有关。我们认为选择左锁骨下动脉开口远端处胸主动脉直径的 120% ~ 140% 支架是适宜的,并且能提供足够的径向支撑力,可能主要与移植物能否展开充分,展开后是否有皱褶有关,这主要与制作工艺有关,并且在随访中消失,我们考虑主要是因为少量内漏,血流量小逐渐形成小血栓机化,且少量内漏不致影响支架移植物内表面的内膜化,在内膜化后内漏可消失^[4]。

当然,分体式主动脉覆膜支架存在一定的缺陷:在外层支架移植物释放后存在膜贴合在一起,无法通过外层支架输送系统的可能性,但在主动脉高速血流冲击下及在支架制作过程中保证膜展开

后完全呈圆筒形和无明显皱褶的情况下发生的概率相当小,而且 Amplatz 超硬导丝的存在,可降低发生此类情况的可能性。其次,分体式覆膜支架需 2 次进出股动脉,增加了股动脉损伤的概率,如果改善支架制作工艺,进一步缩小支架输送系统的直径,可以降低发生股动脉损伤的机会。

3.2 分体式主动脉覆膜支架的生物相容性

两侧裸支架区和移植物区术后 4 周的标本发现,受支架移植物的压迫,血管壁产生了一定程度的损伤,部分内膜连续性中断,少许附壁血栓形成。相对坚硬的金属支架在相对纤弱的犬胸主动脉内部,直径又大于胸主动脉内径,因而内膜受到破坏几乎是不可避免的。光镜下观察内膜损伤区也仅限于支架接触的局部,周围区域管壁结构和细胞成分改变不大,未出现广泛的血管壁损伤或退化表现,内、中膜弹力纤维和胶原纤维少许中断,肌纤维受挤压萎缩变细。两侧裸支架表面见新生内膜形成,移植物内表面内膜增生不明显。术后 8 周的标本发现两侧裸支架表面明显新生内膜形成,移植物内表面有新生内膜,内膜下炎症反应明显减轻,但中膜弹力纤维和胶原纤维受挤压萎缩变细。术后 12 周的标本中发现新生内膜几乎全部覆盖支架移植血管腔,两端裸支架及移植物均被包埋,血管内壁嵌合紧密,难以分离,取出的金属支架网眼之间及表面可见肉芽组织生长,其内可见新生内膜、新生毛细血管和成纤维细胞等,支架腔内通畅,无明显狭窄和血栓形成,这一结果与多数相关报告吻合^[5-9]。所以支架置入后,内膜化与移植物的固定有关,适度的肉芽肿反应紧密包绕移植物,对移植物的固定更具有实际意义^[6]。

3.3 本实验的不足及展望

分体式主动脉覆膜支架设计的目的是用于临床 Stanford B 型主动脉夹层的介入治疗,要研究支架的特性,最好建立犬 Stanford B 型主动脉夹层模型,因为主动脉夹层的覆膜支架置入术后内膜修复与正常胸主动脉是有区别的^[10],但本实验未能建立动物模型,给实验研究带来一定的局限性;其次,本实验研究的样本量较小,并且缺少一体式主动脉覆膜支架动物实验的对照研究;最后,实验动物的观

察时间不够长,如果观察时间更长的话,应该能获得更详细的病理学结果。

综上所述,分体式主动脉覆膜支架置于犬胸主动脉内,技术上是可行的,且具有良好的生物相容性,相信在不断改进制作工艺的基础上有望应用于临床,为主动脉夹层的介入治疗提供新的选择。

[参考文献]

- [1] Kang SG, Lee DY, Maeda M, et al. Aortic dissection: percutaneous management with a separating stent-graft—preliminary results [J]. Radiology, 2001, 220: 533 - 539.
- [2] 李麟荪, 施海彬, 张石江, 等. 分体式覆膜支架治疗主动脉病变的初步报告[J]. 中华放射学杂志, 2005, 39: 917 - 920.
- [3] Formichi M, Marois Y, Roby P, et al. Endovascular repair of thoracic aortic aneurysm in dogs: evaluation of a nitinol-polyester self-expanding stent-graft[J]. J Endovasc Ther, 2000, 7: 47 - 67.
- [4] Kajimoto M, Shimono T, Hirano K et al. Basic fibroblast growth factor slow release stent graft for endovascular aortic aneurysm repair: A canine model experiment[J]. J Vasc Surg, 2008, 48: 1306 - 1314.
- [5] Guidoin R, Douville Y, Basle MF, et al. Biocompatibility studies of the Anaconda stent-graft and observations of nitinol corrosion resistance[J]. J Endovasc Ther, 2004, 11: 385 - 403.
- [6] Marty B, Leu AJ, Mucciolo A, et al. Biologic fixation of polyester-versus polyurethane-covered stents in a porcine model [J]. J Vasc Interv Radiol, 2002, 13: 601 - 607.
- [7] Lambert A, Williams D, Budd J, et al. Experimental assessment of proximal stent-graft (Inter Vascular) fixation in human infrarenal aorta[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1999, 17: 60 - 65.
- [8] Shin CK, Rodino W, Kirwin JD, et al. Histology and electron microscopy of explanted bifurcated endovascular aortic grafts: evidence of early incorporation and healing[J]. J Endovasc Surg, 1999, 6: 246 - 250.
- [9] 李海伟, 徐克, 杨柯, 等. 可降解 AZ31 镁合金支架在兔腹主动脉的降解性能研究[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 315 - 317.
- [10] Weon YC, Kang SG, Chung JW, et al. Technical feasibility and biocompatibility of a newly designed separating stent-graft in the normal canine aorta[J]. AJR, 2006, 186: 1148 - 1154.

(收稿日期:2010-11-25)