# ·实验研究 Experimental research·

# 犬颈总动脉实验性虹吸段血管模型的建立

崔雪娥 , 李明华 , 王永利 , 程英升 , 李文彬

【摘要】目的 探讨截取一侧颈总动脉节段与另一侧颈总动脉端端吻合建立颅底段颈内动脉(虹吸段)血管模型的可行性。方法 对8只成年家犬应用显微外科技术 将玻璃管制成'S'形,一侧颈总动脉(CCA)作为母体动脉,截取另一侧颈总动脉节段穿过玻璃管模型与对侧 CCA端端吻合。2周后作血管造影(CTA/DSA)证实模型内血流通畅。结果 8只犬均成功地建成颅底段颈内动脉(虹吸段)血管模型。结论 应用犬一侧颈总动脉节段与另一侧颈总动脉端端吻合建立颅底段颈内动脉(虹吸段)血管模型切实可行。

【关键词】 犬 :血管模型 :颈总动脉

Establishing experimental model of human internal carotid artery siphon segment in canine common carotid artery CUI Xue-e, LI Ming-hua, WANG Yong-li, CHENG Ying-sheng, LI Wen-bin. Department of Radiology, Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

(Abstract) Objective To study the feasibility of establishing experimental model of human internal carotid artery siphon segment in canine common carotid artery (CCA) by end-to-end anastomoses of one side common carotid artery segment with the other side common carotid artery. Methods Surgical techniques were used to make siphon model in 8 canines. One side CCA was taken as the parent artery and anastomosing with the cut off contra-leteral CCA segment which has passed through within the S-shaped glass tube. Two weeks after the creation of models angiography showed the model siphons were patent. Results Experimental models of human internal carotid artery siphon segment were successfully made in all 8 dogs. Conclusions It is practically feasible to establish experimental canine commoncarotid artery models of siphon segment simulating human internal carotid artery. (J Intervent Radiel, 2005, 14 523-525)

[Key words] Canine blood vessel model; Common carotid artery; Internal carotid artery; Siphon segment

在探讨颅内覆膜支架的可行性实验研究时,必须建立与人颅内血管走行相似的血管模型。我们采用一侧颈总动脉节段与另一侧颈总动脉端端吻合建立颅底段颈内动脉(虹吸段)血管模型,经实验证明此模型具有可靠、确切可行的特点,可适用于多种相关实验的研究。

#### 材料与方法

### 一、材料

成年家犬 8 只 购自上海市动物实验中心健康;体重 15~25 kg 雌雄不限。手术用材料包括常规手术器械及显微外科手术器械;术中所用药品包括硫喷妥钠、含青霉素钾、庆大霉素、地塞米松磷酸钠及

基金项目:上海市医学重点学科项目(05 111 023)

作者单位 200233 上海交通大学附属第六人民医院介入影像科通讯作者 **演数据**现在上海第二属科大学附属新华医院放射科

氨苄西林钠的 10% 葡萄糖注射液 ,5% 葡萄糖氯化钠溶液 ,乳酸钠林格注射液 ;颅底段颈内动脉( 虹吸段 )有机玻璃管模型( 长约 5 cm ) ;手术操作台、手术无影灯等。

### 二、模型建立方法

(一)术前准备 实验犬禁食 12 h,采用 5.0% (即 50 mg/ml)硫喷妥钠(上海新亚药业有限公司),按 25 mg/kg 体重经小隐静脉注射行全身麻醉,术区备皮后将实验犬取仰卧位固定于手术台上。术中静滴含青霉素、庆大霉素、地塞米松磷酸钠及氨苄西林钠的 10%葡萄糖注射液 500 ml 5%葡萄糖氯化钠注射液 500 ml,乳酸钠林格注射液 500 ml。颅底段颈内动脉(虹吸段)玻璃管模型(内径约为 4.5 mm,长约 5 cm 图 1 浸泡在乙醇溶液中 2 h。

#### (二)手术过程

1.常规消毒、铺巾后,沿颈部正中甲状软骨下方水平做一长约10cm左右矢状切口,钝性分离皮下

组织、胸锁乳突肌及胸骨舌骨肌等各颈前肌群、游离 一侧 CCA 在其远端及近端采用 8 号缝线分别结扎, 剪取一段长约 6 cm 的动脉囊 "用平针注射器抽取肝 素化生理盐水(肝素与生理盐水配制比例为 2 ml: 500 ml 将其冲洗干净,两端修整游离,置入肝素化 生理盐水中备用。

2.找到另一侧 CCA 游离后用 2 枚无损伤止血 夹夹闭其近端及远端,剥离血管外膜,从中间剪开, 用肝素化生理盐水将管腔冲洗干净,将动脉囊穿过 玻璃管 用 8-0 显微缝线采用锁边式连续外翻缝合 法将剪取的动脉囊与 CCA 端端吻合 ,完毕后松开止 血夹使血管模型完全充盈,仔细检查吻合口有无漏 血 必要时作加密缝合(图 2)。



图 1 玻璃管模型



图 2 动物实体模型

3. 逐层缝合肌肉和皮肤 模型建立结束。

模型建立2周后作血管造影 (三)术后随访 (CTA/DSA)。DSA 检查机型为 Philips V3000。CTA 检查机型为 Siemens 16 - slice CT。造影剂为优维显。

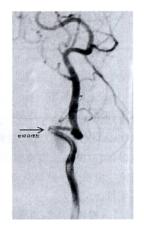
#### 结 果

8只犬均成功地复制出颅底段颈内动脉(虹吸 段 血管模型 模型内血流通畅 ,母体血管可触及明 显搏动,由于其设计难度较大,加之实验初期经验 不足,一只犬血管模型制作后2周DSA造影,模型 处颈总动脉栓塞 血流不通 ;一只犬血管模型制作后 即刻,造影显示血流通畅,后因血肿形成,吸收不全, 实验犬致死。6只犬随访6个月血流依然通畅。

实验过程中 因考虑到后续实验 即验证颅内带 膜支架封堵弯曲血管上的动脉瘤的可行性,设计机 械模型时 在弯曲的血管段开槽做成类圆形突起 模 拟动脉瘤形状,实际实验过程中,因技术设计难度 大 转而改成弯曲血管段上方再造动脉瘤实体模型, 图 2。模型建立后和 2 周后 CTA、DSA 随访 模型内 

定、可靠的用于后续实验,如颅内覆膜支架的置放, 其输送系统的柔韧性、支架本身的生物相容性等研 究。





A CTA 所示虹吸段模型

B DSA 造影图像 图 3 血管模型建立后 2 周 CTA/DSA 随访 模型内血流通畅

#### 讨 论

理想的动物模型应具备如下特点:动物存活率 高 存活时间长 血流通畅率高 操作简便 重复性 好 最接近人类颈内动脉虹吸段。本实验将一侧颈 总动脉( CCA )游离 剪取一段动脉囊穿过' S '形有机 玻璃管 吻合在对侧的颈总动脉上 建成颈内动脉虹 吸段的血管模型。目前在国内外具有创新性,应用 此种手术吻合方法建立的血管模型切实可行、成功 率高、并发症少,本实验充分证实了这一点:随之进 行的弯曲血管上的动脉瘤的建立及颅内带膜支架的 置入及堵塞动脉瘤口的实验也证实本组模型的使用 效果非常满意。

颅内动脉瘤的治疗除传统的动脉瘤颈夹闭或动 脉瘤包裹术外,可脱卸弹簧圈动脉瘤腔栓塞技术目 前用得最多1]。但是,动脉瘤腔填塞的治疗行为发 生在动脉瘤腔 不可避免地有发生术中动脉瘤与手 术相关破裂的可能性:并且在宽颈动脉瘤、巨大动脉 瘤、假性动脉瘤及梭形动脉瘤 其栓塞效果往往不能 令人满意或不能施行此操作。颅内支架的出现为颅 内动脉瘤的治疗提供了一个新的选择。1997年, Higashida 等<sup>2</sup>首次报道将支架运用到颅内动脉瘤的 治疗 采用球囊导管将冠状动脉支架放置于覆盖动 脉瘤颈的载瘤动脉内 通过支架网孔采用弹簧圈致 密填塞动脉瘤。支架作为隔离物防止动脉瘤腔内弹 簧圈突入载瘤动脉 确保载瘤动脉通畅。虽然支架 联合弹簧圈技术应用前景广阔,但也存在它的弊端: 铂金弹簧圈的昂贵价格 限制了部分患者的血管内 治疗:对于大的动脉瘤,弹簧圈所造成的占位效应, 会导致其并发症。因此,到目前为止,在颅内动脉瘤 的微创治疗中,最有潜力的应该是覆膜支架的应 用[34]。2004年,Burbelko等[5]首次报道了颅内覆膜 支架治疗椎-基底动脉连接处宽颈动脉瘤,获得成 功。由于颅内血管解剖结构及形态的特殊性:加之 支架材料的柔韧性不够,带膜支架很难越过走行弯 曲的颅底段颈内动脉,尤其是颈内动脉虹吸段。虽 然用于躯体大血管的带膜支架广泛应用于临床,但 远远满足不了进入颅内血管所必备的柔韧性要求。 本实验通过建立一种颅底段颈内动脉(虹吸段)模 型,进一步探讨颅内带膜支架的可行性。

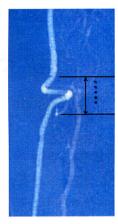
目前可以使用的动物有白鼠、兔、犬、猪、猴。这 些动物椎动脉系统较颈动脉系统发达,在制作动物 模型时不会因前循环暂时阻断而发生脑缺血性坏 死6]。本组实验选择犬的原因是犬动脉口径及血流 动力学特点接近于人类,允许实验者从容地进行显 微外科手术和血管内介入治疗 实验犬耐受能力强, 死亡率和术后并发症亦低于其他动物 78]。本实验 中未出现实验犬不耐受手术的现象。但其凝血因子 和纤溶活性与人的接近程度不如小型实验猪 8 9 ]。 实验中将有机玻璃管做成'S'形,首先完成机械模型 的制作 是因为将血管做成颅内血管的弯曲形状很 难固定,有机械模型的支撑,易于成形;选择有机玻 璃管 是因为其支撑力、生物相容性较好 实验中也 有采用聚四氟乙烯作为模型材料,但因其支撑力不 够 血管狭窄率高 终因实验结果不理想而放弃。

本组实验截取对侧颈总动脉节段是为延长实验 侧颈总动脉 从而建立起虹吸段的模型 截取颈总动 脉而不是颈外静脉是因为吻合后血管管径相当 更 符合人的生理解剖。人颈内动脉的形态及分段如图 4 本组血管模型重现了人类颈内动脉虹吸段 ,为颅 内多种相关实验提供了一种稳定、可靠的血管模型。 如我们所作的弯曲血管上方的动脉瘤及颅内带膜支 架可行性的进一步实验。

在本组血管模型的制作过程中 ,主要的并发症 有血栓形成导致血管栓塞,血管吻合导致吻合口狭 窄.血管内血栓形成可能与动脉钳夹造成的血管痉 挛和内膜损伤有关 或术后抗凝不良造成。



图 4A 人类颈内动脉的形态及分段, 图 4B 本组实验所作模型, 其中虹吸段如图箭头所示



DSA 造影图像

## [参考文献]

- [1] Cloft HJ, Joseph GJ, Tong FC, et al. Use of three-dimensional Guglielmi detachable coils in the treatment of wide-necked cerebral aneurysms. Am J Neuroradiol, 2000, 21:1312-1314.
- [2] Higashida RT, Smith W, Gress D, et al. Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery: case report and review of the literature. J Neurosurg, 1997 87 944-949.
- [3] 程英升 涨海霞,李明华,等.三种覆膜支架治疗犬颈动脉囊 状动脉瘤的实验研究. 介入放射学杂志, 2004, 13 546-550.
- [4] 张海霞,李明华.覆膜支架—颅内动脉瘤血管内治疗的新策 略. 介入放射学杂志, 2004,13 :83-85.
- [5] Burbelko MA, Dzyak LA, Zorin NA, et al. Stent-graft placement for wide-neck aneurysm of the vertebrobasilar junction. AJNR , 2004 , 25: 608-610.
- [6] Massond TF, Ji C, Guglielmi C, et al. Experimental saccular aneurysms: I. Neuroradiology, 1994, 26 537.
- [7] Macdonald RL, Mojtahedi S, Johns L, et al. Randomized comparison of Guglielmi detachable coils and cellulose acetate polymer for treatment of aneurysms in dogs. Stroke , 1998 29 478-486.
- [8] Spetzger U, Reul J, Weis J, et al. Microsurgically produced bifurcation aneuryms in rabbit model for endovascular coil embolization. J Neurosurg , 1996 &5 488-495.
- [9] Guglielmi C, Ji C, Massoud TF, et al. Experimental saccular aneurysms: []. A new model in swine. Neuroradiology, 1994,36: 547-550.

(收稿日期 2005-03-18)

## 犬颈总动脉实验性虹吸段血管模型的建立



作者: 崔雪娥, 李明华, 王永利, 程英升, 李文彬, CUI Xue-e, LI Ming-hua, WANG

Yong-li, CHENG Ying-sheng, LI Wen-bin

作者单位: 崔雪娥, CUI Xue-e(上海第二属科大学附属新华医院放射科), 李明华, 王永利, 程英升, 李文

彬, LI Ming-hua, WANG Yong-li, CHENG Ying-sheng, LI Wen-bin (200233, 上海交通大学附属

第六人民医院介入影像科)

刊名: 介入放射学杂志 ISTIC PKU

英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY

年, 卷(期): 2005, 14(5)

被引用次数: 4次

#### 参考文献(9条)

1. <u>Cloft HJ. Joseph GJ. Tong FC Use of three-dimensional Guglielmi detachable coils in the treatment of</u> wide-necked cerebral aneurysms 2000

2. <u>Higashida RT. Smith W. Gress D Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured</u> fusiform aneurysm of the basilar artery:case report and review of the literature 1997

- 3. 程英升. 张海霞. 李明华 三种覆膜支架治疗犬颈动脉囊状动脉瘤的实验研究[期刊论文]-介入放射学杂志 2004
- 4. 张海霞. 李明华 覆膜支架-颅内动脉瘤血管内治疗的新策略[期刊论文]-介入放射学杂志 2004
- 5. <u>Burbelko MA. Dzyak LA. Zorin NA Stent-graft placement for wide-neck aneurysm of the vertebrobasilar</u> junction 2004
- 6. Massond TF. Ji C. Guglielmi C Experimental saccular aneurysms: I 1994
- 7. <u>Macdonald RL. Mojtahedi S. Johns L Randomized comparison of Guglielmi detachable coils and cellulose</u> acetate polymer for treatment of aneurysms in dogs 1998
- 8. Spetzger U. Reul J. Weis J Microsurgically produced bifurcation aneuryms in rabbit model for endovascular coil embolization 1996
- 9. Guglielmi C. Ji C. Massoud TF Experimental saccular aneurysms: II. A new model in swine 1994

#### 相似文献(10条)

1. 学位论文 高不郎 自膨式和球膨式颅内专用覆膜支架内皮化和过度内皮化的实验研究 2007

颅内动脉瘤和动静脉接的血管内治疗颅内动脉瘤和动静脉接(颈内动脉海绵窦瘘, CCF)是颅内常见的血管性病变, 而颅内动脉瘤更是一类危害人民身体健康的严重疾病, 发病率高、死亡率高, 治疗难度大. 颅内动脉瘤的血管内治疗多采用瘤腔弹簧圈栓塞技术, 但血管内栓塞技术无法完全避免动脉瘤术中破裂、血栓形成、弹簧圈移位等并发症可能引起的严重后果. CCF的血管内治疗通常采用球囊瘘口栓塞术, 部分CCF由于瘘口过小或需要多个球囊进行栓塞而难以治愈, 并且在治疗过程中也难以避免球囊早脱、颅神经麻痹、球囊破裂病变复发等并发症. 这就为动脉瘤和动静脉接等颅内血管性病变的介入治疗带来了巨大挑战, 需要寻求新的治疗方法.

一、犬颈动脉动脉瘤模型的建立

目的:使用外科手术、采用斜切口方法在犬两侧颈动脉(CCA)各建立一个动脉瘤模型,用于测试血管内治疗材料的封堵效应和内皮化.

方法: 在犬颈部正中甲状软骨下方水平做一矢状切口,找到一侧颈外静脉(EJV),截取两段,一端结扎成盲端,另一端斜行剪切、使其断端呈斜形切口.分别游离两侧CCA,将两段静脉囊采用间断缝合法端-侧缝合在CCA上,使静脉囊向头侧倾斜,便于血液最大限度地进入瘤腔内.动脉瘤建立后两周,进行血管造影检查.

结果: 10只犬共建立颈部侧壁倾斜型动脉瘤模型20枚. 术后实验动物均健康成活, 无明显神经系统并发症. 术后2周血管造影证实动脉瘤与载瘤动脉均通畅者有18枚, 2枚动脉瘤腔自发闭塞, CCA保持通畅, 模型建立成功率90.0%.

结论:采用一侧颈外静脉节段,利用斜形切口与双侧颈总动脉端侧吻合的方式建立犬颈部侧壁倾斜动脉瘤模型,可以提高动脉瘤腔的通畅性,可用于测试覆膜支架的封堵效应和内皮化.

二、犬颈动脉和颈外静脉动静脉痿模型的建立

目的:使用外科手术、将CCA和E,IV侧.侧吻合起来建立CCA和FAV间的动静脉瘘模型,用于测试血管内治疗材料的封堵效应和内皮化过程.

方法:沿犬颈部正中做一矢状切口,钝性分离两侧CCA,经胸锁乳突肌游离一段EJV.剥离CCA和EJV血管外膜后,阻断其血流,在血管壁上分别剪开2-3mm的开口,采用间断缝合法将CCA和EJV侧.侧吻合在一起建立动静脉接模型.模型建立后两周,进行血管造影检查并行支架置入术.

结果: 10只犬共建立20个动静脉瘘模型, 动静脉瘘口平均直径为3mm. 术后实验动物均健康成活, 无明显神经系统并发症. 术后2周造影20个动静脉瘘全部存在. 模型建立成功率为100%.

结论:分离并经胸锁乳突肌将犬CCA和FAV侧.侧吻合建立动静脉瘘,降低了血管之间的张力,减轻了对吻合口的损伤.动静脉瘘模型的建立和完善,不仅可以用于监测血液动力学变化、观察覆膜支架的封堵效应和内皮化过程,而且还可以进一步用于研究制作颅内动静脉畸形、硬脑膜动静脉瘘、心力衰竭等

三、自膨式和球膨式颅内专用覆膜支架对犬颈动脉病变模型封堵的实验研究

目的: 通过自膨式和球膨式覆膜支架对犬动脉瘤和动静脉瘘模型的封堵实验以及支架的内皮化和过度内皮化研究, 探讨两种覆膜支架在封堵病变模型的性能、内皮化以及过度内皮化的差异.

方法:采用外科手术方法建立犬颈部动脉瘤和动静脉瘘模型,利用血管内技术将球膨式和自膨式覆膜支架置入对病变模型进行封堵研究,并将一枚自

膨式裸支架署入左锁骨下动脉内作为对照,

- 结果: (1)、覆膜支架的释放情况:自膨式覆膜支架定位准确,释放较为困难并有支架前跳现象(发生率21.9%); 球膨式覆膜支架定位准确、释放准确容易,无前跳现象,裸支架的定位和释放均类似于自膨式覆膜支架,但在弯曲血管段的操纵较困难。
- (2)、对病变的封堵效应:在球膨式覆膜支架封堵的10个病变模型中,只有1个出现内漏;而在自膨式覆膜支架封堵的两组30个病变模型中,共有9个出现内漏。两者之间无显著性差异。
- (3)、急性亚急性血栓形成: 两枚自膨式覆膜支架在置入即刻造影有急性血栓形成, 其余支架置入即刻均无急性血栓. CTA发现, 在2周内, 第一组和第二组均有2枚自膨式覆膜支架形成亚急性血栓闭塞, 1枚球膨式覆膜支架形成亚急性血栓闭塞, 在3、4周随访时均无血栓. 裸支架均无血栓形成导致的支架闭塞
- (4)、DSA造影随访: 在第一组中, 自膨式覆膜支架段血管为正常的有4枚、闭塞的1枚、狭窄的4枚, 狭窄为血栓形成所致; 球膨式覆膜支架段血管为正常的2枚、闭塞的1枚、狭窄的7枚, 狭窄为支架回缩所致; 裸支架为正常的3枚、狭窄的5枚, 为血栓形成所致. 在第二组中, 7枚自膨式覆膜支架狭窄、4枚闭塞、9枚正常, 无一枚支架发生回缩现象; 7枚裸支架中有5枚狭窄、2枚为正常管径. 在这两组研究中, 三种支架任何两两之间在狭窄上都没有显著性差异。
- (5)、内皮化:在支架置入20-40天,支架内表面均有假膜形成,很少内皮附着;随时间延长,支架内表面的假膜逐渐纤维化变薄、并发生内皮化.自膨式 覆膜支架从置入后3月起,支架表面人部分都已经内皮化,而球膨式覆膜支架在3、4、5和6月份时,依然没有完全内皮化,特别是支架的金属网杆.裸支架从 3月起大都已内皮化.本研究首次发现,支架内面形态不同所形成的内皮形态也有差异.在内面较为平坦时,形成的内皮细胞较为成熟,而内面突起或凹陷的 地方所形成的内皮细胞则较不成熟。
- 结论: 犬颈部倾斜型动脉瘤模型和动静脉瘘模型是测试颅内专用覆膜支架的最佳模型之一. 球膨式和自膨式覆膜支架的性能还有待于进一步研究完善. 支架内表面形态不同能够通过影响血流而影响内皮化过程及内皮细胞的形态。

四、犬颈部人颈内动脉虹吸段血管模型的制作

- 目的:使用外科手术以及体外颈内动脉虹吸段的PTFE模型制作犬颈部的人颈内动脉虹吸段血管模型。
- 方法: 先制作体外人颈内动脉虹吸段的PTFE模型; 在犬颈部正中做一矢状切口, 钝性游离两侧CCA, 将一侧CCA的上端和一侧CCA的下端剪开; 使用该模型固定一侧犬的CCA并在中线处与对侧CCA行端-端吻合制作人颈内动脉虹吸段犬体内模型. 模型建立两周后进行血管造影检查。
- 结果: 5只犬共建立虹吸段血管模型5枚. 术后实验动物均健康成活, 无明显神经系统并发症. 术后2周血管造影证实虹吸段血管模型均通畅(图6.3), 模型建立成功率为100%。
- 结论:应用显微外科方法将一侧CCA套以PTFE虹吸段模型与对侧CCA吻合后建立犬颈部人的颈内动脉虹吸段血管模型,制作方法简单、快捷,成功率高、并发症少;既可以进一步制作弯曲血管段动脉瘤模型、弯曲血管上方动脉瘤模型,也可以进行覆膜支架的柔顺性和贴壁性能的测试.

#### 2. 学位论文 崔雪娥 劲内动脉(虹吸段)模型制作与覆膜支架置放的实验研究 2005

本文目的制作颈内动脉(虹吸段)动物模型,探讨颅内覆膜支架的柔韧性、贴壁性。

方法:8条健康成年家犬应用显微外科技术,将玻璃管制成模拟人的颈内动脉(虹吸段)的形状,一侧颈总动脉(CCA)作为母体动脉,截取另一侧颈总动脉节段穿过玻璃管模型与对侧CCA端端吻合。术后肌注抗菌素3天;分笼喂养,密切观察动物苏醒后的生命体征;2周后作血管造影(DSA)证实模型内血流通畅,血管模型成功建立。反复多次实验生物膜支架和聚四氟乙烯膜支架及其输送系统通过虹吸段模型到达远端的情况,验证覆膜支架及输送系统的柔韧性及灵活性。其中2个不予任何处理作为对照。另外,在10只犬中建立颈动脉囊状动脉瘤模型20枚。采用血管内技术在实验犬颈总动脉内放置生物膜支架和聚四氟乙烯膜支架各12枚,术后给予抗血栓治疗。覆膜支架置入后即刻、2周、3个月、6个月进行CTA/DSA随访,并进行组织病理学检查及统计学分析。应用SPSS11.5进行。

结果表明,应用大一侧颈总动脉节段与另一侧颈总动脉端端吻合建立颅底段颈内动脉(虹吸段)血管模型切实可行,且可重复性好,随之进行的虹吸段远端的动脉瘤的建立及颅内覆膜支架的肾入及堵塞动脉瘤口的实验,在此模型上可以有效实施。目前文献中尚未见类似报道。

#### 3. 学位论文 史大永 海藻基根硬毛藻C. basiretorsa、刺状鱼栖苔A. spicifera的化学成分及其生物活性研究及松节

#### 藻R. confervoides醇提物体内活性研究 2005

#### 4. 学位论文 程英升 颅内覆膜支架系统治疗犬颈动脉囊状动脉瘤的实验研究 2004

目的:探讨颅内覆膜支架系统治疗犬颈动脉囊状动脉瘤的可行性、安全性和疗效. 结论:犬颈动脉囊状侧壁动脉瘤模型是测试颅内动脉覆膜支架的最佳模型之一. 覆膜支架是一种新的简单、安全、有效的治疗犬颈动脉囊状侧壁动脉瘤的方法,生物膜支架具有更好的血液相容性和血管开通率,是一种较理想的覆膜支架;而聚氨酯膜支架、可膨胀聚四氟乙烯膜支架在应用于临床前尚需做进一步的研究. 颅内覆膜支架系统推送器通过犬颈动脉玻璃管塑型模拟人体颈内动脉虹吸段解剖血管模型是可行的. 颅内覆膜支架系统在完善有关研究后,可以用于部分临床颅内动脉瘤的治疗.

#### 5. 学位论文 孙杰 两种海藻提取物的化学成分和生物活性的研究及其应用 2006

本论文的研究工作由两部分组成,第一部分研究了海带 (Laminaria japonica) 水提取物中的活性物质,并研究了提取物对蔬菜促生长的影响及其作用机制。第二部分对三列凹顶藻 (Laurencia tristicha) 乙醇提取物的乙酸乙酯相进行了活性筛选和化学成分研究,并对其中分离得到的单体化合物进行了生物活性筛选。

第一部分主要以中国人工养殖的海带为原料,使用与海藻多糖生产相结合的提取技术并浓缩其中的有效成分。对浓缩提取物进行了蔬菜的农田效果实验,并对作物抗早性能的增加、作物硝酸盐积累的减少、作物品质的改善、以及作物抵抗病毒病的能力等影响进行了作用机制方面的研究。海藻浓缩提取物进行的农田效果实验表明,作物抗早型相对含水量RWC值在592%~94%之间,病毒病的防治效果最高可达到91%,作物的品质有明显的改善,最重要的是首次发现海藻提取物有降低蔬菜中硝酸盐的含量(硝酸盐的含量是与有机蔬菜区别的重要指标之一)的作用。该部分研究工作的创新性主要体现在:(1)首次在国内外提出和采用与海藻多糖生产相结合的提取技术。该技术的应用不但减少了提取成本,使工业化生产成为可能,更重要的是使我国的海藻工业生产可能实现高值化和开辟综合利用的新途径。(2)首次发现海藻中的小分子海藻多糖具有和细胞激动素、甜菜碱、植物生长素等活性物质同样的生物活性。

第二部分的研究是在查阅了大量的近20年来国内外有关红藻凹项藻中化学成分研究的相关文献的基础上,对凹顶藻中的次生代谢产物进行了综述。该论文主要是通过对红藻三列凹项藻的95%乙醇提取物的乙酸乙酯相进行化学成分分析和生物活性筛选以期能够发现具有药用前景的活性先导化合物。

为了寻找具有生物活性的化合物,我们对采自我国南海硇洲岛海域的红藻三列凹顶藻的95%乙醇提取物的乙酸乙酯相进行了活性筛选。采用MTT法对 其在KB细胞株、Be1-7402细胞株、PC-3M细胞株、MCF-7细胞株、Ketr-3细胞株模型上进行了细胞毒活性测试;采用酶模型对其进行了Na+,K+-ATPase的 抑制活性测试;采用MTT法对其在犬主动脉血管模型上进行了血管平滑肌细胞增殖抑制活性测试;结果表明,三列凹顶藻的95%乙醇提取物的乙酸乙酯相 对Na+,K+-ATPase和犬血管平滑肌细胞增殖具有一定的抑制活性。 利用正相和反相色谱、Sephadex LH-20色谱以及反相HPLC等手段进行分离纯化

,从我国南海海域的红藻三列凹顶藻中分离得到33种化学成分,通过波谱学方法(IR、MS、NMR)以及X-ray单晶衍射试验对其化学结构进行了确证,其中化合物L1~L8为新结构化合物,化合物L5为具有新骨架的全新结构化合物,化合物L9~L13为新天然产物,化合物L18和L22系首次从海洋生物中获得,所有化合物均为首次从该属海藻中得到。新化合物L1~L8均为倍半萜类化合物,命名分别为:(IR、3R)-(-)-3-(3-bydroxy-4-methylphenyl)-1,3-dimethyl-2-methylidenecyclopentanol(L1),(IR,3R)-(-)-3-(4-methylphenyl)-1,3-dimethyl-2-methylphenyl)-1,3-dimethyl-2-methylphenyl)-1,3-dimethyl-2-methylphenyl)-1,3-dimethyl-2-methylphenyl)-1,2-

 $[3.1.0] bicy-clohexane (L4) \,, \ (-)-(1'S, \ 2'R)-5-hydroxy-6-methyl-spiro-dihydrobenzofuran-2 \, (3H) \,, \ 2'-\{1'-methyl-1-meth$ 

[3.1.0]bicyclohexane] (L5), (+)6-methyl-2-(p-tolyl)hept-4-en-2, 6-diol(L6), (3R, 3aS, 8bS)-(-)-2, 3, 3a, 8b-tetrahydro-7-bromo-3 a-hydroxymethyl-3, 6, 8b-trimethyl-1H-cyclopenta[b]benzofuran(L7), (3R, 3as, 8bS)-(-)-2, 3, 3a, 8b-tetrahydro-3 a-hydroxymethyl-

3, 6, 8b-trimethyl-1H-cyclopenta [b]benzofuran(L8)。25个已知结构化合物确定为: (+)-(1R, 2R)-4-bromo-1, 5, 9-trimethyl-12-methylidene-

8-oxa-tricyclo[7.2.1.02]dodeca-2, 4, 6-triene(L9), (3S, 3aR, 8bS)-(-)-2, 3, 3a, 8b-telra-hydro-7-bromo-3-bydroxy-3, 3a, 6, 8b-tetramethyl-1H-cyclopenta[b]benzofu-ran(L10), (3R, 3aR, 8bOS)-(-)-2, 3, 3a, 8b-tetrahydro-7-bromo-3-hydroxy-3, 3a, 6, 8b-tetramethyl-1H-cyclopenta[b]benzofuran(L11), (3S, 3aR, 8bS)-(-)-2, 3, 3a, 8b-tetrahydro-3-hydroxy-3, 3a, 6, 8b-tetramethyl-1H-

cyclopenta[b]benzofuran(L12), (3aR, 8bS)-(-)-3a, 8b-dihydro-7-bromo-3, 3a, 6, 8b-tetramemy1-1H-

cyclopenta[b]benzofuran(L13), aplysinol(L14), aplysin(L15), laurebiphenyl(L16), johnstonol(L17), gossonorol(L18), 7, 10-epoxy-ar-

bisabol-11-o1 (L19), 10-epi-7, 10-epoxyarbisabol-11-01 (L20) 3 β -hydroxy-5 α, 6 α -epoxy- β -ionone (L21), 3 β -hydroxy-5 β, 6 β -epoxy- β -ionone (L22), 胆甾醇 (L23), 胆甾醇 (L23), 胆甾醇 (L25), 阳甾醇 (L26), 玉米黄素 (L27), 对羟基苯甲醛 (L28), 3-吲哚甲醛 (L29), 1-0-十六烷酰基-3-0-

β-D-毗喃半乳糖基-丙三醇 (L30),1-0-十八烷酰基-3-0-β-D-吡喃半乳糖基-丙三醇 (L31),丙三醇-1-软脂酸单酯 (L32),正十六碳酸 (L33)。 采用 MTT法对其中23个单体化合物在Be1-7402细胞株、BGC-823细胞株、A549细胞株、A2780细胞株、HCT-8细胞株和HELL细胞株模型上进行了细胞毒活性测试;采用MTT法对其中13个单体化合物在犬主动脉血管模型上进行了血管平滑肌细胞增殖抑制活性测试;结果表明,部分单体化合物显示出一定的生物活性

关键词:海藻提取物:生物活性:化学成分:海带:三列凹顶藻

#### 6. 期刊论文 田增民. 卢旺盛. 王大明. 刘达. 张大鹏. 李志超. 贾博. TIAN Zeng-min. LU Wang-sheng. WANG Da-ming. UU

#### Da. ZHANG Da-peng, LI Zhi-chao. JIA Bo 血管介入机器人的血管造影实验研究 -中华外科杂志2010, 48(13)

目的验证血管介入手术机器人系统应用于血管介入手术的可行性及安全性. 方法 血管介入机器人主要包括机械推进系统和图像导航系统两部分,采用主轴结构. 外科医生处于主站点位置,发送控制指令到处于轴位置的机器人,机器人将指令转化为导管动作. 在玻璃模型预实验和动物实验中,外科医牛通过远程控制血管介入机器人,将导管插入到预定的目标,最后评测导管定位误差及手术时间. 结果 玻璃检测血管模型预实验中,在机器人的操纵下,造影导管可以进入一个任意分支血管模型,导管定位误差<1 mm. 在10只成年犬上成功进行机器人血管介入手术. 犬的肾动脉与椎动脉造影均顺利进行,无手术并发症,实验平均用时35 min, 医生未暴露在射线下. 结论 血管介入手术机器人系统是安全和可行的,可实现导管的医生远程操作,基本上满足血管造影的要求.

#### 7. 学位论文 王旭广 内皮素受体拮抗剂BOSENTAN保护静脉血管桥内皮功能的实验研究 2003

该实验的第一部分通过建立大隐静脉血管环张力实验模型,研究人大隐静脉血管环对加入保护剂(Bosentan 3 μm/L)后对内皮依赖(Ach)和非内皮依赖(SNP)的血管收缩舒张张力变化,评价内皮素受体拮抗剂(Bosentan)对静脉桥血管内皮功能的保护作用. 该实验的第二部分建立犬股静脉动脉化血管模型,八只实验犬左右两侧股静脉取材后,右侧股静脉经Bosentan处理(Bosentan液浸泡20分钟):左侧股静脉用器聚碱处理(罂聚碱生理盐水液浸泡20分钟). 7-0 Prolene线行股静脉与股动脉两侧端—侧吻合. 吻合完毕后, 结扎阻断吻合口之间的股动脉. 分别于以下不同时段: 股静脉取材完毕经Bosentan和器聚碱浸泡处理后即刻, 血管桥吻合后二周, 血管桥吻合后四周, 血管桥吻合后八周取材.

#### 8. 学位论文 刘冰 可降解性小口径组织工程血管的实验研究 2009

[目的]: 利用可降解性的聚对二氧环己酮编制出力学性能优良的人工血管支架,组织工程学方法构建三层结构的可降解性小口径人工血管,对其进行生物力学研究和体内降解实验;分离和培养犬骨髓CD34+细胞,研究其生物学特性并种植于人工血管内表面,对体外构建可降解性小口径组织工程血管模型的方法进行研究。

[方法]:筛选出具有抗张强度高、力学性能优良的聚对二氧环己酮(PDS)可吸收缝线进行编织,测定和分析PDS缝合线的生物力学性能,并通过对不同的编织工艺加以研究、比较,选择最为合适的编织方法和工艺编织血管支架。

以可降解的聚对二氧环己酮 (PDS) 缝合线编织成的网管状织物作为血管支架,模仿天然血管的三层结构,内层共混硫酸软骨素-胶原,外层包被小肠黏膜下层 (SIS), 检测血管支架的生物力学性能(爆破压力、抗拉伸能力、顺应性等),并与正常生理血管进行比较。将支架材料植入比格犬背部脊柱两侧肌肉内,于2、4、8、12、24周取出,行组织学和透视电镜观察,观察其理化性质变化及组织反应情况。

抽取犬骨髓, Fico11液分离单个核细胞, 免疫磁珠分离CD34+细胞, 流式细胞仪检测细胞纯度, DMEM液培养, 内皮细胞生长因子(VEGF)诱导分化, 行CD31、vWF(VIII因子)免疫荧光、免疫细胞化学和Di1-Ac-LDL吸收实验鉴定细胞特性。将内皮细胞种植于人工血管支架内表面, 扫描电镜观察内皮细胞在人工血管腔面的分布和生长情况。

[结果].

- (1)聚对二氧环己酮单丝强度高,断裂强度和断裂伸长率两个指标PDS均大于直径相同的聚丙烯纤维。PDS纤维柔顺性好,编织性能好,采用规则编织结构可编织出强度高弹性好、孔隙率大、光滑平整的网状血管支架。
- (2) 所制备的复合型人工血管的爆破压为(43.5 $\pm$ 8.3) kPa,断裂强度为(19.10 $\pm$ 1.56) N,应变率为(42.88 $\pm$ 3.16)%,径向顺应性为(5.96 $\pm$ 0.87)%/100mHg。
- (3) 植入体内2-4周时,SIS与胶原层清晰可见,炎细胞浸润较多,扫描电镜见胶原海绵网孔结构破坏融合,形成板层结构,海绵结构基本保持。 12周时,自身纤维结缔组织完全取代胶原蛋白海绵材料,纤维组织广泛长入网材孔间隙内,炎性细胞减少,PDS发生了部分降解。24周时,支架材料完全 吸收,被新生纤维组织填充,炎细胞和和异物巨噬细胞少见。降解过程中未见材料周围组织变性、坏死或肉芽肿异常增生现象。
- (4) 经流式细胞仪测定,免疫磁珠方法分离的细胞中CD34+细胞含量为79.27±5.85%。经免疫磁珠分离获得的骨髓CD34+细胞在倒置显微镜下为折光性强的圆形细胞,大小均一,24h后观察开始出现贴壁细胞,呈圆形,随后逐渐伸出伪足,倒置显微镜下刚贴壁的细胞呈典型的"鹅卵石"状,细胞形态逐渐演变成梭型,两周后细胞基本铺满培养瓶底面。
  - (5) 免疫荧光、免疫细胞化学结果示CD31和vWF表达均为阳性,Di1-Ac-LDL吸收功能实验阳性,证明成功诱导分化为内皮细胞。
- (6)扫描电镜观察内皮细胞在人工血管内表面的种植情况,可见大量内皮细胞粘附于人工血管内表面,细胞形态伸展,连续性较好,有伪足伸出并长入血管内表面微孔内。

[结论]:

- (1)聚对二氧环己酮力学性能优良,可作为可降解性小血管支架的编织材料。采用65度编织工艺角和规则编织结构的编织工艺,可制备出力学性能良好,弹性回复率佳的小口径网管作为组织工程血管支架。
  - (2) 所制备的小口径人工血管支架的生物力学性能良好。
  - (3) 所制备的小口径人工血管支架生物相容性好,组织反应轻,降解时间合适。
  - (4) 免疫磁珠方法可分离得到高纯度的骨髓CD34+细胞,且CD34+细胞经VEGF诱导后可定向分化为内皮细胞。
  - (5) 骨髓CD34+细胞经培养诱导后可种植于人工血管内表面,内皮化效果理想。

#### 9. 学位论文 徐在品 抑制血管内膜增生的血流动力学和血液流变学机理研究 2005

目前,医学界普遍采用动脉旁路搭桥术以改善血液供应,它是血管外科治疗心血管疾病的重要手段和基本方法。然而,术后的血管内膜增生所引起的再狭窄已成为中、小血管手术后期失败的一个主要原因。统计表明,术后5年的畅通率仅为33%。因此,抑制血管内膜增生具有重要的理论和临床意义

自体静脉作为移植血管时,其所处的动脉系统力学环境与其原来所处的静脉系统力学环境有着本质的不同,从而会引起静脉组织结构的重建和内膜增生(intimal hyperplasia, IH)。

除移植静脉本身动脉化而发生的血管内膜增生外,吻合口(包括吻合口对应面)也发生内膜增生。就手术方法而言,目前血管搭桥多采用上游的sideto-end(STE)、下游的end-to-side(ETS)的吻合方式。虽然IH可同时发生于植入血管的上、下游两个吻合口处,但对side-to-end、end-to-side这样的搭桥术而言,下游处所产生的IH远较上游处明显。而下游end-to-side吻合处血管内膜增生又主要发生在两个部位:血管吻合口以及吻合口对应面的主体动脉,且后者是导致手术后期失败的主要部位。

血管搭桥后,血管吻合口的内膜增生主要是手术时的机械损伤以及搭桥血管与主体血管的顺应性失谐所引起,这是血管的愈合与重构现象。然而,远心端吻合口对应面虽然没有受到手术时的机械损伤,但却发生内膜增生,而且是导致手术后期失败的主要部位。因此,搭桥术后远心端吻合口对应面的血管内膜增生不能用纯粹的生物学愈合反应加以解释;同样,要抑制该处的内膜增生,也不能仅仅考虑生物学因素,还应考虑其它因素可能也会起

本文从血流动力学和血液流变学角度出发,采用不同吻合角度血管搭桥和钳夹损伤血管的方法制作血管内膜增生动物模型,探索不同吻合方法和中

药紫苏对血管内膜增生的抑制作用。

- ① 流场测试。用显微外科技术行犬颈外静脉重建颈总动脉,搭桥血管和主体血管分别呈30o、45o、60o和S型(移植血管恢复血供后呈S型,但搭桥血管和主体血管的吻合角度为45o),术后1小时收获搭桥模型(包括主体血管和搭桥血管)进行三维固定以及透明化处理,得到的搭桥模型用于流场测试,观察不同吻合角度对血流动力学参数的影响。
- ② 不同吻合角度对血管内膜增生的影响。用上述方法制作不同吻合角度血管搭桥的实验动物模型,术后2个月,收获搭桥血管,组织切片,胚和 V/G染色,观察远心端吻合口对应面的内膜增生情况,验证血流动力学参数改变对远心端吻合口血管内膜增生的影响,为临床血管搭桥手术方法提供优化设计方案。
- ③ 紫苏不同部位提取物对血液流变学参数的影响。用水浸提法提取紫苏不同部位(苏子、苏叶、苏梗)有效成分。给Wistar大鼠灌胃给药5d,每天2次,最后1次给药后1h,后腔静脉采血。用LBY-N6A自清洗旋转式粘度计测定下列血液流变学参数的变化:1)全血粘度;2)血浆粘度;3)红细胞压积;4)纤维蛋白原含量;5)其它计算值;全血还原粘度、红细胞聚集指数、红细胞刚性指数、红细胞变形指数、红细胞电泳指数。
- ④ 紫苏不同部位提取物对血管内膜增生的影响。将Wistar大鼠仰卧保定于手术台上,2%碘酊消毒皮肤,细心暴露左侧颈总动脉,分离长约2cm的一段动脉,用2片不锈钢片(13mm×5mm×1mm)分别置于动脉上、下侧,用两把12 cm止血钳沿动脉两侧平行方向离血管1mm处同时钳夹,并将止血钳固定于第一扣,持续钳夹25min后松开,移去钢片,造成血管内皮损伤。术后立即灌胃给药紫苏不同部位提取物,每日2次,4周后处死大鼠,取左右两侧颈总动脉灌注固定,组织切片观察紫苏不同部位提取物对血管内膜增生的影响。

研究结果如下:

- ① 血管透明化技术得到的旁路搭桥模型能完整地保留搭桥血管段在体内的真实立体几何构形,从而更准确地反应搭桥血管段在体内的血流流场; 粒子图像测速技术能很好地获得旁路搭桥血管模型中瞬态全流场信息。流场显示表明; 四种搭桥模型远心端吻合口对应面所受的壁面剪切应力最大者为300搭桥, 依次为S型、450和600。
- ② 不同搭桥方法对远心端吻合口对应面血管内膜增生有显著影响。犬正常颈总动脉的内膜厚度为9.81±1.88μm,而60o、45o、30o和S型搭桥术后远心端吻合口对应面的内膜厚度分别为119.50±10.30、65.56±6.53、45.26±5.99和47.64±4.85μm。与对照组相比较,各种搭桥术后都发生严重的内膜增生;而与30o搭桥组相比较,60o和45o搭桥组的内膜显著增厚,而S型搭桥组的内膜增生却不显著。综合分析流场显示结果和与之相对应的内膜增生厚度,远心端吻合口内膜增生不仅与该处血管壁所受的壁面剪切力有关,而且与流动停滞点有密切的关系:壁面剪切应力越大,增生程度越小;壁面剪切力越水,增生程度越大;S型搭桥的内膜增生比同一角度搭桥的内膜增生少,与远心端吻合口对应面的流动停滞点来回摆动幅度有关,摆动幅度越大,内膜增生越小。
- ③ 紫苏不同部位提取物对血液流变学参数的影响各有异同。共同之处是: (1) 它们都能显著降低低切时(10s-1)的全血粘度、红细胞聚集指数和红细胞电泳指数,并能极显著降低低切时的全血还原粘度; (2) 紫苏不同部位提取物对中切和高切时(60 s-1, 120s-1)的全血粘度和全血还原粘度、红细胞压积、红细胞刚性指数、纤维蛋白原含量无显著影响。不同之处是: 1) 苏叶、苏梗提取物能显著降低红细胞变形指数,而苏子提取物对红细胞变形指数无显著影响, 2) 苏子、苏梗提取物能显著降低血浆粘度(p<0.05),而苏叶提取物则不能降低血浆粘度。
- ④ 钳夹损伤法能制作血管内膜增生的实验动物模型。正常大鼠颈总动脉内膜厚度为2.52±0.31μm, 钳夹损伤后, 血管内膜厚度为23.56±4.00μm, 经统计学分析, 差异极显著。
- ⑤ 紫苏不同部位提取物对血管内皮损伤后的血管内膜增生抑制程度不同。实验结果显示: 病理模型组的内膜厚度为23.56±4.00  $\mu$  m. 灌胃给药苏叶、苏子、苏梗提取物后,内膜厚度分别为17.02±2.96、20.28±3.87、24.14±3.00  $\mu$  m。经统计学分析,苏叶提取物能显著降低血管内皮损伤后的内膜厚度。
- ⑥ 苏叶提取物抑制血管内膜增生的血液流变学机理:苏叶提取物能抑制血管损伤后的内膜增生,可能与它能降低全血粘度、红细胞聚集指数、红细胞电泳指数和红细胞变形性等血液流变学参数有关,而且这些参数变化可能会改善血管内的剪切应力场,对抑制血管内膜增生有利,但何种成分起关键作用有待进一步研究。
- 10. 期刊论文 <u>朱晒红. 刘浔阳. 黄飞舟. 聂晚频. 刘波. 李瑞珍. 蔡立峰. 杨明施 无创性静脉测压仪的研制 -生物医学工</u>程学杂志2002, 19(1)

我们研制了无创性静脉测压仪,并探讨了无创性静脉测压的可行性与准确性.无创性静脉测压仪构造包括①气路部分,②气敏探头,③电路部分和数据处理部分,④压力控制手柄.采用配对设计对体外血管模型和实验动物犬肠系膜上静脉、门静脉和腔静脉进行穿刺测压与贴壁测压比较研究.结果表明:体外血管模型实验发现无创性贴壁测压值与穿刺测压值有极好的直线相关关系(r=0.99,p<0.0005),动物实验无创性贴壁测压值与穿刺测压值也有良好的直线相关关系(r=0.99,p<0.0005).说明是无创性静脉测压仪能准确测定口径较大静脉的血管内压.

#### 引证文献(4条)

- 1. 谢剑. 李明华. 谭华侨. 朱悦琪. 范春华. 胡丁君. 乔瑞华 基于MR血管成像数据和快速原型技术建立类似于人颈内动脉虹吸段动脉瘤的犬模型[期刊论文]-中华放射学杂志 2009(1)
- 2. <u>谢剑. 李明华. 朱悦琪. 谭华侨. 李永东. 范春华. 胡丁君. 乔瑞华</u> 快速原型技术建立人颅段颈内动脉弯曲的动物模型及Willis覆膜支架的柔顺性测试[期刊论文]-介入放射学杂志 2009(2)
- 3. <u>谭华桥. 李明华. 朱悦琦. 方淳. 王珏. 吴春根. 程英升. 谢剑. 张鹤</u>新型实验性颈内动脉虹吸段模型的建立[期刊论文]-介入放射学杂志 2008(1)
- 4. 张海霞. 程英升. 李明华 犬颈动脉囊状动脉瘤模型的建立实验研究[期刊论文]-介入放射学杂志 2006(2)

本文链接: <a href="http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\_jrfsxzz200505019.aspx">http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\_jrfsxzz200505019.aspx</a>
授权使用: <a href="http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\_jrfsxzz200505019.aspx">qkxbl1(qkxbl1), 授权号: ed212490-abc7-482c-b952-9e2f0158dc2c</a>