

• 实验研究 Experimental research •

颅内动脉瘤用纳米电纺覆膜支架初步实验研究

李启洋, 何凡, 曾延华, 李明, 钟红珊, 徐克, 陈旭东

【摘要】 目的 动物实验研究评价新型颅内动脉瘤用纳米电纺覆膜支架的力学性能和生物相容性。**方法** 10 只健康成年比格犬中共植入 20 枚纳米电纺覆膜支架,其中 10 枚 0.10 mm 丝径支架植入左侧锁骨下动脉(A 组),10 枚 0.15 mm 丝径支架植入右侧锁骨下动脉(B 组)。支架植入术后即刻和术后 2、4、6 周分别作血管造影随访。支架段血管作组织学病理检查,评价支架内皮化和内膜增生情况。**结果** A 组支架植入后即刻造影示 7 枚支架内漏,随访期间 2 枚支架内漏消失,5 枚仍残留内漏;B 组支架植入后即刻造影示 1 枚支架内漏,随访期间内漏消失,3 枚支架发生轻度狭窄(狭窄程度<50%)。组织病理学检查显示,B 组术后 2 周血管壁呈慢性炎症反应,术后 4 周支架内表面部分血管内皮化,术后 6 周支架内表面基本实现血管内皮化。**结论** 本实验研究初步证明纳米电纺覆膜支架治疗颅内动脉瘤的有效性和可行性,具有重要临床应用价值。但该支架尚处于初始研究阶段,有待进一步远期观察和研究。

【关键词】 颅内动脉瘤; 纳米电纺; 覆膜支架; 生物相容性; 力学性能

中图分类号:R743.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-05-0420-05

Implantation of nano electro-spinning covered stent for the treatment of intracranial aneurysm: preliminary experimental study LI Qi-yang, HE Fan, ZENG Yan-hua, LI Ming, ZHONG Hong-shan, XU Ke, CHEN Xu-dong. Department of Interventional Radiology, Shenzhen Municipal People's Hospital, Second Clinical Medical College of Ji'nan University, Shenzhen, Guangdong Province 518020, China

Corresponding author: CHEN Xu-dong, E-mail: chenxudong9999@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the mechanical properties and biocompatibility of nano electro-spinning (NES) covered stent, regarded as a new type of covered stent, in the treatment of intracranial aneurysm by using animal experiment. **Methods** A total of 20 NES covered stents were implanted into 10 healthy beagle dogs; implantation of NES covered stent of 0.10 mm diameter wire in the left subclavian artery was performed in 10 dogs (group A), and implantation of NES covered stent of 0.15 mm diameter wire in the right subclavian artery was performed in the same 10 dogs (group B). Follow-up angiography examinations were respectively performed immediately after the implantation as well as at 2, 4 and 6 weeks after the implantation. The blood vessels of stenting segment were histopathologically examined, and the endothelialization status of the stent and the intimal hyperplasia were evaluated. **Results** In group A, angiography performed immediately after the stent was implanted revealed that endoleak was seen in seven stents. During follow-up period, the endoleak disappeared in two stents, and the endoleak remained in the other five stents. In group B, angiography performed immediately after the stent implantation showed that endoleak was detected in one stent, which disappeared in follow-up period. Mild stenosis (stenosis degree<50%) was observed in three stents. Histopathological examination of the blood vessel specimens of group B revealed that at 2 weeks after the treatment the vessel wall showed a chronic inflammatory reaction, at 4 weeks after the treatment partial

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.05.014

基金项目: 深圳市科技研发资金技术研究开发计划(CXZZ20120618145240822)

作者单位: 518020 深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院)介入科(李启洋、何凡、陈旭东);深圳市麦普奇科技发展有限公司(曾延华、李明);中国医科大学附属第一医院(钟红珊、徐克)

通信作者: 陈旭东 E-mail: chenxudong9999@126.com

endothelialization appeared in the inner surface of the stent, and at 6 weeks after the treatment the inner surface of the stent became basically complete endothelialization. **Conclusion** The results of this study provide preliminary proof for the effectiveness and feasibility of NES covered stent for the treatment of intracranial aneurysms, although its long-term results need to be further observed and studied as this stent is still in the initial stage of study. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 420-424)

【Key words】 intracranial aneurysm; nano electro-spining; covered stent; biocompatibility; mechanical property

颅内动脉瘤是蛛网膜下腔出血(SAH)主要病因,首次破裂出血后致残致死率可高达 1/3^[1-3]。颅内动脉瘤保守治疗无效需作开颅夹闭或血管内介入治疗^[4-5]。目前认为血管内介入治疗颅内动脉瘤总体疗效好于开颅夹闭术,临床上首选介入治疗,但由于病理生理机制和解剖因素等,介入治疗仍存在栓塞不全、复发、价格昂贵等问题,对部分复杂动脉瘤效果差^[6]。覆膜支架是动脉瘤介入治疗的主要器械,具有重要治疗作用。由于颅内血管迂曲和支架材料性能欠佳,覆膜支架在颅内动脉瘤中的应用受到限制。目前,国际上尚无商品化和产业化覆膜支架用于治疗颅内动脉瘤,临床上亟需力学性能优异、生物相容性好、价格适宜的覆膜支架。为推动神经介入器械快速发展,我们研制出一种具有自主知识产权的颅内动脉瘤用新型纳米电纺覆膜支架,现将相关设计与初步实验研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 支架结构与设计

本研究围绕如何提高颅内动脉瘤用覆膜支架的柔顺性和支撑力,设计纳米电纺覆膜支架。支架主体由单根镍钛合金丝编织成圆筒形网状结构构型,两端各有一个不透 X 线标记点,以保证支架能准确释放;支架覆膜由医用高分子材料聚氨酯经纳米高压静电纺织技术制作而成,覆膜位于支架主体中段,支架两端裸露,覆膜两端也各有一个不透 X 线标记点,帮助支架释放过程中显影定位,以确保支架释放时覆膜能完全覆盖动脉瘤颈(图 1)。根据颅内动脉瘤介入治疗需求,支架整体结构规格:①直径 3~4 mm,长度 15~19 mm;②网眼呈菱形,网眼大小 2~5 F;③覆膜厚薄均匀,厚度 20~30 μm ,长度 7~9 mm。

1.2 支架材料与性能

纳米电纺覆膜支架主体由形状记忆功能优良的镍钛记忆合金材料编织而成,具有生物组织相容性好、耐腐蚀性好、X 线显影清晰、与 CT 和 MRI 等影

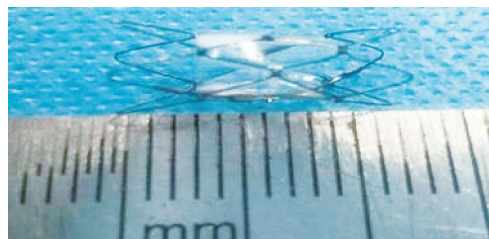


图 1 纳米电纺覆膜支架实物图

像学检查无冲突等诸多优点^[7-8];支架柔顺性和贴壁性目前被多数介入放射学家认可,认为是理想支架的重要特征之一^[9]。镍钛合金丝直径与支架柔顺性和贴壁性的关系为镍钛合金丝直径越粗,支架贴壁性越好,但柔顺性越差,反之亦然。因此,根据颅内外血管解剖形状和镍钛合金材料特性,镍钛合金丝适宜直径为 0.10~0.15 mm。覆膜材料由血液和组织相容性良好、弹性和耐疲劳性优异的医用高分子材料聚氨酯^[10]组成。聚氨酯目前已广泛应用于人工血管、心脏瓣膜、导管、起搏器导丝等医疗器械制作领域^[11],历经多年发展与改进,长期实践已证实其安全性和有效性。聚氨酯是制作支架覆膜的理想材料。

1.3 动物实验方法

实验取 10 只健康成年比格犬,雌雄不限,体重 13~18 kg,均严格按照实验标准饲养。实验前 3 d 给予犬口服阿司匹林(100 mg/d)和氯吡格雷(75 mg/d),实验前禁食 12 h。静脉注射氯胺酮全身诱导麻醉后,吸入异氟烷维持全身麻醉。

双侧腹股沟区备皮后,实验犬仰卧位固定于手术台上,常规消毒、铺巾、局部麻醉,Seldinger 技术成功穿刺股动脉,置入 6 F 导管鞘,经导管鞘引入超滑导丝和 5 F 单弯导管,将导管选择性插入双侧锁骨下动脉作 DSA 造影;造影见锁骨下动脉发出多个分支血管,选择锁骨下动脉远端与开口垂直的分支血管作为支架隔绝靶血管;测量支架隔绝靶血管近端和远端血管直径,根据测量血管直径选用适宜规格纳米电纺覆膜支架;根据实验犬体重作全身肝素化(100 U/kg),随后引入支架释放系统,透视下调整支架覆膜两端标记点和支架两端标记点位置,确定

支架中段覆膜可覆盖靶血管开口后缓慢释放支架;再次造影评价靶血管闭塞情况;术毕撤出导管、导丝,拔出导管鞘,局部压迫止血。

术后继续给予口服阿司匹林(100 mg/d)和氯吡格雷(75 mg/d),直至动物处死;同时给予皮下注射低分子肝素钙(1 500 U/12 h)、头孢拉定 3 d。术后 2、4、6 周定期复查造影,评价覆膜支架是否内漏、移位,分支血管是否闭塞和支架段血管是否狭窄等情况。然后解剖留取支架标本,并保存于 4%中性甲醛缓冲液。

将支架标本从甲醛缓冲液中取出,生理盐水冲洗干净标本表面杂质,用组织剪去除支架段血管周围脂肪、肌肉等结缔组织;标本固定于脱水剂作组织脱水处理;随后用包埋剂作标本固定,切割机和打磨机制作标本切片,苏木精-伊红(HE)染色;光镜下分析评价支架内皮化和内膜增生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。计数资料比较用卡方检验, $n < 40$ 或理论频数 < 5 时用 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

20 只健康成年比格犬中共植入 20 枚纳米电纺

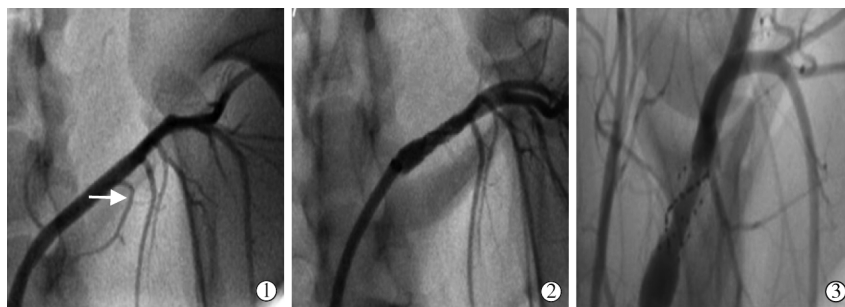
覆膜支架,其中 10 枚 0.10 mm 丝径支架植入左侧锁骨下动脉(A 组),10 枚 0.15 mm 丝径支架植入右侧锁骨下动脉(B 组)。所有支架均成功释放至目标位置并能覆盖靶血管开口。支架植入过程中支架无移位、覆膜无分离或脱落;植入后无急性血栓形成。A 组支架植入后即刻造影示 7 枚支架内漏,随后引入球囊导管作支架内扩张,复查造影支架内漏无明显改善;B 组支架植入后即刻造影示 1 枚支架内漏(表 1)。A 组与 B 组支架植入成功率差异有统计学意义($P=0.02$)。

表 1 纳米电纺覆膜支架释放后造影结果比较

组别	支架释放(枚)	支架隔绝靶血管/个	
		成功	不成功
0.10 mm 丝径组(A 组)	10	3	7
0.15 mm 丝径组(B 组)	10	9	1

术后随访期间,10 只比格犬一般情况好,生气勃勃、警醒、反应灵敏,无死亡或相关并发症出现;A 组和 B 组均无分支血管闭塞;A 组存在内漏支架中 2 枚内漏消失,其余 5 枚支架仍残留内漏;B 组 1 枚支架内漏消失,10 枚支架隔绝的靶血管未见显影,其中有 3 条支架段血管发生轻度狭窄(狭窄程度 $< 50\%$)(图 2)。

术后组织病理学检查显示,B 组术后 2 周支架



①支架植入前造影示锁骨下动脉发出 3 个血管分支,箭头示支架隔绝靶血管;②支架植入后即刻造影示支架隔绝靶血管未见显影;③支架植入后 6 周复查造影示血管轻度狭窄

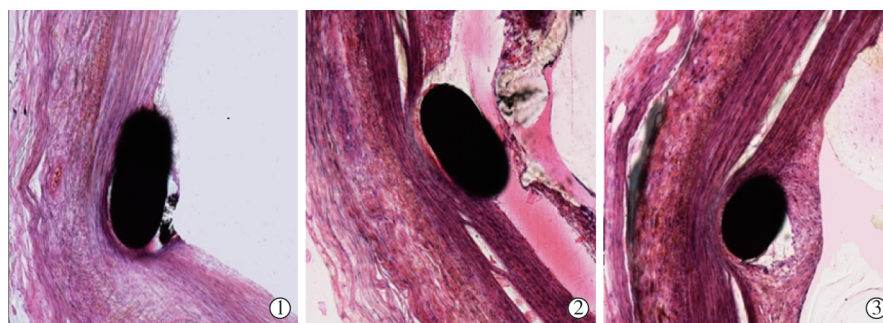
图 2 纳米电纺覆膜支架植入前后造影表现

嵌入血管壁内,血管壁呈慢性炎性反应;术后 4 周支架内表面部分血管内皮化;术后 6 周支架内表面已基本实现血管内皮化(图 3)。

3 讨论

颅内动脉瘤血管内介入治疗方法主要有弹簧圈栓塞术、球囊辅助弹簧圈栓塞术、支架辅助弹簧圈栓塞术、球囊辅助液体栓塞术、覆膜支架重塑术^[12-16]。对于颅内动脉瘤,弹簧圈栓塞术难以达到动脉瘤致密填塞,尤其是对宽颈、巨大、梭形动脉瘤,易造成

动脉瘤复发,栓塞后占位效应易引起周围脑组织水肿及压迫载瘤动脉引起狭窄或闭塞^[12,17];支架辅助弹簧圈栓塞术受支架限制,可增加微导管到位难度,同时也为动脉瘤致密填塞带来困难,主要因为穿过支架网眼的微导管不能随意调整位置,出现栓塞死角,导致分隔填塞^[18];球囊辅助液体栓塞术亦存在缺点,动脉瘤栓塞后占位效应通常较严重,形成血栓概率明显增高,此外液体栓塞剂有时会泄漏,可阻塞周围血管分支^[19]。然而,覆膜支架治疗颅内动脉瘤,尤其是宽颈、巨大、假性、夹层动脉瘤,具



①支架植入术后 2 周, 支架嵌入血管壁内; ②术后 4 周, 支架内表面部分血管内皮化; ③术后 6 周, 支架内表面已基本实现血管内皮化

图 3 纳米电纺覆膜支架植入病理学检查结果

有操作相对简单、安全性高、完全闭塞率高和复发率低等优点, 同时可有效降低术中动脉瘤破裂风险, 显著降低术后占位效应。理论上, 覆膜支架可治疗各型颅内动脉瘤。

Jostent 覆膜支架最早应用于颅内动脉瘤临床治疗。Saatci 等^[20]报道采用 Jostent 覆膜支架治疗 24 例颈内动脉瘤患者, 获得良好中期随访结果。但是由 2 个不锈钢网孔支架套夹一层自膨胀聚四氟乙烯(ePTFE)膜形成的“三明治”样球囊扩张式 Jostent 覆膜支架, 存在输送系统僵硬、柔顺性差等缺点^[21]。Willis 覆膜支架由高性能镍钴合金制备, 长度 10~19 mm, ePTFE 膜厚度仅 30~50 μm , 治疗颈内动脉瘤亦获得初步效果^[16,22-23], 但存在支架输送系统外径粗大(3.8 F)、僵硬、支架柔顺性差等缺点, 难以通过颅内迂曲血管^[24]。与 Willis 覆膜支架相比, 纳米电纺覆膜支架具有如下优势: ①支架两端裸露, 可避免隔绝载瘤动脉分支血管; 覆膜厚度薄、长度短, 且聚氨酯膜弹性比 ePTFE 膜好。②镍钛合金柔顺性比镍钴合金好。③支架呈自膨式, 无球囊导管。理论上, 纳米电纺覆膜支架设计更具优势, 柔顺性更佳, 更易通过颅内迂曲血管, 但尚需进一步实验验证。本动物实验研究中 0.10 mm 丝径纳米电纺覆膜支架植入后存在内漏, 球囊扩张后无明显改善, 考虑系支架丝径太细、支撑力不足导致, 0.15 mm 丝径支架则表现出良好的力学性能; 纳米电纺覆膜支架还具有具有良好的生物相容性, 植入后无急性血栓形成, 支架内表面可完成血管内皮化。血管内皮细胞具有抗血栓形成、抑制血小板聚集和平滑肌病理性增生等重要作用, 被认为是解决血栓形成和支架狭窄或闭塞的有效方法。

本实验研究结果初步证明纳米电纺覆膜支架治疗颅内动脉瘤的有效性和可行性, 具有重要临床应用价值。该支架尚处于初始研究阶段, 有待进一

步远期观察和研究覆膜降解、生物相容性、载瘤动脉狭窄等重要指标。

[参考文献]

- [1] Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European stroke organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage[J]. Cerebrovasc Dis, 2013, 35: 93-112.
- [2] Lin N, Ho A, Charoenvimolphan N, et al. Analysis of morphological parameters to differentiate rupture status in anterior communicating artery aneurysms[J]. PLoS One, 2013, 8: e79635.
- [3] Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, et al. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review[J]. Stroke, 1997, 28: 660-664.
- [4] Chalouhi N, Chitale R, Starke RM, et al. Treatment of recurrent intracranial aneurysms with the Pipeline embolization device[J]. J Neurointerv Surg, 2014, 6: 19-23.
- [5] Malatesta E, Nuzzi NP, Divenuto I, et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow-diverter stents: preliminary single-centre experience[J]. Radiol Med, 2013, 118: 971-983.
- [6] Cherian MP, Yadav MK, Mehta P, et al. First Indian single center experience with pipeline embolization device for complex intracranial aneurysms[J]. Neurol India, 2015, 62: 618-624.
- [7] Es-Souni M, Es-Souni M, Fischer-Brandies H. Assessing the biocompatibility of NiTi shape memory alloys used for medical applications[J]. Anal Bioanal Chem, 2005, 381: 557-567.
- [8] Shen Y, Zhou HM, Zheng YF, et al. Current challenges and concepts of the thermomechanical treatment of nickel-titanium instruments[J]. J Endod, 2013, 39: 163-172.
- [9] Jost CM. Stenting in Europe, what lessons can we learn? Development of a stent classification system based on a survey of European clinical experiences[J]. Cathet Cardiovasc Diagn, 1998, 45: 217-232.
- [10] Werkmeister JA, Adhikari R, White JF, et al. Biodegradable and injectable cure-on-demand polyurethane scaffolds for regeneration of articular cartilage[J]. Acta Biomater, 2010, 6: 3471-3481.
- [11] Boretos JW, Pierce WS. Segmented polyurethane: a new elastomer

- for biomedical applications[J]. Science, 1967, 158: 1481-1482.
- [12] Nelson PK, Levy DI. Balloon-assisted coil embolization of wide-necked aneurysms of the internal carotid artery: medium-term angiographic and clinical follow-up in 22 patients[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2001, 22: 19-26.
- [13] Nishi S, Taki W, Nakahara I, et al. Embolization of cerebral aneurysms with a liquid embolus, EVAL mixture: report of three cases[J]. Acta Neurochir (Wien), 1996, 138: 294-300.
- [14] Gentric JC, Biondi A, Pötin M, et al. Balloon remodeling may improve angiographic results of stent-assisted coiling of unruptured intracranial aneurysms[J]. Neurosurgery, 2015, 76: 441-445.
- [15] Sultan S, Evoy D, Nicholls S, et al. Endoluminal stent grafts in the management of infrarenal abdominal aortic aneurysms: a realistic assessment[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2001, 21: 70-74.
- [16] 朱悦琦, 李明华, 方 淳, 等. 应用 Willis 覆膜支架治疗脑池段动脉瘤的临床对照研究和长期随访结果[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 275-280.
- [17] Murayama Y, Vinuela F, Duckwiler GR, et al. Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the guglielmi detachable coil system[J]. J Neurosurg, 1999, 90: 207-214.
- [18] Benndorf G, Herbon U, Sollmann WP, et al. Treatment of a ruptured dissecting vertebral artery aneurysm with double stent placement: case report[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2001, 22: 1844-1848.
- [19] Weber W, Siekmann R, Kis B, et al. Treatment and follow-up of 22 unruptured wide-necked intracranial aneurysms of the internal carotid artery with onyx HD 500[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26: 1909-1915.
- [20] Saatci I, Cekirge HS, Ozturk MH, et al. Treatment of internal carotid artery aneurysms with a covered stent: experience in 24 patients with mid-term follow-up results[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2004, 25: 1742-1749.
- [21] 陈 曦, 朱 巍. 覆膜支架在颅内动脉瘤治疗中的应用[J]. 国际脑血管病杂志, 2014, 22: 231-236.
- [22] 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.
- [23] 孙贞魁, 李永东, 李明华, 等. Willis 覆膜支架治疗颅段颈内动脉动脉瘤的前瞻性研究[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 263-268.
- [24] Li MH, Zhu YQ, Fang C, et al. The feasibility and efficacy of treatment with a Willis covered stent in recurrent intracranial aneurysms after coiling[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29: 1395-1400.
- (收稿日期: 2015-10-15)
(本文编辑: 边 伟)

·消 息·

严正声明

近日有不法分子冒充我社编辑, 诱骗投稿作者缴费等。敬请广大投稿作者、读者关注《介入放射学杂志》期刊信息:

《介入放射学杂志》在线投稿网址: <http://www.cjir.cn> 邮箱: jrfxzz@vip.163.com

作者在投稿、缴费时, 请注明稿号、姓名; 并务必通过银行或邮局汇款至户名为《介入放射学杂志》杂志社的对公账号。凡注明汇款至个人账户的均为诈骗信息。

作者也可在投稿网站查询自己文章的处理情况。

敬请广大作者、读者相互转告, 提高警惕, 谨防上当受骗。如有疑问请致电 021-62409496 或发邮件至 jrfxzz@vip.163.com。特此声明!

《介入放射学杂志》编辑部

2016.4.29