

双 Willis 覆膜支架在犬颈动脉梭形动脉瘤模型的初步应用

闫磊, 施万印, 朱悦琦, 李明华

【摘要】 目的 建立梭形动脉瘤模型,用以评价双 Willis 覆膜支架在该动脉瘤模型中的应用价值。**方法** 采用静脉囊移植方法,在犬颈总动脉建立梭形动脉瘤模型。4 周后采用“望远镜”技术植入 2 枚 Willis 覆膜支架。支架植入后 2 周、1 个月和 3 个月行血管造影随访,并在 1、3 个月时行组织病理学检查。**结果** 成功制作 8 枚梭形动脉瘤模型,并植入 16 枚 Willis 覆膜支架。建立动脉瘤模型和支架植入过程均无并发症。血管造影随访显示,6 枚动脉瘤模型完全闭塞,2 枚动脉瘤模型有少量内漏。组织病理学检查显示支架植入后的内皮化过程,动脉瘤腔内则充满血栓。**结论** 静脉囊移植方法建立的梭形动脉瘤模型或许可以模拟其临床治疗特点,双 Willis 覆膜支架植入是犬颈动脉梭形动脉瘤模型的有效治疗方法。

【关键词】 梭形动脉瘤;覆膜支架;动物模型;犬

中图分类号:R743.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-09-0709-05

Initial application of dual Willis covered stent in treating carotid fusiform aneurysms in canine models

YAN Lei, SHI Wan-yin, ZHU Yue-qi, LI Ming-hua. Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, the Sixth Affiliated People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: LI Ming-hua, E-mail: drliminghua@sina.com

【Abstract】 Objective To establish experimental model of fusiform aneurysm in canine, and to evaluate dual Willis covered stent implantation in treating fusiform aneurysms. **Methods** An external jugular vein graft was sutured with the common carotid artery (CCA) to create the fusiform aneurysm model. After at least 4 weeks, two Willis covered stents were implanted in a telescopic fashion. Follow-up with angiography was conducted at 2 weeks, one and 3 months after the treatment, and the pathological examination of the grafts was made at one and 3 months. The animals were sacrificed at 1 or 3 months after the treatment, and the stents were collected for pathological examination. **Results** A total of eight fusiform aneurysms were created in four canines, and 16 covered stents were successfully implanted. Neither technique-related nor device-related complications occurred. The follow-up angiographic findings showed that six fusiform aneurysms were completely occluded and a minimal endoleak occurred in two fusiform aneurysms. Histological examination revealed endothelialization progress, and all aneurysm sacs were filled with thrombi. **Conclusion** The fusiform aneurysm model created by suturing vein graft with CCA might imitate its clinical features. Dual Willis covered stents implantation is an effective treatment for carotid fusiform aneurysm in canine. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 709-713)

【Key words】 fusiform aneurysm; covered stent; animal model; canine

颅内梭形动脉瘤相对少见,约占颅内动脉瘤的 1%,且多见于伴有重度动脉粥样硬化患者的颈内动脉或椎基底动脉系统^[1-3]。文献报道未治疗梭形动脉

瘤的年出血率约为 1.9%,5 年自然病程中可有 80% 患者出现脑干压迫、血管内栓塞,甚至蛛网膜下腔出血等严重并发症^[1,4-5]。因梭形动脉瘤无明确瘤颈,或有重要的穿支动脉、分支血管从瘤体发出或紧邻病变部位,目前所采用的外科手术治疗和介入治疗方法具有很大的局限性,并且该动脉瘤介入治疗存在困难,容易复发及合并致命性破裂出血等风险^[6-7]。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.09.002

作者单位:200233 上海市第六人民医院介入影像科 第一作者现在郑州大学第一附属医院放射介入科(450052)

通信作者:李明华 E-mail: drliminghua@sina.com

覆膜支架可完全阻断血流进入动脉瘤腔,保持载瘤动脉通畅并且重塑正常的血管形态,为梭形动脉瘤的治疗提供了一个新的途径。Willis 覆膜支架是专为颅内血管植入所设计,其在临床治疗中的应用及动物瘤模型实验已有相关报道^[8-12]。然而,目前尚未有该支架在梭形动脉瘤模型中的应用研究。本实验中,我们成功制作了犬颈动脉梭形动脉瘤模型,并进一步评价双 Willis 覆膜支架植入在该类动脉瘤模型中的应用价值。

1 材料与方 法

取 4 只实验用比格犬,体重 15 ~ 25 kg,8 ~ 15 月龄(上海交通大学农学院教学实验实习场提供,SCXK 2007-0004)。动物全身静脉麻醉后,取仰卧位,右股动脉穿刺,植入鞘管,行双侧颈动脉造影。在颈部正中行长约 10 cm 切口,分离、暴露右侧颈外静脉,截取长约 4 cm 静脉,并制成两段长约 1 cm 的静脉囊,放入肝素盐水中备用。暴露、游离一侧颈动脉约 10 cm,用 2 个无损伤动脉夹将该血管夹闭,自中间剪断。选取其中 1 个静脉囊,采用端-端吻合方法,将该静脉囊移植入剪断的动脉之间。松开动脉夹,仔细检查吻合口有无渗血。同样方法在对侧颈动脉建立动脉瘤模型。逐层缝合切口,然后行双侧颈动脉造影,评价梭形动脉瘤造模情况。4 周后在全麻下行双侧梭形动脉瘤复查造影,动脉瘤形态良好、适合覆膜支架植入者,则在每枚动脉瘤植入 2 枚 Willis 覆膜支架(上海微创医疗器械有限公司,图 1)。该支架的构成、性能及单个支架植入方法可见相关文献报道^[11-12]。在本实验中,我们根据所测量动脉瘤模型的大小和载瘤动脉直径,选择合适的支架,应用“望远镜”技术分别在每枚动脉瘤内植入 2 枚支架。全身肝素化(肝素钠 1 500 u,静脉团注)后,引入第 1 枚支架系统,将支架前端至少 3 mm 释放在载瘤动脉内,支架释放后小心撤出球囊导管。引入第 2 枚支架系统,将第 2 枚支架的远端重叠入第 1 枚支架内,重叠部分至少 3 mm,同时保证第 2 枚支架近端至少有 3 mm 释放于近端载瘤动脉内,释放支架。必要时行球囊再扩张,以增加第 2 枚支架的贴壁性及与第 1 枚支架的贴合。随后进行血管造影,评价动脉瘤腔隔绝情况、支架位置、载瘤动脉通畅情况、有无内漏及急性血栓形成等。撤出鞘管,压迫穿刺点。支架植入术前 3 d 及术后给予阿司匹林(50 mg/d)和硫酸氢氯吡格雷(25 mg/d),直至随访结束。支架植入后低分子肝素钠(1 500 u/12 h)皮

下连续注射 3 d。建立模型、支架植入和造影复查术后连续 3 d 肌内注射青霉素钾(120 000 u/d)。支架植入后 2 周、1 个月和 3 个月行血管造影随访,评价支架植入后动脉瘤治疗情况、载瘤动脉是否通畅及内漏情况。在支架植入术后 1、3 个月随访时分别处死 2 只实验犬,行组织病理学检查,观察支架、覆膜部位的内皮化情况及瘤腔内血栓形成。



图 1 Willis 覆膜支架体外未释放状态(左)和释放后状态(右)

2 结 果

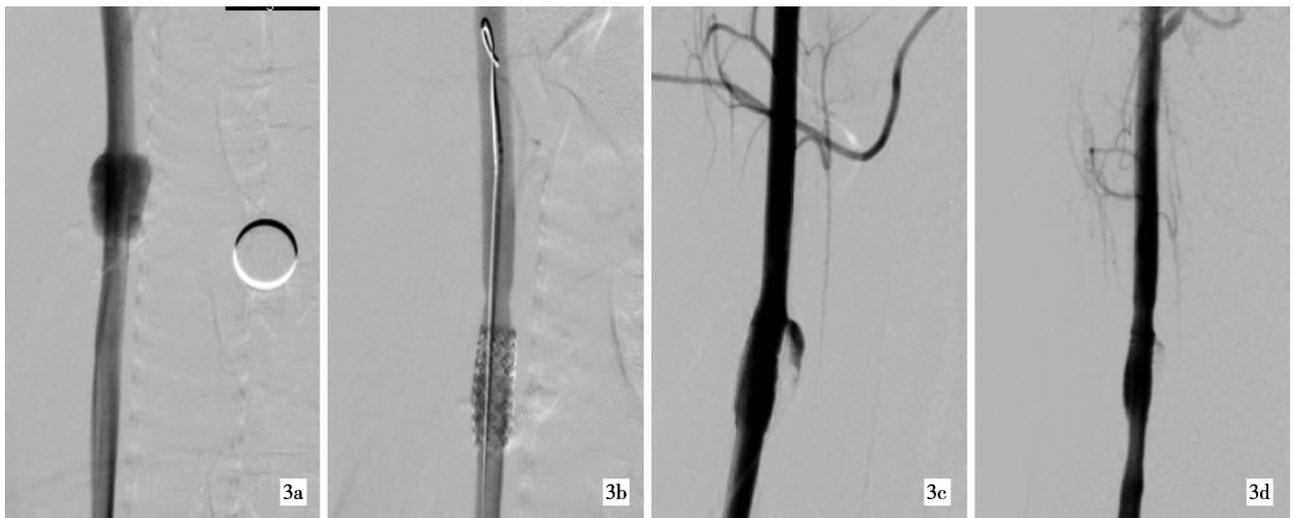
4 只实验犬均良好耐受外科手术过程,无操作相关并发症,共成功建立 8 枚梭形动脉瘤模型。4 周后的血管造影随访显示动脉瘤模型呈明显梭形扩张状态,载瘤动脉通畅,无动脉瘤瘤腔内、血管内血栓形成。共植入 16 枚 Willis 覆膜支架,无技术性 & 器械植入相关性困难,无动脉瘤破裂出血及急性血栓形成,支架位置良好,无支架回缩、塌陷至动脉瘤瘤腔内。支架植入后即刻血管造影显示 7 枚动脉瘤模型完全闭塞,1 枚动脉瘤模型存在内漏,内漏出现在 2 枚支架交界区(图 2)。2 周血管造影随访时,显示另有 1 枚动脉瘤模型发生内漏,内漏出现在远端支架与颈动脉之间(图 3)。2 枚动脉瘤模型的内漏在随后的血管造影随访中显示逐渐缩小。随访造影显示支架形态、位置良好,载瘤动脉通畅良好,无明显狭窄或闭塞。光镜下见 1 个月时仅有覆膜部位的少量内膜形成,3 个月时覆膜部位内膜基本完成而支架部位仅有少量内膜形成。电镜检查显示 1 个月时仅有覆膜部位可见内皮细胞形成,呈不规则“鹅

卵石”状,3 个月时可见内皮细胞覆盖支架杆部位。
动脉瘤瘤腔内充满不同时期机化的血栓组织 (图



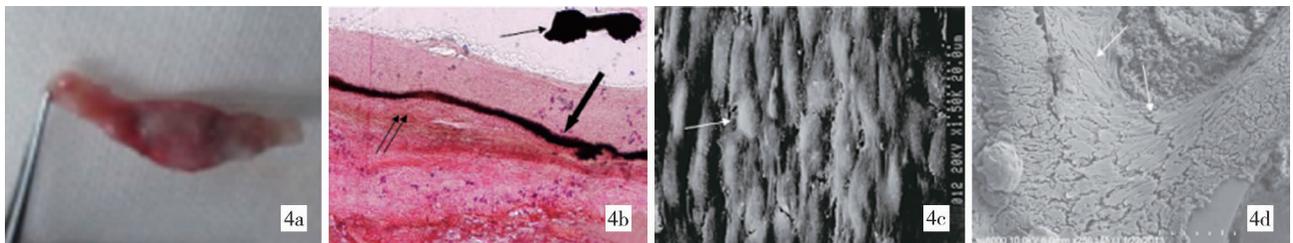
2a 建模术后 8 周, 血管造影显示动脉瘤模型呈明显扩张状态
2b 双支架植入即刻造影显示支架交界处少许内漏
2c、2d 1、3 个月血管造影随访显示内漏仍然存在, 呈逐渐缩小趋势

图 2 动脉瘤内漏出现在 2 枚支架交界区



3a 建模术后 4 周, 血管造影显示动脉瘤模型显示良好
3b 双支架植入即刻造影显示梭形动脉瘤完全闭塞
3c 2 周血管造影随访见支架上缘内漏形成
3d 3 个月随访血管造影显示内漏明显减少

图 3 动脉瘤内漏出现在远端支架与颈动脉之间



4a 动脉瘤支架植入后模型大体标本
4b 3 个月内皮化情况 (细黑箭为支架杆; 粗黑箭为 ePTFE 膜; 双细黑箭为动脉瘤腔内机化血栓, $\times 40$)
4c 1 个月时内皮细胞呈“鹅卵石”样改变 (白箭, $\times 1500$)
4d 3 个月时支架杆与覆膜之间内皮细胞移行情况 (白箭, $\times 250$)

图 4 动脉瘤瘤腔内充满不同时期机化的血栓组织

3 讨论

尽管已有应用弹性蛋白酶在颈动脉及腹主动脉建立梭形动脉瘤模型的先例,但目前为止,仍无在大型实验动物体内成功制作该模型报道^[13-14]。Fukui 等^[15]报道在大鼠体内通过静脉移植方法建立动脉瘤模型,进一步研究显示该模型的病理学改变与人类动脉瘤有一定相似性。采用静脉移植方法,在大型实验动物体内(如狗,猪等)建立的动脉瘤模型,已经被用于测试血管内治疗器材和血管内治疗操作的培训^[16]。本实验选择犬作为实验动物,是因为:①犬颈动脉长 10 ~ 12 cm,直径约 4 mm(与人类颈内动脉相似),有足够空间建立模型,而且可较真实重现临床所遇到的情况。②犬颅内动脉系统的血供主要来源于椎-基底动脉^[17],并且颈内动脉、颈外动脉及椎-基底动脉间存在丰富的吻合支,这种解剖特点可使犬很好耐受该建模过程,并且适用于后期的支架植入及随访。与囊状动脉瘤相比,梭形动脉瘤多累及较长的载瘤动脉,临床治疗中多需要 2 枚甚至多枚支架重塑载瘤动脉。本实验中,我们创建的动脉瘤模型在大体形态和造影时显示的形态与人颅内梭形动脉瘤相似,并且适合于植入多枚支架以评价其治疗作用。尽管该动脉瘤模型制作过程操作复杂并且与人类动脉瘤模型的病理变化不完全一致,但是该模型制作成功率高,很好的模拟了人颅内梭形动脉瘤临床治疗可能遇到的问题,适合实验研究应用。

颅内梭形动脉瘤形态不规则、病变累及范围大,目前仍然是外科手术和血管内治疗的难题之一。近年来,血流导向装置的临床应用为梭形动脉瘤的介入治疗提供了一种新的选择,并且显示了一定的临床价值^[18-19]。然而,最近关于该装置并发症的临床文献报道和相关动物实验研究揭示了其存在的诸多问题^[20-22]。相关动物实验结果显示,植入自膨式支架治疗梭形动脉瘤时,如果支架植入在正常血管内的长度不足够长,支架可能在植入即刻或者植入后一段时间出现回缩、塌陷入动脉瘤瘤腔内的情况,而且支架需要植入到正常血管的长度也很难预测^[22]。因此,临床治疗中不可避免的需要应用多枚支架,增加了载瘤动脉内血栓形成、狭窄甚至闭塞风险。

与单纯弹簧圈栓塞、支架辅助下弹簧圈栓塞和血流导向装置不同,覆膜支架可以直接阻断血流进入动脉瘤腔,保持载瘤动脉通畅并且重塑正常的血

管形态,促进瘤腔内血栓形成、机化,在治愈动脉瘤的同时最大程度地减少了病变所引起的占位效应。而且,覆膜支架植入具有安全性高、操作相对简单等优点。球扩式覆膜支架在治疗该类动脉瘤具有很多优势:①与自膨式支架相比,球扩式支架在治疗过程中更稳定和易于控制。②与其他方法相比,覆膜支架复发率低。③覆膜支架植入治疗操作在载瘤动脉内进行,有效避免了动脉瘤发生术中破裂的风险。④在治疗大型或巨大动脉瘤时,支架植入后可显著减小病变所致的占位效应。目前临床使用的 Willis 覆膜支架最大长度为 19 mm,单一支架植入可能难以完全重建病变部位的血管。因此,为更好地模拟临床治疗可能遇到的困难情况,我们建立了更适合测试 2 枚 Willis 覆膜支架植入的梭形动脉瘤模型,并应用“望远镜”技术在该模型中植入 2 枚支架。为了保证能够充分的重建血管、避免发生支架移位、塌陷,我们根据血管造影显示情况,通常选择第 1 枚支架直径稍大于犬正常颈动脉直径,第 2 枚支架直径比第 1 枚大 0.5 mm。首先将第 1 枚支架植入在动脉瘤模型的远端血管内,随后引入的第 2 枚支架至少有 3 mm 与第 1 枚支架重叠,并且每枚支架的一端至少有 3 mm 在正常的血管内。复查造影随访显示,6 枚动脉瘤模型完全闭塞,支架植入后未见支架回缩、塌陷等并发症。虽然有 2 个动脉瘤模型支架植入后出现内漏,但在随后 1、3 个月的造影随访中显示逐渐减少。

Willis 覆膜支架应用于犬颈动脉囊性动脉瘤的内皮化过程,包括直段血管和弯曲段血管的内皮化,已有相关研究报道^[12]。然而,梭形动脉瘤覆膜支架植入后支架和覆膜相对位置特殊,本实验观察到的内皮化过程与直段血管、弯曲段血管的内皮化进程有所不同,内皮化完成时间可能有所延长,该结果提示覆膜支架治疗梭形动脉瘤可能需要更长时间的抗凝和抗血小板治疗。

本实验存在的不足之处:①本实验动脉瘤模型数少,结果无法进行统计学分析。②既往实验性文献显示血管内支架植入术后,多采用两种药物行抗血小板治疗以预防支架内血栓形成,但是相关数据不明确。本实验中我们采用的抗血小板治疗方法是根据临床治疗经验,存在一定随意性。③未能完全复制人类梭形动脉瘤的复杂程度及模拟迂曲血管的梭形动脉瘤。④本次实验结果仅随访至 3 个月,评价动脉瘤治疗后情况可能需要更长的随访时间,尤其是该模型的内皮化过程显示有其特殊性,长期

随访显得很有必要,这也是我们将要完成的工作。

[参考文献]

- [1] Drake CG, Peerless SJ. Giant fusiform intracranial aneurysms: review of 120 patients treated surgically from 1965 to 1992[J]. *J Neurosurg*, 1997, 87: 141 - 162.
- [2] Mizutani T, Miki Y, Kojima H, et al. Proposed classification of nonatherosclerotic cerebral fusiform and dissecting aneurysms[J]. *Neurosurgery*, 1999, 45: 253 - 259.
- [3] Biondi A. Trunkal intracranial aneurysms: dissecting and fusiform aneurysms[J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2006, 16: 453 - 465.
- [4] Barrow DL, Alleyne C. Natural history of giant intracranial aneurysms and indications for intervention[J]. *Clin Neurosurg*, 1995, 42: 214 - 244.
- [5] Flemming KD, Wiebers DO, Brown RD Jr, et al. The natural history of radiographically defined vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysms [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20: 270 - 279.
- [6] Lubicz B, Collignon L, Lefranc F, et al. Circumferential and fusiform intracranial aneurysms: reconstructive endovascular treatment with self-expandable stents[J]. *Neuroradiology*, 2008, 50: 499 - 507.
- [7] Coert BA, Chang SD, Do HM, et al. Surgical and endovascular management of symptomatic posterior circulation fusiform aneurysms[J]. *J Neurosurg*, 2007, 106: 855 - 865.
- [8] Tan HQ, Li MH, Li YD, et al. Endovascular reconstruction with the Willis covered stent for the treatment of large or giant intracranial aneurysms [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 31: 154 - 162.
- [9] Zhu YQ, Li MH, Xie J, et al. Treatment of carotid siphon aneurysms by use of the Willis stent graft: an angiographic and histopathological study[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20: 1974 - 1984.
- [10] Li MH, Li YD, Tan HQ, et al. Treatment of distal internal carotid artery aneurysm with the willis covered stent: a prospective pilot study[J]. *Radiology*, 2009, 253: 470 - 477.
- [11] 谢 剑, 李明华, 朱悦琪, 等. 快速原型技术建立人颅段颈内动脉弯曲的动物模型及 Willis 覆膜支架的柔顺性实验[J]. *介入放射学杂志*, 2009, 18: 136 - 140.
- [12] 朱悦琦, 李明华, 谢 剑, 等. Willis 覆膜支架治疗犬颈内动脉虹吸段动脉瘤的影像学和组织病理学研究[J]. *介入放射学杂志*, 2010, 19: 302 - 308.
- [13] Reinald N, Fournier B, Naveau A, et al. Fusiform aneurysm model in rabbit carotid artery [J]. *J Vasc Res*, 2010, 47: 61 - 68.
- [14] Pyo R, Lee JK, Shipley JM, et al. Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105: 1641 - 1649.
- [15] Fukui K, Negoro M, Keino H, et al. Experimental creation of fusiform carotid artery aneurysms using vein grafts in rats [J]. *Neurosurgery*, 1998, 43: 1419 - 1424.
- [16] Geremia G, Brack T, Brennecke L, et al. Occlusion of experimentally created fusiform aneurysms with porous metallic stents [J]. *Am J Neuroradiol*, 2000, 21: 739 - 745.
- [17] Jung F, Beysang R, Guceve L, et al. Angiography of the cervicocephalic vessels of the dog. The carotid system [J]. *J Chir (Paris)*, 1975, 109: 109 - 118.
- [18] Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, et al. Curative endovascular Reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience [J]. *Neurosurgery*, 2009, 64: 632 - 642.
- [19] Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z, et al. Treatment of intracranial aneurysms by functional Reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the pipeline embolization device [J]. *Am J Neuroradiol*, 2010, 31: 1139 - 1147.
- [20] Turowski B, Macht S, Kulcsár Z, et al. Early fatal hemorrhage after endovascular cerebral aneurysm treatment with a flow diverter (SILK-Stent): do we need to rethink our concepts?[J]. *Neuroradiology*, 2011, 53: 37 - 41.
- [21] Kulcsár Z, Houdart E, Bonafé A, et al. Intra - aneurysmal thrombosis as a possible cause of delayed aneurysm rupture after flow-diversion treatment[J]. *Am J Neuroradiol*, 2011, 32: 20 - 25.
- [22] Darsaut TE, Bing F, Salazkin I, et al. Testing flow diverters in giant fusiform aneurysms: a new experimental model can show leaks responsible for failures [J]. *Am J Neuroradiol*, 2011, 32: 2175 - 2179.

(收稿日期:2012-02-05)

(本文编辑:侯虹鲁)