

## · 综 述 General review ·

# 利用猪制作脑动静脉畸形模型及其应用

盛希忠, 刘作勤

【摘要】 本文描述了利用猪制作脑动静脉畸形的解剖学基础、模型制作方法、模型的应用及其存在的不足。

【关键词】 动静脉畸形、模型、猪

中图分类号: R543.4 文献标识码: A 文章编号: 1008-794X(2006)02-0122-04

Construction and application of cerebral arteriovenous malformation model in swine SHENG Xi-zhong, LIU Zuo-qin. Medical College of Shandong University, Jinan 250012, China

【Abstract】 The author described anatomical basis of arteriovenous malformation model construction in swine with methods, applications and the existence of deficiency. (J Intervent Radiol, 2006, 15: 122-125)

【Key words】 arteriovenous malformation; model; swine

脑动静脉畸形(arteriovenous malformation, AVM)是比较常见的脑血管畸形,临床表现为出血、顽固性头痛、癫痫等,部分患者因长期大脑半球供血不足而出现进行性偏瘫。建立 AVM 实验动物模型,研究其病理生理学、血流动力学以及各种治疗后变化等具有重要意义。用于制作脑 AVM 模型的动物主要有猪、羊、犬、鼠、猫和猴等<sup>[1-5]</sup>。由于猪的头颈部解剖学特点及其经济易得、容易饲养等,目前制作脑 AVM 动物模型最常用的实验动物是猪。本文就利用猪制作脑 AVM 模型的方法和应用综述如下。

### 1 猪头颈部解剖学基础

猪的头臂干起自主动脉弓,然后发出颈总动脉干和右锁骨下动脉。颈总动脉干发出双侧颈总动脉,颈总动脉沿途发出甲状腺前后动脉等,再发出咽升动脉和颈外动脉。左侧椎动脉起自左锁骨下动脉,右侧椎动脉为肋颈干的延续。咽升动脉先发出枕动脉,本干向前内方向走行,在进入蝶鞍两侧破裂孔软骨以前分为 2~3 支,然后形成奇网(rete mirabile),在颅内再汇聚成颈内动脉,两侧奇网间相互交通。奇网通过发自脑膜中动脉的 ramus anastomoticus(RA)和发自眼外侧动脉的 arteria anastomotica(AA)与颈外动脉吻合。枕动脉自咽升动脉发出后,向背侧上行供应枕部肌肉,到达寰椎处与椎动脉吻合<sup>[1,6,7]</sup>。

枕动脉经寰椎椎间孔进入椎管,分为前后 2 支。前支与对侧枕动脉前支吻合构成基底动脉,后支与对侧枕动脉后支吻合形成脊髓腹侧动脉。肋颈干发出的颈横动脉的颈支行向寰椎,并与枕动脉吻合。左侧椎动脉起自左锁骨下动脉,右侧锁骨下动脉起自肋颈干,经颈椎横突孔前行,沿途分布于颈髓和颈部肌肉,前行至寰椎处与枕动脉吻合,进一步与奇网、颈内动脉相交通。咽升动脉咽支与对侧同名动脉和椎基底动脉之间也存在着吻合<sup>[1,6]</sup>。

上矢状窦和双侧横窦的血液大部分引流到椎管的硬膜外静脉丛,小部分引流到颈内静脉和海绵窦。颈外静脉主要引流面部和基底静脉窦的血液<sup>[1]</sup>。

奇网中的微小动脉网酷似脑 AVM 的畸形血管团,其微小动脉的直径在 70~275  $\mu\text{m}$  之间,平均 154  $\mu\text{m}$ <sup>[8]</sup>。Massoud 等<sup>[9]</sup>报道平均直径为 328  $\mu\text{m}$ ;而脑 AVM 血管团血管直径平均为 265  $\mu\text{m}$ <sup>[10]</sup>,两者非常接近。只是奇网微小动脉的血管壁较人脑 AVM 血管团血管壁厚,有完整的内弹力层,肌层厚度约 36  $\mu\text{m}$ ,有报道为 25  $\mu\text{m}$ ,微小血管之间可见到散在的结缔组织<sup>[9]</sup>。另外,奇网血管对医用胶栓塞损害后的生物反应与脑 AVM 相同<sup>[11]</sup>。因此,奇网是用来制作脑 AVM 模型理想的自然结构。正常情况下,奇网实际上是动脉与动脉之间的相互分流,奇网承受的血流是低动力学模式,而在脑 AVM 是动脉与低压力的静脉之间高压力的分流。

### 2 利用猪制作脑 AVM 模型

建立脑 AVM 动物模型应具备以下原则:①模拟

人脑 AVM 血管团的形态学;②模拟存在于人脑 AVM 的动静脉分流;③在一定程度上,模型能模拟脑 AVM 的血流动力学改变;④模型的建立具有可重复性;⑤模型建立后动物能存活一定时间;⑥模型建立的技术容易掌握;⑦建立动物模型所用动物容易饲养和管理。

基于以上原则,利用猪建立脑 AVM 模型具有以下优势:①猪的奇网在形态学上与脑 AVM 的畸形血管团相似;②猪头部血管存在广泛的吻合和交通,一旦咽升动脉阻断后,猪脑的血液供应可以通过吻合和交通支代偿,维持脑部血液供应,动物可以生存一段时间;③猪颈部血管包括颈总动脉和颈内静脉、颈外静脉,口径比较大,利于手术操作、技术掌握和模型建立的可重复性;④猪的血凝系统与人类相似,有利于对模型创建后并发症的分析。

### 3 模型制作方法

利用猪制作脑 AVM 模型是由 Massoud 等<sup>[1]</sup>开始的,并进行了一系列的改进和相应的研究。利用猪制作 AVM 动物模型,主要是在已经存在 AVM 供血动脉(咽升动脉)和畸形血管团(双侧奇网)的基础上,建立 AVM 的引流静脉。

#### 3.1 穿刺海绵窦法

穿刺海绵窦制作脑 AVM 的根据是:①猪奇网形态学上与人类 AVM 血管团类似;②猪奇网被低压力的海绵窦血管包绕。方法为:经眼眶下方穿刺海绵窦,造成奇网动脉与海绵窦静脉之间的通路(动静脉分流)。这种模型在理论上是比较理想的,但是容易引起眶内出血和突眼以及奇网的医源性损害;另外,由于奇网血管比较纤细,容易使得动静脉闭塞<sup>[12]</sup>。

#### 3.2 外科手术法

这种方法的原理是在存在脑 AVM 供血动脉(咽升动脉)和血管团(奇网)的基础上,通过手术血管吻合的方法建立 AVM 的引流静脉。模型制作成功后,血液由一侧咽升动脉(供血动脉)向双侧奇网(畸形血管团)引流入另一侧咽升动脉、颈总动脉、吻合口、颈外静脉(引流静脉)。由于选用的颈部血管口径大,侧-侧吻合的口径大(2 cm),易于操作,应用这种方法建立的脑 AVM 动物模型具有很多优点<sup>[1]</sup>。

#### 3.3 导管技术与手术结合法

制作原理和手术方法相同。具体方法为:切开暴露一侧颈总动脉中段,穿刺颈总动脉,置入动脉血管鞘,穿刺点近端颈总动脉结扎或球囊导管闭塞。经

动脉血管鞘将导引导管越过枕动脉,放置在另一侧咽升动脉,开放导引导管作为引流静脉用<sup>[13]</sup>。这种方法建立的 AVM 模型仅考虑到形态学的展现,而且以导引导管作为引流静脉,动物不能长期生存,仅能用于急性期的研究。

### 4 模型的应用

利用奇网制作 AVM 模型主要应用于栓塞材料的研制开发、血流动力学、病理生理学研究以及血管内介入治疗新技术的训练等。

#### 4.1 栓塞材料的研制开发

由于猪的天然奇网在结构形态和对栓塞材料的反应方面与脑 AVM 的血管团具有相类似性,用于新型栓塞材料的栓塞实验研究,观察栓塞后组织变化,栓塞的稳定性,栓塞材料溶剂的血管毒性等,应用最多的是天然奇网<sup>[11,14-17]</sup>。由于奇网远端连接颈内动脉,相对于脑 AVM 血流速度比较缓慢,栓塞过程中一定要控制注射速度,持续透视下监视,最好是在 DSA 监视下进行,以防栓塞剂进入颈内动脉,危及实验动物生命。

#### 4.2 血流动力学研究

在脑 AVM 的发生发展过程中,血流动力学因素起着极为重要的作用,研究其血流动力学也就显得非常重要。以往主要是通过人为的单纯动静脉瘘的形式研究其窃血、血管反应以及灌注压突破等,由于模型不能尽可能地模拟脑 AVM 形态构筑学,结果对于理解 AVM 的血流动力学仅供参考。利用猪奇网制作的 AVM 模型用于血流动力学研究,具有明显的优势。由于 RA、AA 与奇网交通,猪 AVM 模型实际上是具有咽升动脉、RA 和 AA 3 条供血动脉的 AVM 模型,更具有与人脑 AVM 的相似性,更能体现 AVM 的血流动力学变化。Murayama 等<sup>[18]</sup>1996 年在猪 AVM 模型实验性栓塞过程中发现,早在主观上畸形团内变化以前,即可在引流静脉检测到客观的围手术期血流动力学变化。在 1 例应用氰丙烯酸酯注入左侧咽升动脉后,“畸形血管团”在血管造影像上看起来栓塞比较成功,但是多普勒显示“引流静脉”内血流减少的程度比较小,而且仍然有搏动性。左侧颈外动脉造影发现,左 RA 和 AA 向奇网供血。栓塞左侧颈外动脉及其分支以后,引流静脉内血流立刻显著地减低,搏动也明显减弱。作者认为奇网存在颈外动脉供血支,使得模型更接近多条供血动脉的脑 AVM,得到的血流动力学参数更接近于人脑 AVM。同时该实验表明,在栓塞治疗过程中,引流静

脉的动力学监测对于指导治疗具有非常重要的作用。

#### 4.3 病理生理学研究

研究脑 AVM 的病理生理学对于了解脑 AVM 发生、发展以及栓塞治疗有着十分重要的作用,应用猪 AVM 模型进行研究是比较理想的。Massoud 等<sup>[9]</sup>应用 7 头猪 AVM 模型进行了 AVM 组织病理学特征的初步研究。对 3 头(1 头为急性期模型,1 头为建立 2 个月的模型,1 头为 6 个月模型)进行光镜、电镜、免疫组化、组织定量检测畸形血管团。早在模型建立的第 4 天即可在血管造影上见到主要供血动脉和引流静脉血管性扩张和迂曲,6 个月达最大程度。慢性模型畸形团血管展示的组织学变化与脑 AVM 所见极为相同,血管造影和组织学所见的诱发性血管增生与颅内持续性血流动力负荷增高相一致。2 头慢性模型可见弹力层断裂变细,内膜增生,产生局部缓冲,导致管腔阻塞。畸形团血管管壁中层变异细胞含平滑肌肌动蛋白,在内膜和内膜下层可观察到 PC10 核增殖抗原免疫反应。组织定量表明为内皮增生和中层增厚。该模型可为细胞组织的动力学研究提供一有用的实验工具,有助于 AVM 进展和自然转归的研究。

#### 4.4 放射外科

伽玛刀和 X 刀是脑 AVM 综合治疗的重要部分,研究照射剂量对中枢神经系统微血管和组织的影响对于脑 AVM 的放射治疗非常重要。De Salles 等<sup>[19]</sup>探讨单剂量放射照射对猪天然奇网的影响,应用 DSA 和 CT 立体定位,对 8 头猪奇网进行单剂量照射,随访 7 个月,进行神经学检查、血管造影以及组织病理学分析。血管造影可见奇网进行性阻塞,与内膜增生的组织病理学发现相符合,如明显的血管壁增厚,进行性血管腔阻塞以及相关的血栓形成,照射剂量与这些反应呈正相关。神经系统表现与照射剂量分布和邻近奇网结构的组织学变化有关。由此可见,奇网是研究单剂量照射对中枢神经系统微血管放射学和组织学影响的良好模型。

#### 4.5 血管内治疗技术的训练

随着设备的改进和新型栓塞材料的研制,通过血管内介入治疗脑 AVM 被越来越多的人接受。但血管内介入治疗仍然存在一些危险,如一过性或永久性神经功能障碍甚至死亡。因此,对操作者严格技术训练,可减少或避免并发症的发生。利用猪 AVM 模型进行血管内介入治疗技术的训练具有以下优点。①猪是大型哺乳动物,其生理、解剖及疾病

转归与人类相似;②模型在形态构筑学上与人类脑 AVM 相似;③奇网的两条纤细的吻合支 AA 和 RA,相当于 AVM 的另两条供血动脉,走行迂曲,对于超选择插管训练非常有意义<sup>[20]</sup>。

#### 5 模型存在的不足

应用猪奇网建立的脑 AVM 动物模型还存在着一些不足。很显然,双侧颈内动脉均起于奇网,引流静脉侧的 RA 和 AA 也与奇网交通,这在形态学方面不能完全复制人脑 AVM<sup>[19]</sup>。由于这些动脉的存在,模型的引流静脉(咽升动脉),畸形血管团(奇网)内的压力增高可通过双侧颈内动脉及其引流静脉侧的 RA 和 AA 而缓冲,这就使得模型在血管内栓塞治疗阻塞引流静脉、畸形血管团破裂出血等并发症方面不能完全模拟。另外,尽管奇网在形态学和组织学上类似于人脑 AVM 的畸形血管团,但是奇网内没有直径大于 1 mm 的微血管,模型不能模拟畸形血管团内存在动静脉瘘的人脑 AVM,对于研究 AVM 血流动力学及其血管内介入治疗的总体策略是存在不足的<sup>[20]</sup>。

根据猪脑动脉解剖学特点,可以建立 AVM 模型,用于研究其血流动力学、病理生理学及栓塞材料栓塞效能的实验研究和介入神经放射学医生的培训。但是,在模拟 AVM 形态学和血流动力学方面,猪 AVM 模型还存在一些不足。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Massoud TF, Ji C, Vinuela F, et al. An experimental arteriovenous malformation model in swine: anatomic basis and construction technique[ J ]. AJNR, 1994, 15: 1537-1545.
- [ 2 ] Qian Z, Climent S, Maynar M, et al. A simplified arteriovenous malformation model in sheep: feasibility study[ J ]. AJNR, 1999, 20: 765-770.
- [ 3 ] Herman JM, Spetzler RF, Bederson JB, et al. Genesis of a dural arteriovenous malformation in a rat model[ J ]. J Neurosurg, 1995, 83: 539-545.
- [ 4 ] Tokiwa K, Miyasaka Y, Irikura K, et al. The effects of a carotid-jugular fistula on cerebral blood flow in the cat: an experimental study in the chronic period[ J ]. Neurol Res, 1995, 17: 297-300.
- [ 5 ] Pietila TA, Zabramski JM, Thellier JA, et al. Animal model for cerebral arteriovenous malformation[ J ]. Acta Neurochir (Wien), 2000, 142: 1231-1240.
- [ 6 ] Filho JAC, Sherer PO, Sherer RR, et al. Arrangement and distribution of the arterial circle in brain of wild boar (Sus Scrofa Scrofa) Linnaeus (1758): qualitative and quantitative analysis[ J ]. Int J Morphol, 2003, 21: 265-272.
- [ 7 ] 朱星红, 苏炳银, 应大君, 主编. 版纳微型猪近交系解剖组织学

- [ M ]. 北京 : 高等教育出版社 2004. 95-97.
- [ 8 ] Lee DH, Wriedt CH, Kaufmann JCE, et al. Evaluation of three embolic agents in pig retina[ J ]. AJNR, 1989, 10 : 773-776.
- [ 9 ] Massoud TF, Vinters HV, Chao KH, et al. Histopathologic characteristics of a chronic arteriovenous malformation in a swine model : preliminary study[ J ]. AJNR, 2000, 21 : 1268-1276.
- [ 10 ] Isoda K, Fukuda H, Takamura N, et al. Arteriovenous malformation of the brain : histological study and micrometric measurement of abnormal vessels[ J ]. Acta Pathol Jpn, 1981, 31 : 883-893.
- [ 11 ] Brothers MF, Kaufmann JCE, Fox AJ, et al. N-butyl 2-cyanoacrylate-substitute for IBCA in interventional neuroradiology : histopathologic and polymerization time studies[ J ]. AJNR, 1989, 10 : 777-786.
- [ 12 ] Chaloupka JC, Vinuela F, Robert J, et al. An in vivo arteriovenous malformation model in swine : preliminary feasibility and natural history study[ J ]. AJNR, 1994, 15 : 945-950.
- [ 13 ] Siekmann R, Wakhloo AK, Lieber BB, et al. Modification of a previously described arteriovenous malformation model in the swine : endovascular and combined surgical/endovascular construction and hemodynamics[ J ]. AJNR, 2000, 21 : 1722-1725.
- [ 14 ] 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.
- [ 15 ] Gobin YP, Vinuela F, Vinters HV, et al. Embolization with radiopaque microbeads of polyacrylonitrile hydrogel : evaluation in swine[ J ]. Radiology, 2000, 214 : 113-119.
- [ 16 ] Chaloupka JC, Huddle DC, Alderman J, et al. A reexamination of the superselective injection of DMSO in the swine rete embolization model[ J ]. AJNR, 1999, 20 : 401-410.
- [ 17 ] Klisch J, Yin L, Requejo F, et al. Liquid 2-poly-hydroxyethylmethacrylate embolization of experimental arteriovenous malformations : feasibility study[ J ]. AJNR, 2002, 23 : 422-429.
- [ 18 ] Murayama Y, Massoud TF, Vinuela F. Transvenous hemodynamic assessment of experimental arteriovenous malformations. Doppler guidewire monitoring of embolotherapy in a swine model[ J ]. Stroke, 1996, 27 : 1365-1372.
- [ 19 ] De Salles AA, Solberg TD, Mischel P, et al. Arteriovenous malformation animal model for radiosurgery : the fete mirabile[ J ]. AJNR, 1996, 17 : 1451-1458.
- [ 20 ] Massoud TF, Ji C, Vinuela F, et al. Laboratory simulations and training in endovascular embolotherapy with a swine arteriovenous malformation model[ J ]. AJNR, 1996, 17 : 271-279.

( 收稿日期 2005-02-28 )

作者: 盛希忠, 刘作勤, SHENG Xi-zhong, LIU Zuo-qin  
作者单位: 盛希忠, SHENG Xi-zhong (250012, 济南山东大学医学院), 刘作勤, LIU Zuo-qin (山东省医学影像研究所)  
刊名: 介入放射学杂志   
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY  
年, 卷(期): 2006, 15 (2)  
被引用次数: 0次

参考文献(20条)

1. Massoud TF, Ji C, Vinuela F An experimental arteriovenous malformation model in swine: anatomic basis and construction technique 1994
2. Qian Z, Climent S, Maynar M A simplified arteriovenous malformation model in sheep: feasibility study 1999
3. Herman JM, Spetzler RF, Bederson JB Genesis of a dural arteriovenous malformation in a rat model 1995
4. Tokiwa K, Miyasaka Y, Irikura K The effects of a carotidjugular fistula on cerebral blood flow in the cat: an experimental study in the chronic period 1995
5. Pietila TA, Zabramski JM, Thellier JA Animal model for cerebral arteriovenous malformation 2000
6. Filho JAC, Sherer PO, Sherer RR Arrangement and distribution of the arterial circle in brain of wild boar (Sus Scrofa Scrofa) linnaeus (1758): qualitative and quantitative analysis 2003
7. 朱星红, 苏炳银, 应大君 版纳微型猪近交系解剖组织学 2004
8. Lee DH, Wriedt CH, Kaufmann JCE Evaluation of three embolic agents in pig retina 1989
9. Massoud TF, Vinters HV, Chao KH Histopathologic characteristics of a chronic arteriovenous malformation in a swine model: preliminary study 2000
10. Isoda K, Fukuda H, Takamura N Arteriovenous malformation of the brain: histological study and micrometric measurement of abnormal vessels 1981
11. Brothers MF, Kaufmann JCE, Fox AJ N-butyl 2-cyanoacrylate-substitute for IBCA in interventional neuroradiology: histopathologic and polymerization time studies 1989
12. Chaloupka JC, Vinuela F, Robert J An in vivo arteriovenous malformation model in swine: preliminary feasibility and natural history study 1994
13. Siekmann R, Wakhloo AK, Lieber BB Modification of a previously described arteriovenous malformation model in the swine: endovascular and combined surgical/endovascular construction and hemodynamics 2000
14. Chaloupka JC, Vinuela F, Vinters HV Technical feasibility and histopathologic studies of ethylene vinyl copolymer (EVAL) using a swine endovascular embolization model 1994
15. Gobin YP, Vinuela F, Vinters HV Embolization with radiopaque microbeads of polyacrylonitrile hydrogel: evaluation in swine 2000
16. Chaloupka JC, Huddle DC, Alderman J A reexamination of the superselective injection of DMSO in the swine rete embolization model 1999
17. Klisch J, Yin L, Requejo F Liquid 2-poly-hydroxyethylmethacrylate embolization of experimental

18. [Murayama Y, Massoud TF, Vinuela F Transvenous hemodynamic assessment of experimental arteriovenous malformations. Doppler guidewire monitoring of embolotherapy in a swine model 1996](#)
19. [De Salles AA, Solberg TD, Mischel P Arteriovenous malformation animal model for radiosurgery: the fete mirabile 1996](#)
20. [Massoud TF, Ji C, Vinuela F Laboratory simulations and training in endovascular embolotherapy with a swine arteriovenous malformation model 1996](#)

相似文献(10条)

1. 期刊论文 [陈陆旭, 何理盛, 康德智, 龙新兵 硝酸银对大鼠动静脉畸形模型引流静脉压的影响 -中华神经医学杂志 2003, 2\(5\)](#)

目的研究硝酸银(AgNO<sub>3</sub>)对动静脉畸形(arteriovenous malformation, AVM)模型引流静脉压(drainage vein pressure, DVP)的影响。方法制作大鼠AVM模型, 60只大鼠随机均分为三组。应用AgNO<sub>3</sub>处理两实验组的引流静脉, 在不同时间段测定作用点前、后的DVP。结果AgNO<sub>3</sub>作用点以前的DVP先短暂轻微上升, 6min后降至处理前水平。作用点以后的DVP亦先短暂轻微上升, 3min后降至处理前水平, 随后继续下降, 0.5 h后降至处理前水平的一半, 并维持至1 h。结论AgNO<sub>3</sub>处理AVM血管及其边缘的引流静脉, 在1 h内不会造成DVP骤升, 相反可通过降低DVP, 保护引流静脉, 安全切除AVM。

2. 期刊论文 [王绍胜, 张文堃, 董杰, WANG Shao-sheng, ZHANG Wen-kun, DONG Jie 新型温敏性栓塞剂用于脑动静脉畸形实验研究 -介入放射学杂志 2010, 19\(6\)](#)

目的 合成一种新型温度敏感性液体栓塞材料并探讨其栓塞脑动静脉畸形(AVM)的可行性。方法 应用氮-异丙基丙烯酸酰胺和氮-正丙基丙烯酸酰胺合成共聚物, 进行物理性质测定和生物学检测并进行体外AVM模型栓塞试验。结果 共聚物具有低临界溶解温度(LCST), 具有水溶性和非黏附性特点, 生物相容性好, 能成功栓塞体外AVM模型。结论 该共聚物为一种脑AVM血管内栓塞治疗的新型液体栓塞材料, 可进一步用于临床实验研究。

3. 期刊论文 [袁思明, 邢新, 欧阳天祥 动静脉瘘和动静脉畸形的实验模型及其应用 -医学研究生学报 2005, 18\(1\)](#)
- 动静脉瘘(AVF)和动静脉畸形(AVM)是较常见的颅内血管畸形。AVF和AVM的实验模型包括动物模型、体外模型以及生物数学模型, 可用于研究病理生理学特征、模拟临床治疗以及检测栓塞材料等。本文综述上述实验模型的形成方法, 分析其优缺点, 并简要介绍这些模型的应用。

4. 外文期刊 [Birdno M, Vernon B Mechanical optimization of an arteriovenous malformation embolization material: a predictive model analysis.](#)

Arteriovenous malformations (AVMs) pose a constant danger of hemorrhages, seizures, and headaches to patients; they also disrupt oxygen-rich blood flow entering capillaries of the brain. We have utilized a linear model to mechanically characterize and optimize a water-borne, reverse emulsion, self-reactive, in situ cross-linking material, which we propose clinical use as an embolization material. The material is formed by cross-linking various acrylate and thiol multifunctional precursors with NaOH supplemented PBS. We compared theoretical elastic modulus values to modulus values observed during compression testing to determine the cross-linking efficiency of the material. Empirically determined elastic moduli for various material compositions ranged from 0.76 to 2.26 MPa, with corresponding cross-link efficiencies averaging 55%±4%. We predict a reduction in theoretical circumferential stress exerted on AVM vasculature from 4933 to 10.9 Pa after embolization with the optimal material configuration. Theoretical risk of AVM rupture, as defined by Hademenos et al., was reduced below 1.0% for extreme variations of vessel modulus, thickness, and blood pressure after embolization with the optimized material. We will be using this material configuration to embolize swine rete mirabile AVM models and further assess the clinical viability of this potential embolization material.

5. 学位论文 [王江涛 国产乙烯乙烯醇聚合物\(EVAL\)的实验研究 2007](#)

目的: 合成国产乙烯-乙炔醇聚合物(EVAL)进行性能测试、生物学检测和体外栓塞实验, 探讨其作为一种新型栓塞材料的可行性。应用EVAL聚合物栓塞猪颅内底微血管网(RMB), 探讨其栓塞脑动静脉畸形(AVM)的技术可行性、可控性和组织病理学变化。

材料和方法:

1. 实验室研究

在4~5 MPa的压力下, 以叔丁醇作溶剂, 乙烯和醋酸乙烯发生自由基共聚反应, 生成乙烯-醋酸乙烯共聚物(EVA)。然后以甲醇为溶剂, 强碱为催化剂, 醇解得到聚合物EVAL。反应完毕后, 将聚合物EVAL溶解于二甲亚砜(DMSO)中, 加入一定量的钼粉, 120℃高温灭菌30min, 进行输送模拟试验。应用体外脑动静脉畸形模型进行体外模拟栓塞试验, 样品送国家食品药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心进行全性能检测。

2. 动物实验

健康家猪6头, 体重25~30Kg, 性别不限。分三组: 急性期实验动物(栓塞后1天、1周)2头, 亚急性期(栓塞后4周)1头, 慢性期(栓塞后8周、12周、24周)3头。术前肌注阿托品1mg, 应用盐酸氯胺酮结合米唑安定进行动物全麻。经股动脉途径, 应用5F造影导管行颈总动脉插管。后更换导引导管并经此将Ultra Flow HPC微导管超选择插入咽升动脉, 微导管末端放置在咽升动脉咽支的远端, 行微导管造影。经微导管用1ml注射器注入国产EVAL, 注入EVAL前用二甲亚砜(DMSO)冲洗微导管, 以防共聚物在微导管内凝聚, 然后再注射栓塞剂。按预定分组时间复查造影, 观察有无血管再通现象。后处死动物, 开颅完整取出双侧RMB和脑进行组织学检查, 观察RMB血管内及其周围的变化。

结果:

1. 实验室研究在210℃条件下, EVAL共聚物的熔融指数为4~15g/10min, 可以满足使用要求。EVAL溶解在二甲亚砜中后, 二甲亚砜能迅速扩散在水性溶液中, EVAL以沉淀的形式迅速析出, 沉淀时间符合医用要求。对EVAL聚合物的二甲亚砜溶液进行了粘度测试及微粒含量测试, 结果表明, 均符合医用要求。输送模拟试验表明, 选择钼粉作为对比剂比较合适, 不影响共聚物的沉淀栓塞; 而使用不同的微导管发现, 除了Ultra Flow HPC微导管外, 其他微导管内壁均有不同程度的腐蚀。体外模拟栓塞实验表明, 样品能够成功地栓塞体外脑动静脉畸形模型, 微导管腔内无共聚物粘附。生物检测表明, 样品无细菌生长, 内毒素含量<20EU/支, 溶血率3.2%, 无急性全身毒性, 细胞毒性反应I级, 无皮内刺激反应, 致敏率0%, 植入体内4、12和26周后, 生物相容性良好, 无异常组织学反应, 炎症反应程度符合GB/T16175中的规定, 无遗传毒性反应, 重金属含量<1.0μg/ml, pH变化值小于1.5。全性能检测符合标准要求。

2. 动物实验

共对6头家猪的7个RMB(1头猪由于栓塞过程中血管痉挛, 改换另一侧)进行了栓塞, EVAL的用量为1.3ml, 平均为0.19ml。栓塞及随访过程中, 所有的动物均生存良好, 没有感觉及运动异常。栓塞效果较为满意, 栓塞过程没有发生堵管现象, 除了1头由于反流过度造成“挤管”外, 拔管均很顺利。作为聚合物的显影剂钼粉, 在透视下能清晰显示栓塞部位的血管情况。栓塞后即刻造影及随访造影显示, 所有动物栓塞侧的咽升动脉/RMB均未见显示, 只是部分奇网通过发自颌内动脉的两侧支RA和AA显影, 并且与栓塞前血管造影相比, RA和AA有不同程度的增粗。动物处死后解剖, 肉眼观察脑组织, 5头未见

异常变化，有1头后交通动脉内可见黑色栓塞物，存留于大脑脚表面，病理未见异常；RMB血管内可见不同程度栓塞，栓塞剂在血管内自尾侧向头侧均匀弥散，所栓塞的RMB较对侧质实，RMB容易自破裂孔处剥离。组织学检查所见：急性期，栓塞的血管管腔内可见黑色物沉着，其内可见急性血栓形成，栓塞剂周围可见炎性细胞浸润，主要为中性粒细胞，血管内膜破坏，内弹力层、肌层及外膜尚完整，管壁也可见中性粒细胞浸润，血管外周可见大量的红细胞、嗜酸性粒细胞及中性粒细胞浸润。左侧大脑脚处(大体标本发现有黑色钼粉沉着处)，光镜下除有少量炎细胞浸润外，未见明显异常。亚急性期，栓塞的管腔内可见黑色栓塞物沉着，周围有肉芽组织形成，栓塞剂周围可见炎性细胞浸润，内膜破坏，内弹力层、部分肌层及外膜不完整，血管周围可见单核细胞、少量异物巨细胞及组织细胞浸润以及少量肉芽组织形成。慢性期，栓塞侧血管内及周围仍可见不同程度的炎性浸润，包括单核细胞、淋巴细胞、组织细胞及异物巨细胞，栓塞剂在血管内存留良好，血管壁不同程度的变薄及破坏，血管内及周围可见不同程度的肉芽组织/纤维化。

结论：

1. 国产EVAL生物相容性好，无全身毒性和遗传毒性。
2. 国产EVAL具有非粘附性，可以有效栓塞体外AVM模型。
3. 国产EVAL栓塞RMB具有技术可行性和可控性，栓塞有效性和稳定性，炎症反应轻微，可作为一种新型栓塞材料进行临床试验。
4. 国产EVAL有望成为介入治疗脑AVM的非粘附性液体栓塞材料。

6. 外文期刊 [McMullan. DM. Reddy. VM. Gottliebson. WM. Silverman. NH. Perry. SB. Chan. F. Hanley. FL. Riemer. RK](#)

[Morphological studies of pulmonary arteriovenous shunting in a lamb model of superior cavopulmonary anastomosis.](#)

We sought to identify and characterize the abnormal vascular structures responsible for pulmonary arteriovenous shunting following the Glenn cavopulmonary shunt. Superior cavopulmonary shunt is commonly performed as part of the staged pathway to total cavopulmonary shunt to treat univentricular forms of congenital heart disease, however, clinically significant pulmonary arteriovenous malformations develop in some patients after the procedure. The causes of pulmonary arteriovenous malformations and other pulmonary vascular changes that occur after cavopulmonary shunt are not known. Using a juvenile lamb model of superior cavopulmonary anastomosis that reliably produces pulmonary arteriovenous malformations, we performed echocardiography and morphological analyses to determine the anatomic site of shunting and to identify the vascular structures involved. Pulmonary arteriovenous shunting was identified by contrast echocardiography in all surviving animals (n = 40) following superior cavopulmonary anastomosis. Pulmonary vascular corrosion casts revealed abnormal tortuous vessels joining pulmonary arteries and veins in cavopulmonary shunt animals but not control animals. In conclusion, unusual channels that bridged pulmonary arteries and veins were identified. These may represent the vascular structures responsible for arteriovenous shunting following the classic Glenn cavopulmonary shunt. Detailed analysis of these structures may elucidate factors responsible for their development.

7. 期刊论文 [郑广顺. 宋振全. 杨涌杰. 方秀斌. ZHENG Guang-shun. SONG Zhen-quan. YANG Yong-jie. FANG Xiu-bin 慢性脑低灌注状态再灌注后大鼠海马p21和p53蛋白的表达-解剖科学进展2005, 11 \(2\)](#)

目的通过建立大鼠慢性脑低灌注模型,探讨慢性脑低灌注状态再灌注后大鼠海马p21和p53蛋白的表达. 方法45只雄性SD大鼠随机分为对照组(n=5),模型不灌注组(n=20),模型再灌注组(n=20),模型再灌注组大鼠按再灌注压后不同时间点分组(12h、24h、48h、72h组),每个时间点各5只(n=5).采用右侧颈外静脉-颈总动脉端侧吻合和双侧颈外动脉及对侧横窦引流静脉结扎的方法,建立慢性脑低灌注动物模型,术后3个月阻断颈动脉静脉分流造成模型组大鼠脑组织再灌注.应用免疫组化SABC法和显微图像分析方法检测慢性脑低灌注状态再灌注后大鼠海马CA1区p21和p53蛋白的表达.结果p21和p53蛋白在对照组大鼠海马CA1区无表达,在模型不灌注组中弱表达,模型再灌注组于术后12h开始有表达,48h达高峰,72h后逐渐降低.模型再灌注组海马CA1区p21和p53蛋白阳性细胞平均光密度值明显大于模型不灌注组(P<0.01).结论慢性脑低灌注状态再灌注后,海马CA1区p21和p53蛋白的表达上调,二者可能对正常灌注压突破(NPBP)后迟发性神经功能障碍的发生起促进作用.

8. 学位论文 [盛希忠 温度敏感型非黏附性液体栓塞材料的实验研究 2006](#)

目的：合成聚氮-异丙基丙烯酸酯(PNIPAM)进行性能测试、生物学检测和体外栓塞实验，探讨其作为一种新型栓塞材料的可行性。应用PNIPAM栓塞猪颅底微血管网(RMB)，探讨其栓塞脑动静脉畸形(AVM)的技术可行性、可控性和组织病理学变化。应用PNIPAM进行肾动脉栓塞，探讨其对肾癌栓塞治疗的有效性和稳定性。结论：

1. PNIPAM溶于水，具有温度敏感性和非黏附性，生物相容性好，无全身毒性和遗传毒性，可以有效栓塞体外AVM模型。
2. 动物实验表明，PNIPAM栓塞猪RMB具有技术可行性和可控性，栓塞有效性和稳定性，炎症反应轻微。
3. 临床试验性栓塞2例肾癌表明，PNIPAM可以有效栓塞肾癌肿瘤血管床和肾动脉。
4. PNIPAM有望成为一种新型非黏附性液体栓塞剂用于脑AVM和富血运性肿瘤的血管内栓塞治疗，仍需进一步临床试验证实。

9. 外文期刊 [van-Beijnum. J. Lovelock. CE. Cordonnier. C. Rothwell. PM. Klijn. CJ. Al-Shahi-Salman. R Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies.](#)

Spontaneous (non-traumatic) intracerebral haemorrhage (ICH) has a high case-fatality and leaves many survivors disabled. Clinical characteristics and outcome seem to vary according to the cause of ICH, but population-based comparisons are scarce. We studied two prospective, population-based cohorts to determine differences in outcome [case-fatality and modified Rankin Scale (mRS)] after incident ICH due to brain arteriovenous malformations (AVM) [Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS), n = 90] and spontaneous ICH [Oxford Vascular Study (OXVASC), n = 60]. Patients with AVM-ICH were younger, had lower pre-stroke and admission blood pressure (BP), higher admission Glasgow Coma Scale (GCS) and were more likely to have an ICH in a lobar location than patients with spontaneous ICH (sICH). Case fatality throughout 2-year follow-up was greater following sICH than AVM-ICH [34/56 (61%) versus 11/90 (12%) at 1 year, odds ratio (OR) 11 (95% Confidence Interval (CI) 5-25)], as was death or dependence (mRS  $\geq$  3) [40/48 (83%) versus 26/65 (40%) at 1 year, OR 8 (3-19)]. Differences in outcome persisted following stratification by age and sensitivity analyses. In multivariable analyses of 1 year outcome, independent predictors of death were sICH (OR 21, 4-104) and increasing ICH volume (OR 1.03, 1.01-1.05), and independent predictors of death or dependence were sICH (OR 11, 2-62) and GCS on admission (OR 0.79, 0.67-0.93). Outcome after AVM-ICH is better than after sICH, independent of patient age and other known predictors of ICH outcome.

10. 外文期刊 [Andrade-Souza. YM. Ramani. M. Beachey. DJ. Scora. D. Tsao. MN. Terbrugge. K. Schwartz. ML Liquid embolisation material reduces the delivered radiation dose: a physical experiment.](#)

OBJECTIVE: To test a new hypothesis that the glue/contrast admixture used for embolisation reduces the dose delivered to AVMs using an experimental model. METHOD: A model was created using a block of "solid water" (6 x 5 x 2 cm) with twelve wells of different depths. Different concentrations of the glue admixture (Enbucrilate + Lipiodol) were used. The model was irradiated using a 5MV beam with a clinical LINAC system and the dose was checked upstream and downstream. Dose was measured using Kodak XV film, a Vidar 16 bit film scanner and software for therapeutic film dosimetry measurements (RIT software). RESULTS: The radiation dose varied with the distance beyond the glue solid water interface. For distances of 0, 2 and 5 mm to the film, the mean reduction was 13.65% (SD = 2.94), 6.87% (SD = 1.95) and 1.75% (SD = 1.14), respectively. There was also correlation with the Lipiodol concentration in the mixture. The maximum reductions for 80, 50 and 20% Lipiodol concentrations were 16.1% (SD = 1.32), 14.85% (SD = 0.98) and 10% (SD =

1.21), respectively. There was no correlation between the glue depth and the dose delivered. CONCLUSION: The hypothesis that the glue mixture used for embolisation reduces the radiation dose delivered was experimentally confirmed with this study.

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200602020.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200602020.aspx)

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: a452cc34-fc1d-4b23-b3ad-9e1f0000beb4

下载时间: 2010年10月30日