

## • 实验研究 •

## 自制 Palmaz 支架的动物实验研究

何仕诚 滕皋军 郭金和 方文

【摘要】 目的 观察自制 Palmaz 支架植入动脉后的通畅率、病理学改变、理化稳定性及支架的释放系统等。方法 自制的 Palmaz 支架由国产 316L 医用不锈钢超薄钢管制成。实验动物为正常家猪 6 头, 植入支架共 9 个, 部位包括: 颈动脉、肾动脉、髂动脉。置入后分别于 2 周、1 个月、3 个月造影复查, 并处死取出支架段血管行光镜及扫描电镜检查。结果 9 个支架成功植入靶血管, 所有支架即时复查均通畅。处死前复查 8 个支架仍通畅。光镜及扫描电镜显示支架植入后 2 周支架大部分被薄层内皮覆盖, 1 个月、3 个月时内膜发育更成熟、完善, 各期支架周围有不同程度的平滑肌细胞增生, 但是无炎症反应。结论 自制 Palmaz 支架释放便利, 理化性能稳定, 近中期通畅率高。

【关键词】 放射学, 介入性; 支架; 动物, 实验

**Self made Palmaz stent: an experimental swine model study** HE Shicheng, TENG Gaojun, GUO Jinhe, et al. Department of Radiology, Hospital of Nanjing Railway Medical College, Nanjing 210009, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the histologic changes and physicochemical stability of self made Palmaz stent placed in swine arteries. **Methods** The self made Palmaz stent was made of 316L stainless steel wire. Nine stents were respectively placed within internal carotid, renal and iliac arteries of six pigs. Pigs were euthanized at intervals of 0.5, 1 and 3 months respectively and angiographies were performed. Immediately followed by light and electron scanning microscopies for the stent zones. **Results** All stents were successfully implanted in the target arteries and were patent shown in the angiographic examination immediately after the stent placement. Eight stents (8/9) remained patent at the time before euthanasia. No migration of stents were shown in the follow-up angiography. Light and electron scanning microscopies showed that the surface of the stents was covered by a thin layer of endothelial cells 2 weeks after the procedure and completely covered after 4 weeks. No inflammation occurred. **Conclusions** The self made Palmaz stent has good physicochemical stability and histocompatibility with easy placement, rather long term patency, histopathologic stability and thus the promising for clinical application.

【Key words】 Radiology, interventional; Stents, Animal Experiment

血管内支架治疗血管狭窄性疾病作为 PTA 的补充和替代疗法已获得了满意的临床效果<sup>[1,2]</sup>。Palmaz 支架为最广泛应用的支架之一, 并最早获美国 FDA 批准用于临床<sup>[3]</sup>。目前, 已有“Z”型自膨式及编织型记忆金属支架等多种支架的国产化开发应用<sup>[4-6]</sup>。为降低医疗费用和扩大支架的广泛应用, 支架的国产化乃为当务之急。但是, Palmaz 支架因制作工艺复杂, 迄今国内尚未见生产。本文报告自行设计制作的 Palmaz 支架及动物实验研究的初步结果。

## 材料与方法

## 一、自制 Palmaz 支架的制作及植入方法

支架材料为 316L 医用不锈钢超薄无缝钢管, 壁厚 0.112mm、直径 2.5mm, 其上刻有平行交错的窄槽, 扩张前后最大比例为 1:3, 扩张后支架呈菱形网状, 两端略呈喇叭状, 边缘较圆钝(图 1)。支架长度、直径等规格根据需要而定。

支架植入系统包括动脉鞘、球囊导管、导丝及支架保护套等。使用前将支架套在球囊上, 球囊的直径与预设计的支架扩张后直径相同。载有支架的球囊导管通过动脉鞘时, 必须先用支架保护套插入导管鞘的阀门, 再将载有支架的球囊导管沿导丝和支架保护套通过导管鞘, 使球囊支架越过动脉鞘的阀门并送至靶血管内。用造影剂(30% 泛影葡胺)扩张

作者单位: 210009 南京铁道医学院附属医院放射科

球囊,使球囊完全扩张至无任何切迹后,抽空造影剂,透视证实支架完全扩张后,缓慢撤出球囊导管及导丝,支架即留于靶血管内。

二、动物实验

实验动物为健康家猪 6 头,雌雄各 3 头,体重 18~ 28kg。静脉注射氯胺酮(10mg/kg)行全身麻醉,用 0.1% 硫喷妥钠静脉滴注维持。无菌操作下,手术分离暴露单侧股动脉后采用 Seldinger 穿刺插管,置入 6F 导管鞘,选用普通 5F 造影导管选择至靶血管内,然后用 60% 泛影葡胺造影,确定支架所需置入之靶血管的直径后即超长 Amplatz 导丝留置于靶血管内,撤出造影导管,交换入载有支架的球囊导管,确定位置后用 30% 泛影葡胺充盈球囊(需 6~ 9 个大气压)释放支架。释放支架后用球囊导管再扩张 2 次,每次持续 1min,随后造影观察支架通畅情况,撤管后结扎穿刺侧股动脉。术前、术后均不用抗凝药。

本实验共植入 Palmaz 支架 9 只,分别为肾动脉 6 只,髂外动脉 2 只及颈内动脉 1 只(表 1)。术后按 2 周、1 个月、3 个月三组间隔造影复查,复查后立即各处死 2 头猪。分别取出支架段血管及其邻近交界区的部分正常组织,送组织学检查,检查内容包括:大体形态、光镜和扫描电镜。光镜标本用 10% 福尔马林固定后先用石蜡包埋,包埋后用钢锯锯成 5mm 的切片并将支架金属丝去除,然后再次用石蜡包埋、苏木精-伊红染色观察病理形态,测量再生内膜的厚度。电镜标本部分保留金属丝。观察指标为:支架位置及移位情况、通畅情况、支撑区血管及周围组织病理形态改变、支架表面内皮化情况等。

表 1 支架植入情况表							
编号	部位	支架数量 (只)	支架长度 (cm)	扩张后直径 (mm)	即时通畅	随访时间 (周)	处死时通畅情况
1	左颈内动脉	1	2.5	6.0	1	2	1
	右肾动脉	1	2.5	6.0	1		1
2	右肾动脉	1	2.5	6.0	1	2	1
3	左肾动脉	1	2.5	6.0	1	4	1
	右髂外动脉	1	2.5	6.0	1		1
4	右肾动脉	1	2.5	扩张不全	1	4	0
	右髂外动脉	1	2.5	6.0	1		1
5	右肾动脉	1	2.5	6.0	1	12	1
6	左肾动脉	1	2.5	6.0	1	12	1
合计		9			9		8

结 果

一、支架植入情况及成功率

植入自制 Palmaz 支架至靶血管共 9 只均获成功。1 只因球囊重复使用而破裂致支架扩张不完全(表 1)。术后观察期间所有动物均健康存活。

二、造影所见

所有植入的支架血管即时造影均通畅,不同时期造影复查显示所有植入支架无移位现象(图 2~ 4)。右肾动脉支架扩张不全者 1 个月后复查,示支架段血管完全闭塞,余 8 只支架均通畅,通畅率 8/9。对植入前后不同时期通畅的支架区血管直径进行测量,结果无明显变化。

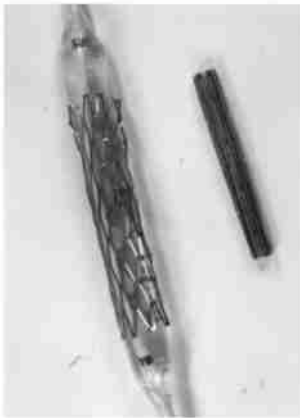


图 1 自制 Palmaz 支架实物图

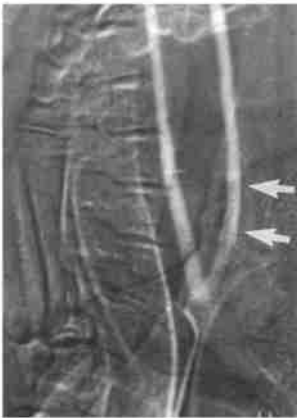


图 2 左颈动脉支架植入即时造影,显示支架区(箭头)血管通畅



图 3 左颈动脉支架植入后 2 周,平片显示支架扩张良好



图 4 左颈动脉支架植入后 2 周,造影显示支架区(箭头)血管通畅

表 2 自制 Palmaz 支架植入后组织学反应

放置时间	大体标本	光 镜	扫描电镜
2 周	支架表面大部分覆盖半透明血管内膜, 支架清晰可见	支架金属丝嵌入处少量红细胞和纤维蛋白组成的血栓, 上覆盖较多纤维肌细胞的内膜和一些巨噬细胞, 未见炎细胞。	支架表面大部分内皮化, 内皮细胞不成熟。
1 个月	支架表面完全覆盖内膜且明显增厚, 支架几乎不能见到	支架表面内膜明显增厚, 金属丝周围有平滑肌细胞增生及纤维组织包绕, 未见炎性细胞, 中膜完整。	支架表面几乎完全内皮化, 内皮细胞呈纺锤状, 排列与血流方向几乎一致。
3 个月	支架表面内膜较 1 个月时变薄, 可看到支架金属丝。	支架表面内膜较 1 个月时变薄, 金属丝周围仍有平滑肌细胞增生及纤维组织包绕, 未见炎性细胞, 中膜完整。	支架表面完全内皮化, 内皮细胞呈纺锤状, 排列与血流方向一致。

三、病理表现

(一) 大体病理 8 只通畅支架段血管外观与邻近血管无明显差异, 周围无明显粘连。分离, 剖开支架段血管大体表现(表 2)。1 只闭塞的右肾支架周边有组织增生粘连, 支架腔内充满灰白色组织, 并伴有右肾缩小, 表面及切开后均呈黄白色组织。

(二) 光镜及扫描电镜检查所见 不同观察间隔处死的表现各异, 详见表 2。仅 1 只闭塞的支架段血管见平滑肌细胞过度增生、纤维蛋白过量沉积及细胞基质沉着。

讨 论

Palmaz 支架为球囊扩张式支架, 已广泛应用于各种血管狭窄性疾病及 TIPSS 术中<sup>[1-3]</sup>。该支架以其工艺精湛、张力大、释放后无缩短和移位等性能在当今竞争激烈的支架市场中仍占有重要的一席之地, 尤其是在四肢、髂、颈内、肾等动脉及冠状动脉中。10 余年的临床应用及严格的 FDA 试验已充分证明了 Palmaz 支架精心地取材、独特的形状设计和工艺制作保证了其具有稳定的理化特性及与人体血管具有良好的组织相容性。

按释放方式分类, 支架主要可分为自膨式和球囊扩张式两大类。按支架的自身特性则主要可分为柔顺性好的“软”支架和支撑力强的“硬”支架两大类, 前者以 Wallstent 为代表, 后者则以 Palmaz 支架为代表。比较这两类支架, 各有所长。Palmaz<sup>[1, 7-9]</sup>的研究结果表明, 支架再狭窄与支架植入后的位置稳定性有关。植入后的支架与血管壁间若有不断的移动则不利于血管内皮细胞覆盖支架, 因而再狭窄率高。Palmaz 支架因其很强的支撑力使之与血管内皮紧密接触, 有利于减少再狭窄。

本研究所用自制 Palmaz 支架的理化特性与市

售的 Palmaz 支架基本一致, 但对其结构作了改进, 主要为将支架两端金属直角处磨圆钝, 避免支架套在球囊上时刺破球囊及进出血管时划破血管内膜, 容易随球囊导管到达较弯曲的血管内。我们尚无法知道市售 Palmaz 支架的制作的详细过程和工艺指标。本研究支架的制作过程是对 316L 超薄医用无缝不锈钢管用激光雕刻后再行化学腐蚀而成。本实验结果证实了我们的支架与文献报告的 Palmaz 支架一样, 具有理化性能稳定、生物相容性好的特点, 除 1 例因球囊问题致扩张不全导致闭塞外, 其余支架均保持通畅。病理证实无明显的“假性内膜增生”和炎症反应, 扫描电镜证实 4 周后就有成熟的内皮覆盖支架表面。本研究所用模型为家猪, 而早期的实验多用狗, 现已证实猪的血管对支架的增生反应较人更强, 而狗较人弱<sup>[7, 8]</sup>, 因此, 本实验结果可望过渡到人类。

本研究所用的自制 Palmaz 支架及释放系统尚存在着不足之处, 包括: 支架的质量缺乏标准化的检验标准, 与球囊尚未形成匹配的成套装置。然而, 初步的实验可充分说明 Palmaz 支架的国产化是可行的。

本实验设计是合理、可靠的, 初步结果较为满意。但是, 在自制 Palmaz 支架大量应用于临床之前, 尚必须作进一步的与市售 Palmaz 支架的对照研究, 产品的开发则需规范化和标准化。

(致谢: 本研究所用自制 Palmaz 支架由北京恒瑞公司免费帮助加工, 特致谢意!)

参 考 文 献

1. Palmaz JC, Garcia OJ, Schatz RA, et al. Placement of balloon expandable intraluminal stents in iliac arteries: first 171 procedures, Radiology, 1990, 174: 969-975.

2. Henry M, Amor M, Ethevenot G. Palmaz stent placement in iliac and femoropopliteal arteries: primary and secondary patency in 310 patients with 2-4 year follow-up. Radiology, 1995, 184: 164-167.

3. 任国成, 杨仁杰. 血管内支架的研究及临床应用. 介入放射学杂志, 1996, 5: 170-173.

4. 徐克, 王长龙, 张汉国, 等. 应用自制无接痕血管内支架治疗 Budd-Chiari 综合征. 中华放射学杂志, 1993, 27: 690.

5. 王茂强, 张金山, 高育趁, 等. 新型网状自展式金属内支架的实验研究. 中华放射学杂志, 1993, 27: 816-819.

6. 张岩, 戴汝平, 宋来凤, 等. 血管内支架的生物相容性研究初步实

验结果. 中华放射学杂志, 1995, 29: 481-484.

7. Chuapetcharasopon C, Wright KC, Wallace S, et al. Treatment of experimentally induced atherosclerosis in swine iliac arteries: a comparison of self-expanding and balloon-expanded stents. Cardiovasc Intervent Radiol, 1992, 15: 143.

8. Palmaz JC. Intravascular stents: tissue-stent interactions and design considerations. AJR 1993, 160: 613-618.

9. Palmaz JC. Intravascular stenting: from basic research to clinical application. Cardiovasc Intervent Radiol, 1992, 15: 279.

(收稿日期: 2000-03-13)

• 经验介绍 •

脉冲摄影在冠脉造影中的作用

蒋伟浩

随着数字减影技术在医学领域的广泛应用,与之相关的技术得到了不断完善,脉冲摄影(pulsed fluorography)便是其中之一。它的产生为运动脏器血管尤其是冠脉造影图像的质量提高提供了条件。与传统的连续曝光相比,脉冲状态下 X 线管产生的管电流幅值大;单帧图像的曝光时间短;获得的图像对比度高,边界清晰锐利;但对设备的技术要求高,需要球管有较大的容量。

由于冠脉的搏动较快,其运动的线速度大,要捕获单帧黑化度高,边界清晰锐利的造影图像必须要求设备提供足够的照度;足够短的单帧图像采集时间,即足够高的图像采集频率(国际上一般为 30 幅/s,但由于我国电源频率为 50Hz,所以该指标只能达到 25 幅/s)。笔者根据在不同配置的 OEC 9600 DSA 系统上所作冠脉造影获得图像的效果作了如下的比较。

普通型配置:配备连续曝光方式下 25 幅/秒动态图像采集,最大管电流 12mA,管电压调节范围 40~120KVp。

增强型配置:配备同步脉冲曝光方式下 25 幅/秒动态图

像采集,最小脉宽 13.6ms,最大管电流 60mA,管电压调节范围 40~120kV。

普通连续方式曝光时,X 线管产生的管电流幅值小,因而照度不足,图像黑化度不高;计算机 25 幅/s 采集得到的图像单帧所占曝光时间较长,单帧图像包含有血管位移造成的伪影,不利于对血管作进一步的测量分析。而脉冲方式曝光时,X 线管产生的管电流幅值大,提供了足够的照度,图像黑化度高;虽然计算机图像采集频率也是 25 幅/s,但与之配合同步的 X 线曝光脉冲脉宽很窄,单帧图像所占曝光时间较短,依据视力分辨能力,足以克服血管位移对影像质量的影响,可忽略的认为采集到的单帧图像是静止的血管影像,便于对其作进一步的量化分析。

因此,笔者认为冠状动脉造影所依靠的 DSA 设备具有提供足够大的 X 线管电流,足够窄的曝光脉冲和足够高的图像采集频率的能力对获得一幅黑化度高,血管边界清晰锐利的冠状动脉造影图像具有非常重要和实用的意义。

(收稿日期: 2000-06-21)

作者单位: 314000 嘉兴市第二医院放射科

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net