

• 实验研究 Experimental research •

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

谢 剑, 李明华, 朱悦琪, 谭华侨, 李永东, 范春华, 胡丁君, 乔瑞华

【摘要】 目的 在犬体内建立人颅段颈内动脉系列弯曲形态的动物模型,并测试 Willis 覆膜支架柔顺性。**方法** 3T 磁共振 3D-TOF MRA 序列采集头颅横断面 DICOM 格式图像, 导入 MATERIALISE MIMICS 和 Pro-E 软件, 做出管状三维数字模型。根据该文件利用快速原型技术制作出 TangoPlus 材料的实体模型并硅胶涂层。将犬两侧颈内动脉切断, 一端结扎, 一端穿过模型做端端吻合, 得到人颅段颈内动脉弯曲形态的动物模型。1 周后在 DSA 下置入 Willis 覆膜支架 8 枚 (3.5 mm × 16 mm 2 枚, 3.5 mm × 13 mm 2 枚, 3.5 mm × 10 mm 2 枚, 3.5 mm × 7 mm 2 枚) 通过模型段血管释放到远端, 设对照 2 枚。**结果** 在犬体内成功复制了人颅段颈内动脉弯曲形态的动物模型 10 例。Pro-E 软件中进行图像融合比较, 模型血管与志愿者颈内动脉高度相似。Willis 覆膜支架分组测试时, 无血管痉挛和急性血栓形成, 测试后病理检查 3.5 mm × 16 mm 组可见血管内膜及中膜不同程度损伤, 3.5 mm × 13 mm 组可见内皮损伤及肿胀, 3.5 mm × 10 mm 组仅见内皮肿胀, 3.5 mm × 7 mm 组内皮肿胀更少见。**结论** 本实验模型具有高度可控性, 可重复性和真实性, 手术操作简单, 可用于神经介入材料的研究和测试, 为神经介入医师培训提供了可靠的工具。Willis 覆膜支架具有较好的柔顺性, 在弯曲血管中长度越小对血管内膜损伤越小。

【关键词】 磁共振; 快速原型技术; 颈内动脉; 支架

中图分类号: R743 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2009)-02-0136-05

A new experimental model of intracranial internal carotid artery and its application in testing the navigability of the covered stents XIE Jian, LI Ming-hua, ZHU Yue-qi, TAN Hua-qiao, LI Yong-dong, FAN Chun-hua, HU Ding-jun, QIAO Rui-hua. Department of Diagnostic and Interventional Radiology, the Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

【Abstract】 Objective By using rapid prototyping technique to establish a vascular model in dogs with its twisting shape simulated to the human intracranial carotid artery (ICA) and by using this vascular model to test the navigability of the Willis covered stents. **Methods** A cultivated digital tube was made based on the raw MR images of human ICA. Then the digital tube was transferred into a real physical model in a 3D rapid prototyping machine. Silicon was coated. The carotid arteries of canine were exposed and cut, and then the tube was put through and anatomized to get the vascular model. Eight e-PTFE covered stents (two each at size of 3.5 mm × 16 mm, 3.5 mm × 13 mm, 3.5 mm × 10 mm and 3.5 mm × 7 mm, Shanghai Microport Co. Ltd.) were implanted one week later. Two dogs were taken as control group. Device performance was evaluated by angiography and histopathological examination. **Results** Ten animal models were successfully established. Neither vascular spasm nor thrombosis was seen on angiography. Destruction of tunica media was found in the group of 3.5 mm × 16 mm and destruction of endothelium in the group of 3.5 mm × 13 mm, while only flattening of the endothelium was noted in both groups of 3.5 mm × 10 mm and 3.5 mm × 7 mm. **Conclusion** Simulating the three-dimensional anatomy of human ICA and providing an effective tool for the research and for the testing of neurovascular devices, this experimental vascular model can be easily established and the procedure is of high controllability, repeatability and factuality. It is also a

useful devise in training the neuroradiologists and interventional physicians.

The navigability of the tested covered stents becomes decreased with the increasing of its length. (J Intervent

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, (305708540)

作者单位: 200233 上海交通大学附属上海市第六人民医院介入影像科(谢 剑、李明华、朱悦琪、李永东、胡丁君、乔瑞华); 上海海事大学工程训练中心(范春华)

通信作者: 李明华

Radiol, 2009, 18: 136-140)

【Key words】 magnetic resonance angiography; rapid prototyping technique; internal carotid artery; stent

脑血管疾病治疗中介入方法的应用逐渐增多。然而由于颅段颈内动脉走行极为弯曲,目前使用的血管内材料很难顺利通过该段弯曲到达颅内病变部位。设计一种具有颈内动脉颅内段形态的弯曲血管模型,能为新型颅内血管介入材料的开发、测试和改良提供了有效的工具。同时也为神经介入医师培训提供了可靠的工具。已报道的虹吸段弯曲血管模型不甚完善,多为单个弯曲,与实体仍有较大差距^[1-3]。

快速原型制造技术 (rapid prototyping manufacturing technology, RP) 1990 年开始应用于医学领域^[4],该技术目前已广泛应用于口腔科、整形外科、骨科和组织工程,用于修补骨质缺损、耳廓重建等^[5-7],在血管内介入治疗中也有初步应用^[8-10]。现代计算机技术的发展,使采集于人头颅血管的断层图像可以重建为三维数字模型。快速原型技术能将这种复杂的血管结构的数字模型制作成真实的模型。

本实验通过患者颅内血管 MRA 数据和快速原型技术在犬体内建立类似该患者颅段颈内动脉的弯曲血管模型,并对颅内专用 Willis 覆膜支架进行初步测试。

1 材料和方法

1.1 建立数字模型:MR 横断面图像采集及数据处理

78 岁男性患者,采用 Philips 3T 磁共振机器,头颅 3D-TOF-MRA 的 s3DI_1024NEW SENSE 序列进行头颅 MRA 图像采集(图 1a),层厚 0.6 cm,层数 180。FOV 25 cm。将 DICOM 格式的横断面图像用商业软件 Materialise Mimics 读入,经 3 维重建与切割,得到 STL 格式颅段颈内动脉的数字文件,再将该文件在 PRO-E 软件中打开,做出管状数字模型。该血管模型与颈内动脉颅内段同轴心,内径选择 5 mm,管壁厚 1.5 mm。

1.2 建立物理模型:快速原型

三维快速成型打印机能将 STL 数字文件转变为实体模型(图 1b)。这部分由无锡易维模型设计制造有限公司提供技术服务。使用的机器是 OBJET: EDEN350,采用 POLYJET 技术, Polyjet 的打印头类似于行式打印机,沿着 X 轴前后滑动,在成型室里

铺上一层超薄的光敏树脂。每铺完一层后,喷头架边上的紫外光球立即发射紫外光,快速固化和硬化每层光敏树脂。每打印完一层,机器内部的成型底盘就会极为精确地下沉,而喷头继续一层一层地工作,直到原型件完成。选用材料为 TangoPlus,是一种具有橡胶弹性的材料,为半透明白色。制作时间 1 h。后期去掉模型内部支撑。

硅胶涂层:将医用级液态硅橡胶 (silastic® Biomedical grade ETR Q7-4780, DOW CORNING, Co, Hemlock, MI. U.S.A) A 组分与 B 组分各取 50 ml 充分混合。放入仪器 Eppendorf Contractor 5301 内抽真空去气泡 5 min × 3 次,共 15 min。将硅胶均匀涂在血管模型内表面。厚度约 0.5 mm。为保证模型在置入犬体内不被拉伸变形,模型外面的涂层 3 ~ 5 mm。再将模型放置室温下 1 周后使用。

1.3 建立动物模型(图 2)

1.3.1 实验动物 1.5 ~ 2.5 岁, 俾格犬 10 只, 购自上海市动物实验中心, 体重 11 ~ 15 kg, 雌雄不限。严格按照国家动物保护条例并得到我院实验动物伦理委员会的批准 (许可证号: SYXK (沪) 2006-0010), 严格按实验标准饲养。

1.3.2 术前准备 术前 12 h 禁食。采用 5% (50 mg/ml) 硫喷妥钠, 按 30 mg/kg 体重, 经静脉注射行全身麻醉。在水流冲击下将手术用 0 号黑线穿过模型, 消毒后备用。

1.3.3 手术过程 颈部及上胸部备皮消毒。颈部正中切口, 长度 10 cm 左右。向后外方肌间隙做钝性分离, 暴露两侧颈总动脉并游离。游离长度 10 ~ 12 cm。左侧颈总动脉远端结扎离断, 右侧颈总动脉近端结扎离断。将游离的左侧颈总动脉通过黑线牵引从下而上穿过模型。距离两侧颈总动脉游离端 2 ~ 3 cm 处使用无创血管钳夹闭。剪开两侧残端。处理外膜后将两侧颈总动脉作端端吻合。松开血管钳, 观察吻合口无明显漏血后, 取掉血管钳。将犬颈前肌肉与左侧颈部软组织局部缝合以固定模型, 再将犬颈部切口逐层缝合。

1.3.4 术后用药 术后 3 d 皮下注射低分子肝素 2 500 u, 每日 2 次, 第 4 天起改每日口服阿司匹林 50 mg, 抵克立得 125 mg, 以保持血管通畅。术后 1 周内每天使用青霉素 160 万 u, 链霉素 1 g。

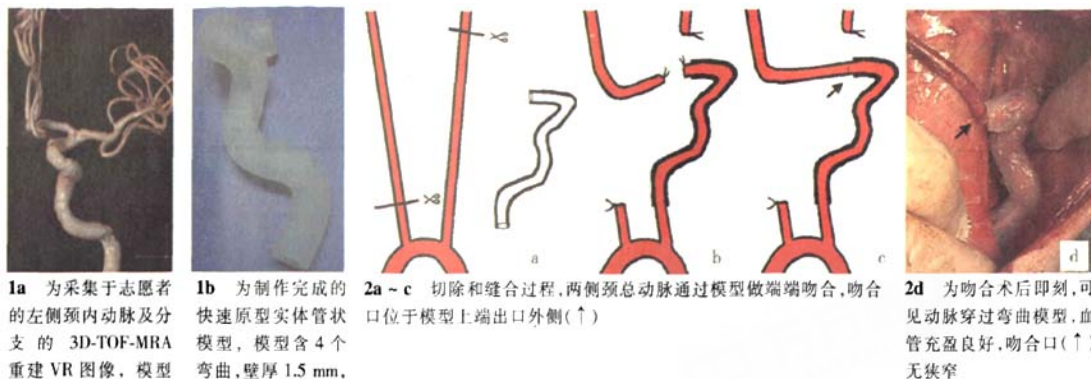


图 2 手术过程示意图

图 1 左颈内动脉成模

1.4 术后图像采集与评估

在 Philips 3T 磁共振机器上对实验犬颈部血管行图像采集。采用头颈联合线圈,扫描序列同样采用头颅 3D-TOF-MRA 的 s3DI_1024NEW SENSE 序列。层厚 0.6 cm,层数 180,FOV 25 cm。可得到三维血管图像(图 3)。将所得 DICOM 格式的横断面图像在 Materialise Mimics 内读入并重建得到犬模型段血管的 STL 文件。将志愿者的颅段颈内血管的 STL 文件和术后犬颈部模型段弯曲血管 STL 文件在 PRO-E 软件中打开,移动和旋转文件进行形态比较(图 4)。

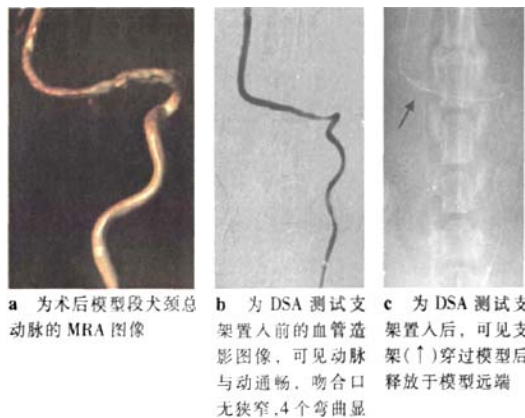


图 3 术后 MRA 和 DSA 图像

1.5 覆膜支架测试

1 周后,对实验犬模型段血管做血管造影检查(Siemens Axiom-Artis)并分别置入上海微创医疗 Willis 覆膜支架 8 例(图 3)。10 例实验犬分为 5 组,3.5 mm × 16 mm 组 2 例,3.5 mm × 13 mm 组 2 例,3.5 mm × 10 mm 组 2 例,3.5 mm × 7 mm 组 2 例,共置入支架 8 例,支架通过模型段血管重复一次释

放到远端,共通过模型段血管 3 次(上 2 次,下 1 次)。观察支架输送和释放过程。设对照组 2 例,仅作血管造影。

1.6 病理检查

支架置入后处死犬,即刻取模型段血管,生理盐水冲洗后放入 4% 甲醛固定。平均分为 8 份石蜡包埋切片,HE 染色后,在显微镜下(×40 ~ ×200)观察血管内膜损伤情况。

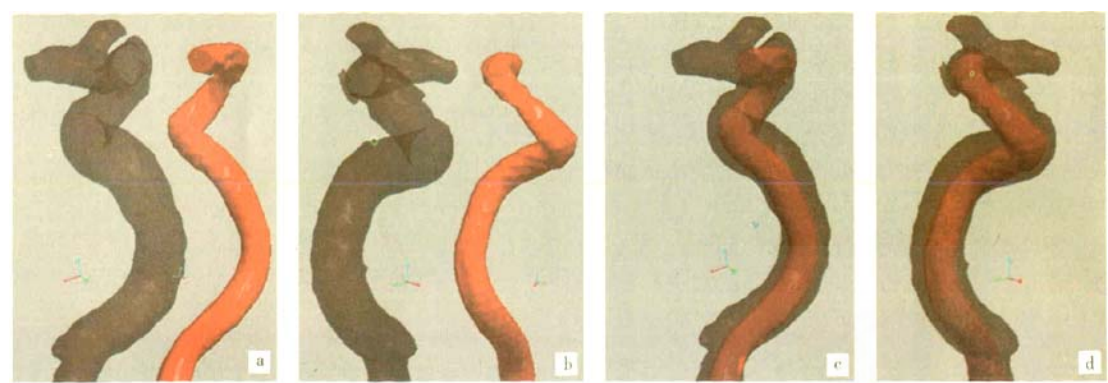
2 结果

本实验共建立动物模型 10 例,均成功。将志愿者的颅段颈内血管的 STL 文件和术后犬颈部模型段弯曲血管 STL 文件在 PRO-E 软件中打开,移动和旋转文件,观察两者形态,可见图像均重合良好。Willis 覆膜支架分组测试时,3.5 mm × 16 mm 组支架输送稍有困难,其他组输送顺利。8 例支架组支架输送及释放过程中未见血管痉挛和急性血栓形成。术后病理 3.5 mm × 16 mm 组可见局部血管内膜及中膜不同程度损伤(图 5a),亦见散在内皮损伤及肿胀。3.5 mm × 13 mm 组可见内皮损伤及肿胀(图 5b),3.5 mm × 10 mm 组仅见散在内皮肿胀(图 5c),3.5 mm × 7 mm 组内皮肿胀更少见。对照组血管内膜无异常。

3 讨论

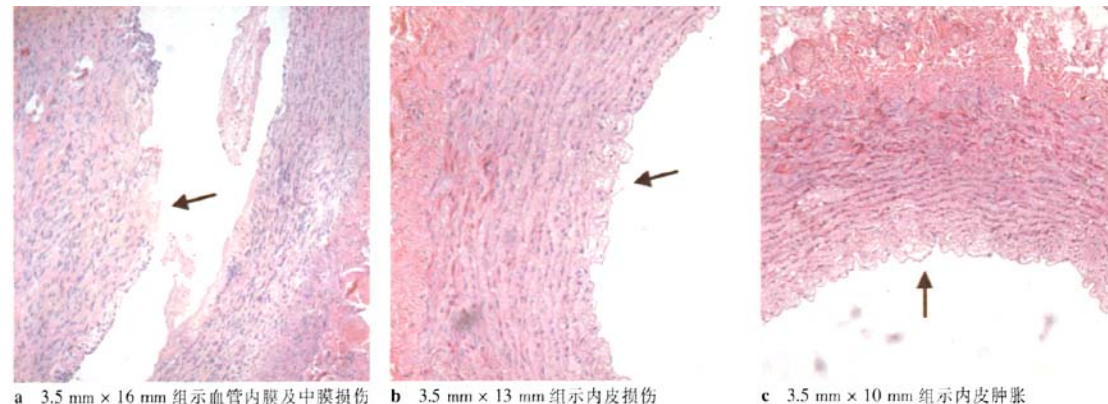
颅段颈内动脉极为弯曲,是颅内血管内介入材料通过的主要障碍。勉强通过该段弯曲血管易造成血管损伤,引起血管痉挛、血栓形成甚至血管撕裂和穿孔。新型神经介入材料在临床应用前需要类似结构的弯曲血管模型进行严格测试。

目前已有的虹吸段弯曲血管模型不甚完善。体



a ~ b 为犬颈部模型内血管(鲜红色)与人颈内动脉(暗红色透明)不同方位比较 c ~ d 为图像融合后犬颈部模型内血管(鲜红色)人颈内动脉中(暗红色透明)重合良好,前者走行于后者之中

图 4 犬颈部模型内血管与人颈内动脉比较



a 3.5 mm × 16 mm 组示血管内膜及中膜损伤 b 3.5 mm × 13 mm 组示内皮损伤 c 3.5 mm × 10 mm 组示内皮肿胀

图 5 为术后模型段血管 HE 染色病理切片

外血管和尸体血管模型而非活的血管,不能模拟真实的活体血流与血管反应。有学者尝试在猪体内手术延长颈内动脉,用缝线固定建立虹吸段模型^[1],该方法不能保证弯曲形态与人颈内动脉弯曲一致、血管外周不具备骨性管道支撑,且重复性差。有学者用弯曲的玻璃管和硅胶管做虹吸段模型^[2,3],但是只有单个弯曲,与真实的多个弯曲的颈内动脉仍有较大差距。

本实验设计的模型是让犬的颈总动脉穿过一段用于外固定的带孔管状装置。犬颈总动脉长,内径与人颈内动脉管径接近,且主要由椎动脉系统供血,能较好的耐受手术过程中颈总动脉的血流阻断。该管状结构完全复制人颈内动脉 4 个弯曲形态,且坚硬,类似人类颅底骨性管道,更符合实际情况。在一系列的多个弯曲和单个弯曲产生的血流动力学对血管壁冲击各不相同^[11]。实际血管内介入操作手术时,通过单个弯曲和一系列弯曲的难度也有区别。4 个弯曲能真实模拟人颈内动脉的血流动力学和神经介入操作环境。

硬质管道模型数据模型的基础是 3D-TOF-MRA 原始图像。该图像血管对比好,没有 CTA 颅底骨质影响,不需要对比剂。在 Pro-E 软件中做出的该血管数字模型与颅段颈内动脉同轴心,弯曲形态基本上达到完全一致。快速原型技术将这种复杂的血管结构的数字模型制作成真实的模型。走行于其中的血管必然不会超出颅内血管走行范围。保证了弯曲形态,与后者也高度相似。模型涂层的医用硅胶不仅具有良好的生物相容性,而且固化后具有较强的硬度。使模型形态保持不变。实验中仅 1 支血管端端吻合,手术操作简便,手术时间短,建模时间约 2 h。

术后犬颈部模型段血管 MRA 数据与患者颅段颈内血管的 MRA 数据均转化为 STL 格式文件在 PRO-E 软件中移动和旋转,观察两者形态,将患者 MRA 数据着透明色,可使两者融合多方位观察相对关系。相对于不做图像融合、仅凭借不同医师分别对两种血管观察比较,结果更可靠。图像融合后,可见模型段血管 MRA 和患者颈内动脉 MRA 重合良

好,前者走行于后者内部,弯曲形态高度相似。

测试用 Willis 覆膜支架是为专为颅内血管介入设计,在覆膜支架中具有较好的柔顺性。按照长度分为 4 组。在实验模型上进行柔顺性测试。支架首先要通过柔顺性测试才可以进行下一步测试如封堵性能测试。

本实验所用模型的血管资料来自患者个体,虽经过挑选,具有代表性,仍不能涵盖人群中所有患者的弯曲情况,是该模型不足之处。动物模型制作过程中,犬颈总动脉穿过模型受到牵拉和摩擦,模型出口处血管有一定程度成角,均可引起模型内血管管腔变细。模型内血管张力较大情况下,会紧贴模型弯曲凹面走行,血管造影时可见弯曲度变小。实验操作动作轻柔、保证足够长度的游离颈总动脉以及合理固定模型可以克服。

本实验模型提供了一种方法,能根据任何个体颅内血管 MRA 图像建立相同形态的弯曲血管模型,完全模拟颅段颈内动脉 4 个弯曲,具有高度可控性,可重复性和真实性,手术操作简单,手术时间短,成功率高,可用于颅内血管内介入材料临床应用前测试、评估和训练血管内神经介入操作。本次实验中使用的 Willis 颅内专用覆膜支架具有较好的柔顺性,在弯曲血管中长度越小对血管内膜损伤越小。 $3.5\text{ mm} \times 10\text{ mm}$ 和 $3.5\text{ mm} \times 7\text{ mm}$ 规格 Willis 覆膜支架对血管几乎无损伤。

[参 考 文 献]

- [1] Georganos SA, Guilbert F, Salazkin I, et al. Surgical construction of an in vivo carotid siphon model to test neurovascular devices[J]. Neurosurgery, 2004, 54: 1239 - 1243.
- [2] 崔雪娥,李明华,王永利,等.犬颈总动脉实验性虹吸段血管模型的建立[J].介入放射学杂志,2005,14: 523 - 525.
- [3] Tan HQ, Li MH, Zhu YQ, et al. Surgical construction of a novel simulated carotid siphon in dogs[J]. J Neurosurg, 2008, 98: 109.
- [4] Mankovich NJ, Cheeseman AM, Stoker NG. The display of three-dimensional anatomy with stereolithographic models [J]. J Dig Imag, 1990, 3: 200 - 203.
- [5] Eppley BL, Kilgo M, Coleman J 3rd. Cranial reconstruction with computer-generated hard-tissue replacement patient-matched implants: indications, surgical technique, and long-term follow-up[J]. Plast Reconstruct Surg, 2002, 109: 864 - 871.
- [6] Schantz JT, Huttmacher DW, Lam CX, et al. Repair of calvarial defects with customised tissue-engineered bone grafts II. Evaluation of cellular efficiency and efficacy in vivo[J]. Tissue Eng, 2003, 9(Suppl 1): S127 - S139.
- [7] Muller A, Krishnan KC, Uhl E, et al. The application of rapid prototyping techniques in cranial reconstruction and preoperative planning in neurosurgery [J]. J Craniofac Surg, 2003, 14: 899 - 914.
- [8] Michael M, Ralf S, Jürg K, et, al. Rapid vessel prototyping: Vascular modeling using 3T magnetic resonance angiography and rapid prototyping technology [J]. MAGMA, 2005, 18: 288 - 292.
- [9] Sodian R, Fu P, Lueders C, et al. Tissue engineering of vascular conduits: fabrication of custom-Made scaffolds using rapid prototyping techniques[J]. Thor Cardiovasc Surg, 2005, 53: 144 - 149.
- [10] Kenji M, Ishtiaq K. Three dimensional solid model reconstruction for neurosurgical approach [J]. Comp Methods Progr Biomed, 1998, 57: 105 - 109.
- [11] Piccinelli M, Boccardi E, Bacigaluppi S, et al. Influence of siphon bends on the flow patterns of the internal carotid artery: implications for the study of aneurysm development [J]. Biomech, 2006, 39 (Suppl 1): S432.

(收稿日期:2008-08-29)