

## · 基础论著 ·

## 人造主动脉弓覆膜支架的实验性研究

苏存华 韩庆奇 谈梦伟 王军 陆方林 韩林 徐志云

**【摘要】 目的** 测试人造主动脉弓覆膜支架在正常狗模型中进行主动脉弓部重建的可行性。**方法** 支架系统由主体支架和两个分支支架共同构成。挑选10只成年德国牧羊犬作为手术置入支架的对象。通过术后短期内的恢复结果以及术后6个月的影像学检查来评估实验结果。**结果** 手术支架在所有实验动物中均能顺利置入,手术成功率为90%。平均体外循环时间和深低温停循环时间分别为 $(83.9 \pm 8.56)$  min和 $(11.1 \pm 2.42)$  min。术后存活实验动物6个月内恢复良好,未见明显并发症。术后6个月影像学检查提示支架在位,形态正常,管腔通畅。**结论** 应用我们的新型支架结合手术方式进行正常犬主动脉弓部重建是安全可行的。如果用来治疗急性A型夹层患者,对比传统手术和腔内隔绝技术我们的新技术能给患者带来更大的益处。

**【关键词】** 主动脉,胸; 支架; 动物实验

**Experimental research on artificial aortic arch stent-grafts** SU Cun-hua, HAN Qing-qi, TAN Meng-wei, WANG Jun, LU Fang-lin, HAN Lin, XU Zhi-yun. Institute of Cardiothoracic Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: XU Zhi-yun, Email: zhiyunx@yeah.net

**【Abstract】 Objective** To test the technical feasibility of an innovative hybrid strategy with our newly designed stent-grafts on reconstructing aortic arch in normal canine models. **Methods** The stent-graft system was composed of two parts: the main body and 2 branches were attached, corresponding to the number of reconstructing cervical artery. 10 adult hybrid dogs were operated with the new stent-graft procedure. The outcome was assessed by the short-term operative prognosis and imaging studies. **Results** All dogs were successfully implanted with the stent grafts. The technical success rate was 90% (9 of 10). Average time of cardiopulmonary bypass, and deep hypothermic circulatory arrest was  $(83.9 \pm 8.56)$  min and  $(11.1 \pm 2.42)$  min, respectively. The dogs survived for 6 months without obvious cerebral, visceral or limb ischaemia. Postoperative aortic imaging indicated that the main body and branches of the stent graft were fully open and in satisfactory position and location. **Conclusion** It is safety and feasible to reconstruct aortic arch of normal canine using the new stent-graft with open stent-grafting hybrid technique, and compared to conventional open surgical repair or endovascular repair, the patients who suffered from type A acute aortic dissection may get more benefits if they were treated with the new stent-graft.

**【Key words】** Aorta, thoracic; Stents; Animal experimentation

急性A型主动脉夹层动脉瘤起病急,死亡率高,及时的外科手术治疗能够有效防止夹层破裂、心包填塞、心力衰竭等致命性并发症的发生<sup>[1]</sup>,而传统外科手术以及冰冻象鼻干技术<sup>[2]</sup>的最大弊端在于出血以及远端缝合困难,并且深低温停循环时间过长在一段程度上也会造成较严重的脑损害。尽管目前的手术方式和围手术期的处理方式已经有了很大的提高,但是和手术相关的死亡率改变并不明显<sup>[3-6]</sup>。Schepens等<sup>[7]</sup>报道,

采用传统象鼻干技术的累计死亡率达到20%。介入腔内隔绝系统除了面临主动脉根部问题的处理外,在弯曲并且带分支的血管中的释放也面临诸多问题<sup>[8]</sup>。由于主动脉的大部分切除和实质的死亡率和发病率密切相关,因此升主动脉开放手术和腔内支架手术的混合杂交手术开始引起重视<sup>[9-11]</sup>。在此基础上发展的一系列杂交手术的报道,其结果令人鼓舞<sup>[12-15]</sup>。本实验突破传统手术及腔内隔绝技术之藩篱,设计和实施应用一种全新的主动脉弓部外科治疗的新型杂交技术,将腔内隔绝技术引入到传统手术中去,以正常实验犬为模型在直视下释放腔内隔绝系统,并测试其可行性和安全性。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.11.126

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863计划)项目基金(2009AA02Z401)

作者单位: 200433 上海,第二军医大学附属长海医院心胸外科

通讯作者: 徐志云, Email: zhiyunx@yeah.net

## 材料和方法

1. 人造主动脉弓覆膜支架的构成(图1):基本结构:由 NiTiNOL 丝材以 Z 形波纹状串联构成主动脉弓部主体支架, NITINOL 管材镂空支架构成主动脉弓上分支血管支架,用医用超薄 ePTFE 包裹支架血管。组成:支架由两部分组成:支架主体和从主体发出两只分支支架。支架管腔的大小,近端和远端长度以及两分支支架管腔大小及间距根据正常犬的术前造影来设计。远端 Z 形波纹密度增加以增强支架的径向支撑力,近段衔接传统人造主动脉血管,便于近段进一步操作(本支架由上海市第二军医大学附属长海医院心胸外科和深圳先健科技有限公司联合研制开发)。

2. 人造主动脉弓移植物试制成功后相关权威机构进行体外测试(包括物理学、化学、机械力学、生物学以及细胞学毒性、生物相容性等各个方面测试),经测试证实产品合格。

3. 实验对象:选取 10 只成年德国牧羊犬(体重 30 ~ 35 kg, 7 只雄性, 3 只雌性)作为实验对象。另外选择 10 只 10 ~ 15 kg 哈士奇犬作为供血犬,并且在用血前均已分别进行血型交叉配血。所有实验犬均是按照《第二军医大学实验动物使用和护理规定》实施对待。所有动物均由上海甲干生物科技有限公司提供[许可证号:SCXK(沪)2010-0028]。实验前均寄养于第二军医大学动物实验中心。

4. 手术过程:予实验犬盐酸氯胺酮(10 mg/kg)和硫酸阿托品(0.08 mg/kg)肌肉注射基础麻醉后备皮。予丙泊酚(1 mg/kg)、枸橼酸芬太尼(3 μg/kg)和罗库溴铵(0.6 mg/kg)成功诱导后行气管插管,并以 2 L/min 60% 的氧浓度维持机械通气。插管后以丙泊酚(10 mg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>)、枸橼酸芬太尼(1 μg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>)和罗库溴铵(0.1 mg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>)维持麻醉(按术中情况及时调整)。术中心电监护由肢体导联进行实时监护。有创动脉压通过股动脉插管处连接的侧孔进行术中血压的实时监测。术中脑保护通过脑氧饱和度仪(INVOS<sup>®</sup> Cerebral Oximeterz, SOMANETICS)进行监测。手术经左侧第 3、4 肋间进胸。常规切开心包解剖出升主动脉远端至弓部。全身肝素化后经右侧股动脉和右房插管建立体外循环,肛温降至 28 °C,停循环,在升主动脉远端距右侧无名动脉根部约 2 cm 处横向切开升主动脉。直视下将引导导丝从切口处分别置入降主动脉,左锁骨下动脉和右侧无名动脉中,并沿导丝将支架依次分别置入降主动脉,左锁骨下动脉和右侧无名动脉中检查支架到位后释放支架。再次检查支架是否到位和是否释放完全后将支架近端人工血管与主动脉远

端切口处及近端切口以 4-0 丙烯线连续缝合。适当辅助循环后停机,仔细止血常规放置胸引、关胸。

5. 术后处理:所有实验犬术后均顺利清醒,并在 12 h 内顺利拔除气管插管。术后 1 ~ 3 d 肌肉注射头孢拉定 1 g, 每 8 h 一次,根据定期释放观察的胸液引流情况于术后第 2 ~ 3 天拔除胸管,拔管后给予阿司匹林 50 mg 口服,每日一次。术后初期进半流质,3 ~ 5 d 后进常规饮食。观察 2 周后送动物实验中心喂养,定期随访。

6. 影像学检查:所有存活实验动物均进行主动脉 CT 血管造影(Aquilion one Toshiba America Medical Systems, Inc., Tustin)检查,明确支架形态、在位情况以及管腔通畅情况。

7. 统计学分析:采用 SPSS 13.0 软件,将实验动物置入支架前后的主动脉直径大小通过配对 *t* 检验进行对比, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结果

1. 手术结果:所有实验动物均顺利完成手术。平均手术体外循环时间和深低温停循环时间分别为(83.9 ± 8.56) min (68 ~ 90 min) 和(11.1 ± 2.42) min (8 ~ 15 min),术中出血量和围手术期输血量分别为(405.6 ± 161.0) ml 和(377.8 ± 164.1) ml(排除第一只实验犬,见表 1)。

表 1 实验动物手术数据及预后

实验犬	CPB 时间 (min)	HCA 时间 (min)	术中失血 (ml)	围手术期 输血(ml)	预后
1	90	13	1200	1100	术后死亡
2	87	14	800	800	存活
3	90	10	500	300	存活
4	93	8	300	300	存活
5	92	13	350	400	存活
6	68	9	300	300	存活
7	75	10	360	300	存活
8	80	9	300	300	存活
9	76	15	340	300	存活
10	88	10	400	400	存活
$\bar{x} \pm s$	83.9 ± 8.5	11.1 ± 2.4	405.6 ± 161.0 <sup>a</sup>	377.8 ± 164.1 <sup>a</sup>	—

注:a:除外实验犬 1;CPB:体外循环;HCA:低温停循环

2. 术后短期的结果:除一例术后 24 内死于肺出血(术后病理证实)外,其余均顺利完成手术,手术成功率 90%。死于肺出血的实验犬为第一例实验动物,当时对于狗的凝血功能认识不够,肺出血的原因可能与肝素使用过量相关。其余 9 只实验犬中除了一只合并有

术后 24 h 内发生的短暂神经功能障碍且术后 3 d 内恢复外,其余的在术后 6 个月内均未见明显临床症状。

3. 术后主动脉成像:术后 6 个月对实验犬进行对比增强主动脉 CT 扫描检查。CT 结果提示支架主体和两个分支支架在位、形态正常,未见血栓堵塞和狭窄。未见支架的移位、内漏及血栓形成(图 2)。术前和术后降主动脉、左锁骨下动脉和右侧头臂干直径对比无统计学差异。表明支架扩张良好,无明显变形狭窄(表 2)。

表 2 支架置入前、后降主动脉及弓上分支血管直径比较(mm,  $\bar{x} \pm s$ )

时间	降主动脉直径	左锁骨下动脉直径	右侧头臂干直径
术前	19.8 ± 0.93	7.4 ± 0.44	11.3 ± 0.74
术后	19.7 ± 0.51	7.4 ± 0.26	11.4 ± 0.33
t 值	0.19	0.37	0.71
P 值	0.85	0.72	0.50

## 讨 论

本次试验结果表明,通过开胸手术将分支支架置入正常犬主动脉弓部的杂交手术在技术上是可行的。由此我们可以相信在处理急性 A 型主动脉夹层患者的弓部血管时,如果把这种杂交技术应用于急性 A 型主动脉夹层的患者也许能使患者获得很大的收益。Shimamura 等<sup>[16]</sup>将类似的支架应用于夹层患者身上并取得了成功。

相比较传统的开胸手术而言我们的杂交手术具有以下优点:(1)大大减少了手术中深低温停循环的时间,从而降低了术后并发症的发生率。传统手术深低温停循环时间一般在 40 ~ 60 min 左右,停循环时间对脑部及神经系统功能有很大的影响,停循环时间是术后脑部并发症和术后死亡率的独立的风险因子<sup>[17]</sup>。而我们研究中的停循环时间维持在 10 min 左右,能够在很大程度上降低这一风险。(2)传统手术需要暴露左锁骨下动脉,手术视野较深,手术操作复杂。在我们的研究中只需在直视下暴露升主动脉远端,做横行切口置入支架并吻合近端切口,避免了传统弓部以上三支血管的吻合以及弓部远端的吻合,简化手术操作,避免喉返神经损伤,减少了吻合口的数量且避免了远端吻合困难的问题,从而解决了一直困扰外科医师的术中止血困难的难题。大大减少了术中出血和围手术期的输血。

相比较目前新兴的结合腔内隔绝和弓上分支血管旁路手术的杂交手术具有以下优点:(1)主动脉弓部

分支血管保留了原有的生理形态,避免了旁路手术对血流动力学影响带来的并发症。(2)直视下释放支架可以明确支架释放的情况并可以适时做相关的调整处理。(3)直视下可以将支架放到合适界限,减少对薄弱的主动脉壁的损伤<sup>[18]</sup>。(4)残留的内膜片有促进主动脉扩张、破裂以及需要二次手术的风险<sup>[19]</sup>,而且急性 A 型主动脉夹层的外科手术治疗原则是切除内膜破口<sup>[1]</sup>。内膜切除是夹层患者取得更好的长期愈后的必需条件<sup>[20-21]</sup>。我们采用直视下手术时可以妥善处理夹层的破口及内膜片,充分封闭假腔有利于患者预后。(5)Green 等<sup>[8]</sup>指出支架近段附着处承受的压力和主动脉的直径以及弯曲率有关系,它能导致支架从近段向远端移位,因此直视下将支架近端与切口连续缝合避免了既往支架置入后移位和变形的问题。(6)腔内支架面临着并发内漏的问题,尤其是主动脉弓部解剖形态特殊性,弯曲率高,而近段颈部成角和 1 型内漏有很大相关,甚至有学者建议成角超过 30 度就应该排除进行腔内支架<sup>[8]</sup>,我们在直视下将支架近端与切口连续缝合有效避免 1 型内漏的问题。

虽然 Inoue 等<sup>[22]</sup>成功在一例夹层患者身上应用了全腔内支架隔绝系统。但是由于 Inoue 等的支架系统是要根据个体具体病变情况进行定制的,花费时间和费用较多且支架置入过程也相当复杂<sup>[23]</sup>。全腔内支架包括窗式支架<sup>[24]</sup>及平行的双管支架<sup>[23,25]</sup>的成功应用部分解决了支架近端锚定区域的问题,然而对于 A 型夹层侵犯主动脉根部例如主动脉瓣病变或者冠状动脉受累时,其应用具有相当的局限性。并且目前对于锚定区域主动脉直径大于 4 cm 时是否要行腔内支架置入仍然存在相当的争论<sup>[26]</sup>。

尽管对于主动脉弓部远端支架的置入在技术上是可行的,然而对于在急性 A 型夹层患者是否需要行同期的弓部远端支架置入仍然存在很大争论<sup>[27]</sup>。幸运的是 Tsagakis 等<sup>[28]</sup>一项多中心有关急性 A 型夹层患者扩大处理的术后早期的调查研究证实行同期覆膜支架的杂交手术治疗急性主动脉夹层其死亡率是降低的,并且在促进支架周围及远端的假腔的血栓形成方面也是有意义的。

我们的一体化支架在正常犬模型中重建主动脉弓是安全可行的。相比较传统手术和腔内支架技术,我们的新支架系统在升主动脉近段按常规处理的同时,处理急性 A 型主动脉夹层患者弓部病变,可以降低手术难度,减少体外循环时间同时可以保证弓部血管的正常生理形态,避免血管损伤、支架变形、移位及 1 型内漏同时促进假腔血栓形成。但是目前我们的研究是一个小样本的研究,且尚缺乏长期的随访资料。并且由



图1 人造主动脉弓覆膜支架的构成。1A: 人造主动脉弓覆膜支架系统; 1B: 人造主动脉弓覆膜支架释放后形态

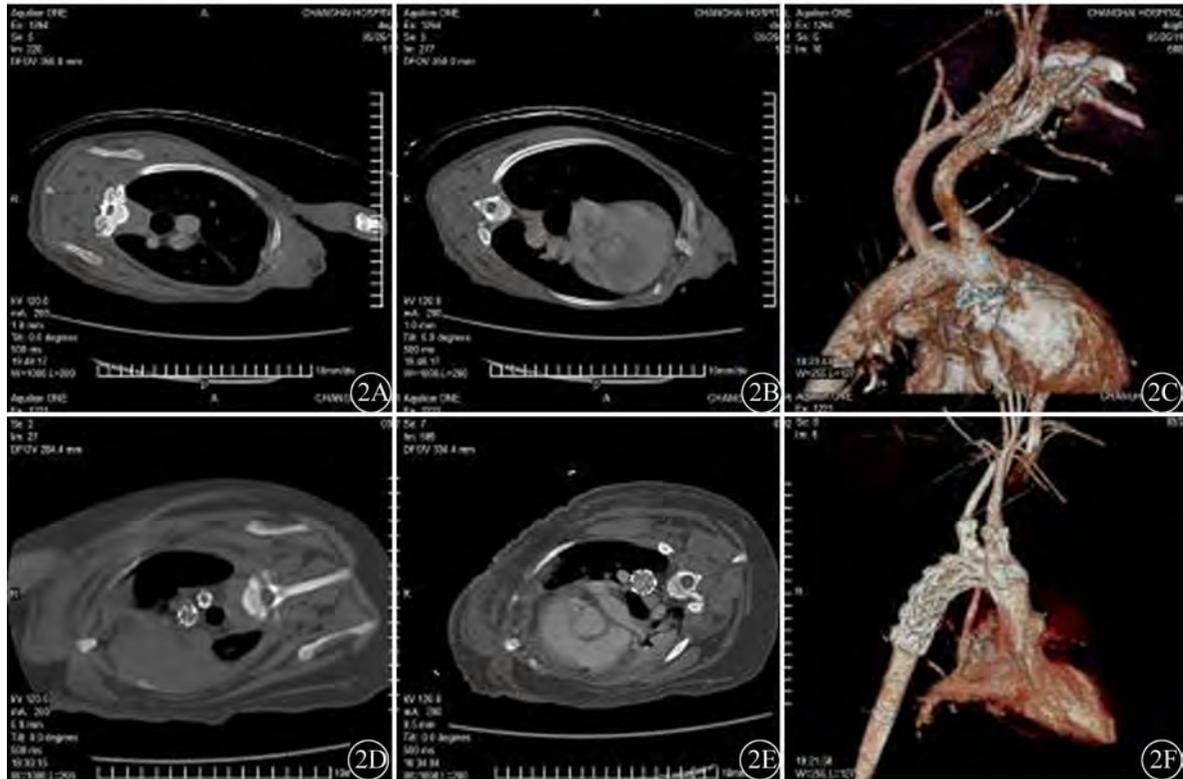


图2 支架植入后前后降主动脉及弓上分支血管对比。2A、2D: 支架植入前后左锁骨下动脉和右侧头臂干管腔直径的对比; 2B、2E: 支架植入前后降主动脉直径的对比; 2C、2F: 支架植入前后全主动脉三维重建对比

于我们应用的是正常犬的模型,且犬的主动脉血管解剖与人有一定的差异,因此这种技术应用到临床夹层患者的疗效仍旧有待下一步的大规模的临床试验证实。随着我们这项技术的成熟,对于升主动脉近端部分病变我们也许也可以借鉴类似的处理方法。

参 考 文 献

[1] Erbel R, Alfonso F, Boileau C. Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J*, 2001, 22:1642-1681.

[2] Uchida N, Katayama A, Tamura K, et al. Frozen elephant trunk technique and partial remodeling for acute type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 40:1066-1071.

[3] Jacobs MJ, de Mol BA, Veldman DJ. Aortic arch and proximal supraaortic arterial repair under continuous antegrade cerebral perfusion and moderate hypothermia. *Cardiovasc Surg*, 2001, 9:396-402.

[4] Matalanis G, Hata M, Buxton BF. A retrospective comparative study of deep hypothermic circulatory arrest, retrograde, and antegrade cerebral perfusion in aortic arch surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 9: 174-179.

[5] Harrington DK, Walker AS, Kaukuntla H, et al. Selective antegrade cerebral perfusion attenuates brain metabolic deficit in aortic arch surgery: a prospective randomized trial. *Circulation*, 2004, 11: II 231-236.

[6] Strauch JT, Spielvogel D, Lauten A, et al. Technical advances in total aortic arch replacement. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77:581-589.

[7] Schepens MA, Dossche KM, Morshuis WJ, et al. The elephant trunk technique: operative results in 100 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 21:276-281.

[8] Green RM. Patient selection for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Am Coll Surg*, 2002, 194:S67-73.

[9] Mestres CA, Fernandez C, Jos M, et al. Hybrid antegrade repair of the arch and descending thoracic aorta with a new integrated stent-Dacron graft in acute type A aortic dissection: a look into the future with new devices. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2007, 6:257-259.

[10] Chavan A, Karck M, Hagl C, et al. Hybrid endograft for one-step treatment of multisegment disease of the thoracic aorta. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16:823-829.

[11] Herold U, Tsagakis K, Kamler M, et al. Change of paradigms in the surgical treatment of complex thoracic aortic disease. *Herz*, 2006, 31: 434-442.

- [12] Schumacher H, Bockler D, Bardenheuer H, et al. Endovascular aortic arch reconstruction with supra-aortic transposition for symptomatic contained rupture and dissection: early experience in 8 high-risk patients. *J Endovasc Ther*, 2003, 10:1066-1074.
- [13] Gottardi R, Seitelberger R, Zimpfer D, et al. An alternative approach in treating an aortic arch aneurysm with an anatomic variant by supraaortic reconstruction and stent-graft placement. *J Vasc Surg*, 2005, 42: 357-360.
- [14] Saleh HM, Inglese L, Combined surgical and endovascular treatment of aortic arch aneurysms. *J Vasc Surg*, 2006, 44:460-466.
- [15] Szeto WY, Bavaria JE, Bowen FW, et al. The hybrid total arch repair: brachiocephalic bypass and concomitant endovascular aortic arch stent graft placement. *J Card Surg*, 2007, 22:97-102; discussion 103-104.
- [16] Shimamura K, Kuratani T, Matsumiya G, et al. Hybrid endovascular aortic arch repair using branched endoprosthesis: the second-generation "branched" open stent-grafting technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 138:46-52; discussion 52-53.
- [17] Ergin MA, Galla JD, Lansman L, et al. Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta. Determinants of operative mortality and neurologic outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994, 107: 788-797; discussion 797-789.
- [18] Sun L, Li M, Zhu J, et al. Surgery for patients with Marfan syndrome with type A dissection involving the aortic arch using total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation: the acute versus the chronic. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142: e85-91.
- [19] Kim JB, Chung CH, Moon DH, et al. Total arch repair versus hemiarch repair in the management of acute DeBakey type I aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 40:881-887.
- [20] Kazui T, Washiyama N, Bashar AH, et al. Surgical outcome of acute type A aortic dissection: analysis of risk factors. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74:75-81; discussion 81-82.
- [21] Zierer A, Voeller RK, Hill KE, et al. Aortic enlargement and late reoperation after repair of acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg*, 2007, 84:479-86; discussion 486-487.
- [22] Inoue K, Hosokawa H, Iwase T, et al. Aortic arch reconstruction by transluminally placed endovascular branched stent graft. *Circulation*, 1999, 100:II316-321.
- [23] Yoshida RA, Kolvenbach R, Yoshida WB, et al. Total endovascular debranching of the aortic arch. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011, 42: 627-630.
- [24] Greenberg RK, Haulon S, O'Neill S, et al. Primary endovascular repair of juxtarenal aneurysms with fenestrated endovascular grafting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2004, 27:484-491.
- [25] Baldwin ZK, Chuter TA, Hiramoto JS, et al. Double-barrel technique for preservation of aortic arch branches during thoracic endovascular aortic repair. *Ann Vasc Surg*, 2008, 22:703-709.
- [26] Mitchell RS, Ishimaru S, Criado FJ, et al. Third International Summit on Thoracic Aortic Endografting: lessons from long-term results of thoracic stent-graft repairs. *J Endovasc Ther*, 2005, 12:89-97.
- [27] Dobrilovic N, Elefteriades JA. Stenting the descending aorta during repair of type A dissection: Technology looking for an application? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131:777-778.
- [28] Tsagakis K, Pacini D, Di Bartolomeo R, et al. Multicenter early experience with extended aortic repair in acute aortic dissection: is simultaneous descending stent grafting justified? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140: S116-120; discussion S142-146.

(收稿日期:2013-03-04)

(本文编辑:张岚)

苏存华, 韩庆奇, 谈梦伟, 等. 人造主动脉弓覆膜支架的实验性研究[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(11): 4915-4919.

中华医学会