

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2000)-04-0330-04

管形冠状动脉支架 V-FlexTM 在猪冠状动脉和髂动脉支架模型上的实验评价

黄建华, 唐其东, 陈纪言, 周颖玲, 李光, 李浪, 王凯¹, Ivan De Scheerder²

(广东省心血管病研究所, 广东省广州市 510100; 1. Cleveland Clinic Foundation, USA; 2. Leuven University, Belgium)

[关键词] 冠状动脉; 髂动脉; 支架; 增生

[摘要] 在猪的冠状动脉和周围血管支架模型上, 通过血管造影和组织病理学检查评价一种新型的 316L 不锈钢管型冠状动脉支架 V-FlexTM 的安全有效性。将 16 个支架置入 16 只猪的右冠状动脉, 8 只猪观察 6 周, 另 8 只猪观察 12 周。血管造影显示所有右冠状动脉通畅, 6 周时 16 只猪的右冠状动脉造影定量分析显示直径狭窄平均为 9%; 6 周时 8 只猪的组织病理学分析显示右冠状动脉内膜增生为 $1.15 \pm 0.38 \text{ mm}^2$, 12 周时 8 只猪的组织病理学分析显示内膜增生为 $1.22 \pm 0.34 \text{ mm}^2$ 。同 Palmaz-Schatz 冠状动脉支架在周围动脉上比较, V-FlexTM 引起的内膜增生较轻(6 周: $1.11 \pm 0.37 \text{ mm}^2$ 比 $2.40 \pm 0.36 \text{ mm}^2$; 12 周: $1.53 \pm 0.42 \text{ mm}^2$ 比 $2.47 \pm 0.63 \text{ mm}^2$, P 均 < 0.05), 血管损伤、炎症反应及血栓反应亦较轻。研究结果表明, V-FlexTM 冠状动脉支架在猪的冠状动脉和周围动脉上引起的新生内膜增生轻, 血管损伤小, 且炎症反应、血栓反应亦较轻, 有较好的生物相容性。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Experimental Evaluation of a New Tubular Coronary Stent (V-FlexTM) in Porcine Coronary and Iliac Artery Model

HUANG Jian-Hua, TANG Qi-Dong, CHEN Ji-Yan, ZHOU Ying-Ling, LI Guang, LI Lang, WANG Kai, and Ivan De Scheerder

(Guangdong Cardiovascular Institute, Guangzhou 510100, China)

MeSH Coronary Vessels; Iliac Artery; Stents; Hyperplasia

ABSTRACT **Aim** To evaluate the safety, efficacy, angiographic and histopathological effects of a new 316L stainless steel tubular stent (V-FlexTM) in a porcine coronary and peripheral artery model. **Methods** Stent implantation in the right coronary artery was successful in all 16 pigs. 8 pigs with V-FlexTM stent were angiographically treated after 6 weeks and then sacrificed, the remaining 8 pigs with V-FlexTM stent were angiographically controlled and sacrificed at 12 weeks. Then all vascular samples and angiographic films were analyzed morphologically. **Results** 6 week treated group showed only a mild fibromuscular neointimal hyperplasia of $1.15 \pm 0.38 \text{ mm}^2$. The neointimal hyperplasia was $1.22 \pm 0.34 \text{ mm}^2$ at 12 week controlled group, comparison with the Palmaz-Schatz coronary stent in a porcine peripheral artery model demonstrated significantly less neointimal hyperplasia at 6 weeks ($1.11 \pm 0.73 \text{ mm}^2$ vs $2.40 \pm 0.36 \text{ mm}^2$, $P < 0.05$) and at 12 weeks ($1.53 \pm 0.42 \text{ mm}^2$ vs $2.47 \pm 0.63 \text{ mm}^2$, $P < 0.05$), and also less in injury, inflammation and thrombus reaction at 6 and 12 weeks. **Conclusion** V-FlexTM coronary stent implantation in a porcine coronary and peripheral arteries results in a high procedural success and 12 weeks histopathological and morphologic evaluation demonstrated only a mild fibromuscular showed significantly less neointimal hyperplasia in the V-FlexTM stent.

随机临床试验已证实冠状动脉支架置入术可明显降低冠状动脉球囊成形术后的再狭窄^[1,2], 这种效果主要与支架置入对病变血管的适度扩张和机械支撑作用有关, 而对球囊成形术后的内膜增生并无抑制作用^[3]。目前已有多种支架用于冠状动脉介入治

疗, 所有的支架均有一定的优点, 但亦有一定的局限性, 表现在柔顺性, 对血管的支撑力, 放射可视性, 轴向缩短, 生物相容性以及操作的难易等。为克服其局限性, 采用较好的生物相容性金属材料、支架的表面处理或新型的设计, 以减少致血栓性及内膜增生性反应^[9]。本研究在猪的冠状动脉和周围血管支架模型上, 评价一种新的管型冠状动脉支架 V-FlexTM 的致血栓性及内膜增生反应的实验效果。

[作者简介] 黄建华, 男, 1965 年 10 月出生, 湖南人, 硕士研究生, 现从事心血管病临床及科研工作, 主要进行冠心病的有关研究。

1 材料和方法

1.1 材料

316L 不锈钢管型 V- FlexTM 支架由 Global Therapeutics 公司生产并提供, 长度有 8~ 38 mm 等多种规格可供选择。本研究中所用支架为 3.0 mm × 16 mm 的裸支架。

1.2 支架置入术

按美国卫生研究所实验动物指针选用谷类饲料喂养的 32 只不同性别的杂种猪, 体重 20~ 25 kg。以 5 mg/kg 氯胺酮和 2 mL 溴化潘科罗宁静脉注射麻醉后, 予以气管插管和机械通气, 以维持正常的 PaO₂、PaCO₂ 及 pH 值。操作过程中, 予以 0.1 mg/kg · h 氯胺酮和 0.4 mg/kg · h 溴化潘科罗宁, 同时进行心电监护和血压监测。分离并切开颈外动脉, 置入 8F 动脉鞘, 给予 5 000 IU 肝素和 250 mg 乙酰水杨酸, 选用 8FJL2.5 指引导管, 以指引导管直径为参考, 测量右冠状动脉直径并选用适当大小的半顺应性球囊, 使球囊/血管直径比为 1~ 1.2。准备好支架后, 在 8 个大气压 × 60 s 条件下释放支架。32 只猪随机分为冠状动脉支架置入组和髂动脉置入组, 每组 16 只, 16 个 V- FlexTM 支架分别成功地置入右冠状动脉近中段。按上述操作过程, 经 8FEL Gamal 指引导管, 另 16 只猪的左、右髂动脉分别置入 16 个 V- FlexTM 和 16 个 Palmaz- Schatz 支架(均为 3.0 mm × 16 mm)。支架置入术后的每组又分别随机分为 6 周组和 12 周组, 每组 8 只猪。所有支架置入前后冠状动脉内均给予 200 μg 硝酸甘油, 以评价血管内径及支架置入后情况。

1.3 形态学分析

动脉支架置入术后 6 周或 12 周时进行血管造影, 然后处死动物, 在 80 mmHg 压力下用 10% 福尔马林缓冲液灌注固定后, 取出心脏或髂动脉, 剪取 2~ 3 mm 支架血管段, 用 Cold- polymerizing resin 包埋, 病理切片, 分别做弹性组织染色、HE 染色、PTAH 染色, 在光镜下用计算机形态学分析系统 (Leitz CBA800) 测量管腔、内弹力膜及外弹力膜面积, 并计算内膜增生面积、面积狭窄率。按 Schwartz 等^[4] 和 Kornowski 等^[5] 方法评价支架置入术后血管壁的损伤程度、炎症反应及血栓反应。采用 Polytron- 1000 系统对支架置入前、置入后 15 min、6 周及 12 周时血管造影作定量分析^[6,7], 分别测量置入术前后血管直径, 以计算球囊/血管直径比率和弹性回缩程度 [弹性回缩 = (球囊最大直径 - 支架置入后 15 min 时血管最小直径) / 球囊最大直径]。

1.4 统计学处理

相同支架、不同时间的血管造影指标采用配对检验; 两种支架组间的指标比较采用非配对检验。且所有指标用均数 ± 标准差表示, $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 V- FlexTM 支架置入右冠状动脉的结果

16 个 V- FlexTM 支架均成功地置入右冠状动脉动脉, 所有动物均存活。置入术后 6 周及 12 周造影显示血管通畅。在观察 6 周的 8 只猪中, 造影显示选用的右冠状动脉直径为 2.49 ± 0.12 mm, 球囊直径为 2.92 ± 0.05 mm, 支架置入后 15 min 最小管腔直径为 2.85 ± 0.06 mm, 血管弹性回缩为 3%, 6 周时造影血管直径为 2.18 ± 0.22 mm; 在观察 12 周的 8 只猪中, 造影显示选用的右冠状动脉直径为 2.47 ± 0.19 mm, 球囊直径为 2.89 ± 0.09 mm, 支架置入后 15 min 最小管腔直径为 2.74 ± 0.14 mm, 弹性回缩为 5%, 12 周时造影血管直径为 3.06 ± 0.38 mm。

光镜评价显示所有右冠状动脉的间质层适度受压, 支架金属丝在血管壁内嵌合良好, 均无空隙。除 2 例右冠状动脉内弹力膜撕裂外, 另 14 例右冠状动脉内弹力膜均完整(损伤计分为 0), 所有血管的外弹力膜均完整。金属丝周围仅有轻度的纤维肌肉增生反应, 组织淋巴细胞炎症反应亦很轻。

形态学分析显示, 6 周组和 12 周组管腔面积、内弹力膜面积、外弹力膜面积、面积狭窄率、内膜增生均无显著性差异(表 1, Table 1)。

表 1 右冠状动脉 V- Flex 支架置入术后形态学分析结果

Table 1 The morphologic results after right intracoronary stent V- FlexTM (n = 8)

Index	6 week group	12 week group
Area of cross- section(mm ²)	1.94 ± 0.93	2.07 ± 1.15
Area of intra elastic membrane (mm ²)	3.09 ± 1.19	3.29 ± 0.98
Area of extra elastic membrane (mm ²)	4.42 ± 1.15	4.56 ± 1.11
Stenosis rate(%)	40 ± 12	41 ± 18
Neointimal area(mm ²)	1.15 ± 0.38	1.22 ± 0.34

2.2 V- FlexTM 与 Palmaz- Schatz 支架在髂动脉上的比较

16 个 V- FlexTM 支架和 16 个 Palmaz- Schatz 支

架均成功地置入 16 只猪的左或右髂动脉。6 周时髂动脉造影显示血管均通畅, 12 周时髂动脉造影显示一例置入 Palmaz- Schatz 支架的右髂动脉完全闭塞。6 周时髂动脉造影定量分析显示, 两种支架组间各指标无显著性差异(表 2, Table 2)。

表 2 髂动脉造影定量分析结果

Table 2 The morphologic result with angiography of iliac artery (mm, $n=16$)

Index	V- Flex TM group	Palmaz- Schatz group
Diameter of iliac artery before angioplasty	2.84 ± 0.20	2.90 ± 0.20
Diameter of the bloon	3.42 ± 0.16	3.48 ± 0.14
Diameter of iliac artery after angioplasty	3.22 ± 0.18	3.30 ± 0.13
Rate of bloon and iliac artery diameter	1.06 ± 0.04	1.06 ± 0.04
Elastic recoil	6 ± 3	5 ± 3
Diameter of iliac artery in 6 week	3.34 ± 0.27	3.44 ± 1.00

表 3 6 周和 12 周时 V- FlexTM组和 Palmaz- Schatz 组形态学分析结果

Table 3 The morphologic result in V- FlexTM and Palmaz- Schatz group in 6 week and 12 week ($n=8$)

Index	6 week		12 week	
	V- Flex TM group	Palmaz- Schatz group	V- Flex TM group	Palmaz- Schatz group
Area of cross- section(mm ²)	1.18 ± 0.77	0.94 ± 0.58	1.02 ± 0.58	0.63 ± 0.39
Area of intra elastic membrane(mm ²)	2.29 ± 0.76 ^b	3.33 ± 0.37	2.55 ± 0.54 ^a	3.10 ± 0.48
Area of extra elastic membrane(mm ²)	4.01 ± 0.94 ^a	5.29 ± 0.67	5.12 ± 1.01	5.69 ± 1.11
Rate of stenosis(%)	46 ± 20 ^a	70 ± 18	55 ± 19 ^a	78 ± 13
Area of neointeria(mm ²)	1.11 ± 0.73 ^b	2.40 ± 0.36	1.53 ± 0.42 ^b	2.47 ± 0.63

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, compared with Palmaz- Schatz group.

3 讨论

理想的冠状动脉支架应具有很好的支撑力和柔顺性, 安置在球囊上体积小, 有较好的轨道性和放射可视性, 无致血栓性和外体反应(foreign body reaction), 生物相容性好且易于扩张, 但目前用于临床的支架均未达到理想要求。标准的网眼状支架(如第一代 Palmaz- SchatzTM) 具有较好的支撑力, 但柔顺性较差, 通过迂曲的病变血管有一定的难度, 此外尚需高压扩张; 自我膨胀型支架如 Wallstent, 扩张前体积较大, 且轴向缩短, 操作时需要丰富的经验; 而钨弹簧型支架如 Wiktor、Cordis 支架具有较好的柔顺性和良好的放射可视性, 但支撑力相对小, 支架的金属丝间的间隙较大, 对内膜撕裂及斑块脱落的封闭作用相对差^[8]。本研究在猪的冠状动脉及周围血管支架模型上评价 V- FlexTM 支架的临床前研究结果, 这

6 周及 12 周时的组织病理形态学分析显示, Palmaz- Schatz 组内弹力膜面积明显大于 V- FlexTM 组(表 3, Table 3), 表明 Palmaz- Schatz 比 V- FlexTM 支架更易引起内膜增生。V- FlexTM 支架置入血管后造成的损伤、炎症反应、血栓反应程度明显较轻(表 4, Table 4)。

表 4 12 周时组织病理学评价

Table 4 The pathologic score of vascular injury in 12 week ($n=8$)

Index	V- Flex TM group	Palmaz- Schatz group
Vascular injury	0.50 ± 0.24 ^b	1.36 ± 0.52
Inflammation around stent	1.12 ± 0.25 ^a	1.98 ± 0.48
Inflammation around vessel	0.82 ± 0.44 ^a	1.66 ± 0.38
Thrombus	0.25 ± 0.11 ^a	0.79 ± 0.20

a: $P < 0.01$; b: $P < 0.001$, compared with Palmaz- Schatz group.

种支架由于其结构特点, 容易安置于任何经内腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 球囊上, 且具有良好的柔顺性和支撑力, 同 Palmaz- Schatz 支架相比, 更易于操作。此外, 该支架有较好的放射可视性, 虽然比 Wiktor 略差, 但并不影响血管定量造影分析。该支架置入血管后, 均未见血管夹层形成, 亦无支架相关事件发生, 说明该支架有较好的安全性。冠状动脉造影显示, 在球囊内径超出血管内径的 18% 时, 弹性回缩也仅为 4%, 说明该支架有很好的支撑力。

同 Palmaz- Schatz 支架在髂动脉上相比, 虽然两种支架间血管造影定量测量无明显差异, 但组织病理及形态学分析显示 V- FlexTM 所引起的血管损伤、炎症反应、血栓反应明显减轻, 内膜增生亦明显少, 这进一步说明血管损伤、炎症反应与内膜增生的正

相关关系^[5]。这种 316L 不锈钢管型 V- Flex 支架结构为正弦波状,其间有直的金属丝和 V 型桥金属丝分别交互相连,该结构使支架既具有足够的支撑力,又具有较好的柔顺性,并容易在任何常规 PTCA 球囊导管上安置。安置后体积小,可通过 6F 指引导管,轴向缩短小于 5%,金属表面积为 10%,可有长度 8~ 38 mm 不等的各种规格供选择,从而满足临床的不同需要。本研究结果显示 V- FlexTM 支架易于操作,具有较好的安全性和生物相容性,引起的内膜增生反应轻,具有良好的临床前应用效果。

参考文献

- [1] Serruys PW, De Jaegheve, Kiemeneij F, et al. for the Benestent Study Group: A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease [J]. *New Engl J Med*, 1994, **331**: 489- 495
 - [2] Fishman D, Leon M, Bain D, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease [J]. *New Engl J Med*, 1994, **331**: 496- 501
 - [3] Karas SP, Gravanie MB, Santioian EC, et al. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: An animal model of restenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1992, **20**: 467- 474
 - [4] Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, et al. Restenosis and proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1992, **19**: 267- 274
 - [5] Kornowski R, Hong M, Tio F, et al. In- stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **31**: 224- 230
 - [6] De Scheerder I, Wang K, Wilezek K, et al. Experimental study of thrombogenicity and foreign body reaction induced by heparin- coated coronary stent [J]. *Circulation*, 1997, **95**: 1 549- 553
 - [7] Desmet W, Willam JL, Vrolix M, et al. Intra- and interobserver variability of a fast on- line quantitative coronary angiographic system [J]. *Int J Cardiac Imaging*, 1993, **9**: 249- 256
 - [8] Ozaki Y, Violaris AG, Serruys PW. New stent technologies [J]. *Progress in Cardiovasc Dis*, 1996, **39**: 129- 140
 - [9] Mckenne C, Holmes DR, Schwantz RS. Novel stents for the prevention of restenosis [J]. *Trends in Cardiovasc Med*, 1998, **7**: 245- 249
- (此文 2000- 04- 21 收到, 2000- 10- 30 修回)
(此文编辑 文玉珊)

•读者•作者•编者•

《中国航天工业医药》杂志 2001 年征稿征订启事

《中国航天工业医药》杂志是经国家科学技术部和新闻出版署批准的中央级全国性学术类综合医学期刊,为国家级新创期刊。国内统一刊号为 CN 11- 3627/R, 国际标准刊号为 ISSN 1008- 5904。本刊为双月刊,大 16 开,80 页,逢双月 25 日出版,国内外公开发行。本刊特别注重论文的实用性和创新性,要求论文尽量精炼和规范。主要栏目有论著、临床经验、病例报告、综述、急诊经验、误诊误治、讲座、专家论坛、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论、教学查房、国内外学术动态及基础医学、预防医学、药理学、护理、医技、医院管理等。本刊除特邀专家撰稿外,真诚欢迎医学院校附属医院、省市级医院、地县级医院、国家部委医院、厂矿企业高校医院、军队武警公安医院及其他基层医院医务人员踊跃投稿。稿件请寄至北京 9200 信箱 25 分箱《中国航天工业医药》杂志编辑部,邮编 100076。欢迎各图书馆、医疗卫生单位及个人积极订阅,国内邮发代号 82- 958,全国各地邮局均可订阅,全年订阅费(含邮资)36 元。亦可直接与本刊编辑部联系。电话 010- 68383759 或 010- 68383871。