

## ·综述 General review·

## 表面修饰在神经介入治疗材料中应用和进展

陈 力, 王 武

【摘要】 随着神经介入治疗技术和新材料不断发展,其在脑血管疾病诊疗中的地位显著提高。与外科手术相比,这些新型金属材料植入后仍会出现一些并发症,如内皮化延迟、血栓事件和再狭窄等,亟待解决。目前,通过表面修饰改善这些金属材料的生物学行为和功能,是提高临床安全性和疗效的可靠途径。该文主要就表面修饰在神经介入治疗材料,如弹簧圈和支架(药物洗脱支架、覆膜支架和血流导向装置)中的应用,以及各种靶向治疗药物、中药等研究进展作一综述。

【关键词】 神经介入治疗;金属材料;表面修饰;弹簧圈;支架

中图分类号:R743 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-07-0730-07

**Surface modification of materials used in neurointerventional therapy: clinical application and latest developments** CHEN Li, WANG Wu. Department of Interventional Radiology, Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: WANG Wu, E-mail: wangwangwu@hotmail.com

【Abstract】 With the continuous development of neurointerventional therapy technology and new medical materials, the neurointervention status in the diagnosis and treatment of cerebrovascular diseases has been significantly improved. Compared with surgical operation, after these new metal materials are implanted into human body they may cause some complications such as delayed endothelialization, thrombus events, restenosis, etc., which need to be solved urgently. At present, surface modification has been used to improve the biological properties and functions of these metal materials, which is considered to be a reliable way to improve clinical safety and efficacy. This paper aims to make a comprehensive review about the clinical application and research progress of surface modification, focusing on the materials used for neurointerventional therapy such as coils and stents (drug eluting stent, covered stent and blood flow guiding device), various targeted therapeutic drugs, traditional Chinese medicine and so on. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 730-736)

【Key words】 neurointerventional treatment; metal material; surface modification; coil; stent

脑血管病死亡人数逐年上升,已成为人类继缺血性心脏病之后第2大死因<sup>[1]</sup>。脑血管病按病变性质分为缺血性卒中(脑梗死、短暂性脑缺血发作等)和出血性卒中(脑出血、蛛网膜下腔出血等)。外科手术在20世纪一直是脑血管病患者首选治疗方法,尤其是出血性卒中。随着神经介入技术和新材料不断发展,神经介入治疗在脑血管病诊疗中的地位显著提高。目前世界上绝大多数临床中心采用神经介入术治疗脑动脉瘤、症状性颅脑动脉狭窄和卒中<sup>[2-5]</sup>。

## 1 神经介入治疗范畴

神经介入治疗包括选择性血管造影、栓塞、血管扩张成形、机械清除和药物递送等针对脑血管性病变(脑动脉瘤、颅脑动脉狭窄、动静脉瘘和静脉狭窄等)的血管内治疗。血管内治疗以微创、适应证广、快捷等优点逐渐成为脑血管病首选治疗方法,但与外科手术相比,这些新型金属材料植入后仍会出现一些并发症,如内皮化延迟、血栓事件和再狭窄等,亟待解决。目前通过表面修饰方法可改善这些金属材料的生物学行为和功能,是提高临床安全

疗效的可靠途径。

## 2 表面修饰在神经介入材料中的应用

生物医用材料表面修饰,又称为表面改性,是指在不改变材料本体性能前提下,赋予其表面新的性能。表面修饰旨在促进病变愈合,降低围手术期和延迟性不良事件发生率。目前用于神经介入治疗的金属材料表面修饰物包括细胞黏附、涂布蛋白、多聚化合物及其加载药物、表面涂层和薄膜等,主要体现在常用材料如弹簧圈、支架及血流导向装置。这有助于促进颅内动脉瘤患者瘤腔内血栓形成和瘤颈处内皮化进程,颅脑血管狭窄患者支架段血管内皮化,降低围手术期和延迟性缺血事件(包括再狭窄等)发生。

### 2.1 弹簧圈

电解可脱式铂金弹簧圈 1991 年问世以来,已成为应用最广泛的神经介入栓塞材料,通过其机械填塞可改变动脉瘤腔内血流动力学,使血流变慢,甚至停滞,有利于血栓形成。然而其生物学行为呈惰性,对诱发血栓形成和诱导瘤颈处内皮细胞覆盖作用较弱,术后存在动脉瘤再破裂出血的风险。因此,多种经表面修饰的弹簧圈已应用于临床,从各自不同机制促进颅内动脉瘤治愈。目前动物实验证明,有明显促进颅内动脉瘤愈合的弹簧圈表面修饰物有细胞外基质蛋白(I 型胶原蛋白、纤维连接蛋白、透明连接蛋白、纤维蛋白原和层粘连蛋白等)、细胞因子(TGF- $\beta$  等)、生长因子(VEGF、bFGF 等),但这些表面修饰物在人体血管中的毒性和长期安全性并未得到证实,因此未应用于临床<sup>[6]</sup>。经美国食品药品监督管理局(FDA)批准应用于临床,且取得一定效果的生物活性弹簧圈表面修饰物有乙交酯/丙交酯共聚物(PGLA)、水凝胶(hydrogel)、聚羟基乙酸(PGA)、纤维等<sup>[7]</sup>。其代表为 Matrix 弹簧圈、Axiom MicroFX 弹簧圈、水凝胶弹簧圈、Cerecyte 弹簧圈和 Sapphire 弹簧圈等。

表面修饰物为 PGLA 的弹簧圈以 Matrix 弹簧圈为代表,其改善了裸铂金弹簧圈表面呈生物惰性的缺陷,表面涂有可吸收共聚物 PGLA,约占弹簧圈总体积 70%,能在体内 90 d 内完全吸收。与裸弹簧圈相比,经 Matrix 弹簧圈栓塞的动脉瘤腔内可引起轻微炎性反应,血栓更易形成并机化,瘤颈处新生内膜更厚。吴曦等<sup>[8]</sup>研究表明 Matrix 弹簧圈治疗颅内动脉瘤安全有效,且结合支架辅助可能会降低大型动脉瘤复发率。但其在国内外临床上取得的成绩却

并不尽人意。Pierot 等<sup>[9]</sup>在一项前瞻性多中心研究中采用 Matrix 弹簧圈或电解可脱式弹簧圈(GDC)治疗 517 例破裂动脉瘤患者,超过 1 年血管造影随访结果显示,两者分别单独栓塞治疗后患者中期闭塞率和再通率差异无统计学意义。Niimi 等<sup>[10]</sup>报道对 70 例患者(74 枚动脉瘤)行 Matrix 弹簧圈治疗,其中接受血管造影平均 1 年随访患者结果显示动脉瘤再通率高达 57.4%,明显高于 GDC 栓塞患者。尽管 Matrix 弹簧圈相较 GDC 可引起动脉瘤腔内组织反应,但随着表面聚合物分解、吸收,动脉瘤再通率增高。第 2 代 Matrix-2 弹簧圈在第 1 代基础上减少了表面可吸收共聚物含量,从而增强了裸铂金弹簧圈载体的支撑作用,并很大程度上减少了弹簧圈输送过程中与微导管之间的摩擦力。Ansari 等<sup>[11]</sup>报道对 65 例接受 Matrix-2 弹簧圈治疗的颅内动脉瘤患者进行随访,结果显示治疗安全有效,中期再通率明显低于接受 Matrix 弹簧圈和裸铂金弹簧圈治疗患者,但远期随访显示动脉瘤复发率仍较高。

Axiom MicroFX 弹簧圈表面修饰物也是 PGLA,与其他 PGLA 或 PGA 修饰弹簧圈不同之处在于其应用微丝技术,即裸弹簧圈表面覆有 PGLA 纤毛丝,旨在影响动脉瘤内血流,从而促进动脉瘤内血栓形成。Fargen 等<sup>[12-13]</sup>报道对 100 例接受 Axiom MicroFX 弹簧圈治疗的动脉瘤患者进行前瞻性多中心试验研究,早中期血管造影随访显示 90%未破裂动脉瘤和 93.3%破裂动脉瘤达到 Raymond I 级(完全闭塞)或 II 级(瘤颈残留)闭塞,表明 Axiom MicroFX 弹簧圈治疗颅内动脉瘤近中期安全有效。

水凝胶弹簧圈(HydroCoil)由传统铂金弹簧圈和表面水凝胶涂层组成。水凝胶是一种遇水可膨胀的丙烯酸共聚物,生物相容性较好,置于血液中 5 min 后羟基去质子化作用使共聚物吸收水分而膨胀,20 min 后膨胀完全,届时体积为类似长度裸铂金弹簧圈 2~11 倍;共聚物膨胀后通过填充弹簧圈间隙实现动脉瘤闭塞,并非通过血栓形成防止动脉瘤再通。李秀山等<sup>[14]</sup>比较 HydroCoil 和裸铂金弹簧圈治疗颅内未破裂动脉瘤效果,结果显示 HydroCoil 组患者完全栓塞率和远期复发率并不优于裸弹簧圈组,且价格更高,因此不推荐作为首选疗法。Serafin 等<sup>[15]</sup>meta 分析比较 1 683 例经水凝胶弹簧圈或裸铂金弹簧圈栓塞治疗的颅内动脉瘤患者,结果显示水凝胶弹簧圈具有较低复发率。Dabus 等<sup>[16]</sup>在一项回顾性多中心研究中分析新一代水凝胶弹簧圈(HydroSoft、HydroFill、HydroFrame)治疗颅内破裂动

脉瘤患者效果,结果显示安全有效,术后即刻和中期随访时动脉瘤闭塞率均较高。

Cerecyte 弹簧圈由传统铂金弹簧圈和 PGA 组成,PGA 穿过弹簧圈内腔且具有抗解旋能力。PGA 与血液中水分子接触后降解,通过诱导组织反应加速动脉瘤治愈。Bendszus 等<sup>[17]</sup>报道采用 Cerecyte 弹簧圈治疗 54 例患者 55 枚颅内动脉瘤,6 个月随访血管造影显示其闭塞率相比裸铂金弹簧圈更高,且再治疗率显著降低。但 Molyneux 等<sup>[18]</sup>在一项多中心前瞻性随机试验研究中对 481 例接受 Cerecyte 弹簧圈或裸铂金弹簧圈治疗的破裂或未破裂颅内动脉瘤患者进行 6 个月随访,血管造影结果未见两者之间明显差异。

Sapphire 弹簧圈是纤维弹簧圈之一,由裸铂金弹簧圈和尼龙纤维组成,通过诱导血栓形成加速动脉瘤完全栓塞。Liebig 等<sup>[19]</sup>回顾性分析 Sapphire 弹簧圈治疗的 474 枚颅内动脉瘤,结果显示 Sapphire 纤维弹簧圈与裸铂金弹簧圈相比提升了动脉瘤栓塞率,且降低了复发率和血栓栓塞事件发生率。

以上各类经表面修饰的生物活性弹簧圈临床应用上的优越性与裸铂金弹簧圈相比各异,因此也一直存在争议。有研究比较几种代表性生物活性弹簧圈与裸铂金弹簧圈栓塞颅内动脉瘤的临床疗效,早中期血管造影随访结果显示生物活性弹簧圈可确保较高的动脉瘤完全闭塞率,但在围手术期结果、迟发性动脉瘤破裂发生率及再次介入治疗率等方面与裸铂金弹簧圈治疗患者无显著差异,需要进一步随访证实生物活性弹簧圈治疗患者远期疗效<sup>[20-21]</sup>。

## 2.2 药物洗脱支架

药物洗脱支架(DES)也称药物释放支架,由金属裸支架(BMS)、聚合物和药物组成。支架植入病变血管后,药物自聚合物涂层中有控制地释放,从而发挥生物学效应。常用聚合物有聚乳酸(PLA)、左旋聚乳酸(PLLA)、右旋聚乳酸(PDLA)、PGA、聚乙二醇(PEG)和聚己内酯(PCL)等。然而临床上将 2 种聚合物的混合物作为药物载体用于药物控释更为常见,如聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚左旋-右旋乳酸、消旋聚乳酸(PDLLA)-PCL、聚-3-羟基丁酸-3-羟基己酸酯(PHBHHx)、聚三亚甲基碳酸酯(PTMC)、PEG-PCL 等<sup>[22]</sup>。控释药物为抗细胞增殖药,主要为雷帕霉素和紫杉醇两大类。DES 已广泛应用于冠状动脉病变,以防止支架植入后内膜增生和再狭窄发生。

第 1 代 DES 如 Cypher 和 Taxus,主体为不锈钢

材质裸支架,由不可降解聚合物加载雷帕霉素或紫杉醇组成。第 1 代 DES 可显著减少内膜增生,但聚合物长久存在和支架较厚使得炎症反应持续发生,可导致迟发性支架内血栓形成和再狭窄。第 2 代 DES 将支架材质由不锈钢改为钴铬合金或铂铬合金,并减少支架厚度,改良支架结构,采用更具生物相容性聚合物,加载药物多为雷帕霉素衍生物、依维莫司和佐他莫司等。该类支架降低了支架内血栓形成发生率,临床安全性和有效性得到提升,但聚合物仍长期存在。第 3 代 DES 在前两代 DES 基础上,应用可降解聚合物如 PLA、PLGA 等,迟发性支架内血栓事件发生率极低<sup>[23]</sup>。

Tank 等<sup>[24]</sup>meta 分析比较 DES 和 BMS 治疗颅内椎动脉狭窄患者,结果显示 DES 组患者支架内再狭窄率、临床症状复发率和靶血管重构与 BMS 组相比,均得到显著改善。Ye 等<sup>[25]</sup>meta 分析 DES 治疗 336 例(364 处)颅内动脉粥样硬化患者的安全性和有效性,结果发现围手术期并发症发生率为 6.0%,远期并发症发生率为 2.2%,支架内再狭窄率为 4.1%,且重度狭窄患者围手术期并发症发生率明显高于中度狭窄患者。安全性仍然是 DES 应用于颅内血管首先需要考虑的问题。抗内皮细胞增殖药物持续释放可能对神经元造成损伤,而药物载体降解可能引起远端血管栓塞继发脑梗死。此外,抗内皮细胞增殖药物使得内皮化延迟,可导致支架内迟发性血栓形成。尽管 DES 目前还未广泛应用于颅内血管,但还存在很多改良空间,在未来仍具有广阔前景。

## 2.3 覆膜支架

覆膜支架一般由 BMS 和被覆薄膜组成。薄膜材料不可降解材料和可降解材料,其中不可降解材料主要有聚四氟乙烯、涤纶、聚酯或真丝织物等,可降解材料主要有 PLA、PGA 等系列材料。覆膜支架通过将动脉瘤或其他血管病变与靶血管隔离达到治愈目的。

2000 年以来即有文献报道应用冠状动脉覆膜支架治疗颅内动脉瘤,术后复发率较低<sup>[26]</sup>。但冠状动脉覆膜支架柔顺性差,不易进入颅内弯曲段血管,且在释放过程中可能对血管造成损伤,故未广泛应用于颅内动脉瘤治疗。国产 Willis 球扩式覆膜支架是在冠状动脉覆膜支架基础上,对支架结构、覆膜及传输系统进行了改进,使其更多应用于颈内动脉远端动脉瘤<sup>[27]</sup>。目前该球扩式覆膜支架治疗颅内假性动脉瘤、复发动脉瘤、巨大动脉瘤、血泡样动脉瘤<sup>[28]</sup>和外伤性颈内动脉海绵窦瘘<sup>[29]</sup>等均取得了



良好临床效果,明显降低了术后再出血发生率。然而该支架自膨胀聚四氟乙烯覆膜(ePTFE)仍较厚,网隙较小,严重阻碍了支架植入段血管内皮化进程,且植入后与动脉壁接触的异物物质数量增加,会引发更明显的炎症反应,导致内膜增生、管腔狭窄。因此,Willis 覆膜支架广泛应用于临床以来,部分患者存在支架整体贴壁性欠佳和支架段血管内皮化时间延迟(>6 个月),增加了内漏、血栓和再狭窄,甚至再出血风险。近年来,载药可降解覆膜支架成为研究热点,通过加载药物修复损伤血管内皮,加速内皮化,达到更好地治疗颅内宽颈动脉瘤的目的。

Wang 等<sup>[30]</sup>报道采用静电纺丝技术制备加载肝素和血管内皮细胞生长因子(VEGF)的聚左旋羟基丙酸-聚己内酯(PLCL)纳米纤维膜覆膜支架治疗 3 只弹性蛋白酶诱导的兔颈总动脉瘤模型,术后 3 个月随访显示动脉瘤完全闭塞且载瘤动脉通畅,而对照组 ePTFE 覆膜支架治疗动脉瘤模型效果较差(术后 1 个月 1 只兔动脉瘤出现再通,1 例载瘤动脉闭塞);证明实验组加载的肝素和 VEGF 可抑制血小板聚集并促进内皮化。Liu 等<sup>[31]</sup>采用类似方法制备加载瑞舒伐他汀和肝素的 PLCL 纳米纤维膜覆膜支架,并以不同浓度梯度瑞舒伐他汀观察支架治疗 16 只弹性蛋白酶诱导的兔颈总动脉瘤模型,结果表明该支架具备体外和体内更好的抗凝和促进内皮化特性,且瑞舒伐他汀浓度越高内皮化越完整,进一步证明瑞舒伐他汀能促进人脐静脉内皮细胞(HUVEC)活力和功能,可能通过 VEGF-A 起调节作用。Zhang 等<sup>[32]</sup>采用静电纺丝技术制备加载 VEGF 和紫杉醇(PTX)的 PLA 纳米纤维膜覆膜支架,体外细胞实验证实该支架实现了 VEGF 快速释放和 PTX 长期持续释放,从而促进内皮细胞增殖并同时抑制平滑细胞增殖;犬颈总动脉侧壁动脉瘤模型治疗中,该支架与 BMS 相比改善了动脉瘤即刻和中期完全闭塞率,12 周时与普通覆膜支架相比实现了更早内皮化进程和较低的管腔狭窄率。

## 2.4 血流导向装置

血流导向装置(flow diversions device, FDD)是一种密网支架,分为血管腔内型和动脉瘤腔内型。前者具有良好的径向支撑力,通过改变动脉瘤瘤颈和瘤腔血流动力学,促进瘤腔内血栓形成,使得动脉瘤闭塞,应用于临床的主要有 Pipeline 栓塞装置(PED)、Silk 支架、FRED 支架、Surpass 支架、Tubridge 支架和 P64 支架等;后者主要通过动脉瘤囊腔内植入改变瘤颈处内血流动力学发挥作用,主要用于治

疗宽颈分叉部动脉瘤,应用于临床的主要有编织型腔内桥(WEB)装置、Luna 动脉瘤栓塞系统(AES)、Medina 栓塞装置(MED)等。FDD 出现是颅内动脉瘤介入治疗又一重大突破。目前多项大型多中心临床试验研究证明 FDD 在巨大或复杂动脉瘤治疗应用中取得了一定效果<sup>[33-35]</sup>,但也存在术后动脉瘤迟发性破裂、分支动脉闭塞、支架内狭窄和自发脑实质出血等并发症<sup>[7]</sup>。

PED 在临床上应用最广泛,已发展至第 3 代 Pipeline Shield,是在第 2 代 PED Flex 基础上进行了表面修饰,将合成磷酸胆碱聚合物以共价键方式结合在支架表面,从而减少血栓形成及术后抗血小板药物应用剂量。Girdhar 等<sup>[36]</sup>报道在体外人体血液循环模型中对比 Pipeline Shield、PED Flex 和 FRED 支架的血栓形成性,研究结果表明 Pipeline Shield 血栓形成显著降低。Martinez-Galdamez 等<sup>[37-38]</sup>在一项前瞻性多中心研究中对 50 例经 Pipeline Shield 治疗的颅内动脉瘤患者进行长达 1 年随访,结果证实术后 1 年内所有患者均未发生严重脑卒中,血管造影结果表明动脉瘤闭塞和支架内狭窄率与 PED 栓塞相当;证明 Pipeline Shield 治疗安全有效。利用 Pipeline Shield 可减少血栓形成的特性,Manning 等<sup>[39]</sup>在一项回顾性多中心研究中评估其治疗 14 例颅内动脉瘤术后应用单抗血小板的安全性和有效性,结果显示该装置术后早期安全有效,但仍需要进一步研究证实该技术可行性。

Derivo 栓塞装置(DED)是一种新型镍钛合金血流导向装置,其可视性和灵活性得到改善,实现了更精确的导航和定位,且表面涂有一层深蓝色氧化物和含氧硝酸盐涂层(BlueXide),以减少装置血栓形成性。Kraus 等<sup>[40-41]</sup>回顾性分析接受 DED 治疗颅内破裂和未破裂动脉瘤患者,42 例未破裂动脉瘤患者近中期随访结果显示手术相关并发症发生率为 9.5%,包括 3 例栓塞事件和 1 例动脉瘤穿孔,且仅 1 例植入 DED 后发生分支动脉闭塞;10 例 11 枚破裂动脉瘤患者近中期随访结果显示手术均成功,最后一次血管造影结果显示动脉瘤完全闭塞率为 90%,其中仅 1 例术后观察到支架内血栓形成;所有患者均无再出血事件发生;远期随访结果仍有待进一步评估。

## 3 神经介入用材表面修饰研究进展

表面修饰在神经介入金属材料治疗人类颅内血管病变中发挥了至关重要的作用。不同表面修饰

物根据不同需要发挥各自作用机制,极大提升金属材料生物学行为和功能,促进了新材料发展。

DES 仍存在很大发展空间,安全性是限制其在颅内广泛应用的重要原因,因此可考虑一些更安全的药物如蛋白质、多肽,甚至基因等,以降低药物神经毒性等并发症,同时需要更多临床前试验证实其疗效。目前临床上用于神经介入的支架基本均为永久性,植入后不能完全避免炎症反应、血栓形成和支架内再狭窄等,且术后需要长期服用抗血小板聚集药物。生物可降解支架,如镁合金可降解支架是目前研究热点,但有动物实验证实镁合金支架在体内降解速度过快,不能满足临床上支撑血管 3~4 个月要求<sup>[42]</sup>。因此,对支架进行表面修饰以延缓其降解时间是可行方法,如在支架表面涂覆 PHBHHx、PTMC、PLA 或 PLGA 等<sup>[43-45]</sup>,可改善镁合金支架在颅内血管耐腐蚀性,但仍需进一步动物实验和临床试验予以证实。

根据血流在动脉狭窄处产生高剪切力而导致血小板黏附、聚集的物理机制,有学者提出一种新型纳米药物载体,其通过感受急性脑卒中患者闭塞动脉处高剪切力,实现溶栓药物靶向释放<sup>[46]</sup>。与静脉给药相比,该技术可减少溶栓药物用量,潜在地降低患者脑出血风险。病变部位血管狭窄是多种疾病,如脑卒中、急性冠状动脉综合征、心肌梗死、周围血管病、血管痉挛等的共同特征,剪切力活化的纳米疗法通过携带多种药物或成像剂可实现靶向释放,达到诊疗目的,但尚需更多体内实验加以证实。

中医药是我国传统文化的智慧结晶,需要对其传承和发展。中药是目前研究热点之一。丹酚酸 B (salvianolic acid B, SAB)<sup>[47-48]</sup>提取自中药丹参,可促进内皮细胞增殖和迁移。SAB 上调葡萄糖调节蛋白 (glucose-regulated protein, GRP)78, 可保护人内皮细胞免受氧化应激诱导的细胞损伤,是一种理想的表面修饰物。其他中药如黄芪<sup>[49]</sup>、三七<sup>[50]</sup>等均被发现具有治疗血管疾病作用。期待更多中药可予发掘,并发挥更大作用。

多种表面修饰在神经介入治疗材料临床应用前景广阔,未来也将不断发展、创新,包括携带各种靶向治疗药物和基因等,起到更好的治疗效果,造福人类。

#### [参考文献]

[1] Hankey GJ. Stroke[J]. Lancet, 2017, 389: 641-654.

- [2] Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, et al. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) [J]. Lancet, 2015, 385: 691-697.
- [3] Mascitelli JR, Lawton MT, Hendricks BK, et al. Analysis of wide-neck aneurysms in the barrow ruptured aneurysm trial [J]. Neurosurgery, 2019, 85: 622-631.
- [4] Bender MT, Wendt H, Monarch T, et al. Shifting treatment paradigms for ruptured aneurysms from open surgery to endovascular therapy over 25 years [J]. World Neurosurg, 2017, 106: 919-924.
- [5] Muir KW. Stroke in 2015: the year of endovascular treatment [J]. Lancet Neurol, 2016, 15: 2-3.
- [6] Feng L, Vinuela F, Murayama Y. Healing of intracranial aneurysms with bioactive coils [J]. Neurosurg Clin N Am, 2005, 16: 487-499.
- [7] Vance A, Welch BG. The utility of bioactive coils in the embolization of aneurysms [J]. Neurol Res, 2014, 36: 356-362.
- [8] 吴 曦, 刘建民, 黄清海, 等. 第一代 Matrix 弹簧圈治疗颅内动脉瘤的安全性及中长期随访结果分析 [J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 384-388.
- [9] Pierot L, Cognard C, Ricolfi F, et al. Mid-term anatomic results after endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils and Matrix coils: analysis of the CLARITY series [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2012, 33: 469-473.
- [10] Niimi Y, Song J, Madrid M, et al. Endosaccular treatment of intracranial aneurysms using matrix coils: early experience and midterm follow-up [J]. Stroke, 2006, 37: 1028-1032.
- [11] Ansari SA, Dueweke EJ, Kanaan Y, et al. Embolization of intracranial aneurysms with second-generation Matrix-2 detachable coils: mid-term and long-term results [J]. J Neurointerv Surg, 2011, 3: 324-330.
- [12] Fargen KM, Blackburn S, Carpenter JS, et al. Early results of the Axiom MicroFX for endovascular repair of Intracranial Aneurysm (AMERICA) study: a multicenter prospective observational registry [J]. J Neurointerv Surg, 2014, 6: 495-499.
- [13] Fargen KM, Blackburn S, Deshaies EM, et al. Final results of the multicenter, prospective Axiom MicroFX for endovascular repair of Intracranial Aneurysm study (AMERICA) [J]. J Neurointerv Surg, 2015, 7: 40-43.
- [14] 李秀山, 李 涛, 李 彬. 铂金弹簧圈与 HydroCoil 治疗未破裂颅内动脉瘤的疗效比较 [J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24: 512-515.
- [15] Serafin Z, Di Leo G, Palys A, et al. Follow-up of cerebral aneurysm embolization with hydrogel embolic system: systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Radiol, 2015, 84: 1954-1963.
- [16] Dabus G, Hachein-Bey L, Varjavand B, et al. Safety, immediate and mid-term results of the newer generation of hydrogel coils in the treatment of ruptured aneurysms: a multicenter study [J]. J Neurointerv Surg, 2017, 9: 419-424.
- [17] Bendszus M, Bartsch AJ, Solymosi L. Endovascular occlusion of

- aneurysms using a new bioactive coil: a matched pair analysis with bare platinum coils[J]. *Stroke*, 2007, 38: 2855-2857.
- [18] Molyneux AJ, Clarke A, Sneade M, et al. Cerecyte coil trial angiographic outcomes of a prospective randomized trial comparing endovascular coiling of cerebral aneurysms with either cerecyte or bare platinum coils[J]. *Stroke*, 2012, 43: 2544-2550.
- [19] Liebig T, Henkes H, Fischer S, et al. Fibered electrolytically detachable Platinum coils used for the endovascular treatment of intracranial aneurysms. Initial experiences and mid-term results in 474 aneurysms[J]. *Interv Neuroradiol*, 2004, 10: 5-26.
- [20] Raymond J, Klink R, Chagnon M, et al. Hydrogel versus bare platinum coils in patients with large or recurrent aneurysms prone to recurrence after endovascular treatment: a randomized controlled trial[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38: 432-441.
- [21] Broeders JA, Ahmed Ali U, Molyneux AJ, et al. Bioactive versus bare Platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8: 898-908.
- [22] Zhu Y, Zhang H, Zhang Y, et al. Endovascular metal devices for the treatment of cerebrovascular diseases[J]. *Adv Mater*, 2019, 31: e1805452.
- [23] Wiemer M, Stoikovic S, Samol A, et al. Third generation drug eluting stent (DES) with biodegradable polymer in diabetic patients: 5 years follow-up[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16: 23.
- [24] Tank VH, Ghosh R, Gupta V, et al. Drug eluting stents versus bare metal stents for the treatment of extracranial vertebral artery disease: a meta-analysis[J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8: 770-774.
- [25] Ye G, Yin X, Yang X, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stent for the intracranial atherosclerotic disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 59: 112-118.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Gu Y, Gu B, Li Y, et al. Endovascular treatment of blood blister-like aneurysms in the internal carotid artery using a Willis covered stent[J]. *J Interv Med*, 2018, 1: 157-163.
- [29] Wang W, Li MH, Li YD, et al. Reconstruction of the internal carotid artery after treatment of complex traumatic direct carotid-cavernous fistulas with the willis covered stent: a retrospective study with long-term follow-up[J]. *Neurosurgery*, 2016, 79: 794-805.
- [30] Wang J, An Q, Li D, et al. Heparin and vascular endothelial growth factor loaded poly(l-lactide-co-caprolactone) nanofiber covered stent-graft for aneurysm treatment[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2015, 11: 1947-1960.
- [31] Liu P, Liu Y, Li P, et al. Rosuvastatin- and heparin-loaded poly(l-lactide-co-caprolactone) nanofiber aneurysm stent promotes endothelialization via vascular endothelial growth factor type A modulation[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 41012-41018.
- [32] Zhang Y, Wang J, Xiao J, et al. An electrospun fiber-covered stent with programmable dual drug release for endothelialization acceleration and lumen stenosis prevention[J]. *Acta Biomater*, 2019, 94: 295-305.
- [33] Walcott BP, Stapleton CJ, Choudhri O, et al. Flow diversion for the treatment of intracranial aneurysms[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73: 1002-1008.
- [34] Bekske T, Brinjikji W, Potts MB, et al. Long-term clinical and angiographic outcomes following Pipeline embolization device treatment of complex internal carotid artery aneurysms: five-year results of the Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms trial[J]. *Neurosurgery*, 2017, 80: 40-48.
- [35] Lin N, Lanzino G, Lopes DK, et al. Treatment of distal anterior circulation aneurysms with the Pipeline embolization device: a US multicenter experience[J]. *Neurosurgery*, 2016, 79: 14-22.
- [36] Girdhar G, Andersen A, Pangerl E, et al. Thrombogenicity assessment of Pipeline Flex, Pipeline Shield, and FRED flow diverters in an in vitro human blood physiological flow loop model[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2018, 106: 3195-3202.
- [37] Martinez-Galdamez M, Lamin SM, Lagios KG, et al. Periprocedural outcomes and early safety with the use of the Pipeline Flex embolization device with shield technology for unruptured intracranial aneurysms: preliminary results from a prospective clinical study[J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9: 772-776.
- [38] Martinez-Galdamez M, Lamin SM, Lagios KG, et al. Treatment of intracranial aneurysms using the Pipeline Flex embolization device with shield technology: angiographic and safety outcomes at 1-year follow-up[J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11: 396-399.
- [39] Manning NW, Cheung A, Phillips TJ, et al. Pipeline shield with single antiplatelet therapy in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: multicentre experience [J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11: 694-698.
- [40] Goertz L, Dorn F, Kraus B, et al. Safety and efficacy of the derivo embolization device for the treatment of ruptured intracranial aneurysms[J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11: 290-295.
- [41] Kraus B, Goertz L, Turowski B, et al. Safety and efficacy of the Derivo embolization device for the treatment of unruptured intracranial aneurysms: a multicentric study[J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11: 68-73.
- [42] Wang W, Wang YL, Chen M, et al. Magnesium alloy covered stent for treatment of a lateral aneurysm model in rabbit common carotid artery: an in vivo study[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37401.
- [43] Zhang E, Shen F. Blood compatibility of a ferulic acid(FA)-eluting PHBHHx system for biodegradable magnesium stent application[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2015, 52: 37-45.
- [44] Wang J, He Y, Maitz MF, et al. A surface-eroding poly(1,3-trimethylene carbonate) coating for fully biodegradable magnesium-based stent applications: toward better biofunction, biodegradation and biocompatibility[J]. *Acta Biomater*, 2013, 9: 8678-8689.
- [45] Ahmadi Lakalayeh G, Rahvar M, Haririan E, et al. Comparative

- study of different polymeric coatings for the next - generation magnesium-based biodegradable stents[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46: 1380-1389.
- [46] Korin N, Gounis MJ, Wakhloo AK, et al. Targeted drug delivery to flow - obstructed blood vessels using mechanically activated nanotherapeutics[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72: 119-122.
- [47] Kuang H, Wang Y, Hu J, et al. A method for preparation of an internal layer of artificial vascular graft co-modified with salvianolic acid B and heparin[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 19365-19372.
- [48] Wu HL, Li YH, Lin YH, et al. Salvianolic acid B protects human endothelial cells from oxidative stress damage: a possible protective role of glucose - regulated protein 78 induction [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81: 148-158.
- [49] Leng B, Tang F, Lu M, et al. Astragaloside IV improves vascular endothelial dysfunction by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2018, 209: 111-121.
- [50] Fang H, Yang S, Luo Y, et al. Notoginsenoside R1 inhibits vascular smooth muscle cell proliferation, migration and neointimal hyperplasia through PI3K/Akt signaling[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 7595.
- (收稿日期:2019-07-24)  
(本文编辑:边 皓)

## ·病例报告 Case report·

# 超声引导下定向斑块旋切联合药物涂层球囊治疗股浅动脉重度狭窄 1 例

吴中俭, 高明杰, 谷涌泉, 华 扬, 崔世军, 齐一侠, 李景植

【关键词】 超声引导; 斑块切除术; 股动脉

中图分类号: R543.5 文献标志码: D 文章编号: 1008-794X(2020)-07-0736-03

**Successful treatment of severe stenosis of superficial femoral artery by using ultrasound-guided direct rotational atherectomy combined with drug - coating balloon dilatation: report of one case** WU

Zhongjian, GAO Mingjie, GU Yongquan, HUA Yang, CUI Shijun, QI Yixia, LI Jingzhi. Department of Vascular Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: GU Yongquan, E-mail: 15901598209@163.com (J Intervent Radiol, 2020, 29: 736-738)

【Key words】 ultrasound guidance; atherectomy; femoral artery

采用介入技术治疗下肢动脉粥样硬化闭塞症(ASO)已成为普遍的治疗手段, 在一些情况下已成为首选<sup>[1-2]</sup>, 但部分动脉硬化合并肾动脉狭窄并致肾功能不全患者使用对比剂进行介入治疗风险较大<sup>[3]</sup>, 也有对比剂过敏, 无法使用的患者多难以采用介入治疗手段。但随着血管超声技术的进展及超声仪器分辨率的提高, 超声引导下介入治疗的条件已渐成熟。

本中心近期联合血管超声科, 成功完成了在超声引导下的股动脉斑块旋切手术, 治疗效果满意。

## 临床资料

患者男, 74 岁。主因“右下肢间歇跛行 10 余年”入院, 跛行距离 50 m 左右, 血管超声示: 右股浅动脉中段狭窄(70%~99%), 踝肱指数(ABI): 0.66, 既往 2 型糖尿病 10 余年, 糖尿病肾病 3 年余, 同时合并有高血压、冠心病、脑梗死及溃疡性结肠炎。入院时血肌酐为 238  $\mu$ mol/L, 于 2019 年 3 月 1 日接受超声引导右股浅动脉定向斑块旋切联合药物涂层球囊治疗。

手术过程: 常规消毒、铺巾、麻醉后, 在超声引导下

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2020.07.023

基金项目: 北京市医院管理局“登峰”人才培养计划项目 (DFL20150801)、首都卫生发展科研专项项目 (2016-1-2012)、国家重点研发计划项目 (2017YFC1104100)

作者单位: 100053 北京 首都医科大学宣武医院血管外科

通信作者: 谷涌泉 E-mail: 15901598209@163.com