

· 实验研究 ·

介入法制作犬颈动脉狭窄模型

程光森, 刘一之

【摘要】 目的 运用介入法建立适合神经介入治疗新材料、新技术的犬颈动脉狭窄模型。方法 12 条犬全麻后, 采用血管内介入方法, 用自制弯头导丝机械损伤一侧颈总动脉中段内膜及中膜, 制作成 12 条颈动脉狭窄模型, 分别于术后即刻与术后 2、4、8、10 周行 DSA 检查, 观察颈动脉狭窄模型的动态变化, 并与病理对照。结果 12 条犬成功获得 24 条颈动脉狭窄模型, 颈动脉狭窄的平均程度为 $(63.5 \pm 25.3)\%$ 。结论 本方法可成功制作成犬颈动脉狭窄模型, 再现了人颈动脉狭窄模型的病理演变过程及颅内血流动力学改变, 可用于介入治疗新材料、新技术的实验研究。本颈动脉狭窄模型的建立简单、稳定、可重复性强。

【关键词】 颈动脉狭窄, 血管内介入, DSA

Constructing canine carotid artery stenosis model by endovascular technique CHENG Guang-sen, LIU Yi-zhi.

Interventional Department, The First Affiliated Hospital of Soochou Medical University, Suzhou 215006, China

【Abstract】 **Objective** To establish a carotid artery stenosis model by endovascular technique suitable for neuro-interventional therapy. **Methods** Twelve dogs were anesthetized, the unilateral segments of the carotid arteries' tunica media and intima were damaged by a corneous guiding wire of home made. Twenty-four carotid artery stenosis models were thus created. DSA examination were performed on postprocedural weeks 2, 4, 8, 10 to estimate the changes of those stenotic carotid arteries. **Results** Twenty-four carotid artery stenosis models were successfully created in twelve dogs. **Conclusions** Canine carotid artery stenosis models can be created with the endovascular method having variation of pathologic characters and hemodynamic changes similar to human being. It is useful for further research involving the new technique and new material for interventional treatment. (J Intervent Radiol 2005, 14:187-190)

【Key words】 Carotid stenosis; Endovascular technique, DSA

脑卒中是严重危害人类健康的疾病, 是造成死亡的第 3 位疾病, 也是致残的主要原因, 而颈动脉狭窄是缺血性脑卒中最常见的病因。传统的治疗方法是颈动脉内膜切除术, 但存在一定的手术死亡及致残率, 许多患者难以接受。近年来, 随着血管内介入治疗的发展, 特别是新型血管内支架的应用, 使颈动脉狭窄的微创治疗成为可能^[1], 但支架植入后, 综合文献分析, 再狭窄发生率为 $5.0\% \sim 16.0\%$ ^[2-6], 血管成形术中斑块及栓子脱落造成脑梗死^[7], 因而治疗颈动脉狭窄的血管内支架材料及手术方式的研究备受重视, 如药物洗脱支架、放射性支架、脑保护装置等。建立一个可用于研究血管内介入治疗新技术、新材料的颈动脉狭窄模型依然是一个有意义的课题。目前, 国内外报道颈动脉狭窄模型大部分是手术方式建立, 本研究用介入法建立颈动脉狭窄模

型。

材料与方法

一、材料

(一) 实验动物 成年健康杂种犬 12 条, 雌雄不拘, 体重 $15 \sim 17$ kg, 由苏州大学医学院实验动物中心提供。

(二) 常规手术器械 手术刀片, 5 ml、10 ml 注射器。

(三) 穿插针及导管系统 美国 BOSTON 公司产品 18G 穿插针、5F 动脉导管鞘、5F 猎人头导管、0.035 英寸超滑导丝、0.035 英寸超滑导丝硬头端除去亲水膜、塑型(自制)。

(四) 造影剂与药品 欧乃派克, 肝素, 3% 戊巴比妥钠。

(五) 仪器与设备 西门子 Angiostar plus 数字减影血管造影机。

二、方法

(一) 手术方法 取 12 条犬, 以 3% 戊巴比妥钠

静脉麻醉后,剪去犬两侧腹股沟区毛发,按常规消毒、铺巾。取右腹股沟韧带下 1.5 cm 股动脉搏动最强点为穿刺点,采用改良 Seldinger 法穿刺右股动脉,置入导管鞘。用 5F 猎人头导管选择至主动脉弓,行 DSA 造影检查,观察各主要分支走行。先后行选择性左、右颈总动脉 DSA 造影检查,将 5F 猎人头导管置于一侧颈总动脉中段,经导管引入自制导丝,头端伸出导管远端 3 cm,顶住一侧血管壁,上下拉动导丝,重复 20 次左右,退出导丝,行血管造影,损伤处血管壁见 2 cm 大小的长条造影剂滞留。撤出导管,右股动脉穿刺点压迫止血、包扎,送回苏州大学医学院实验动物中心饲养。

(二)观察及病理 在上述实验后即刻和实验后 2、4、8、10 周经股动脉入路行血管造影检查。测量血管狭窄程度。第 10 周处死实验动物,取出目标血管,甲醛固定后送病理检查,行常规 HE 染色及免疫组化染色。

(三)狭窄率测量与统计学方法 分别对实验后即刻与实验后 2、4、8、10 周的血管造影图像,采用西门子 Angiostar plus 机器自带测量软件测量血管狭窄率,运用 SPSS10.0 进行一元方差分析,并对结果行 LSD 法两两比较。

结 果

一、数字减影血管造影表现

正常犬颈总动脉造影表现为血管壁光整,上下粗细均匀。靶血管管腔在不同时间段均表现不同程度的偏心性狭窄,实验后即刻的血管平均狭窄率为 $(67.5 \pm 18.0)\%$,2 周的血管平均狭窄率为 $(34.9 \pm 24.8)\%$,4 周为 $(40.4 \pm 32.1)\%$,8 周为 $(61.2 \pm 24.0)\%$,10 周为 $(63.5 \pm 25.3)\%$ 。对不同时间段的结果行 LSD 法两两比较,发现实验后即刻与 2 周、4 周的 P 值分别为 0.003 与 0.011 ($P < 0.05$),差异有显著性,2 周与 8、10 周的 P 值分别为 0.014 与 0.008,4 周与 8 周、10 周的 P 值分别为 0.048 与 0.030, $P < 0.05$,8 周与 10 周的 P 值为 0.083, $P > 0.05$,差异无显著性,见图 1 2。

二、病理表现

造模 10 周取实验血管肉眼观病变管腔增粗、变硬,镜下见病变管腔不规则偏心性狭窄,内膜不均匀异常增厚,中膜变薄,不同程度萎缩,并可见粥样斑块之纤维帽和泡沫细胞、胆固醇结晶,内弹力层分离、断裂。

万方数据

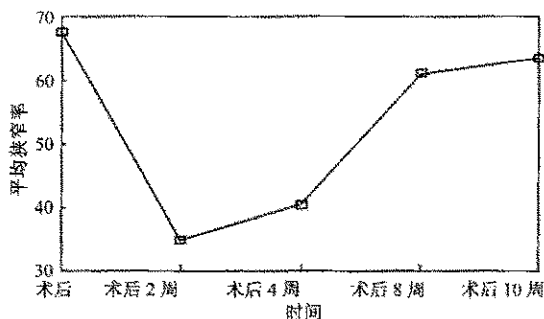


图 1 血管造影图像的时间、狭窄率曲线图

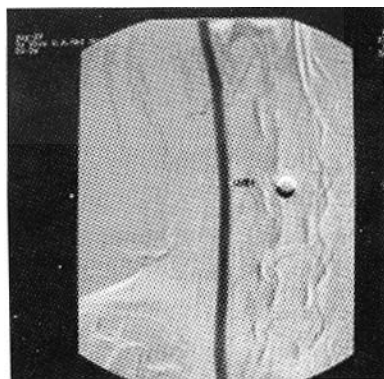


图 2a 正常犬右颈总动脉造影图像

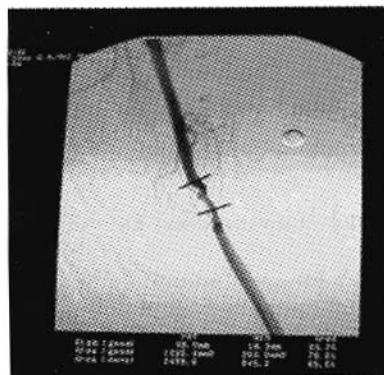


图 2b 术后 8 周造影图像,狭窄率为 65%

实验结果显示:①实验后即刻的平均狭窄率明显高于 2 周、4 周,考虑为术中所致血管痉挛及急性血栓形成,2 周、4 周复查时痉挛已消失,内膜及中膜开始增生。②8 周的平均狭窄率明显高于 2 周、4 周, P 值 < 0.05 ,狭窄非常明显,内膜及中膜高度增生,粥样斑块形成。③8 周与 10 周的平均狭窄率 P 值 < 0.05 ,无统计学意义,说明模型于 8 周后基本稳定。

由此可以看出,运用本法 8 周即可制作出基本符合人类颈动脉狭窄病理演变过程的犬颈动脉狭窄模型,平均狭窄率超过 60%,有治疗意义,为临床治疗此类疾病提供理想的动物模型。

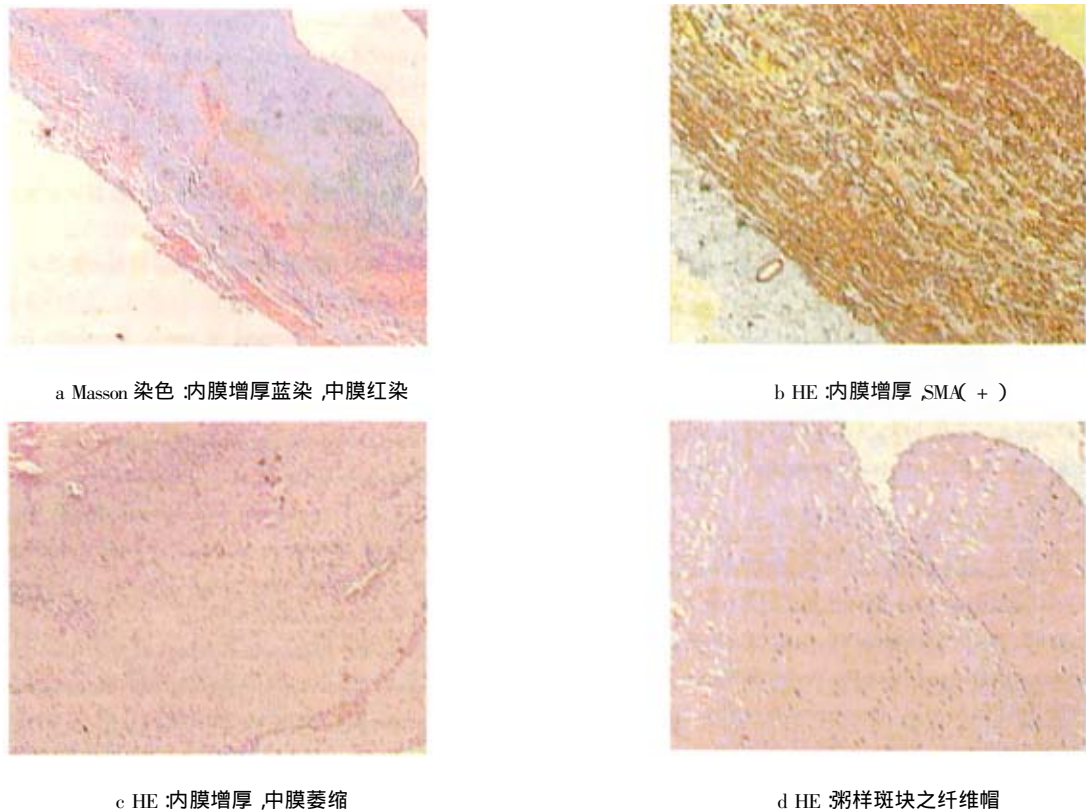


图 3 血管病理改变

讨 论

人颈动脉狭窄主要是因血流剪切力等因素造成血管内膜损伤 ,引起血管内皮细胞及中膜平滑肌细胞增生、脂质沉积而形成。

犬的头臂干分成右锁骨下动脉、右颈总动脉及左颈总动脉 ,两侧颈总动脉分别分成颈内动脉及颈外动脉 ,犬的收缩压为 100 ~ 135 mmHg ,舒张压为 75 ~ 90 mmHg ,与人体解剖与生理相似。犬的 Willis 环非常发达 ,且颅内供血主要依靠椎动脉 ,破坏一侧颈总动脉不会引起犬的神经功能损伤。因而用犬作为人颈动脉狭窄模型的实验动物是合适的。本实验采用的方法是介入的常用方法 ,因而以该模型验证介入治疗新方法、新材料是适合的。

张屹辉等^[8]于新西兰大白兔颈总动脉近心端 ,用动脉夹部分阻断颈总动脉 ,观测颈动脉狭窄致兔脑缺血时的眼动脉血流动力学改变。李学佩等^[9]用豚鼠在颈正中切口 ,显微镜下磨出一个 5 mm × 7 mm 的骨窗 ,暴露基底动脉 ,在小脑前下动脉以近的基底动脉下穿过“ 0 ”号丝线 ,其上放一重 0.5 g 金属球 ,造成基底动脉血流部分阻断 ,观察对前庭血流的影响。

万方数据

Linf^[10]以猪为模型运用介入法经股动脉 ,用导管在猪颈总动脉安放一个用聚四氟乙烯涂膜的支架 ,造成血栓形成 ,成功制作了猪颈动脉狭窄模型 ; Kim 等^[11]通过切开狗颈总动脉 ,经切口插入 18F 导管鞘 ,再用“ 00 ”号丝线结扎颈总动脉后 ,抽出导管鞘 ,制作成狗颈动脉狭窄模型 ;德国的 Bartnick^[12]和 Wohlfron^[13]分别通过颈动脉切开内膜剥离方法 ,制作成了新西兰大白兔和 Wistar 大鼠颈总动脉狭窄模型。

目前 ,国内外所建立的颈动脉狭窄动物模型主要用于观察颈动脉狭窄后脑血流的变化情况 ,其制作的模型与人类颈动脉狭窄的形成机制以及病理变化有较大差异 ,难以使用那些模型进行预防再狭窄的药物筛选和方法筛选。因此 ,建立可用于预防再狭窄的药物筛选和方法筛选的颈动脉狭窄动物模型成为本实验的主要研究目标。

本实验 12 条动物术中严格无菌操作 ,术后辅以高脂饮食 ,无一条死亡 ,获得 12 条颈动脉狭窄模型。本实验所获得的颈动脉狭窄模型操作简单、稳定、重复性好 ,并经病理证实 ,能真实地模拟人颈动脉狭窄的病理变化及血流动力学、狭窄程度、狭窄长度、DSA 表现。

本实验的颈动脉狭窄模型尚存在一些不足。首先 ,是以机械方式损伤血管内膜及中膜 ,而不是血流自然冲刷所致 ;其次 ,未进行 CT、MRI 等相关常用影像学检查 ,缺乏相应影像学资料 ;再次 ,尚未用该模型行介入治疗 ,目前只能从理论和经验上推断其为一个优良的验证颈动脉狭窄介入治疗新方法、新材料的实验模型。这些都有待于进一步完善。

参 考 文 献

[1] 刘建民 ,黄海清 ,洪波 ,等 . 颈动脉狭窄的血管内支架成型术治疗 . 第二军医大学学报 2002 ,23 :860-863.

[2] Becker CJ , Katzen BT. Noncoronary angioplasty. Radiology , 1989 , 170 :921-940.

[3] Kachel R , Basche S , Heerklotz A , et al. Percutaneous transluminal angioplasty of supraaortic arteries : especially the internal carotid artery. Neuroradiology , 1991 ,33 :191-194.

[4] Higashida RT , Tsai FY , Halbach VV , et al. Cerebral percutaneous transluminal angioplasty. J Heart Dis Stroke , 1993 ,2 :497-502.

[5] Markus HS , Clifton A , et al. Improvement in cerebral hemodynamics after carotid angioplasty. Stroke , 1996 ,27 :612-616.

[6] Brown MM , Crawley F , Clifton A , et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the internal carotid artery. Br J Surg , 1997 , 84 :729-730.

[7] 赵铁强 ,田野 . 颈动脉狭窄的治疗现状 . 心血管病学进展 , 2000 ,21 :1-3.

[8] 张屹辉 . 颈动脉狭窄致免脑缺血时的眼动脉血流动力学改变 . 中国超声影像学杂志 2002 ,11 :301-303.

[9] 李学佩 . 椎基底动脉供血障碍对前庭血流的影响 . 北京医科大学学报 ,1997 ,29 :451-452.

[10] Lin PH. A porcine model of cartery thrombosis for thrombolytic therapy and angioplasty : application PTFE graft-induced stenosis. J Endovasc Ther 2000 ,7 :227-235.

[11] Kim PH. An endovascular modal of carotid stenosis for the evaluation of thrombolysis and angioplasty. J Endovasc Ther ,2000 ,7 :486-493.

[12] Bartnick A. Experimental and histomorphologic studies of heal processes of anastomoses of the carotid artery in Wistar rat animal modal with immunohistochemical imaging of collagen IV. Mund Kiefer Gesichtschir 2002 ,6 :19-26.

[13] Wohlfrom M. Endovascular irradiation with the liquid beta-emit Rhenium-188 to reduce restenosis after experimental wall injury. Cardiovasc Res , 2001 ,49 :169-176.

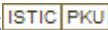
(收稿日期 2004-03-05)

· 消息 ·

《介入放射学》教材出版

由李麟荪、贺能树和杨建勇等教授主编的《介入放射学》教材已由科学出版社出版 ,该书系李麟荪教授 1999 年主编的同名教材的改版。改版理由为 :1. 教材经 5 年教学经验的考验 ,作部分修正 ;2. 介入放射学与其他学科(如内科、外科)一样 ,应全面叙述疾病的基础(如内科基础)与临床(如内科学)介入治疗的基础知识(如外科总论)与各个疾病的治疗原则(如外科学)。因为介入放射学也是一门学说 ,不是一种技术。考虑到学生的经济负担及课时安排 ,本书未能广泛展开 ,在这方面与国外的教材存在一定差距 ,为作者深感遗憾之处。既使如此 ,本书由浅入深、涉及面广、重点突出并简明扼要。仍使本书成为我国当前的一本适合于高等医学院校影像专业的基本教材和介入放射学硕士与博士的必修课本。

李宁

作者: 程光森, 刘一之, CHENG Guang-sen, LIU Yi-zhi
作者单位: 215006 苏州大学附属第一医院介入科
刊名: 介入放射学杂志 
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2005, 14(2)
被引用次数: 3次

参考文献(13条)

1. 刘建民, 黄海清, 洪波 颈动脉狭窄的血管内支架成型术治疗[期刊论文]-第二军医大学学报 2002
2. Becker GJ, Katzen BT Noncoronary angioplasty 1989
3. Kachel R, Basche S, Heerklotz A Percutaneous transluminal angioplasty of supraaortic arteries: especially the internal carotid artery 1991
4. Higashida RT, Tsai FY, Halbach VV Cerebral percutaneous transluminal angioplasty 1993
5. Markus HS, Clifton A Improvement in cerebral hemodynamics after carotid angioplasty 1996
6. Brown MM, Crawley F, Clifton A Percutaneous transluminal angioplasty of the internal carotid artery 1997
7. 赵铁强, 田野 颈动脉狭窄的治疗现状[期刊论文]-心血管病学进展 2000
8. 张屹辉 颈动脉狭窄致兔脑缺血时的眼动脉血流动力学改变[期刊论文]-中华超声影像学杂志 2002
9. 李学佩 椎基底动脉供血障碍对前庭血流的影响 1997
10. Lin PH A porcine model of carotid artery thrombosis for thrombolytic therapy and angioplasty: application of PTFE graft-induced stenosis 2000
11. Kim PH An endovascular model of carotid stenosis for the evaluation of thrombolysis and angioplasty 2000
12. Bartnick A Experimental and histomorphologic studies of healing processes of anastomoses of the carotid artery in Wistar rat animal model with immunohistochemical imaging of collagen IV 2002
13. Wohlfarth M Endovascular irradiation with the liquid beta-emitter Rhenium-188 to reduce restenosis after experimental wall injury 2001

引证文献(3条)

1. 刘继东, 陶迎, 朱梅, 张楠, 崔连群 超声观察干细胞动员对大鼠颈总动脉机械损伤及修复的影响[期刊论文]-医学影像学杂志 2009(12)
2. 江峰, 华续明, 杨敏, 张文川, 万亮, 马杰 制作适用于支架置入和球囊扩张治疗的犬颈动脉狭窄模型[期刊论文]-中国组织工程研究与临床康复 2008(30)
3. 刘继东, 崔连群, 耿海华, 张楠, 朱梅, 李锋, 盖玉生 超声观察大鼠颈总动脉机械损伤模型[期刊论文]-解剖学杂志 2006(6)