

• 实验研究 Experimental research •

可降解镁合金覆膜支架治疗兔颈总动脉侧壁型动脉瘤可行性研究

王 武, 程英升, 李永东, 李明华

【摘要】 目的 评价可降解镁合金覆膜支架治疗兔颈总动脉侧壁型动脉瘤的可行性。**方法** 20 只新西兰大白兔饲养 1 周后采用间断式外翻缝合法将右侧颈总动脉与静脉囊吻合, 构建 20 枚颈总动脉侧壁型动脉瘤。72 h 内分别实施可降解镁合金覆膜支架植入术和 Willis 覆膜支架植入术。术前、术后即刻、术后 3、6、12 个月作 DSA 造影检查, 对比动脉瘤闭塞、内漏、血管痉挛、血管损伤、血栓事件、血管闭塞和狭窄等情况。**结果** 可降解镁合金覆膜支架和 Willis 覆膜支架各植入 10 枚, 技术成功率为 100%。支架植入术后即刻造影显示所有动脉瘤腔完全闭塞, 载瘤动脉通畅, 可降解镁合金覆膜支架组血管痉挛 3 例, Willis 覆膜支架组血管痉挛 1 例; 术后 3、6、12 个月复查造影显示动脉瘤完全消失, 载瘤动脉通畅。**结论** 可降解镁合金覆膜支架治疗兔颈总动脉侧壁型动脉瘤是可行的。

【关键词】 可降解镁合金覆膜支架; Willis 覆膜支架; 兔; 颈总动脉; 动脉瘤

中图分类号: R743.3 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2016)-02-0151-04

Biodegradable magnesium alloy covered stent for the treatment of common carotid artery lateral wallaneurysm in experimental rabbits: feasibility study WANG Wu, CHENG Ying-sheng, LI Yong-dong, LI Ming-hua. Department of Medicine, Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province 215123, China

Corresponding author: CHENG Ying-sheng, E-mail: cjr.chengysh@vip.163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the feasibility of using biodegradable magnesium alloy covered stent to treat common carotid artery (CCA) lateral wall aneurysm in experimental rabbits. **Methods** A total of 20 New Zealand white rabbits were fed for one week. A venous pouch of one cm size was sheared from the external jugular vein, then by using intermittent suture method the right CCA was anastomosed with the venous pouch to create a lateral wall aneurysm of CCA in all rabbits. Within 72 hours after the anastomosis was performed the implantation of biodegradable magnesium alloy covered stent ($n=10$) and the implantation of Willis covered stent ($n=10$) were separately carried out. DSA examination was employed before and immediately after the procedure, as well as at 3, 6 and 12 months after the procedure to evaluate the condition of aneurysm occlusion, internal leakage, vasospasm, vascular injury, thrombosis, vascular occlusion or stenosis, etc. The results were compared between the biodegradable magnesium alloy covered stent group and Willis covered stent group. **Results** Ten biodegradable magnesium alloy covered stents and 10 Willis covered stents were separately implanted, and the technical success rate of stent implantation was 100%. Angiography performed immediately after stent implantation showed that in all rabbits the aneurysm was completely occluded and the CAA remained patent. Vascular spasm was observed in 3 rabbits of biodegradable magnesium alloy covered stent group and in one rabbit of Willis covered stent group. Angiography performed at 3, 6 and 12 months after stent implantation revealed that the aneurysm completely disappeared in all rabbits, while the CAA still remained patent. **Conclusion** In treating CCA lateral wallaneurysm of experimental

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.02.014

基金项目: 国家自然科学基金(81201199)

作者单位: 215123 苏州大学医学部(王 武、程英升); 上海交通大学附属第六人民医院介入影像科(李永东、李明华)

通信作者: 程英升 E-mail: cjr.chengysh@vip.163.com

rabbits, the using of biodegradable magnesium alloy covered stentis practically feasible. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 151-154)

【Key words】 biodegradable magnesium alloy covered stent; Willis covered stent; rabbit; common carotid artery; aneurysm

脑动脉瘤破裂出血有很高的致死率和致残率。尽管血管内动脉瘤腔弹簧圈栓塞术仍是脑动脉瘤最常用和经典的治疗方法^[1-3],但载瘤动脉支架如 Willis 覆膜支架^[4-5]和血流转向装置 Pipeline™ 密网支架重建和隔绝术,已成为脑动脉瘤治疗研究热点^[6-7]。然而这 2 种支架植入后需要长期口服抗血小板聚集药物,否则极易引起内膜增生并导致血管狭窄。因此,寻找一种更为理想的血管内可降解支架是血管内治疗脑动脉瘤的重要研究和发展方向。本研究对比分析上海交通大学轻合金精密成型国家工程研究中心研制的具有自主知识产权的医用镁合金 JDBM 系列可降解覆膜支架^[8-11]和 Willis 覆膜支架,初步评价可降解镁合金覆膜支架治疗兔颈总动脉侧壁型动脉瘤的可行性和效果。

1 材料与方法

1.1 实验材料

实验对象为普通级新西兰大白兔 20 只(上海交通大学农学院提供,许可证号 SCXK 沪 2007-0004),体质量 2.5~3.5 kg,均按实验标准严格饲养。可降解镁合金覆膜支架规格为 3.0/4.0 mm×10 mm, Willis 覆膜支架规格为 3.0/3.5 mm×10 mm。

1.2 实验方法

3%戊巴比妥钠麻醉新西兰大白兔并仰卧位固定于手术台,常规消毒铺巾后沿颈部正中甲状软骨水平下方偏右侧作一长约 3 cm 矢状切口,沿右侧颈部皮下钝性向外分离并游离右侧颈外静脉约 1 cm,分别结扎其远端及近端后将该段颈外静脉剪下、冲洗干净并置入肝素化生理盐水中备用。钝性分离颈前肌群,找到右侧颈总动脉并游离出长约 2 cm 后用 2 只无损伤止血夹夹闭其近端及远端,将血管壁外层结缔组织清除干净,在其侧壁剪一直径稍大于颈外静脉直径的切口并修剪整齐,用肝素化生理盐水将管腔冲洗干净,同时去除血管外膜,使其对准颈动脉切口,并使静脉囊向兔头侧倾斜,然后用 6-0 显微缝线以间断式缝合法对静脉囊与颈总动脉作外翻吻合。完毕后松开止血夹,使静脉囊完全充盈,仔细检查瘤颈周围,即吻合口处有无漏血,必要时作加密缝合。

兔右颈总动脉侧壁动脉瘤模型制作成功后 72 h 内,施行镁合金覆膜支架或 Willis 覆膜支架植入术。植入方法:3%戊巴比妥钠麻醉后用剃头推子将双侧腹股沟毛发褪去,实验兔仰卧位固定于 DSA 手术台,碘伏消毒双侧后腿根部及术区周围皮肤后铺巾,沿右侧后腿根部向下斜行切开皮肤,分离皮下组织及肌肉,暴露长 1~2 cm 股动脉;静脉给予 50 U/kg 肝素钠使全身肝素化后,小心切开股动脉或直接穿刺后植入动脉鞘,丝线固定;沿动脉鞘送入 6 F 导引导管至升主动脉,然后超选择插入右侧颈总动脉近端作 DSA 造影,对比剂选用碘普罗胺 300(总量 3 ml,速率 1 ml/s),采集帧频每秒 7.5 帧;接着在路图下将 0.014 英寸导丝送至动脉瘤以远颈动脉,沿导丝将所选择的镁合金覆膜支架或 Willis 覆膜支架及其输送系统送至颈动脉瘤处,并将支架近端和远端覆盖瘤口处;支架成功到位后,采用压力泵缓慢给球囊加压至所推荐的额定压力(4~5 atm),维持球囊充盈 5~10 s 后迅速抽空球囊,造影证实动脉瘤完全不显影后退出球囊导管及导丝;即刻作正侧位血管 DSA 检查,观察覆膜支架植入后血管形态变化,评价动脉瘤闭塞、内漏、血管痉挛、血管损伤、血栓事件和血管闭塞等情况;术毕拔出导管鞘,结扎穿刺点近端股动脉并缝合包扎伤口。术后实验动物肌内注射抗生素 3 d,分笼饲养,密切观察麻醉复苏后生命体征,继续喂食含肠溶阿司匹林和氢氯吡格雷的抗血小板聚集药物饲料;每日按公斤体重先给足药物饲料后再喂食普通饲料,直到实验终点。

1.3 术后 DSA 评价

支架植入术后 3、6、12 个月分别复查 DSA(方法同上),评价支架植入后动脉瘤闭塞、内漏、血管痉挛、血管损伤、血栓事件、血管闭塞和血管狭窄等情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件中非参数统计作两个独立样本检验, $P>0.05$ 为差异无统计学意义。

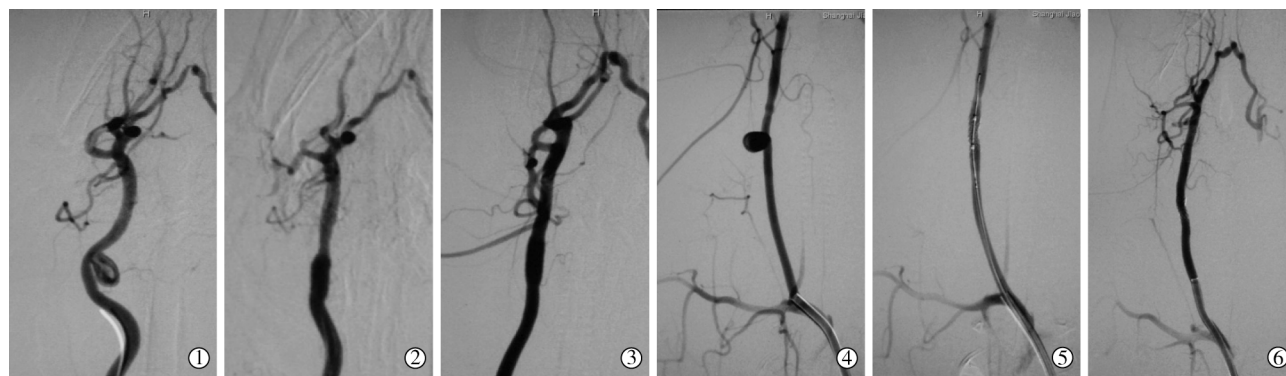
2 结果

20 只新西兰大白兔均成功构建右颈总动脉侧壁囊状动脉瘤模型,术后模型动脉瘤搏动良好,

颈总动脉通畅,动物全部健康成活。

支架植入前 DSA 显示,所有右侧颈总动脉通畅,动脉瘤显影良好,对比剂在动脉瘤腔内滞留时间短、流速快,呈纷乱状态。20 枚动脉瘤中成功植入镁合金覆膜支架和 Willis 覆膜支架,技术成功率为 100%。支架植入后即刻 DSA 显示,所有动脉瘤腔闭塞,无明显内漏,右颈内动脉通畅;镁合金覆膜支架组血管痉挛 3 例,Willis 覆膜支架组血管痉挛 1 例。

术后 3 个月 DSA 复查显示,所有植入覆膜支架的动脉瘤腔完全闭塞,右颈总动脉通畅,动脉瘤闭塞率及颈总动脉通畅率均为 100%。术后 6、12 个月 DSA 复查显示,20 只兔侧壁动脉瘤完全消失,右侧颈总动脉通畅;两组间动脉瘤闭塞率相同,达到 100%;两组均无内漏、血管损伤、血栓事件和血管闭塞等并发症,血管痉挛和治愈率用非参数统计作独立样本检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。(图 1)



①术前 DSA 造影示右颈总动脉中段囊状动脉瘤;②镁合金覆膜支架植入后即刻造影示动脉瘤消失伴支架局部血管痉挛;③术后 12 个月复查造影依然示动脉瘤消失,血管通畅,血管腔无明显狭窄;④术前 DSA 造影示右颈总动脉中段囊状动脉瘤;⑤Willis 覆膜支架植入后即刻造影示动脉瘤消失伴支架局部血管痉挛;⑥术后 12 个月复查造影依然示动脉瘤消失,血管腔无明显狭窄

图 1 兔颈总动脉瘤可降解镁合金覆膜支架和 Willis 覆膜支架植入及 DSA 随访

3 讨论

血管内动脉瘤腔弹簧圈栓塞术是脑动脉瘤治疗史上一次革命性创新,是目前脑动脉瘤最常用的经典治疗方法^[1]。但该技术存在导管、导丝和弹簧圈源性动脉瘤破裂出血风险,以及致密堵塞率较低、弹簧圈逃逸、复发率高等缺陷^[2-3,12-13];且操作烦琐复杂,价格昂贵,给患者带来沉重负担。动脉瘤病变过程是母体血管在特定血流动力学、管壁退化和炎症反应等诸多因素作用下发生管壁再塑形,进而促进动脉瘤瘤腔形成、生长和破裂过程,其实质病变是母体血管壁缺陷性病变。采用母体血管腔内重建和隔绝技术治疗脑动脉瘤,理论上能克服上述血管内治疗技术存在的问题与缺陷,达到直接隔绝动脉瘤、保持母体动脉通畅、恢复病变区域正常血流动力学状态的目的。Willis 覆膜支架^[5,14-15]和血流转向装置 Pipeline™ 密网支架^[6-7]是近年基于血管重构技术所取得的重大临床成果。然而这两种支架是金属支架,植入后易引起血管壁血栓形成及炎症反应,致使内膜增生、管腔狭窄,因此在保证安全前提下,探索和寻找一种更为理想的血管内可降解支架,是血管内治疗脑动脉瘤的重要研究和方向。近年研究发现血管内镁合金支架可在一定时间内支撑

管腔,保持血管通畅,以后逐渐降解消失,可能解决金属支架终生携带和植入后再狭窄问题,因而成为研究热点。

镁合金材料用作生物医用材料具有诸多优势:镁合金密度小,比强度高,其密度和弹性模量是目前医用金属材料中最接近人骨的^[8-11];阻尼性能好,可吸收骨植入物处的振动,加上低弹性模量,可有效降低应力屏蔽效应;加工成型性好^[16];具有可降解性,不影响血管后期舒张能力的恢复;生物安全性好——镁是人体细胞内含量第二高的阳离子,过量的镁可通过排泄物排出体外,同时人体内存在多种调控机制,以稳定细胞内镁离子浓度^[17]。目前镁合金支架已在欧洲进入临床试验阶段^[18-20],但国内镁合金研究尚处在动物实验阶段。上海交通大学材料科学与工程学院轻合金精密成型国家工程研究中心经过多年不懈努力,成功开发出具有自主知识产权的可降解医用镁合金 JDBM 系列,该合金性能指标(拉伸屈服 220~280 MPa,塑性达 20%~32%)已达到,甚至超越欧洲目前进入临床试验的 WE43 镁合金性能水平。JDBM 镁合金制作的支架具有均匀降解和抗凝特性,其生物安全性完全能满足临床应用要求。

目前国内外镁合金研究多集中在心脏和外周血管,很少应用于颅内段颈动脉,镁合金降解后对动脉瘤的效果如何更是知之甚少。本研究的目的是通过与 Willis 覆膜支架对比,评价镁合金覆膜支架治疗兔颈总动脉侧壁动脉瘤的可行性,结果显示所有动脉瘤在镁合金覆膜支架植入后均消失,并未随镁合金支架降解而复发。因此我们认为,可降解镁合金覆膜支架治疗兔颈总动脉侧壁动脉瘤是可行的。

本研究尚有一定的不足。首先,本研究目的是初步研究可降解镁合金覆膜支架治疗兔颈总动脉侧壁型动脉瘤模型的可行性,并未对两种覆膜支架植入后支架段血管内皮化行为进行研究。其次,本研究制作的侧壁动脉瘤是窄颈的,镁合金覆膜支架对宽颈或梭形动脉瘤是否有效仍待研究。第三,镁合金支架植入后镁合金中各元素在兔体内各组织内的分布及含量,仍需进一步研究。

综上所述,可降解镁合金覆膜支架治疗兔颈总动脉侧壁型动脉瘤模型是可行的。但仍需长期随访及大量动物实验研究验证。

[参考文献]

- [1] Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial[J]. Lancet, 2002, 360: 1267-1274.
- [2] Raymond J, Guilbert F, Weill A, et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils[J]. Stroke, 2003, 34: 1398-1403.
- [3] Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion[J]. Lancet, 2005, 366: 809-917.
- [4] 李明华. 一种新型的脑动脉瘤血管内治疗技术——脑血管覆膜支架术的问世[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 253-256.
- [5] 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病理组织学研究[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 302-308.
- [6] 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.
- [7] D'urso PI, Lanzino G, Cloft HJ, et al. Flow diversion for intracranial aneurysms a review[J]. Stroke, 2011, 42: 2363-2368.
- [8] Mao L, Yuan GY, Niu JL, et al. In vitro degradation behavior and biocompatibility of Mg-Nd-Zn-Zr alloy by hydrofluoric acid treatment[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2013, 33: 242-250.
- [9] Mao L, Yuan GY, Wang SH, et al. A novel biodegradable Mg-Nd-Zn-Zr alloy with uniform corrosion behavior in artificial plasma [J]. Mater Lett, 2012, 88: 1-4.
- [10] Zong Y, Yuan GY, Zhang XB, et al. Comparison of biodegradable behaviors of AZ31 and Mg-Nd-Zn-Zr alloys in Hank's physiological solution[J]. Mater Sci Eng B, 2012, 177: 395-401.
- [11] 袁广银, 章晓波, 牛佳林, 等. 新型可降解生物医用镁合金 JDBM 的研究进展[J]. 中国有色金属学报, 2011, 21: 2476-2488.
- [12] Li MH, Gao BL, Fang C, et al. Prevention and management of intraprocedural rupture of intracranial aneurysm with detachable coils during embolization[J]. Neuroradiology, 2006, 48: 907-915.
- [13] Im SH, Han MH, Kwon OK, et al. Endovascular coil embolization of 435 small asymptomatic unruptured intracranial aneurysms: procedural morbidity and patient outcome[J]. AJNR, 2009, 30: 79-84.
- [14] Li MH, Leng B, Li YD, et al. Comparative study of covered stent with coil embolization in the treatment of cranial internal carotid artery aneurysm: a nonrandomized prospective trial[J]. Eur Radiol, 2010, 20: 2732-2739.
- [15] Wang W, Li MH, Li YD, et al. Treatment of traumatic internal carotid artery pseudoaneurysms with the willis covered stent: a prospective study[J]. J Trauma, 2011, 70: 816-822.
- [16] Kirkland NT. Magnesium biomaterials: past, present and future [J]. Corr Eng Sci Tech, 2012, 47: 322-328.
- [17] Romani A. Regulation of magnesium homeostasis and transport in mammalian cells[J]. Arch Biochem Biophys, 2007, 458: 90-102.
- [18] Waksman R, Erbel R, Di Mario C, et al. Early-and long-term intravascular ultrasound and angiographic findings after bioabsorbable magnesium stent implantation in human coronary arteries[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2009, 2: 312-320.
- [19] Wittchow E, Adden N, Riedmuller J, et al. Bioresorbable drug-eluting magnesium-alloy scaffold: design and feasibility in a porcine coronary model[J]. Eur Interv, 2013, 8: 1441-1450.
- [20] Haude M, Erbel R, Erne P, et al. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE- I trial[J]. Lancet, 2013, 381: 836-844.

(收稿日期:2015-10-28)

(本文编辑:边 岱)