

·综述 General review·

乙烯-乙燃基醇共聚物在脑动静脉畸形治疗中的研究进展

屈传强, 李彩霞

中图分类号: R743.4 文献标识码: A 文章编号: 1008-794X(2006)01-0060-03

Advancement of ethylene vinyl alcohol copolymer in the treatment of cerebral arteriovenous malformation

QU Chuan-qiang, LI Cai-xia. Medical Imaging Center, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China

[Abstract] Ethylene vinyl alcohol copolymer can be developed into new kinds of liquid embolization material possessing a great number of advantages in comparison with the current embolization substances. The authors reviewed the advancement of ethylene vinyl alcohol copolymer in the treatment of cerebral arteriovenous malformation in recent years. (J Intervent Radiol, 2006, 14: 60-62)

[Key words] Thylene vinyl alcohol copolymer; Cerebral arteriovenous malformation; Liquid embolization material

自 1960 年首次报道栓塞治疗脑动静脉畸形 (AVM) 来, 现不仅成为外科手术前的重要辅助方法, 而且在许多脑 AVM 的治疗中为首选^[1]。理想的栓塞材料至少应具备以下条件: ① 良好的生物相容性; ② 能有效地栓塞血管病变; ③ 无毒, 不致癌, 不致畸; ④ 易制备; ⑤ 易通过不同规格的导管; ⑥ 能产生非损害性炎症, 诱发血栓形成; ⑦ 具有不透 X 线的可视性。另外, 其柔软性在外科手术中应足够允许病变从周围正常的组织中切除^[2]。目前, 尚无一种栓塞剂能使用于所有病变。因此, 血管内栓塞材料的研究、开发, 依然是促进这一治疗的主要任务之一。

正丁基-2-氰基丙烯酸酯 (NBCA) 是目前广泛使用于 AVM 的栓塞材料。但其聚合反应发生迅速, 供血动脉的主干可能在 AVM 巢闭塞之前被封闭, 则 AVM 巢会再形成供血动脉和侧支循环, 而且微导管有可能被永久性粘连在脑血管内^[3]。为克服这些缺点, 近来研究较多的是乙烯-乙燃基醇共聚物 (EVAL), 现就 EVAL 的研究和应用综述如下。

1 EVAL 黏合剂的成分

由乙烯和聚乙烯醇 (PVA) 组成的共聚物, 两者都具有生物相容性。聚乙烯已经被用于人造关节植入术中, 其衍生物 PVA 微粒子已用于介入栓塞治

疗。EVAL 共聚物包含疏水和亲水的特性。进入血液后, EVAL 如同海绵状聚集, 用一种纯粹机械性的作用阻塞血管腔而不是与血管壁粘连^[4]。现以 EVAL 为主要成分的栓塞剂有以下两种。

1.1 Onyx (EVAL/DMSO 混合剂) Taki 等^[5]首先介绍了 Onyx, 包含 EVAL, 二甲基亚砜 (DMSO) 和钽粉, 是一种新型血管内非黏附性液体材料。EVAL 由 48 mol/L 乙烯和 52 mol/L 乙烯基乙醇组成。根据 EVAL 在 DMSO 中不同的浓度分为: 6.0%、6.5% 和 8.0% 3 种, 分别被命名为 Onyx 18, Onyx 20 和 Onyx 34。将微粉化的钽粉 (w/v 为 35%) 加入其中使其在 X 线下具可现性。使用浓度较低的 EVAL, 可使 Onyx 具有较低的黏滞性和更强的远端渗透能力^[6]。Jahan 等^[7]报道在栓塞丛状 AVM 时通常使用 6.0% 或 6.5% 的 Onyx, 在栓塞大的动静脉短路中使用 8.0% 的 Onyx。最近, 其在欧美一些国家中被用于治疗脑 AVM、大型或巨大型颅内动脉瘤的研究^[6-9], 并有报道在脊髓硬膜动静脉瘘 (DAVF) 的使用中获得了较好的效果^[10]。

1.2 EVAL/乙醇混合剂 Hamada 等^[4]报道了将 EVAL 和碘异酞醇混合溶解在乙醇中的一种新型栓塞剂, 初步的动物实验证实是一种比 Onyx 更加安全的栓塞剂。其将 4 g EVAL 和 60 g 碘异酞醇 (浓度为 300 mg/ml) 混合后, 溶解在 96% 的乙醇 36 g 中。EVAL 被加热至 80℃、持续 30 min 后能容易地溶解在碘异酞醇/乙醇混合剂之内。在使用之前要再加

作者单位: 250012 济南 山东大学齐鲁医院影像中心

通讯作者: 李彩霞

温至 80℃、持续 5 min 以上。一旦沉淀物被溶解, EVAL 将在溶解状态中保持至少 2 h。

2 EVAL 黏合剂的使用

2.1 操作方法 操作 Onyx 的栓塞中要使用能与 DMSO 相兼容的微导管。将微导管尖端放置到尽可能接近 AVM 巢的位置后:① 用生理盐水 5 ml 冲洗微导管;② 用 DMSO 0.25 ml 充满微导管;③ 将 Onyx 0.25 ml 抽入 1 ml 的注射器,在 40 s 内缓慢地注入微导管并填充、替换 DMSO 在导管中的空间;④ 在透视监视下缓慢注入 Onyx。操作 EVAL 和乙醇混合剂的方法:① 将 30% 乙醇 0.6 ml (总量稍微超过 0.53 ml 以填充 Tracker-18 导管)注入微导管;② 用微量注射器注入 EVAL 和乙醇混合剂,在透视下重复注入直到 AVM 被证实完全不显影。

2.2 术中观察 为估计栓塞的程度,在注射期间可以利用导引导管行血管造影观察。在手术结束时,慢慢地撤回导管,并且通过血管造影证实需要栓塞的动脉已经闭塞。根据 AVM 的大小,1 次或 2 次将栓塞剂注入不同的供血血管并将 AVM 巢栓塞。如果观察到栓塞材料穿过 AVM 巢进入引流静脉之内,可暂停 2~3 s 之后重新开始注射。持续这一步骤,直到栓塞材料开始沿着微导管的前端扩散或 AVM 巢被填满并且无法使更多的栓塞材料进入巢时再结束手术。发现栓塞剂在静脉内移动时,应暂停注射,待其凝固后再继续注射。在栓塞期间用输液泵将 5000 u/L 肝素生理盐水连续冲洗所有的使用导管(包括导引导管和微导管)。为了治疗高流量病变,有学者使用 1 支带球囊导管将 AVM 供血动脉闭塞以减慢穿过 AVM 的血流速度。

2.3 手术效果 Jahan 等^[6]报道用 Onyx 在 23 例患者中实施了 33 次栓塞操作,共栓塞 129 支供血动脉。栓塞后 AVM 的平均体积减少 63%。4 例大型 AVM 患者使用 GDC 和 Onyx 联合栓塞。11 例患者在栓塞后 1~14 d 行手术切除术,其中 8 例在切除术后行脑血管造影,未观察到 AVM 残留。其余 12 例患者行放射外科治疗,在治疗 20 个月后有 1 例行脑血管造影,显示病灶大小有显著缩小和未出现再通。4 例(17%)发生了神经功能缺损,其中 3 例用内科方法治疗达到了完全恢复,1 例发生了右侧肢体偏瘫,未完全恢复,尚在随访中。无死亡病例。Taki 等^[5]和 Terada 等^[11]也得到了较好的结果。

Hamada 等^[2]报道了用 EVAL 和乙醇混合剂在 57 例患者中实施了 87 次栓塞:32 例栓塞了 1 次,20

例栓塞了 2 次,5 例栓塞了 3 次。平均注射剂量为 0.7~0.9 ml,注射时间为 2~3 min。栓塞后即刻造影证实全部 AVM 巢已闭塞。未发生乙醇中毒。也未闭塞任何引流静脉;有 4 支粗大的供血血管在引流静脉的出口处有部分闭塞。在栓塞期间或栓塞后未出现因过高的灌注压力或静脉引流障碍而发生颅内出血。在 87 次栓塞中,有 3 次(3.4%)造成了新的永久性的神经功能缺损。CT 扫描证实这些症状与脑局部缺血有关。术后 CT 扫描发现 3 例患者在行 3 次栓塞术后出现了新的畸形,然而这些患者未遗留症状。57 例中除 3 例患者采用放射外科治疗外,均采用外科手术切除 AVM。

3 用 EVAL 黏合剂栓塞后的组织病理学变化

3.1 Onyx Chaloupka 等^[12]在猪实验中显示注入 0.8 ml 或更多 DMSO 的猪无存活,病理显示注入侧的大脑半球和脑干上部因严重的脑血管痉挛而出现大范围的脑梗死。在 4 头注射了 0.5 ml DMSO 的猪中,7~14 d 后出现了蛛网膜下腔出血,病理显示脑动脉由于血管壁破裂导致了微动脉瘤。Sampei 等^[13]报道用 5 s 时间注入 DMSO 在老鼠中导致严重的血管痉挛和脑梗死。Chaloupka 等^[14]发现用少量的 DMSO(0.5 或 0.8 ml)缓慢注入(30、60、90 s)不会导致严重的血管痉挛和血管坏死。Jahan 等^[7]发现栓塞后被切除的 AVM 组织内包含大量坏死血管。

3.2 EVAL 和乙醇混合剂 Hamada 等^[2]报道在栓塞后的外科手术中见供血血管和 AVM 巢的色泽呈白色,部分混合为暗褐色。AVM 具有足够的柔软性,能从周围正常组织回缩;凝固块和栓塞区容易被显微剪刀分离。所有的手术标本病理检查可见浅灰色海绵状的 EVAL 与整个血管内皮表面直接接触,内见陈旧性的破裂红细胞。在栓塞 2 个星期内手术切除的患者中:栓塞后的腔内显示存在少量的淋巴细胞和中性粒细胞;虽然内皮细胞全部裸露且内膜受到损害,但内弹力层仅有点状断裂;血管壁中层和外膜几乎没有任何炎症浸润。在栓塞 2 个星期后手术切除的患者中,这些改变更加轻微,而且未发现内出血或栓塞材料溢出。

4 EVAL 粘合剂的优点

① 易通过微导管注射,不粘连、不透 X 线;其主要优点是能以数分钟内连续注射。并且在停止注射后重新开始而没有导管粘连的危险^[15]。因为可以较长时间的注入,一次注射就可能闭塞更多的病灶。

然而 Jahan 等^[7]报道 1 例患者在注射期间,微导管头端周围被中等度的反流围绕,发生了微导管的后退困难,使用了适度的牵力才撤出导管。② 注射期间可以行血管造影术,以评估栓塞的程度。此外,栓塞剂在血管内缓慢的流动容易被 X 线透视检查监视。③ 微导管不需要在栓塞前预先楔入供血动脉。④ 可以治疗高血流量脑 AVM、DAVF 甚至颅内动脉瘤。⑤ 在病灶内弥散能力较好,组织学检查显示小于 80 μm 的血管也被栓塞。⑥ 供应品是瓶装制成品,不必在使用前混合各种不同的成份。⑦ 不易再通, Murayama 等^[16]报道在猪实验中随访超过 6 个月未见明显的再通。

5 EVAL 粘合剂的缺点

① DMSO 对血管有毒性和可能导致急性血管损害、坏死或血管痉挛,因此,只能小量的 DMSO 在某个时间窗内直接地注射入脑血管内。最严重的血管痉挛发生在血管最顶端附近,因为这个位置的血管壁遭受最高浓度的 DMSO。这一现象可以导致检测中误认为 AVM 巢完全闭塞,以至于以后发生明显的再通,而真实的闭塞却没有达到。Murayama 等^[16]证实实用 40 s 时间注入 DMSO 0.3 ml 不会导致严重的血管痉挛或血管壁坏死。② 使用前需摇荡至少 20 min,若瓶子过早的从摇荡机取下,钽粉可能在瓶子中沉淀,导致栓塞剂显影不良^[6]。③ 血管刺激: Fukusima 等^[17]报道了用 EVAL/DMSO 混合剂栓塞脑 AVM,在 4 周后出现了内腔扩大和内部刺激性渗透和血管周围出血。有实验和临床研究报道有血管再通和过度静脉渗透^[12,17]。④ 需特殊的传输系统,因为 DMSO 在许多微导管中会溶解成聚合体,限制了其使用。

EVAL 黏合剂是一种需要发展的新型液体栓塞剂,在动物实验中与 NBCA 比较,至少从外科手术角度来看是更佳的^[18]。初步的研究表明这种栓塞剂在临床上使用是可行的。然而,目前尚无报道证明 EVAL 在人体中是无致癌性和致突变性,且其是否会发生再通则需要在进一步长期研究之后得到证实。

【参考文献】

- [1] Luesshop AJ, Spence WT. Artificial embolization of cerebral arteries. Report of use in the case of arteriovenous malformation[J]. JAMA, 1960, 172: 1153-1155.
- [2] Hamada JI, Kai Y, Morioka M, et al. A mixture of ethylene vinyl alcohol copolymer and ethanol yielding a nonadhesive liquid embolic agent to treat cerebral arteriovenous malformations: initial clinical experience[J]. J Neurosurg, 2002, 97: 881-888.
- [3] Suh DC, Shi HB, Park SS, et al. Change of spontaneous reaction of glue and lipiodol mixture during embolization after the addition of tungsten powder in vitro study[J]. AJNR, 2000, 21: 1277-1279.
- [4] Hamada JI, Kai Y, Morioka M, et al. A nonadhesive liquid embolic agent composed of ethylene vinyl alcohol copolymer and ethanol mixture for the treatment of cerebral arteriovenous malformations: experimental study[J]. J Neurosurg, 2002, 97: 889-895.
- [5] Taki W, Yonekawa Y, Iwata H, et al. A new liquid material for embolization of arteriovenous malformations[J]. AJNR, 1990, 11: 163-168.
- [6] Cekirge S, Mawad M, Saatci I. Endosaccular Onyx casting of intracranial aneurysms with parent artery reconstruction: technical evolution and midterm follow-up results[J]. J Neurosurg, 2002, 96: 188-189.
- [7] Jahan R, Murayama Y, Pierre YP, et al. Embolization of arteriovenous malformations with Onyx: clinicopathological experience in 23 patients[J]. Neurosurgery, 2001, 48: 984-996.
- [8] Mawad ME, Cekirge S, Ciceri E, et al. Endovascular treatment of giant and large intracranial aneurysms by using a combination of stent placement and liquid polymer injection[J]. J Neurosurg, 2002, 96: 474-482.
- [9] Cekirge S, Saatci I, Arat A. Long-term intracranial Onyx injections in the endovascular treatment of pial brain AVMs: description of a new technique and philosophy aimed at cure[J]. J Neurosurg, 2002, 96: 173.
- [10] Warakaulle DR, Aviv RI, Niemann D, et al. Embolization of spinal dural arteriovenous fistulae with Onyx[J]. Neuroradiology, 2003, 45: 110-112.
- [11] Terada T, Nakamura Y, Nakai K, et al. Embolization of arteriovenous malformations with peripheral aneurysms using ethylene vinyl alcohol copolymer: Report of three cases[J]. J Neurosurg, 1991, 75: 655-660.
- [12] Chaloupka JC, Vinuela F, Vinters HV, et al. Technical feasibility and histopathologic studies of ethylene vinyl copolymer (EVAL) using a swine endovascular embolization model[J]. AJNR, 1994, 15: 1107-1115.
- [13] Sanpei K, Hashimoto N, Kazekawa K, et al. Histological changes in brain tissue and vasculature after intracarotid infusion of organic solvents in rats[J]. Neuroradiology, 1996, 38: 291-294.
- [14] Chaloupka JC, Huddle DC, Alderman J, et al. A reexamination of the angiototoxicity of superselective injection of DMSO in the swine rete embolization model[J]. AJNR, 1999, 20: 401-410.
- [15] Andrew J, Molyneux MB, Chir B, et al. Embolization of spinal cord arteriovenous malformations with an ethylene vinyl alcohol copolymer dissolved in dimethyl sulfoxide (Onyx liquid embolic system): Report of two cases[J]. J Neurosurg (Spine 2), 2000, 93: 304-308.
- [16] Murayama Y, Vinuela F, Ulhoa A, et al. Nonadhesive liquid embolic agent for cerebral arteriovenous malformations: Preliminary histopathological studies in swine rete mirabile[J]. Neurosurgery, 1998, 43: 1164-1175.
- [17] Fukushima T, Ohshiro S, Tsuchimochi H, et al. Clinicopathological evaluation of EVAL embolization in arteriovenous malformations[J]. No Shinkei Geka, 1992, 20: 439-444.
- [18] Akin ED, Perkins E, Ross IB. Surgical handling characteristics of an ethylene vinyl alcohol copolymer compared with N-butyl cyanoacrylate used for embolization of vessels in an arteriovenous malformation resection model in swine[J]. J Neurosurg, 2003, 98: 366-370.

(收稿日期: 2004-07-16)

作者: 屈传强, 李彩霞, QU Chuan-qiang, LI Cai-xia
作者单位: 250012, 济南, 山东大学齐鲁医院影像中心
刊名: 介入放射学杂志 **ISTIC PKU**
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2006, 15(1)
被引用次数: 0次

参考文献(18条)

1. Luessnhop AJ, Spence WT Artificial embolization of cerebral arteries. Report of use in the case of arteriovenous malformation 1960
2. Hamada JJ, Kai Y, Morioka M A mixture of ethylene vinyl alcohol copolymer and ethanol yielding a nonadhesive liquid embolic agent to treat cerebral arteriovenous malformations: initial clinical experience 2002
3. Suh DC, Shi HB, Park SS Change of spontaneous reaction of glue and lipiodol mixture during embolization after the addition of tungsten powder in vitro study 2000
4. Hamada JJ, Kai Y, Morioka M A nonadhesive liquid embolic agent composed of ethylene vinyl alcohol copolymer and ethanol mixture for the treatment of cerebral arteriovenous malformations: experimental study 2002
5. Taki W, Yonekawa Y, Iwata H A new liquid material for embolization of arteriovenous malformations 1990
6. Cekirge S, Mawad M, Saatci I Endosaccular Onyx casting of intracranial aneurysms with parent artery reconstruction: technical evolution and midterm follow-up results 2002
7. Jahan R, Murayama Y, Pierre YP Embolization of arteriovenous malformations with Onyx: clinicopathological experience in 23 patients 2001
8. Mawad ME, Cekirge S, Ciceri E Endovascular treatment of giant and large intracranial aneurysms by using a combination of stent placement and liquid polymer injection 2002
9. Cekirge S, Saatci I, Arat A Long-term intranidal Onyx injections in the endovascular treatment of pial brain AVMs: description of a new technique and philosophy aimed at cure 2002
10. Warakaulle DR, Aviv RI, Niemann D Embolisation of spinal dural arteriovenous fistulae with Onyx 2003
11. Terada T, Nakamura Y, Nakai K Embolization of arteriovenous malformations with peripheral aneurysms using ethylene vinyl alcohol copolymer: Report of three cases 1991
12. Chaloupka JC, Vinuela F, Vinters HV Technical feasibility and histopathologic studies of ethylene vinyl copolymer (EVAL) using a swine endovascular embolization model 1994
13. Sampei K, Hashimoto N, Kazekawa K Histological changes in brain tissue and vasculature after intracarotid infusion of organic solvents in rats 1996
14. Chaloupka JC, Huddle DC, Alderman J A reexamination of the angiotoxicity of superselective injection of DMSO in the swine rete embolization model 1999
15. Andrew J, Molyneux MB, Chir B Embolization of spinal cord arteriovenous malformations with an

ethylene vinyl alcohol copolymer dissolved in dimethyl sulfoxide (Onyx liquid embolic system):Report of two cases 2000

16. MurayamaY. Vinuela F. Ulhoa A Nonadhesive liquid embolic agent for cerebral arteriovenous malformations:Preliminary histopathological studies in swine rete mirabile 1998

17. Fukushima T. Ohshiro S. Tsuchimochi H Clinicopathological evaluation of EVAL embolization in arteriovenous malformations 1992

18. Akin ED. Perkins E. Ross IB Surgical handling characteristics of an ethylene vinyl alcohol copolymer compared with N-butyl cyanoacrylate used for embolization of vessels in an arteriovenous malformation resection model in swine 2003

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200601021.aspx

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: b11057c1-d4c8-4000-9ac3-9e1e018b179a

下载时间: 2010年10月29日