

## · 实验研究 ·

## 颈动脉球囊扩张再狭窄动物模型的建立

李永秋 徐明 姚绍鑫 张志勇

【摘要】 目的 探索再狭窄的发病机制进行干预研究,建立颈动脉再狭窄家兔动物模型。方法 取颈部正中切口,无菌暴露兔右颈动脉,在颈内动脉(ICA)起始部及颈总动脉(CCA)近心侧距动脉分叉 2cm 处用动脉夹临时夹闭,自颈外动脉(ECA)远端结扎并由结扎近心侧穿刺进入导丝、球囊导管,撤除 CCA 动脉夹进行球囊扩张血管成形术(PTA)。于 PTA 后不同时间进行组织学及形态学分析(左侧颈总动脉作正常对照组)。结果 PTA 后早期 CCA 主要病理改变是血栓形成,中晚期为血管平滑肌细胞(VSMC)由中层移行之内膜并失控增殖伴有基质增多,第 15 天管腔出现明显狭窄( $P < 0.01$ )内膜增厚( $P < 0.01$ )。结论 家兔颈总动脉 PTA 模型模拟了临床过程,成功率高,为 PTA 之动脉阶段局部用药或转基因治疗实验首选模型。

【关键词】 颈总动脉;兔;再狭窄;模型

## Experimental study of balloon-dilatation in an establishment of restenosis model in carotid artery of rabbit

LI Yong-qin, XU Ming, YAO Zhao-xin, et al. Tongshan Worker Hospital, Hebei Medical University, Tongshan 063000, China

【Abstract】 **Objective** To study the mechanism of restenosis for the prevention and treatment by PTA (percutaneous transluminal angioplasty) through establishing an model. **Methods** Under median cervical incision, to explore right rabbit carotid artery and then clip the segments of ICA at the origination and CCA near the cardiac side of bifurcation, balloon catheter with guided wire were finally inserted from proximal cardiac side of the ligated ECA to perform PTA after withdrawing the clipper. Histological and morphological analysis with the control of normal left CCA were carried out during different follow up periods. **Results** Histopathological and morphometric analysis indicating thrombosis was the main changes in early stage and followed by VSMC from media to intima and irregular proliferation leading to obviously intimal thickening and restenosis at 15 days after PTA. **Conclusions** This experimental study show low mortality, high practicability and good reproducibility of the model as an ideal presentation for study the mechanism and the prevention of restenosis.

【Key words】 Carotid artery; Rabbit; Restenosis; Model

随着 DSA、颈动脉超声检查广泛应用,发现了更多颈动脉狭窄的病例。血管成型术(PTA)和支架(stent)技术也被引用到颈动脉狭窄的治疗。而 25%~50% 的再狭窄<sup>[1-3]</sup>严重影响了 PTA 临床效果。探索再狭窄的发病机制并采取防治措施十分必要。本研究用家兔建立颈动脉球囊扩张血管成形术动物模型。并在此基础上,探索动脉球囊扩张血管成形术后不同时间动脉壁的病理改变。

## 材料与方

## 一、家兔颈动脉球囊扩张血管成形术模型

基金项目 河北省科技厅课题(01547007D-1)

作者单位 063000 河北医科大学附属唐山工人医院神经内科  
(李永秋、徐明、姚绍鑫) 病理科(张志勇)

选 3 月龄雄性家兔为实验动物,体重 1 200~1 500g。用 25% 乌拉坦按 1g/kg 体重,耳缘静脉注射麻醉。颈正中线性切口暴露并游离右颈总动脉(CCA)、右颈内(ICA)和右颈外动脉(ECA)。在右 CCA 近心侧距 ICA、ECA 分叉约 2cm 处及右 ICA 起始处用动脉瘤直夹临时夹闭,在右颈外动脉暴露的远心侧,距 ICA、ECA 分叉约 1cm 处结扎。自耳缘静脉注射肝素钠(200U/kg),用细针头作为穿刺针自右 ECA 结扎处近侧刺入动脉进入导丝,在穿刺点近侧束以弹力乳胶圈以备止血。撤出 CCA 动脉夹,继续进入导丝,撤除穿刺针(撤除时为防止穿刺点出血,拉紧乳胶圈),在导丝引导下将 1.5mm(10 只兔子)或 2.0mm 直径球囊导管(30 只兔子)经 ECA 至 CCA 入主动脉弓,然后将气囊充气。自主动脉弓向 ECA 后退,机械扩张右侧 CCA,重复 3 次,

每次 30s,致右 CCA 内膜剥脱及机械损伤,撤出导管。在穿刺点近侧结扎右 ECA,室温下标准混合饲料喂养。

## 二、病理观察及形态学分析

用 1.5mm 球囊导管进行 CCA PTA 的兔子于术后第 15 天处死(标本送光镜);用 2.0mm 球囊导管进行 CCA PTA 的兔子在术后第 3、7 和 15 天处死(标本分送光镜及电镜)。所有兔子处死后取取自颈总动脉分叉近侧 2cm 节段,用 37℃ 生理盐水冲洗 3 次,即于 2min 内置于甲醛固定液中(需送电镜标本自 2 cm 节段留取 1cm 用戊二醛固定),常规石蜡包埋,切片厚约 5 $\mu$ m,苏木精-伊红(HE)染色常规观察。用显微镜和计算机分析系统分别计算横截面管腔内径、新生内膜层和中部平滑肌细胞层的平均厚度及新生内膜层与中部平滑肌细胞层平均厚度的比值(I/M)。

## 结 果

### 一、病理观察

(一)对照组 光镜下,血管无内膜增厚及腔内血栓形成。电镜下,血管内皮光滑,整齐连续,内皮细胞有不规则细长微绒毛,内皮细胞核突向管腔,细胞内可见高尔基复合体,粗面内质网和质膜小泡,相邻内皮细胞间则见到紧密联接,内皮下胶原纤维、弹性纤维散布于基质中,可见到较厚的弹性膜,内弹性膜深层(中膜)有较多胶原纤维、弹性纤维和基质,平滑肌细胞(VSMC)散在其中,呈不规则长条状,有细长凸起,互相交联且与弹性膜交叉在一起。VSMC 局部放大观察,核呈长梭型或不规则型,核膜局部内陷,细胞质中等电子密度,有的能见到丰富的细胞器,如线粒体、质膜小泡、高尔基复合体等。

(二)实验组 球囊扩张后第 3 天,光镜下可见贴壁血栓形成,少量炎性细胞浸润,弹力层回缩,无明显 VSMC 增生(图 1)。电镜下,内皮细胞表面光滑,较圆钝,微绒毛极少,细胞基质电子密度低,有的细胞内细胞器较少,有的能见到丰富粗面内质网,散在线粒体和少量质膜小泡,细胞核呈长椭圆型,电子密度较低,有的可见 1~2 个核仁,内皮细胞间见类似 VSMC 核膜内凹,有丰富粗面内质网、线粒体,紧邻内皮下可见一双核细胞,细胞基质呈中等电子密度,有少量细胞器分布,并见与其他细胞紧密排列,中膜内 VSMC 紧密排列在一起,细胞器丰富,可见到大量粗面内质网,线粒体,核呈长椭圆型,其内可见 1~2 个核仁,核膜局部内陷。

球扩张后第 7 天,光镜下,新鲜血栓少见,未溶解血栓呈玻璃样变,可见较明显的 VSMC 移位生长,少量炎性细胞浸润,内膜增厚。电镜下,内皮细胞圆钝,排列密集,与损伤后第 3 天的结果比较,内皮细胞微绒毛有明显增多,细胞器也变得较为丰富,可见到较多线粒及质膜小泡,紧邻内皮细胞下可见到多个细胞紧密排列,可能为移行到内膜下后新生 VSMC,核电子密度较高,呈椭圆或不规则。此类细胞深层可见大量胶原纤维及基质。

球囊扩张后第 15 天,光镜下,内膜明显增厚,主要成分为 VSMC 及丰富胶原的基质(图 3)。电镜下,内皮细胞核呈长椭圆型,中等电子密度,细胞质中可见散在线粒体细胞,紧邻内皮细胞下可见到新生 VSMC,其核呈不规则型,部分核膜内陷,胞质中可见大量细胞器:线粒体、粗面内质网、质膜小泡极为丰富,表明其功能极为活跃,此类细胞周围可见大量胶原纤维(图 4)。

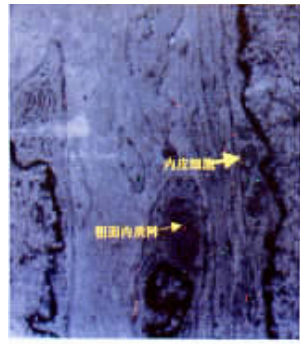
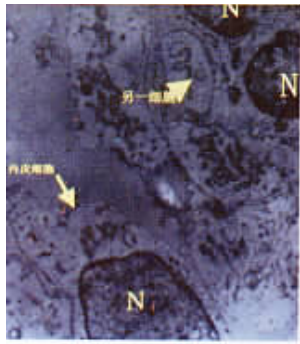
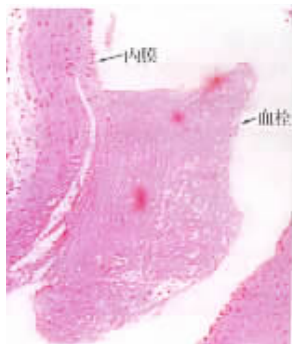


图 1 家兔颈总动脉球囊扩张术后第 3 天血管壁血栓形成管腔变窄(H-E 染色,光镜 40 倍)

万方数据

图 2 家兔颈总动脉球囊扩张术后第 3 天,内皮细胞深层见一双核平滑肌细胞与另一细胞紧密排列(电镜 330 000 倍)

图 3 家兔颈总动脉球囊扩张术后第 15 天血管内膜明显增厚管腔变窄(H-E 染色,光镜 40 倍)

图 4 家兔颈总动脉球囊扩张术后第 15 天可见内皮细胞下增生的 VSMC 及胶原纤维(电镜 50 000 倍)

## 二、形态学分析

颈总动脉球囊扩张血管成形术于术后第 15 天再狭窄程度较第 3 天及第 7 天明显。2.0mm 较 1.5mm 球囊导管于术后第 15 天再狭窄程度更明显。再狭窄主要由于新生内膜层增厚而中层无明显改变。

## 讨 论

目前用于再狭窄研究的动物模型有众多,较大动物费用较高饲养也有诸多不便;大鼠模型<sup>[4-6]</sup>颈动脉较细需使用显微镜且手术视野小不便于操作。兔颈动脉比较粗,手术视野较大,便于分离颈动脉及导管操作,可以肉眼直视下手术,是制作颈动脉 PTA 再狭窄模型比较理想的实验动物。

本研究用家兔成功地制作 CCA PTA 动物模型,并对 PTA 后不同时间(第 3、7 和 15 天)动脉血管再狭窄程度以及所用球囊型号对再狭窄程度的影响作比较,提出家兔颈总动脉球囊扩张血管成形术后半个月再狭窄程度较明显,并且 2.0mm 球囊导管较 1.5mm 球囊导管更适宜用作兔(1.2~1.5kg)颈动脉 PTA 动物模型的建立。结果提示,进行某种针对再狭窄的治疗观察,可于颈动脉 PTA 半个月后进行对比,能明确显示和评价治疗效果。

选择动物时,尽可能使体重相近为好。实验动物的血管粗细与动物体重密切相关,这就提醒我们所选动物体重相差越小,其血管粗细变化越小,用同一型号球囊对动脉扩张造成损伤的程度就相近,可以减小误差。另外,在手术过程中,我们创造了在 ECA 近侧束以弹力乳胶圈,在撤出穿刺针时拉紧防止出血,在降低动物死亡率上起到了重要作用。

本动物模型的制作基本模拟了临床进行颈动脉 PTA,用动脉夹在 ICA 起始处及 CCA 距动脉分叉近心侧 2cm 处结扎,以游离颈动脉球囊扩张内剥脱之节段以进行基因转移或局部用药。此方法在临床上可以用双球囊导管来完成。所以本试验方法完全可以应用于临床。

建立可行的颈动脉 PTA 动物模型是实验研究的主要依据。密切关系到颈动脉 PTA 后再狭窄实验研究的意义和价值。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,再狭窄率高,操作简便,重复性好,费用低,可做大量实验,最接近人类颈动脉 PTA 后再狭窄。本实验具备以上特点。

本研究除了以家兔作实验动物建立颈动脉 PTA 动物模型外,并对颈动脉 PTA 后 3、7d 以及半个月动脉管径及动脉壁进行光镜和电镜动态组织学观察。结果显示 PTA 早期主要是内膜剥脱、弹力环回缩,弹力板的破坏及血栓形成。第 7 天可以见到新生内膜增生细胞成份,主要为 VSMC 及细胞外大量基质,富含胶原纤维,可以看到少数处于分裂状态的 VSMC,第 15 天这种变化更为明显。这与先前的研究成果类似,提示血管 VSMC 在颈动脉 PTA 后再狭窄的发生中占很关键的位置。

## 参 考 文 献

- 1 Strauss WE, Fortin T, Hartigan P, et al. Veterans Affairs Study of Angioplasty Compared to Medical Therapy Investigators. A comparison of quality of life scores in patients with angina pectoris after angioplasty compared with after medical therapy: outcomes of a randomized clinical trial. *Circulation*, 1995, 92: 1710-1719.
- 2 Landau C, Lange RA, Hillis LD. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 1994, 330: 981-993.
- 3 King SB III, Lembo NJ, Weintraub WS, et al. A randomized trial comparing coronary bypass surgery. *N Engl J Med*, 1994, 331: 1044-1050.
- 4 Todaka T, Yokoyama C, Yanamoto H, et al. Gene transfer of human prostacyclin synthase prevents neointimal formation after carotid balloon injury in rats. *Stroke*, 1999, 30: 419-426.
- 5 Mitsunori H, Yukio T, Yasushi N, et al. Prostacyclin synthase gene transfer inhibits neointimal formation in rat balloon-injured arteries without bleeding complications. *Cardiovas Res*, 1999, 43: 481-491.
- 6 Yasushi N, Keiji N, Mitsunori H. Prostacyclin synthase gene transfer accelerates reendothelialization and inhibits neointimal formation in rat carotid arteries after balloon injury. *Arterioscler, Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 727-733.

(收稿日期 2002-09-09)



# 颈动脉球囊扩张再狭窄动物模型的建立

作者：[李永秋](#)，[徐明](#)，[姚绍鑫](#)，[张志勇](#)  
作者单位：[李永秋,徐明\(063000,河北医科大学附属唐山工人医院神经内科\)](#)，[姚绍鑫\(063000,河北医科大学附属唐山工人医院导管室\)](#)，[张志勇\(063000,河北医科大学附属唐山工人医院病理科\)](#)  
刊名：[介入放射学杂志](#)[ISTIC PKU](#)  
英文刊名：[JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)  
年，卷(期)：2004, 13(2)  
被引用次数：1次

## 参考文献(6条)

- 1.Srauss WE, Fortin T, Hartigan P Veterans Affairs Study of Angioplasty Compared to Medical Therapy Investigators 1995
- 2.Landau C, Lange RA, Hillis LD Percutaneous transluminal coronary angioplasty 1994
- 3.King SB III, Lembo NJ, Weintraub WS A randomized trial comparing coronary bypass surgery 1994
- 4.Todaka T, Yokoyama C, Yanamoto H Gene transfer of human prostacyclin synthase prevents neointimal formation after carotid balloon injury in rats 1999
- 5.Mitsunori H, Yukio T, Yasushi N Prostacyclin synthase gene transfer inhibits neointimal formation in rat balloon-injured arteries without bleeding complications 1999
- 6.Yasushi N, Keiji N, Mitsunori H Prostacyclin synthase gene transfer accelerates reendothelialization and inhibits neointimal formation in rat carotid arteries after balloon injury 1999

## 相似文献(10条)

1. 期刊论文 [师桃](#), [吕毅](#), [阎炆](#), [耿希刚](#), [SHI Tao](#), [L\(U\) Yi](#), [YAN Yang](#), [GENG Xi-gang](#) EDFS40对深低温保存兔颈总动脉结构和舒缩功能的影响 -西安交通大学学报(医学版) 2009, 30(6)

目的 评价玻璃化溶液EDFS40对深低温保存兔颈总动脉形态结构和舒缩功能的影响.方法 无菌条件下取兔颈总动脉,分别以EDFS40和1.5 mol/L二甲亚砜为低温保护剂,经玻璃化法和慢速冷冻法深低温保存14 d.复温后和新鲜动脉进行大体和显微形态的观察,器官浴槽内进行非内皮依赖性舒缩功能的测定.结果 EDFS40组动脉的大体、组织学及超微结构与新鲜动脉相似,对氯化钾的收缩力和慢速冷冻组动脉无明显差别( $P>0.05$ ),对去甲肾上腺素和硝普钠的收缩或舒张张力优于后者( $P<0.05$ ),但均低于新鲜动脉( $P<0.05$ ).结论 EDFS40能较好保持兔颈总动脉的形态结构及功能,可用于血管的玻璃化保存.

2. 学位论文 [李富强](#) 芬太尼复合异丙酚兔颈总动脉麻醉的可行性研究 2008

目的：比较芬太尼复合异丙酚经兔耳缘静脉和/或颈总动脉输注构成的四种给药组合方式的药效学差异。静脉麻醉因具有诱导迅速、对呼吸道无刺激、病人舒适、苏醒较快、无污染以及操作方便等优点，因此成为目前一种重要的麻醉方法。临床静脉麻醉中芬太尼复合异丙酚达到有效的麻醉深度时，有时因用药量较大而导致循环功能明显抑制，这对年老危重、心血管功能不全及肝肾等重要脏器功能受损的病人尤为不利。近年研究发现：通过颈内动脉给药，治疗脑部疾病或研究脑部神经功能，药物可以直接进入脑血管，通过血脑屏障发挥作用，具有用药量少、效果确切、全身副作用较小等特点[1, 2]。众所周知，静脉麻醉药及麻醉性镇痛药都是作用于中枢神经系统产生麻醉及镇痛作用，如果通过颈内动脉或颈总动脉给药使药物直接到达靶器官—脑，产生麻醉及镇痛作用，是否优于普通静脉麻醉呢？目前通过颈内动脉或颈总动脉给药进行临床麻醉国内外未见报道。动物研究表明，兔颈内动脉给药达脑电静息维持1小时的异丙酚用量为静脉的1/10~1/5[1]，血流动力学稳定且不影响脑血流量的改变。本实验拟比较芬太尼复合异丙酚经兔颈总动脉和/或耳缘静脉构成四种不同给药方式持续输注的药效学差异，并观察这几种给药方式是否对动脉造成损伤，从而为动脉麻醉的临床应用提供实验支持。

方法：健康成年新西兰大白兔60只，随机分为两组：V组(异丙酚静脉组，n=30)和A组(异丙酚动脉组，n=30)。V、A组又各分为两个亚组：VV组异丙酚iv+芬太尼iv(n=15)Va组异丙酚iv+芬太尼ia(n=15)；Av组异丙酚ia+芬太尼iv(n=15)Aa组异丙酚ia+芬太尼ia(n=15)。V组中0.33%异丙酚均以 $30\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度通过耳缘静脉持续输注，两亚组中芬太尼以 $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度分别通过耳缘静脉和颈总动脉输注达脑电静息(脑电波频率维持在0-3赫兹)后，调节芬太尼的输注速度以维持脑电静息60分钟停药；A组中0.33%异丙酚均以 $30\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度通过颈总动脉恒速输注，两亚组芬太尼以 $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 速度分别通过耳缘静脉和颈总动脉输注达脑电静息后，调节芬太尼的输注速度以维持脑电静息60分钟停药。记录意识消失时间、达脑电静息时间、意识恢复时间及芬太尼和异丙酚用量，观察兔血流动力学和呼吸的变化。结果：

1. 与相同途径芬太尼复合，异丙酚颈总动脉给药与耳缘静脉给药比较以及异丙酚颈总动脉组中两亚组之间的比较，异丙酚以及芬太尼的用量均有差异( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。异丙酚耳缘静脉组中两亚组之间比较，芬太尼用量有差异( $P<0.01$ )，而异丙酚用量无差异( $P>0.05$ )。
2. 与相同途径异丙酚复合，芬太尼颈总动脉给药后意识消失时间、达脑电静息时间和停药后意识恢复时间短于耳缘静脉给药组( $P<0.01$ )；与相同途径芬太尼复合，异丙酚颈总动脉给药后意识消失时间、达脑电静息时间和停药后意识恢复时间也短于耳缘静脉给药组( $P<0.01$ )。
3. 芬太尼复合异丙酚持续输注达脑电静息并维持1h期间，四亚组血压均呈现下降趋势。与相同途径异丙酚复合，芬太尼颈总动脉较耳缘静脉给药血压下降幅度小( $P<0.05$ )；与相同途径芬太尼复合，异丙酚颈总动脉较耳缘静脉给药血压下降幅度小( $P<0.05$ )。且VV组下降最为显著，其余三种给药方式对MAP影响相对较轻；各组停药后血压均升高。四组给药后HR均呈现下降趋势( $P<0.01$ )，VV组下降幅度最大；各组停药后HR上升( $P<0.05$ )；组内与基础值比较，VV组MAP及HR在给药后意识消失时、达脑电静息即刻、脑电静息维持1小时停药即刻有统计学差异( $P<0.05$ )。
4. 呼吸抑制程度的比较VV组、Va组及AV组给药达脑电静息对呼吸频率和幅度的影响非常显著，45只兔均呼吸停止而需手控呼吸(40bpm)以维持血氧饱和度在正常范围(与基础值比较， $P<0.01$ )，Aa组15只兔无一例出现呼吸停止或需辅助呼吸(与基础值比较， $P>0.05$ )。
5. 血管内膜内镜结构改变VV组(病理对照组)血管内膜光滑连续，着色均匀。其余三组血管结构形态与对照组比较无明显改变，未见任何急性损伤征象。

结论：芬太尼复合异丙酚经耳缘静脉和/或颈总动脉输注构成的四种给药方式均可以达到维持兔全身麻醉的目的；与耳缘静脉给药相比，芬太尼复合异丙酚经颈总动脉给药具有麻醉诱导快、苏醒迅速、用药量少、对血流动力学和呼吸影响小轻微的优点。异丙酚和/或芬太尼经颈总动脉直接输注，无急性血管损伤表现，是一种新的相对比较安全的麻醉给药途径。

3. 期刊论文 [陈明, 沈鸿元, 肖志勇, 林贵山, 王淑芳, 林振石, 唐秀如, 张戈](#) 1. 341 4 μm掺钕铝酸钇激光对兔颈总动脉组织结构影响的探讨 -生物医学工程与临床2003, 7(1)

目的观察1.341 4 μm掺钕铝酸钇晶体(Nd:YAP)激光损伤兔颈总动脉的形态学改变,初步探讨激光的止血机理.方法 36只普通级新西兰实验白兔,将其随机分为6组,采用4种不同功率密度的1.341 4 μm Nd:YAP激光,即①32.44 J/cm<sup>2</sup>(5 W),②36.28 J/cm<sup>2</sup>(6 W),③46.97 J/cm<sup>2</sup>(10 W),④68.81 J/cm<sup>2</sup>(12 W),行非接触式点状照射兔颈总动脉,观察照射功率密度与血管热损伤面积关系及其形态学改变.A组8只,每种功率激光各照射2只;B1组(6只)用①激光、B2组(6只)用②激光、B3组(6只)用③激光、B4组(6只)用④激光、C组(4只)用②激光照射.结果肉眼见受照侧的兔颈总动脉缩窄、变窄、闭锁、血流中断,未见活动性出血.其病理组织形态学的改变主要表现为血管组织的凝固性改变,伴炎症反应,出现附壁血栓,血管壁弹力纤维断裂挤压或碎裂成块状,排列无序,血管损伤的程度与照射的激光功率密度密切相关,其损伤的修复过程与组织的热损伤相似.结论 1.341 4 μm Nd:YAP激光对正常的血管具有明显的闭塞止血作用,并能选择性切除病变的血管组织.

4. 期刊论文 [丁永红, 戴大英, 程瑞新, 黄学箐, 陆孟莹, 朱琼, 张善生, 张忠, 丁乃时, 张学金](#) 实验性兔颈总动脉—外静脉动静脉瘘模型的建立 -上海医学影像2001, 10(2)

目的探讨兔实验性颈总动脉-颈外静脉动静脉瘘模型建立的可行性.方法用显微外科手术对5只兔子建立实验性动静脉瘘,并作数字减影血管造影(DSA)观察瘘口附近动静脉发生的血流动力学改变.结果5只兔颈总动脉与颈外静脉侧侧吻合均一次成功.血管造影清楚显示吻合口近端动脉与近端静脉、远端动脉与吻合口两端静脉、吻合口两端动脉同时显影,且随着注射造影剂压力的增大,吻合口远端颅内静脉细小分支亦见显影.结论通过显微血管吻合方法建立兔颈总动脉-颈外静脉动静脉瘘模型切实可行.

5. 学位论文 [赵娜](#) 异丙酚复合芬太尼兔颈总动脉麻醉的可行性研究 2008

目的:探讨异丙酚复合芬太尼经颈内动脉麻醉方法的可行性.静脉麻醉剂及阿片受体激动剂都是经过静脉作用于中枢神经系统产生麻醉及镇痛作用,传统的静脉给药至少需要一倍脑循环时间才能作用于中枢神经系统,而经颈动脉给药可直接进入脑血管,透过血脑屏障发挥作用,具有给药途径短,用药量少,起效快,局部药物浓度高,全身毒副作用少等优点.

目前,临床用药主要通过口服给药、静脉输注、肌肉注射、管内吸入等途径,到达靶器官发挥药理作用,达到治疗疾病的目的.近年来研究发现,通过颈内动脉给药,治疗脑部疾病或研究脑部神经功能,具有用药量少、效果确切、全身副作用较小等特点.文献回顾表明,经颈内动脉注射的药物多种多样,有造影剂如<sup>99m</sup>Tc和<sup>133</sup>Xe,有钙离子通道阻滞剂如维拉帕米,有溶栓药如尿激酶,有激素如甲基强的松龙,有麻醉性药物如异戊巴比妥、戊四氮、美解眠,还有化疗药顺铂等.颈内动脉给药目前主要用于四大方面:脑血管造影、脑肿瘤的化疗、脑梗塞的溶栓治疗和癫痫病术前的神经功能定位等,但经颈动脉给药用于临床手术麻醉目前国内外未见报道.

异丙酚具有高度脂溶性的特性(辛醇/水分配系数约为7000:1)使其能够快速通过血脑屏障,因而特别适用于颈内动脉给药.芬太尼是人工合成的阿片受体激动剂,其脂溶性高,镇痛效应强,易于通过血脑屏障,是目前临床麻醉中应用最广泛的麻醉性镇痛药.异丙酚镇痛效果差,没有肌肉松弛作用,单独使用难以完成手术麻醉,所以麻醉维持时需要复合应用麻醉性镇痛药等.目前临床上最常用的静脉麻醉方式就是异丙酚复合芬太尼或其衍生物的复合麻醉.本研究拟比较兔颈总动脉输注与耳缘静脉输注异丙酚复合芬太尼在药效学的差异,探讨动脉麻醉的优缺点,通过观察给药血管的组织学改变,从细胞水平验证动脉给药的安全性,从而为动脉麻醉应用于临床提供实验支持,为循环呼吸不稳定、肝肾功能受抑制等危重病人的麻醉提供一种新的可供参考的麻醉方法.

方法:选用健康新西兰大白兔60只,雌雄不拘,体重2.0~2.5kg,免月龄4个月左右.普通饲料喂养3天后,随机分为两组:静脉芬太尼组V组(n=30),动脉芬太尼组A组(n=30),又将两组各分为两个亚组:Vv组(复合耳缘静脉异丙酚n=15),Va组(复合颈总动脉异丙酚n=15),Av组(复合耳缘静脉异丙酚n=15),Aa组(复合颈总动脉异丙酚n=15).采用氯胺酮(50mg·kg<sup>-1</sup>)麻醉后剪毛,在无菌操作下分离左侧颈总动脉,置管固定,肝素封管;行气管切开,插入3.0号气管插管;耳中动脉置套管针监测血压:静息30min,监测心率,脉搏氧饱和度,呼吸,头皮下连电极监测脑电波.观察异丙酚复合芬太尼不同给药输注达到相同麻醉深度时呼吸、循环参数的变化,并记录麻醉诱导时间与苏醒时间及用药量.实验结束后,各组随机取5只观察兔的饮食及行为有无异常,48小时后处死,其余立即处死取病理,放入10%甲醛溶液内固定,做常规石蜡切片,HE染色,观察血管内皮细胞的病理变化.所有数据采用SPSS12.0统计软件处理,计量资料采用均数±标准差(Mean±SD)表示.P<0.05认为差异有统计学意义.

结果:

1. 用药量的比较与相同途径芬太尼复合,颈总动脉给药与耳缘静脉给药比较异丙酚的用药量均有差异(P<0.05或P<0.01).异丙酚耳缘静脉组中两亚组之间比较,异丙酚用药量有差异(P<0.01);异丙酚颈总动脉组中两亚组之间比较,异丙酚用药量有差异(P<0.01),而芬太尼用药量无差异(P>0.05).

2. 诱导时间/苏醒时间的比较与相同途径芬太尼复合,异丙酚颈总动脉给药后意识消失时间、达脑电静息时间短于耳缘静脉给药组(P<0.01);四组的苏醒时间无明显差异(P>0.05).

3. 对血流动力学的影响异丙酚复合芬太尼持续输注达脑电静息并维持1h期间,四亚组血压均呈现下降趋势.与相同途径芬太尼复合,异丙酚颈总动脉给药较耳缘静脉给药血压下降幅度小(P<0.05);与相同途径芬太尼复合,异丙酚颈总动脉较耳缘静脉给药血压下降幅度小(P<0.05).且Vv组下降最为显著,其余三种给药方式对MAP影响相对较轻;各组停药后血压均升高.四组给药后HR均呈现下降趋势(P<0.01),但四个亚组之间无明显差异(P>0.05).

4. 呼吸抑制程度的比较Vv组与Av组对呼吸频率和幅度的影响最大,在诱导期间就发生严重的呼吸抑制(P<0.01),Va组在脑电达静息时也呼吸抑制明显(P<0.01),仅Aa组在麻醉60min期间出现呼吸抑制(P<0.01),停药至意识恢复,四组呼吸频率都有小幅上升(P<0.05).5. 木中所用药物物的PH值芬太尼用生理盐水稀释200倍,其PH值为6.88;异丙酚用生理盐水稀释为0.33%,PH值为8.22.

6. 术后动物行为学变化本实验60只大白兔术后全部存活,每组随机取5只观察48h,未发现在行为、进食水、性情等方面有异常表现.

7. 兔血管内皮光镜结构改变Vv组血管内膜光滑连续,着色均匀.其余三组血管结构形态与对照组比较无明显改变,未见任何急性损伤征象.

结论:颈总动脉持续输注异丙酚及芬太尼可以达到维持兔全身麻醉的目的;与静脉给药比较,兔颈总动脉给药具有麻醉诱导快、用药量少、血流动力学稳定、呼吸抑制轻等优点.并且长时间大量通过颈总动脉输注异丙酚复合芬太尼对动脉血管内皮没有损伤,颈内动脉给药是安全有效的.

6. 期刊论文 [刘云松, 苏磊, 秦伟毅, 马廉亨, 吴佐泉](#) 兔颈总动脉创伤性假性动脉瘤的病理研究 -广东医学2001, 22(3)

目的 观察兔颈总动脉创伤性假性动脉瘤(TPA)模型的病理改变,探讨颈内动脉TPA血管内栓塞治疗的时机与方法.方法 运用显微外科操作,制作20只兔右侧颈总动脉TPA模型,并行彩色超声多普勒随访及病理检查.结果 术后6~12 d 20只兔均于手术部位出现明显的搏动性包块并经彩色多普勒超声检查证实为假性动脉瘤形成.术后2周内瘤腔直径均不超过5 mm,瘤壁由部分机化的血栓构成,薄且不均匀.术后3~4周瘤腔增大至10.5~18.0 mm,病理大体检查见瘤体与周围组织有一潜在间隙,瘤壁厚约2~3 mm,由致密的纤维结缔组织构成.术后第7周瘤腔增大至35.5~52.0 mm,瘤壁厚薄不均,瘤顶处瘤壁菲薄.结论 对于颈内动脉TPA,在其形成期的早期及瘤体增大期,闭塞载瘤动脉最为安全、有效;在瘤体稳定期,可行MC瘤腔栓塞治疗.

7. 学位论文 [刘云松](#) 微弹簧圈栓塞兔颈总动脉假性动脉瘤瘤腔或载瘤动脉的对比研究 2000

目的:建立兔颈总动脉创伤性假性动脉瘤(TPA)模型,再以微弹簧圈分别行动脉瘤腔或载瘤动脉栓塞,评价长期治疗效果.结果:1.兔颈总动脉TPA模型是进行TPA血管内栓塞研究的理想模型;2.在TPA形成期采用MC瘤腔或载瘤动脉栓塞治疗TPA,均可获满意效果,但前者不仅可完全闭塞瘤腔,还可保留载瘤动脉通畅,其疗效优于闭塞载瘤动脉.

8. 期刊论文 [王沛涛, 舒志全, 刘海宁, 赵刚, 李强](#) 不同复温方法对深低温保存兔颈总动脉力学性能的影响 -齐鲁医学杂志2005, 20(1)

①目的研究4种不同的复温方法对深低温保存兔颈总动脉力学性能的影响.②方法深低温保存后的兔颈总动脉,随机分成4组,分别采用4种不同的复温方法复温:37℃水浴、空气复温、-20℃冰水和液氮冰复温,以新鲜血管为对照.并分别测定4种方法复温后动脉的力学性能,包括轴向和周向弹性模数和断裂应力.③结果所有冷冻复温后的血管轴向和周向参数及断裂应力均小于新鲜血管(F=2.89~13.38,q=2.45~9.15,P<0.05).随着降温速率的降低,血管轴向弹性模数和断裂应力等参数基本是增加的.液氮冰中复温的血管,其上述参数最接近新鲜血管.④结论逐步慢速复温可以改善深低温保存复温后血管的力学性能,液氮冰复温可能是最好的复温方法.

9. 期刊论文 [王沛涛, 王玉珍, 舒志全, 何立群, 崔向东, 高大勇, 李强](#) 二甲基亚砜和1,2-丙二醇对深低温保存兔颈总动

①目的用二甲基亚砷(Me2SO)和1, 2-丙二醇(PROH)深低温保存兔颈总动脉, 评价两种保护剂对深低温保存复温后血管平滑肌细胞再生能力和超微结构的影响。②方法将兔颈总动脉用含有1.5 mol/L的Me2SO或1.5 mol/L PROH的低温保护剂深低温保存, 并在冰袋中缓慢复温, 新鲜血管作为对照, 复温后和新鲜血管的平滑肌细胞进行体外培养, 观察平滑肌细胞的再生能力; 同时在透射电镜下观察平滑肌细胞的超微结构。③结果体外培养结果显示, 新鲜血管的平滑肌细胞体外培养24 h后开始生长, PROH保存血管的平滑肌细胞在培养24~36 h后开始生长; Me2SO保存血管的平滑肌细胞体外培养36~48 h开始生长, 而且再生细胞的数目显著少于前者, 生长速度慢。透射电镜下, 与新鲜血管的平滑肌细胞相比, PROH或Me2SO冷冻保存后血管的平滑肌细胞的线粒体等细胞器均无显著变化, 但是Me2SO保存血管的平滑肌细胞核染色质的电子密度发生显著变化, 异染色质的电子密度明显降低, 与新鲜或PROH深低温保存血管平滑肌细胞核染色质的低电子密度和异染色质的高电子密度明显不同。④结论 1.5 mol/L PROH能够有效地保持平滑肌细胞的活性, 并且对细胞的再生能力没有明显的损伤作用。Me2SO损伤平滑肌细胞的再生能力, 同时引起平滑肌细胞核染色质超微结构的变化。

10. 学位论文 [张宏伟 P-选择素和碱性成纤维细胞生长因子在球囊扩张术后兔颈总动脉壁的表达及意义](#) 2008

目的:经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)是采用导管技术在X线导向监视下, 以加压的特殊气囊, 压榨动脉内壁的粥样斑块, 使内膜狭窄的粥样硬化壳被撑开破裂, 在加压扩张的过程中, 动脉中层的弹力纤维、胶原纤维和平滑肌细胞都被过度伸展, 使管腔扩张, 主要适用于扩张周围动脉的狭窄和短段闭塞, 是目前治疗外周动脉慢性缺血性疾病最重要的治疗技术之一。但是PTA后较高的血管再狭窄率是影响其长期疗效的主要原因, 据统计PTA后6-12月的髂动脉的再狭窄率约为20%, 股腘动脉的再狭窄率为30-50%。临床应用的动脉支架可以降低血管再狭窄发生率, 其机制主要是通过支架本身的支撑作用阻止PTA后血管的弹性回缩, 使管腔腔径扩大, 并在一定程度上对抗由病理性血管重塑导致的血管腔径缩窄, 由于支架对动脉壁的机械性损伤以及异物反应可加重血管壁的急性和慢性炎症过程, 因此可能通过炎症反应在一定程度上刺激血管壁的异常增生, 一旦血管壁异常增生导致的血管腔径缩小超过了动脉支架支撑作用造成血管腔径扩大的补偿, 则仍有血管再狭窄发生, 因此, 对血管壁异常增生机制的研究仍是防止血管再狭窄发生的重点。尽管人们对血管再狭窄的过程有所了解, 但确切机制尚不十分明确, 目前研究认为PTA后血管再狭窄的发生发展是动脉壁损伤后修复过程稳态失衡的结果。

PTA后血管再狭窄的实质是动脉损伤后的“愈合”效应, 是一系列血管活性物质和生长因子介导的复杂的血管自身修复过程。目前的研究表明P-选择素(P-selectin)是炎症起始阶段的重要因子, P-selectin的主要作用是参与介导白细胞与激活血小板和内皮细胞之间可逆性黏附过程, 并依赖钙离子(Ca2+)参与, 通过白细胞的碳水化合物sialyl lewis<sup>x</sup>和P-选择素糖蛋白配体-1(p-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)结合介导被激活的血管内皮细胞与白细胞间快速而短暂的互相作用, 使白细胞沿血流方向在血管内皮细胞上滚动。P-selectin在冠状动脉血管成形术后和外周动脉血管成形术后发生再狭窄患者的血清表达升高, 直接反应了P-selectin与血管再狭窄具有密切关联。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖是血管再狭窄发病机制中的一个关键部分, 生长因子和趋化因子起着重要的作用。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的作用是很明确的, 它可以被内皮细胞, 巨噬细胞和平滑肌细胞表达及分泌, 并且可以明显的促进损伤动脉平滑肌细胞和内皮细胞的增殖。基于以上的研究表明, P-selectin和bFGF是血管成形术后血管再狭窄过程中两个有重要生理作用的化学因子, 为了进一步了解P-selectin和bFGF在血管再狭窄过程中的作用, 本实验通过建立球囊扩张兔颈总动脉的动物模型, 模拟PTA对动脉壁的损伤, 探讨PTA后早期动脉壁内膜、中膜变化的特点, 以及动脉壁P-selectin和bFGF的表达与该特点间的关系。方法:用球囊扩张兔左颈总动脉建立动脉损伤动物模型, 术后普通饲料喂养, 在术后2d、7d、14d取因手术侧动脉壁标本, 切片做HE染色观察测量动脉壁内膜厚度及中膜厚度的变化情况, 以同只兔未手术侧动脉做为对照组, 通过统计学计算, 了解其变化特点; 同时应用免疫组织化学技术检测术后2d、7d、14d动脉壁上P-selectin、bFGF的阳性表达情况。结果:①球囊扩张后兔颈总动脉内膜厚度在术后2d、7d与对照侧相比无差异, 通过t检验统计计算P值为0.414, 术后14d球囊扩张侧动脉内膜厚度与对照侧相比有明显差异, P值为0.046; ②球囊扩张后兔颈总动脉内膜出现增厚, 而对照侧的内膜厚度无明显改变; ③球囊扩张后兔颈总动脉中膜厚度与对照侧相比有明显差异, 球囊扩张后兔颈总动脉中膜厚度在术后2d及出现增厚, 术后7d及术后14d较术后2d增厚明显, P值分别为0.018和0.001, 在术后14d时与术后7d相比无明显差异, P值为0.217; 同时对照侧中膜也出现同样的变化; ④免疫组织化学技术检测球囊扩张处动脉壁 $\alpha$ -SMA( $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白)的表达, 可以发现平滑肌细胞出现 $\alpha$ -SMA的呈黄色或棕黄色的阳性表达, 并随时间的增加而阳性表达加强; ⑤免疫组织化学技术检测P-selectin在球囊扩张后2d兔颈总动脉壁的呈强阳性表达, 术后7d、14d阳性表达逐渐减弱; ⑥免疫组织化学技术检测bFGF在球囊扩张后2d兔颈总动脉壁呈阳性表达, 术后7d、14d阳性表达逐渐增强。结论:球囊扩张所致的机械损伤能导致动脉壁的增厚, 以中膜层增厚为主, 其中在损伤早期的增厚(术后7d内)最为明显, 而7d以后的增厚无明显变化。球囊扩张后导致的动脉壁中膜的增厚是以平滑肌细胞增生和移行为主要病理表现。P-selectin主要在球囊扩张后2d的手术侧动脉内膜上呈阳性表达, 随后阳性表达逐渐消失, 可能与血管损伤的早期炎症反应有着密切的关系。bFGF在球囊扩张后2d、7d、14d的动脉壁上均有阳性表达, 与球囊扩张后2d、7d、14d动脉壁上 $\alpha$ -SMA的阳性表达一致, 因此可能是球囊扩张后早期促进平滑肌细胞增殖的重要生长因子, 同时可能还通过对全身炎症反应的介导, 促进对照侧平滑肌细胞的增殖, 其具体作用与机制还有待进一步研究。根据P-selectin和bFGF在球囊扩张后动脉壁的表达特点推测, 如果在球囊扩张后2d内阻止P-selectin的表达, 或在球囊扩张后14d内阻止bFGF的表达, 可能在一定程度上会减少平滑肌细胞的增殖, 从而延缓或阻止血管再狭窄的发生。炎症反应在PTA后血管再狭窄过程中起着重要的作用, 其过程是个多因素互相协同、共同参与的作用所造成的。

引证文献(1条)

1. [袁良俊, 张宏考, 张焕鑫, 王国维, 高宇勤, 赵继先, 黄连素与辛伐他汀对大白兔血管成形术后再狭窄作用的比较](#) [期刊论文]-[中国临床药理学杂志](#) 2007(1)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200402020.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200402020.aspx)  
授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: b763c57e-0da0-4029-8fe0-9e2b009bc367

下载时间: 2010年11月11日