

## • 实验研究 Experimental research •

## 主动脉半周覆膜支架生物相容性及封堵效果的实验研究

肖 亮, 徐 克, 邵海波, 卢 涛, 王 强

**【摘要】 目的** 探索自制主动脉半周覆膜支架置入犬主动脉后的组织相容性及对肾动脉开口的封堵效果。**方法** 选用 15 条健康杂种犬, 自制主动脉半周覆膜支架规格为 16 mm × 60 mm、人工血管长度为 4 cm。经股动脉置入半周覆膜支架, 随机封堵左或右侧肾动脉, 尔后行主动脉造影及增强 CT 检查明确主动脉血流情况及肾脏供血情况。术后 1, 4, 8, 12 和 16 周, 随机选取 3 条犬复查主动脉造影及增强 CT, 随后处死、获取主动脉标本, 分别对正常腹主动脉、裸支架处腹主动脉、覆膜支架处腹主动脉进行光镜及电镜的观察。**结果** 15 条犬均成功地置入主动脉半周覆膜支架, 分别封堵 7 条右肾动脉及 8 条左肾动脉, 其余主动脉分支未受累。术中未发生血管破裂。主动脉造影及 CT 复查显示支架无移位, 封堵肾动脉无血供, 主动脉及其他分支血流正常。术后 16 周正常腹主动脉、裸支架处腹主动脉、覆膜支架处腹主动脉内膜厚度分别为 85.7  $\mu\text{m}$ 、943.1  $\mu\text{m}$  及 2481.2  $\mu\text{m}$ , 相应中膜厚度为 1401.5  $\mu\text{m}$ 、615.1  $\mu\text{m}$  及 593.6  $\mu\text{m}$ , 封堵侧肾脏缩小。**结论** 自制主动脉半周覆膜支架的组织相容性及封堵效果良好。主动脉半周覆膜支架具有应用于临床病例的可行性。

**【关键词】** 主动脉夹层; 半周覆膜支架; 介入治疗; 生物相容性

中图分类号: R543.1 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2010)-11-0883-05

**Biocompatibility and occlusive efficiency of self-made aortic half-cycle stent-graft: an experimental study in dogs** XIAO Liang, XU Ke, SHAO Hai-bo, LU Tao, WANG Qiang. Department of Radiology, the First Clinical Hospital of Chinese Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: XIAO Liang, E-mail: xiaoliang1972@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the biocompatibility of self-made half-cycle stent-graft and the efficiency of occluding unilateral renal artery while retaining other branches of abdominal aorta in experimental dogs. **Methods** Fifteen dogs were used in this study. The self-made aortic half-cycle stent-graft was 16 mm × 60 mm in size and the length of vascular-graft was 4 cm. Left or right renal arteries were occluded at random. Then angiography and enhanced spiral CT scan of abdominal aorta were performed. At 1, 4, 8, 12 and 16 weeks after operation, angiography and enhanced spiral CT scan were repeated in all dogs. The animals were sacrificed and aortic specimens were collected for pathological examination. The abdominal aortic specimens of normal aorta, naked stent area and stent-graft area were examined with both microscope and electronic microscope. **Results** The self-made aortic half-cycle stent-graft was successfully placed in all 15 dogs. The occlusion site included right renal artery ( $n = 7$ ) and left renal artery ( $n = 8$ ), while other branches of aorta were spared. No vascular rupture occurred during the procedure. Postoperative angiography and CT scan showed that no displacement of the stent occurred, no blood flow was found in the occluded renal artery and other branches of aorta showed normal blood flow. At 16 weeks after operation, the thickness of intima of the normal aorta, naked stenting aorta and stent-grafts area was 85.7  $\mu\text{m}$ , 943.1  $\mu\text{m}$  and 2481.2  $\mu\text{m}$  respectively, while the thickness of the adjacent media was 1401.5  $\mu\text{m}$ , 615.1  $\mu\text{m}$  and 593.6  $\mu\text{m}$  respectively. The occluded kidney became smaller in size. **Conclusion** The self-made aortic half-cycle stent-graft carries excellent biocompatibility and occlusive effect in experimental dogs, which might be employed in clinical practice to treat aortic dissection. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 883-887)

**【Key words】** aortic dissection; half-cycle stent-graft; interventional therapy; biocompatibility

基金项目: 本研究受国家十一五科技支撑计划基金及辽宁省教育厅创新团队基金资助(课题编号: 2007BA105B04, 2007C183)

作者单位: 110001 沈阳 中国医科大学附属第一医院放射科  
通信作者: 肖 亮

主动脉腔内隔绝术现已被越来越多地应用于治疗腹主动脉瘤、假性主动脉瘤及主动脉夹层<sup>[1-7]</sup>。主动脉瘤的介入治疗中,必须采用全周覆膜支架;而对于主动脉夹层及假性主动脉瘤,起封堵作用的人工血管仅占一小部分,其余部分增加了正常分支受阻的概率,同时也增加了输送系统的直径及释放时的阻力。为了提高腔内隔绝术对于主动脉夹层及假性主动脉瘤的疗效,减少并发症的发生,拓展主动脉覆膜支架的临床适应证,我们设计了一种半周覆膜支架,通过动物实验,证实其对主动脉分支开口的封堵作用、观察置入后主动脉壁的组织学改变。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 动物 成年健康杂种犬 15 条,雌雄不限。犬体重要求在 25 ~ 30 kg。由中国医科大学实验动物中心提供。

1.1.2 设备 GE Prestige II 数字胃肠机(美国 GE 公司)、Toshiba CT 机(日本东芝公司)、Mark-IV 高压注射器、OLYMPUS 显微镜、JEM-1200EX 透射电镜、JSM-T300 扫描电镜(日本电镜公司)、MetaMorph/C-5050/BX41 图像分析仪。

1.1.3 器械及药品 0.4 mm 直径 316L 医用不锈钢丝(美国 3M 公司)、厚度 0.01 mm 超薄人工血管(上海契斯特医疗科技公司)、12 F 长鞘、12 F 扩张器、10 mm × 40 mm 球囊导管、5 F 鞘、5 F Cobra 导管、5 F 猪尾导管、超滑导丝、超硬导丝、各种手术器械、速眠新注射液(解放军第一农牧大学生产)、3%戊巴比妥溶液、肝素钠注射剂、安基格纳芬注射液、2%利多卡因注射液、4%甲醛溶液、2%戊二醛溶液。

### 1.2 方法

1.2.1 动物分组 15 条犬随机分 5 组,每组 3 条犬。主动脉覆膜支架置入术后分别饲养 1、4、8、12 和 16 周,复查主动脉造影及增强 CT 后处死,获取主动脉标本。

1.2.2 支架制备 用 316L 钢丝制成 16 mm × 20 mm Z 型单节支架共 12 个折点,将 3 个支架点对点连接成 16 mm × 60 mm Z 型支架,在支架的任一外侧折点尖端焊接金属标记(金属标记为扁平状,切线位为一细线,其他位置均为一片状影)并定为 0 点位,于 3 点及 9 点位第 2、3 节支架之间焊接 40 mm 长纵行钢丝。

取 25.1 mm × 40 mm 人工血管片,将其长边与 3 点位纵行钢丝缝合,于支架外面经 0 点位至 9 点

位纵行钢丝,人工血管另一端缝于 9 点位纵行钢丝上,人工血管纵向中心线位于 0 点位(金属标记处),将人工血管与支架接触处分别缝合,灭菌,备用。

### 1.2.3 置入过程

1.2.3.1 麻醉:按 0.2 ml/kg 体重剂量给予速眠新注射液肌肉注射,再按 0.2 ml/kg 体重剂量给予 3%戊巴比妥溶液肌肉注射,5 ~ 10 min 后,达到麻醉效果。将犬仰卧位固定于数字胃肠机上。

1.2.3.2 建立双通路:右股部内侧及右前肢内侧剪除毛发,消毒、铺巾,分别沿股动脉走行区及肱动脉走行区切开皮肤,钝性剥离皮下组织及肌肉组织,暴露并游离股动脉及肱动脉约 5 cm 长。分别于远端结扎动脉,近端阻断血流,局部动脉切口分别送入 12 F 长鞘(股动脉内)及 5 F 鞘(肱动脉内)各 1 枚。用 7 号丝线固定鞘。

1.2.3.3 欲封堵侧肾动脉定位:先随机确定封堵左或右侧肾动脉。再经 5 F 鞘送入 5 F 猪尾导管行腹主动脉造影,范围包括腹腔动脉、肠系膜上动脉、及双侧肾动脉,对比剂:水 = 7 : 5,总量 30 ml,注入速率 12 ml/s,压力 600 kPa。置入 5 F Cobra 导管,送至腹主动脉肾动脉开口下方,导管头端朝向欲封堵侧,旋转导管,使其处于最大展开位(即导管头端指向正左或正右侧),上下移动导管,如导管进入肾动脉,说明肾动脉开口为正左或正右侧。如导管不能进入肾动脉,回撤至肾动脉开口下方,顺时针或逆时针旋转导管 5°,再上下移动导管,如导管进入肾动脉,说明肾动脉开口为侧位偏前(后)5°;如导管仍不能进入肾动脉,回撤,增大旋转角度(每次增加 5°),重复上述操作,直至进入肾动脉,确定肾动脉开口偏转方向及角度。

1.2.3.4 支架置入:将灭菌的主动脉半周覆膜支架压缩后推入 12 F 鞘,透视下将 12 F 鞘送至肾动脉开口上方约 4 cm 处,送入支架,使支架头端平 12 F 鞘的头端。旋转 12 F 鞘使支架头端金属标记至欲封堵侧并呈一细线(切线位),再根据之前确定的肾动脉开口偏转方向及角度,顺时针或逆时针旋转 12 F 鞘,使金属标记与肾动脉开口方向相一致。将第 2、3 单节支架交界处对齐肾动脉开口水平,固定推送器,回撤 12 F 鞘,释放支架。释放后,再经 12 F 鞘送入 10 mm × 40 mm 球囊导管,扩张支架,使其充分展开,覆膜部分尽量展平<sup>[8]</sup>。随后经 5 F 猪尾导管行腹主动脉造影,范围及对比剂用法同前。观察主动脉半周覆膜支架的位置、腹主动脉各分支显影情况。

1.2.3.5 CT 检查及术后处理:先行常规平扫,再行

增强扫描。扫描范围均为膈肌水平至双侧髂动脉水平。扫描层厚 2 mm, 螺距:5.5, 重建层厚 2 mm, 间隔 1 mm, 重建函数:Fc10, 电压:120 kV, 电流:250 mA, 扫描时间:0.5 s/周。注药途径为经导管主动脉弓部注入, 总量 80 ~ 90 ml, 速率 3.2 ~ 4.0 ml/s, 注药 5 s 后开始扫描。

术毕, 撤出导管及导管鞘, 结扎股动脉及肱动脉, 缝合切口, 给予青霉素 240 万 u 肌内注射。术后, 给予青霉素 240 万 u/d 一次肌注,  $\times 3$  d。

**1.2.4 复查及获取标本** 按实验分组, 行主动脉造影及增强 CT 复查。

游离并取出主动脉、双肾及双侧肾动脉。观察腹主动脉内表面及各分支开放情况, 测量支架宽度, 封堵侧肾动脉与覆膜边缘的距离及双肾大小。分别固定于 2% 戊二醛溶液和 4% 甲醛溶液中。

**1.2.5 切片制作及图像分析** 标本多点取材, 分别用环氧树脂及石蜡包埋组织块。光镜切片 HE 染色; 超薄电镜切片贴附于铜网上备用。切片由 2 名病理科副教授分别观察, 再用图像分析仪采集图像, 进行定量分析。

### 1.3 统计学处理

图像分析结果, 运用 SPSS 11.0 统计软件处理, 进行 *t* 检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 介入操作

半周覆膜支架选择性封堵一侧肾动脉 15 例 (左侧 8 例, 右侧 7 例), 均一次成功, 技术成功率 100% (15/15)。

### 2.2 影像表现

支架置入后造影示腹主动脉血流不受影响, 除封堵的肾动脉以外其余分支均通畅; CT 示腹主动脉腔内血流通畅, 无血栓形成, 壁外无渗出的对比剂, 封堵侧肾动脉及肾脏无强化, 双肾大小一致。

术后 1、4 周复查的腹主动脉造影及 CT 检查显示支架位置无变化, 无内漏, 未封堵的动脉分支血供正常, 腹主动脉管腔内无狭窄, 血流无受阻表现, 双肾脏大小无明显差异。

术后 8、12 和 16 周复查的腹主动脉造影及 CT 检查显示支架位置无变化, 无内漏, 未封堵的动脉分支血供正常, 覆膜支架侧血管腔内条状充盈缺损, 但腹主动脉血流不受阻, 封堵侧肾脏明显缩小 (图 1 ~ 3)。

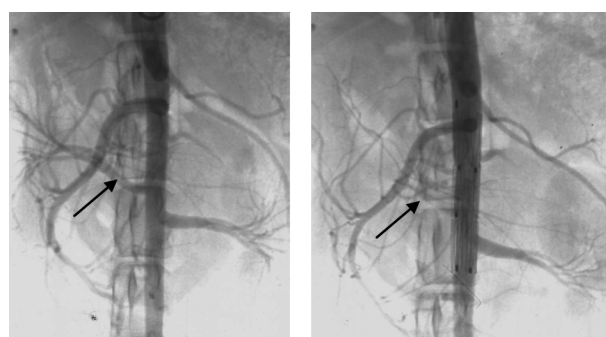
### 2.3 病理检查结果



a 封堵前

b 封堵后

**图 1** 主动脉半周覆膜支架封堵左肾动脉前后腹主动脉造影表现 (箭头所指处为左肾动脉)



a 封堵前

b 封堵后

**图 2** 主动脉半周覆膜支架封堵右肾动脉前后腹主动脉造影表现 (箭头所指处为右肾动脉)



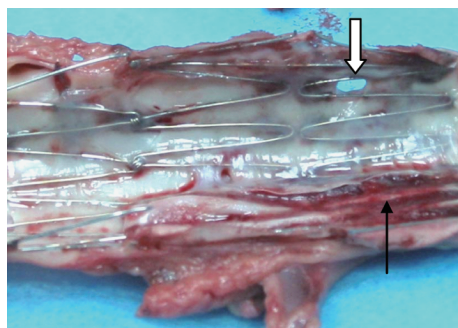
**图 3** 主动脉半周覆膜支架封堵右肾动脉造影表现  
a 术后 8 周示支架内右侧偏下可见少量充盈缺损 (箭头)  
b 术后 16 周支架内右侧偏下可见明显条状充盈缺损 (箭头)

**图 3** 主动脉半周覆膜支架封堵右肾动脉造影表现

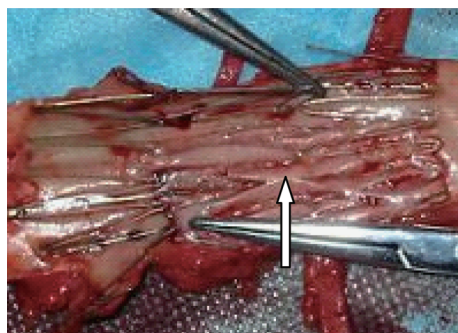
**2.3.1 大体标本所见** 术后 1、4 周时腹主动脉管腔无变窄, 裸支架侧腹主动脉内壁光滑, 覆膜支架侧内壁欠光滑, 似有血栓残存。切取标本时覆膜与主动脉壁分离 (图 4)。保留侧肾脏  $(7.02 \pm 0.25) \text{ cm} \times (4.10 \pm 0.13) \text{ cm}$ , 封堵侧肾脏  $(6.63 \pm 0.29) \text{ cm} \times (3.81 \pm 0.19) \text{ cm}$ , ( $n = 6$ ) ( $P > 0.05$ )。

术后 8、12、16 周时腹主动脉管腔无明显变窄, 支架内腹主动脉壁光滑, 覆膜支架侧内壁增厚。切取标本时覆膜与主动脉壁黏合在一起。保留侧肾脏  $(7.21 \pm 0.31) \text{ cm} \times (4.21 \pm 0.11) \text{ cm}$ , 封堵侧肾脏  $(3.98 \pm 0.26) \text{ cm} \times (2.35 \pm 0.21) \text{ cm}$ , ( $n = 9$ ) ( $P <$





a 术后 4 周主动脉标本示裸支架内膜包绕, 肾动脉开口处(粗箭头)裸支架表面无内皮化, 覆膜支架表面欠光滑, 可见血栓(细箭头)



b 术后 8 周主动脉标本示裸支架内膜包绕, 肾动脉开口处裸支架表面无内皮化, 覆膜支架表面光滑(箭头所指处), 完全内皮化

图 4 主动脉巨检标本照片

表 1 术后 1、4 周腹主动脉的组织学表现

| 部位        | 标本数(n) | 内膜厚度( $\mu\text{m}$ ) | 中膜厚度( $\mu\text{m}$ )  | 中膜单位面积细胞数          | 中膜细胞核平均面积( $\mu\text{m}^2$ ) |
|-----------|--------|-----------------------|------------------------|--------------------|------------------------------|
| 正常腹主动脉    | 18     | $79.3 \pm 9.31$       | $1\,425.2 \pm 161.7$   | $58.67 \pm 8.21$   | $123.7 \pm 11.8$             |
| 裸支架处腹主动脉  | 18     | $185.1 \pm 23.5^a$    | $1\,317.7 \pm 190.3^a$ | $82.17 \pm 8.53^b$ | $110.5 \pm 9.9^a$            |
| 覆膜支架处膜主动脉 | 18     | $273.2 \pm 50.79^a$   | $1\,288.5 \pm 138.6^a$ | $85.33 \pm 7.93^b$ | $108.4 \pm 10.2^a$           |

a:  $P > 0.05$ , b:  $P < 0.05$ , c:  $P < 0.01$

表 2 术后 8、12、16 周腹主动脉的组织学表现

| 部位        | 标本数(n) | 内膜厚度( $\mu\text{m}$ )  | 中膜厚度( $\mu\text{m}$ ) | 中膜单位面积细胞数          | 中膜细胞核平均面积( $\mu\text{m}^2$ ) |
|-----------|--------|------------------------|-----------------------|--------------------|------------------------------|
| 正常腹主动脉    | 27     | $85.7 \pm 12.5$        | $1\,401.5 \pm 172.9$  | $60.78 \pm 7.38$   | $120.1 \pm 12.5$             |
| 裸支架处腹主动脉  | 27     | $943.1 \pm 201.7^a$    | $615.1 \pm 103.8^b$   | $42.00 \pm 5.31^a$ | $156.3 \pm 14.1^a$           |
| 覆膜支架处膜主动脉 | 27     | $2\,481.2 \pm 538.9^a$ | $593.6 \pm 108.5^b$   | $43.22 \pm 4.81^a$ | $161.9 \pm 13.8^a$           |

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , c:  $P < 0.001$

化, 光滑平整, 金属支架折点内侧可见表面裂隙, 其余部位表面无腐蚀表现(图 6)。

### 3 讨论

#### 3.1 覆膜支架设计

目前应用于临床的主动脉覆膜支架均是全周覆膜, 构型为 1 节裸支架, 其余节支架均覆膜, 覆膜部分超过 3 节以上的, 采用两端人工血管位于支架外表面, 中间人工血管位于支架内表面。这样的设计是为了减少两端人工血管与主动脉壁之间的缝

0.01)。

所有标本均未出现主动脉破裂及穿孔等情况。裸支架宽度( $1.62 \pm 0.06$ )cm, 覆膜支架宽度( $1.69 \pm 0.08$ )cm, ( $P > 0.05$ )。覆膜支架边缘距封堵侧肾动脉开口最小值范围(0.4 ~ 0.7cm)。

#### 2.3.2 组织学表现

2.3.2.1 光镜所见: 术后 1、4 周, 光镜提示腹主动脉内膜轻度增厚, 中膜厚度无变薄, 细胞数量稍增多(表 1)。

术后 8、12、16 周, 光镜提示腹主动脉内膜重度增厚, 尤以覆膜侧明显, 中膜厚度变薄, 细胞数量减少, 细胞核体积增大(表 2、图 5)。

2.3.2.2 电镜所见: 术后 1、4 周, 电镜提示主动脉裸支架及覆膜支架处中膜内成纤维细胞数目增加; 中膜平滑肌细胞数目无减少, 形态上由收缩型转化为分泌型, 弹力纤维数量无明显变化。

术后 8、12、16 周, 电镜提示腹主动脉裸支架及覆膜支架处中膜内成纤维细胞数目增加, 核体积较大, 细胞内粗面内质网增多, 线粒体增多, 分泌功能呈活跃状态; 中膜平滑肌细胞罕见; 弹力纤维明显减少。

术后 16 周扫描电镜提示支架内表面完全内皮

隙, 减少内漏发生, 中间人工血管包绕支架内部是为了减少支架与血液接触, 降低血栓形成的概率。本研究中, 支架全长 3 节, 第 1 节为裸支架(带有金属标记), 第 2、3 节为半周覆膜。2 支纵行不锈钢丝的作用是增加 2 节覆膜支架的连接强度, 防止推送过程中, 2 节支架出现套叠现象; 同时作为人工血管缝合附着物, 避免人工血管侧缘翘起, 减少内漏发生。本研究结果表明在覆膜边缘距离血管开口距离 0.4 cm 的情况下半周覆膜支架就可以达到预期的封堵效果, 而不出现内漏。本研究选用的犬的腹主

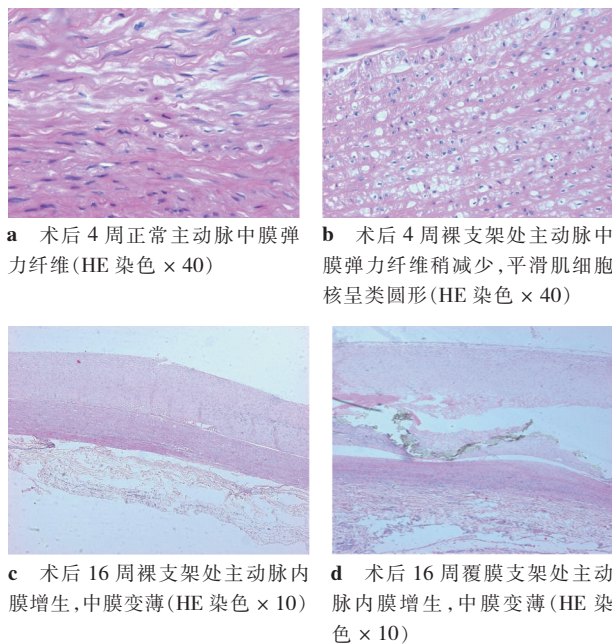


图 5 主动脉标本光镜检查

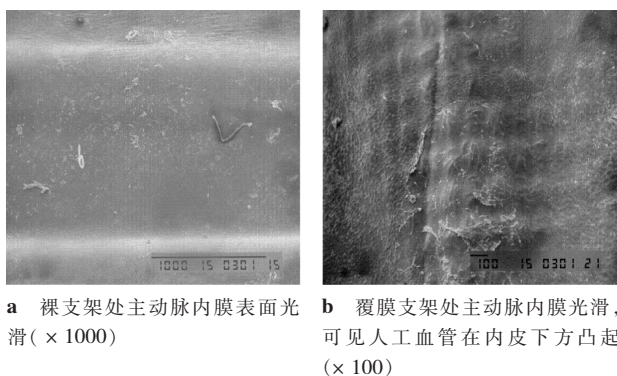


图 6 术后 16 周主动脉标本扫描电镜检查

动脉直径约 1.0 cm, 而支架直径选择 16 mm 的目的是想观察支架在不完全展开时裸支架及覆膜部分是否同步被压缩, 同时观察覆膜部分出现褶皱后对封堵效果有何影响。本研究结果表明, 裸支架及覆膜部分在体内伸展程度是一致的。在全周覆膜支架的应用中, 纵行的人工血管褶皱的出现是导致内漏发生的重要因素, 而在半周覆膜支架的实验中, 纵行的褶皱并没有造成半周覆膜支架两侧缘的内漏发生。为了避免过多因素可能造成的干扰, 而选用了国家技术部门认证的 316L 医用不锈钢丝及国产超薄人工血管, 所以我们在研究中重点观察封堵的效果。

### 3.2 半周覆膜支架引起组织学改变的机制探讨

正常主动脉壁是由内膜、中膜和外膜 3 层结构组成的。其中中膜厚度达约占 4/5 以上, 主要是由环形的弹力纤维束及其间夹杂的少量平滑肌细胞、成纤维细胞数量更少。

半周覆膜支架置入 8 周以后, 裸支架及覆膜支架处的中膜厚度明显减少, 主要以弹力纤维数量减少为主, 成纤维细胞数量相对较多。这种情况在裸支架及覆膜支架处程度相当, 可能受覆膜的影响不大, 而是支架本身所造成的。这可能是因为支架置入后对主动脉壁产生一个持续性扩张压力, 使弹力纤维被动舒张, 无法正常回缩, 而造成弹力纤维的废用性萎缩。覆膜侧内膜的增生程度重于裸支架侧, 可能是因为人工血管阻碍了内皮细胞包绕支架及覆膜内表面, 内皮化时间推迟, 而使血栓形成的程度较重造成的。

位于正常动脉分支开口处的裸支架表面无内皮化发生, 可能是由于局部血流冲击使内皮细胞无法贴附造成。

被封堵的肾脏组织学表现萎缩、坏死改变, 但仍残存部分正常肾单位。从解剖标本可发现封堵侧肾脏表面附着大量结缔组织, 这可能会为肾脏带来少量侧支循环, 使部分肾单位存活。

主动脉半周覆膜支架封堵动脉开口的效果确切, 操作技术成功率高, 支架置入处主动脉壁内膜增生, 中膜厚度变薄, 覆膜侧为重。虽然置入操作技术要求较高, 但主动脉半周覆膜支架具有应用于临床病例的可能性。

### [参考文献]

- [1] Dake MD, Kato N, Mitchell RS, et al. Endovascular stent-graft placement for the treatment of acute aortic dissection[J]. N Engl J Med, 1999, 340: 1546 - 1552.
- [2] Chavan A, Lotz J, Oelert F, et al. Endoluminal treatment of aortic dissection[J]. Eur Radiol, 2003, 13: 2521 - 34.
- [3] 景在平, 冯翔, 包俊敏, 等. 腔内隔绝术治疗 Stanford B 型主动脉夹层动脉瘤 146 例临床分析[J]. 中华外科杂志, 2003, 41: 483 - 486.
- [4] 赵珺, 景在平, 赵志青, 等. DeBakey III 型主动脉夹层腔内隔绝术后近期 CT 评估及价值[J]. 中国医学影像技术, 2001, 17: 731 - 733.
- [5] 肖亮, 徐克, 张强, 等. DeBakey III 型主动脉夹层的介入治疗[J]. 中国医学影像技术, 2004, 20: 737 - 739.
- [6] 王立富, 吕朋华, 王书祥, 等. 胸、腹主动脉病变的血管内治疗[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 146 - 149.
- [7] 滕皋军, 邓钢, 何仕诚, 等. 覆膜支架治疗降胸主动脉瘤[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 137 - 141.
- [8] 肖亮, 徐克, 邵海波, 等. 主动脉半周覆膜支架置入技术及影像学评估的实验研究[J]. 中国医学影像技术, 2005, 21: 1674 - 1676.

(收稿日期: 2010-04-26)