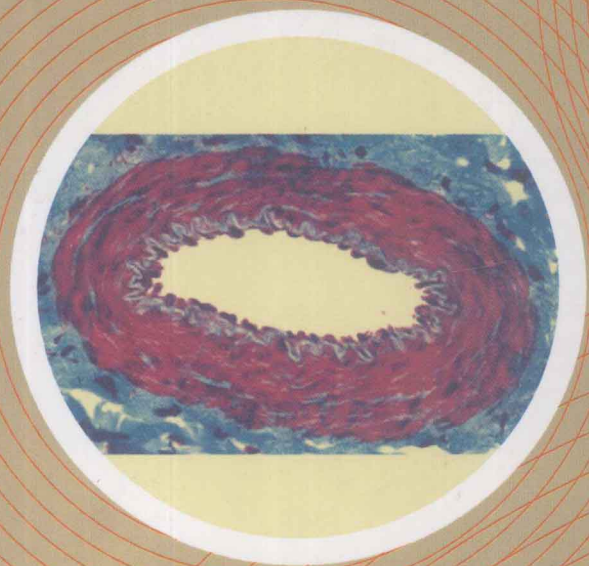
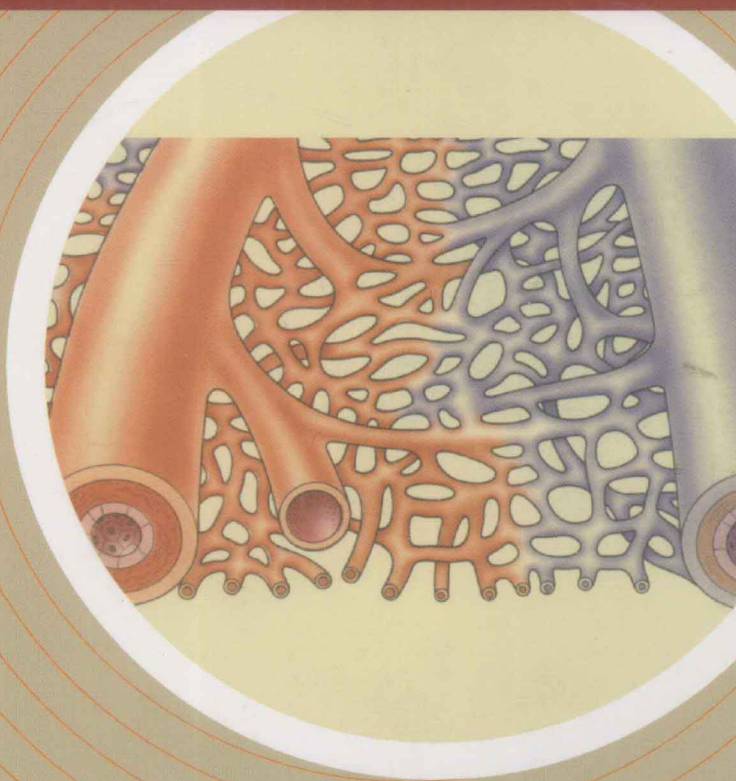




移植血管的实验研究 与临床应用

施 群 著



复旦大学出版社

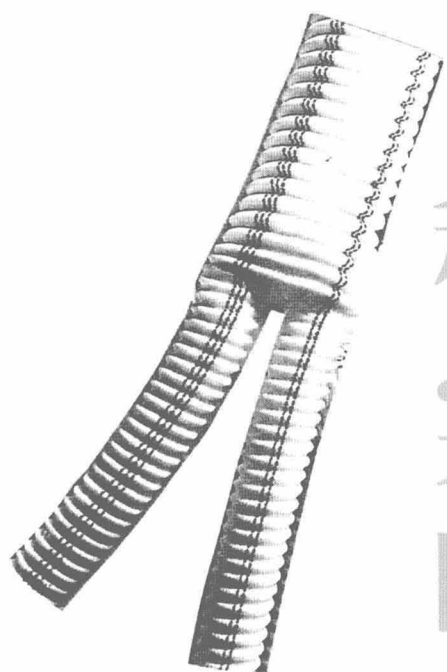
www.fudanpress.com.cn



移植血管的实验研究 与临床应用

— 1 —





移植血管的 实验研究与 临床应用

施 群 著

 復旦大學 出版社

图书在版编目(CIP)数据

移植血管的实验研究与临床应用/施群著. —上海:复旦大学出版社,2012.4
ISBN 978-7-309-08716-1

I. 移… II. 施… III. 血管-移植术(医学)-研究 IV. R622

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 017086 号

移植血管的实验研究与临床应用

施 群 著

责任编辑/王晓萍

复旦大学出版社有限公司出版发行

上海市国权路 579 号 邮编:200433

网址:fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

门市零售:86-21-65642857 团体订购:86-21-65118853

外埠邮购:86-21-65109143

江苏省句容市排印厂

开本 787×1092 1/16 印张 19.25 字数 422 千

2012 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

ISBN 978-7-309-08716-1/R·1250

定价:100.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司发行部调换。

版权所有 侵权必究

作者简介



施群，1961年毕业于上海第一医学院医疗系，分配至上海第一医学院附属中山医院任外科医生。1978年参加血管外科临床和研究工作，在已故国内血管外科先驱冯友贤教授的指导下，开展了大量血管外科手术，并重点从事真丝人造血管研究。在国内最先采用显微外科手术开展大网膜下肢移植治疗闭塞性脉管炎，1984年晋升为外科学教授。1986年赴美国西雅图希望心脏研究所(The Hope Heart Research Institute)，任外科研究组副主任。在美国西北部地区著名的心脏和血管外科教授 Lester R. Sauvage 指导下从事人造血管在动物体内的实验研究，并对世界各地血管外科中心送来的大量曾移植于人体的人造血管进行研究，取得成果。在近40年的血管外科医疗、科研工作中，施行了数千例人造血管在人体和动物身上的移植手术，发现骨髓细胞可以转化为人造血管内膜的上皮细胞；粒性白细胞集落刺激因子(G-CSF)可以刺激骨髓细胞，加速人造血管内膜上内皮细胞生长，后者获得了美国专利权。在国内外相关杂志上发表有关人造血管的论文 70 多篇(大部分论文在世界血管外科核心杂志，如 *Journal Vascular Surgery*, *Annals Vascular Surgery* 发表)。主编和参编专著 4 部，主译科普图书 2 部。

致 谢

2009年11月,当我的专著《移植血管的发展和应用》出版时,我的恩师冯友贤教授已经去世。他不能亲眼看到在书中我对他饮水思源感恩。今天,我的新书《移植血管的实验研究与临床应用》要出版了,我仍然要再一次感谢他对我培育和教导,给我打下了扎实的血管外科实验研究和手术操作的基础。

第二,我要感谢我的导师,美国西北地区著名心血管外科专家,美国西雅图希望心脏研究所的Lester R. Sauvage教授。在我到该所时,他所建立的研究所已有20多年的历史,在心血管实验研究方面,Sauvage教授和他的同事们已经积累了大量经验和资料。本书是取该研究所精华资料加上自己在研究所工作近20年的经验、心得加以整理总结。

第三,我要感谢曾经与我同事多年的复旦大学附属中山医院院长、复旦大学血管研究所所长王玉琦教授,他在百忙中为本书作序。

第四,我要感谢美国西雅图希望心脏研究所与我并肩工作10多年的吴宏德医生,他的思维就像一个“锦囊”,经常会有好主意。2年多前,当他看到我的《移植血管的发展和应用》一书时,在电话里向我建议书中有的插图如用彩色印刷更好。今天,我的新著采用了他的建议,本书第十四章为彩色印刷。

第五,我要感谢我的儿子汪鹏为本书的全部插图进行扫描及刻成光盘,花费了许多精力和时间,从而便于我的编写。

第六,我要感谢我的妻子胡祯祥女士。在她无微不至的关心、照顾下,撰写工作得以顺利进行,同时她还为本书的编写出谋献策。新书的出版有她一半的功劳。

最后,应该感谢复旦大学出版社和本书的编辑对我的新著做了精心修改和装帧,使它成为一本非常实用的专著。



2012年3月

献 书

谨以本书献给我的妻子胡祯祥女士,和我的孩子们——施跋、汪鹏、汪洋、项薇、崔善花,以及我 93 岁高龄的母亲何惠芳,我的孙子 William、孙女 Stacy。是他(她)们在工作和撰写上给予我大力的支持,在生活上给予我无微不至的关心,才使我能投注全部精力、孜孜不倦,以愉快的心情完成本书的编写。

序 言

施群医师的专著《移植血管的发展和应用》2009年由复旦大学出版社出版以来,受到国内血管外科同行的好评。为了向同行,特别是向从事临床基础研究的年轻人全面提供移植血管研究的成果、现状,以及动物实验的方法和路线,施群医师又花了大量心血,撰写了这部姐妹篇《移植血管的实验研究与临床应用》。

在前一部著作的基础上,作者在这部专著里介绍了自己近40年在国内外对移植血管的研究,探讨所获得的经验,阐述移植血管临床应用的理论体系、最新观点、手术操作以及发展前景;对不同人造血管的发明、发展和应用作了详细描述;综述了小口径人造血管移植存在的问题,以及对近代新发展的小口径人造血管做了描述,还对新发展的组织工程人造血管做了探讨;把美国西雅图希望心脏研究所近50年对人造血管研究的10多种动物实验模型以及实验结果做了详细介绍,特别是对人造血管的愈合机制进行了深入的探讨,对人造血管内皮细胞的来源提出了崭新的见解;对自体动静脉血管、同种异体血管、异种异体血管应用的优点、缺点及并发症等进行叙述;并通过动物实验对自体乳房内动脉分离术的结果做了探讨。特别是对自体乳房内动脉在心脏冠状动脉旁路移植术中的广泛应用和良好效果作了说明;鉴于血管腔内治疗已经成为现代血管外科的主要部分,作者从实验研究角度对支架的临床应用做了详细论述。

纵览这部新的专著,我们会发现它资料来源更加丰富,信息量更大,涉及面更广,能更加全面地满足我们的求知欲望,不愧是一部凝集老一代学者毕生心血的巨著,特别是在世风浮躁的今天,给我们年轻一代学者提供了一面不断求索的镜子。

王 琦

中华医学会外科学分会血管外科学组组长

复旦大学血管外科研究所所长

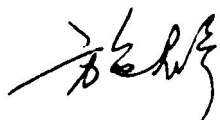
2012年3月14日

前 言

《移植血管的发展和应用》2009年出版后得到许多肯定。尤其感谢复旦大学附属中山医院血管外科主任符伟国教授和石赞医师在复旦大学出版社网站上发表了对该书的评价。

通过自己反复阅读和深思后,觉得应该再写一部《移植血管的实验研究与临床应用》作为姐妹篇。本书在原来的基础上增加以下5方面的内容:①将常用的动物实验模型介绍给国内同行,使他们在做移植血管实验研究时,尽可能少走弯路。动物实验模型包括颈部、胸部、腹部、胸腹部和长距离移植血管施行颈部至腹股部旁路移植。②从实验研究的角度,对动脉内支架内置术后的再狭窄做了一些理论性探讨,同时文献综述内支架应用的效果。③详细阐述小口径人造血管的“瓶颈”问题。④在《自体移植血管》章增加了近几年的新发展、新研究和新技术。⑤在《补片动脉成形术》章增加了较多的临床数据。

总之,本书的出版,希望能激发年轻一代的血管外科医生对血管外科实验研究的兴趣,从而促进血管外科的进一步发展。



2012年3月

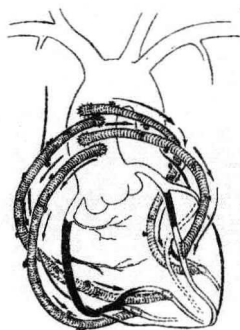
目 录

第一章	移植血管发展和应用的简史	1
	第一节 概况	3
	第二节 国内人造血管的发展和应用	4
	第三节 现代移植血管的发展和应用	4
第二章	自体移植血管	7
	第一节 自体动脉移植血管	9
	第二节 自体静脉移植血管	21
第三章	聚合纤维人造血管	35
	第一节 人造血管必须具备的特征和要求	37
	第二节 人造血管成功移植和愈合的要素	41
	第三节 涤纶人造血管	42
	第四节 膨体四氟乙烯(ePTFE)人造血管	47
	第五节 受体因素影响人造血管表面血液的生物学特性	49
	第六节 动脉硬化的危险因素	51
	第七节 受体因素影响移植人造血管外壁组织的生物学特性	51
第四章	生物性移植血管	55
	第一节 同种异体移植血管	57
	第二节 异体人类脐静脉血管	58
	第三节 异种异体移植血管	59
第五章	移植血管在人体的命运	61
	第一节 概况	63
	第二节 美国西雅图希望心脏研究所在这方面的工作	63

第六章	展望移植血管的发展和应用	67
	第一节 促进人造血管内皮细胞生长	69
	第二节 移植血管的改进方法	71
	第三节 移植血管的发展和应用	72
	第四节 小结	80
第七章	移植血管外科吻合技术	83
	第一节 动脉的暴露和游离	85
	第二节 动脉上钳和阻断	85
	第三节 动脉结扎术	86
	第四节 动脉切开术	86
	第五节 血管吻合术	87
第八章	补片动脉成形术	95
	第一节 应用指征	97
	第二节 补片的材料	97
	第三节 补片的形态学变化	97
	第四节 补片移植的方法和技术	99
	第五节 并发症	102
第九章	人造血管在腔内腹主动脉瘤手术中的应用	105
	第一节 概况	107
	第二节 腹主动脉瘤腔内血管移植的指征	107
	第三节 术前腹主动脉瘤影像学检查	108
	第四节 患者的选择	108
	第五节 腔内血管手术的设备	109
	第六节 应用于腹主动脉瘤腔内血管手术的移植人造血管	109
	第七节 特殊腔内血管的移植技术	110
	第八节 近期并发症	111
	第九节 晚期并发症	112
	第十节 手术后观察	114
	第十一节 FDA 批准的腔内血管移植装置	114
	第十二节 对腔内移植血管愈合的看法	117
	第十三节 结论	117

第十章	血管腔内支架移植血管的临床应用	119
	第一节 创伤后动脉壁中层和内膜的反应及增厚变化	121
	第二节 去除动脉内膜的内皮细胞后,内膜愈合的研究	122
	第三节 动脉壁的动脉粥样硬化概况和病理过程	126
	第四节 血管腔内支架移植血管的临床应用	132
第十一章	人造血管感染	153
	第一节 发病率	155
	第二节 病原微生物	155
	第三节 病因	156
	第四节 感染的部位	158
	第五节 预防	158
	第六节 诊断	159
	第七节 人造血管感染的范围	161
	第八节 人造血管感染的处理原则	162
	第九节 特殊部位移植血管感染的治疗	164
	第十节 结论	168
第十二章	急性移植血管阻塞	171
	第一节 概况	173
	第二节 早期移植血管的失败	173
	第三节 远期移植血管的失败	173
	第四节 移植血管失败的原因	174
	第五节 血管阻塞的病理生理	176
	第六节 移植血管阻塞的临床症状	179
	第七节 辅助检查	180
	第八节 治疗	180
	第九节 并发症	186
	第十节 结论	188
第十三章	移植血管在静脉系统的应用	191
	第一节 门静脉高压症	193
	第二节 股-股静脉横跨旁路移植	207
	第三节 大隐静脉-膈静脉吻合术治疗慢性静脉功能不全	209
	第四节 大隐静脉螺旋形组合移植血管治疗上腔静脉阻塞	210

第十四章	移植血管的动物实验模型	219
第一节	动物实验常规程序	221
第二节	颈动脉实验模型	223
第三节	胸主动脉移植血管实验模型	232
第四节	腹部移植血管实验模型(用自体下腔静脉包裹移植人造血管, 加速人造血管的愈合)	245
第五节	胸腹部联合移植血管动物实验模型(比较胸膜外和腹膜后 环境对移植血管愈合的影响)	250
第六节	在同一条狗进行胸腹部联合降主动脉、腹主动脉、下腔 静脉不渗透血管移植,研究切应力对内皮化的作用	255
第七节	不渗透复合移植血管做狗的主动脉和下腔静脉移植,研究 血液沉落细胞的愈合	260
第八节	同种异体骨髓移植狗的动脉移植血管血流表面内皮化 细胞的遗传跟踪	268
第九节	小口径、长距离硅胶涂层不渗透涤纶人造血管做狗的颈动脉- 股动脉旁路移植,探讨沉落内皮化愈合	274
第十节	移植部位影响动脉系统人造血管的愈合(3根移植血管被移植 于同一条狗的不同解剖部位,做比较性研究)	280
第十一节	结论	288



第一章

移植血管发展和应用的简史

第一节 概况

第二节 国内人造血管的发展和应用

第三节 现代移植血管的发展和应用

- 一、人造血管在腔内血管手术中的应用
- 二、组织工程血管的发展

第一节 概 况

100 多年前,诺贝尔医学奖获得者之一,外科医生 Carrel 首先用狗进行自体静脉移植取得成功。从此以后,血管外科医生和科学家对各种移植血管进行研究,至今,他们仍认为任重而道远。自体动脉和静脉是较理想的动脉重建的移植血管,但由于血管的长度和口径,使它的应用受到限制。同种异体血管在 1955~1965 年间曾被用于临床,但由于移植血管来源少,消毒和储藏也有困难,同时发现血管有退行性变、扩张、动脉瘤形成,远期通畅率低,而被逐渐放弃。20 世纪的上半叶,各国研究者对各种坚硬材料制成的移植血管做了大量实验工作,这些材料(例如铝、银、铅、聚乙烯)制成的移植管道因为管壁没有渗透性,移植后无法和周围组织结合,易形成管内血栓,因而失败。第一次世界大战期间, Tuffier 报道^[1]用硬管和石蜡玻璃(paraffined glass)替代中小型动脉,但以失败而告终。Hufnagel^[2]采用更加惰性的甲基丙烯酸酯(methylmethacrylate)作为血管的内表面,同时管道有更好的血流动力学设计。这种血管在动物实验中功能良好,但是在主动脉内无法很好地固定。最后,易弯曲的塑料纤维人工血管替代了硬性管道。

1947 年, Hufnagel^[3]报道,用速冻方法保存的同种异体血管能治疗主动脉狭窄。但这种血管因远期通畅率低下而被放弃。

1952 年, Voorhees 应用维尼纶(vinylon)人造血管移植于狗的腹主动脉取得成功, 1953 年应用于临床。Voorhees 在 20 世纪 50 年代创立的人造血管网孔原理是血管代用品发展史上的重要进展之一。其后,各种带有网孔的人造血管分别研究成功。如尼龙(nylon)、奥纶(Orlon)、聚乙烯乙醇(ivalon)^[4, 5]、涤纶(dacron)和特氟隆(teflon, 聚四氟乙烯)等合成纤维人造血管成功应用于临床。

1958 年, DeBakey^[6]发明的针织涤纶(knitted dacron)人造血管广泛被采用,这种血管和周围组织、血液具有良好反应,长时间移植之后仍保持足够的纤维拉力强度,而且缝合手感也很好。1967 年, DeBakey^[7]又发明了新型的内绒毛针织涤纶人造血管。1971 年, Sauvage 医生^[8~10]发明外绒毛针织涤纶人造血管。1979 年, Cooley 医生^[11]发明内外绒毛涤纶人造血管,在人造血管发展史上被称为“三驾马车”。他们的宗旨是希望人造血管纤维绒毛能吸引更多的组织细胞,促进和加速移植人造血管的愈合。这 3 种人造血管至今仍被全世界广泛应用。

1970 年, William Gore 首创聚四氟乙烯人造血管(ePTFE, 特氟隆),一种新的膨体形式的人造血管。1972 年, Sawyer 首先将 ePTFE 人造血管移植于狗的静脉,获得成功。1973 年, Matsumoto^[12]用 3~4 mm 口径 ePTFE 人造血管成功施行了狗的腹主动脉移植。这种人造血管具有许多小结(nodeles),与纤维组织连接而构成惰性、无活力结构,很少会引起血管周围炎性反应,而且血管内层有很强的负电趋向性,这两种特性有利于防止人造血管血栓形成。1993 年, Parson 和他的同事^[13]开发出一种能拉长的 ePTFE 人造血管,猪实验证明,与标准的 ePTFE 相比,这种人造血管急性血栓的形成率更低。

1995 年, Martakos 和 Karwoski^[14]创新了一种混合型 ePTFE 人造血管(hybrid

ePTFE),血管壁外层的网孔直径为 $60\text{ }\mu\text{m}$,内层的网孔直径为 $20\text{ }\mu\text{m}$ 。这种锥形网孔连接着人造血管内外层,因为外层网孔大,所以比标准 ePTFE 人造血管能吸引更多细胞和组织向人造血管内生长。

动脉人造血管的管壁结构,如果构架的网孔足够小,在血液的黏度和血液表面张力的作用下,就能预防人造血管网孔的漏血。像机织涤纶(woven dacron)人造血管^[15],它的网孔直径仅有 $30\text{ }\mu\text{m}$,ePTFE 人造血管壁的网孔^[16~18]和聚氨酯(polyurethane)人造血管^[19]的网孔均接近 $30\text{ }\mu\text{m}$,这些人造血管的紧密结构,避免了管壁的漏血。

大网孔结构的人造血管,像针织涤纶(knitted dacron)人造血管都会漏血。为了预防漏血,移植以前必须用自身血液进行预凝(preclotting),使网孔被血液的纤维蛋白阻塞^[20, 21],以预防移植后出血。除此之外,还采用其他方法来阻塞人造血管的大网孔。如用异种胶原甲醛溶液(xenogeneic - collagen - formalin)^[22~24]、明胶甲醛(gelatin - formalin)^[25, 26]、同种白蛋白脱氢戊二酸(allogeneic - albumin - glutaraldehyde)^[27~30]来涂层大网孔人造血管,还有用异种明胶甲醛(xenogeneic - gelatin - formalin)来涂层的聚氨酯(polyurethane)人造血管^[31, 32]。

针织涤纶人造血管平均壁厚为 $600\text{ }\mu\text{m}$,是机织涤纶人造血管壁的 3 倍。针织涤纶人造血管尽管壁厚,但结构更加松软,缝合时缝针更易穿过,手感也好。这种粗糙、坚实的人造血管更适用于大血管移植^[33]。

第二节 国内人造血管的发展和应用

1957 年 4 月,上海第一医学院附属中山医院与上海市丝绸工业公司、上海丝绸试样厂等单位协作,成功地创造了我国独特的真丝人造血管^[34]。1957~1983 年先后进行了 431 次动物实验,将不同类型、不同口径的真丝人造血管置换狗的胸、腹主动脉,颈总动脉和股动脉。胸、腹主动脉的真丝移植血管的通畅率分别为 91.3%和 66.7%。临床最长观察时间达 12 年,仍保持通畅,未发生移植血管破裂、继发性血栓形成或致癌现象。

同年,上海胸科医院和上海纺织科学研究院协作,研制成功国产无缝尼龙纤维血管。上海胸科医院于 1960 年开始研制涤纶人造血管,1963 年应用于临床。

第三节 现代移植血管的发展和应用

一、人造血管在腔内血管手术中的应用

20 世纪 90 年代,Parodi 报道了腔内腹主动脉瘤手术治疗之后,腔内血管手术开始迅速发展。腔内血管手术所用的人造血管的材料和开放性血管外科手术用的相同。涤纶和特氟隆(polytetrafluoroethylene, PTFE)人造血管最常用。

多年来,已证实腔内血管手术有缩短手术时间、减少输血和缩短住院时间的优点。腔