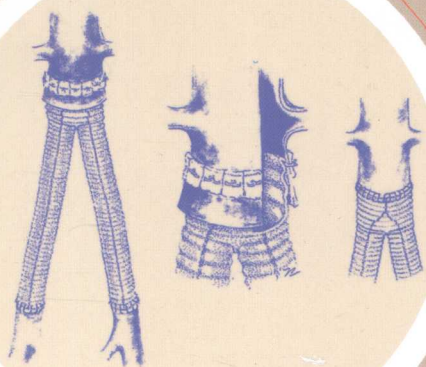
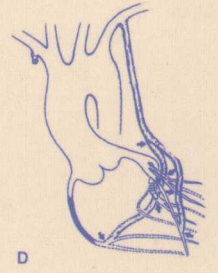
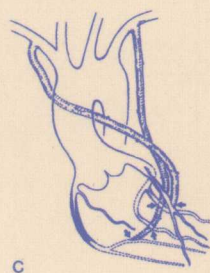
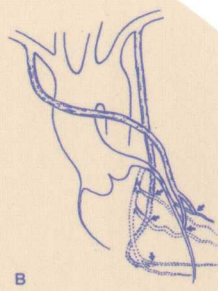
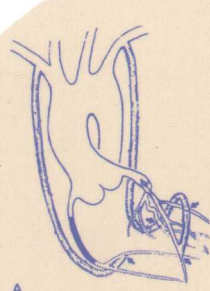




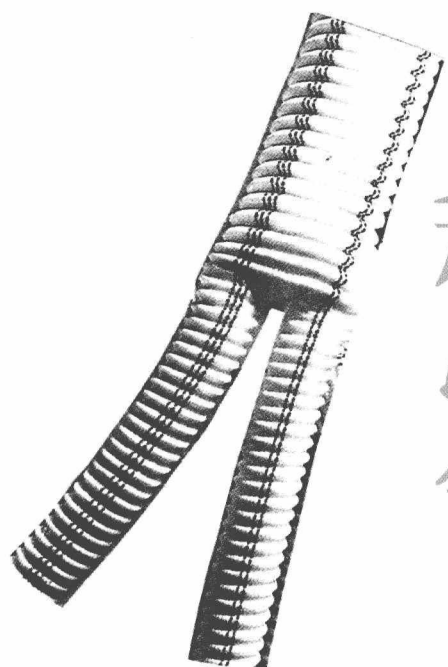
移植血管的发展和应用

施 群 著



复旦大学出版社

www.fudanpress.com.cn



移植血管的发展和应用

施 群 著

 復旦大學 出版社

图书在版编目(CIP)数据

移植血管的发展和应用/施群著. —上海:复旦大学出版社,2009.11
ISBN 978-7-309-06847-4

I. 移… II. 施… III. 血管外科手术:移植术(医学)-研究 IV. R622

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 149430 号

移植血管的发展和应用

施 群 著

出版发行 复旦大学出版社 上海市国权路 579 号 邮编 200433
86-21-65642857(门市零售)
86-21-65100562(团体订购) 86-21-65109143(外埠邮购)
fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

责任编辑 王晓萍

出品人 贺圣遂

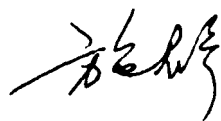
印 刷 常熟市华通印刷有限公司
开 本 787 × 1092 1/16
印 张 13
字 数 254 千
版 次 2009 年 11 月第一版第一次印刷

书 号 ISBN 978-7-309-06847-4/R · 1107
定 价 32.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

谨将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,还有我 90 岁高龄的母亲何惠芳,我的孙子威廉(William)。我们一家人就像一部大机器,每一个人都是大机器的一个部件,发挥着各自的重要功能。是你们使我在家里得到欢乐,使我能投注全部精力,以最愉快的心情完成本书的编写。我始终以你们为傲。

A handwritten signature in black ink, appearing to be '施跋' (Shi Ba), written in a cursive style.

2009 年 9 月

致 谢

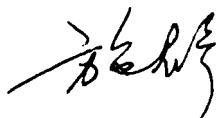
首先我非常感谢我的血管外科启蒙老师,已故的冯友贤教授。在他言传身教,对外科手术操作精益求精、严谨治学和治医的教导下,给我打下了扎实的血管外科手术操作的基础,并对这门学科的深入研究充满了激情。

此外,我还要感谢我的导师,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。他长期从事实验性心血管手术的研究,实验涉及将人造血管移植到幼猪的胸主动脉上。

他将一系列 15 种不同的人造血管移植到数百只幼猪体内,6~8 个月之后再从猪身上取出标本。为此,他付出了无数个日日夜夜的艰苦辛劳。之后,他在西雅图创办了心血管研究所。无论临床医疗和手术有多忙,他都会抽空亲自了解和指导研究所的各项工作,仔细地检查标本、在显微镜下观察标本等。他这种对科学研究孜孜不倦、不折不挠的精神,一直激励着我,从而使我能够完成许多有意义的研究项目。

另外,我还要感谢美国西雅图希望心脏研究所与我并肩工作多年的吴宏德医生,他思维敏捷,聪明能干,善于洞察研究的新动向,在工作中给予我很大的帮助和支持。

最后,我要衷心感谢复旦大学附属中山医院王玉琦教授,他邀请了本专业的相关人员对本书的内容进行了审读和修改,并为本书的出版做了大量的工作。同时,我还要感谢复旦大学出版社和本书相关的编辑对全书进行的修改,从而使本书更完善。



2009 年 9 月

序 言

1935年,诺贝尔奖金获得者、血管外科之父 Alexis Carrel 在其不朽的著作《器官的培养》里讨论了自体血管和合成移植物的用途,分析的结果是因为小口径合成移植物的远期效果不佳,将限制它的临床应用。Voorhees 等 1952 年成功研制维尼纶人造血管以后,以乙烯为主的合成移植物相继应用于临床。大量的研究结果证实,大血管移植物的临床效果令人满意,而小口径合成移植物正如所预期的那样,远期通畅率不尽如人意。

如今,心血管疾病已经成为人类死亡的主要原因。尽管药物治疗取得了令人瞩目的成就,但是外科治疗,比如各种血管旁路手术和腔内治疗等也同时发挥着必不可少的作用。虽然心脏冠状动脉旁路术使用自体静脉和动脉的远期通畅率高,可是很多患者没有合适的自体血管。因此,怎样有效地提高小口径人造血管的临床效果仍然是治疗心脏冠状动脉疾病和血管外科疾病的重要课题。

临床应用结果证实惰性的小口径人造血管难以满足需要,研究的重点逐渐侧重于如何有效地促进血管与周围组织的结合。有关的研究比如研制生物血管替代物,能够促进或者支持周围组织长入,以及能够模拟天然血管功能的组织工程人造血管等。

施群医师致力于血管外科临床和研究工作将近 40 年,是我的良师益友。他怀着对事业和年青一代血管外科医师的深厚感情,把自己几十年的心血和研究成果以及国际上的经验汇成这部专著。本书重点讨论了人造血管的现状、促进血管移植物的重塑和愈合过程以及血管再生的设计思路等,还介绍了组织工程血管研究的最新进展,同时对使用人造血管常见的并发症,如感染和闭塞做了总结性叙述。纵览这部专著,我们会发现它资料来源之丰富,信息量之大,涉及面之广使我们钦佩,强烈地刺激我们的求知欲望。在你仔细研读以后你一定会发现这是一部理论与实践结合的血管外科专著。

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

王玉琦

2009 年 9 月

前 言

移植血管的发展和应用大约已有半个世纪。虽然,Carrel、Guthrie 和其他一些研究者,在 19 世纪初,采用动物实验,证实自体静脉和同种异体血管可用于移植血管,但一直到 19 世纪 40 年代晚期,Robert Gross 才把移植血管应用于临床,这才算是血管外科历史真正的开始。

在过去的 50 多年里,剧增的研究工作,着眼于研发不同类型的移植血管。在应用过程中,人们逐渐认识到自体动脉和静脉是较理想的移植血管,但它的长度和直径有限,来源受到限制,于是同种异体、异种异体血管曾被用于临床。这些血管由于早期发生自溶破裂或晚期产生退行性变、管壁扩张、动脉瘤形成、吻合口假性动脉瘤形成等并发症,导致移植血管的失败,为此这类移植血管的手术逐渐被摒弃。20 世纪 50 年代初,继 Voorhees 发明人造血管之后,DeBakey、Cooley 和 Sauvage 对涤纶人造血管的发展和应用作出了重大贡献,1970 年 William Gore 首创了特氟隆人造血管(ePTFE),使涤纶和特氟隆人造血管成为目前全世界血管外科常用的两大系列的人造血管。

中国血管外科在上海医科大学附属中山医院冯友贤等先驱的领导下,首创了真丝人造血管,并对各种类型的血管疾病,特别是多发性大动脉炎、门静脉高压症,以及肾血管性高血压等治疗做了大量工作。我曾工作的单位,上海医科大学附属中山医院血管外科,新一代血管外科医生在王玉琦院长、教授的带领下,对腹主动脉瘤、胸腹主动脉夹层动脉瘤、动脉闭塞性疾病的腔内手术,都有新的发展。

在我从事 40 多年的外科生涯里,绝大多数的时间是花在血管外科的领域中,在国内受教于冯友贤教授,在国外受教于 Lester R. Sauvage 教授,在他们严谨治学、思虑缜密、要求完美的作风熏陶下,我学会了怎样从事医学研究和医疗工作,并施行了数千例动物血管吻合术和临床血管移植术。特别是后期我参加了许多动物实验的研究课题,包括人造血管愈合的机制、怎样才能促进人造血管的愈合、骨髓细胞转化人造血管内皮细胞的探讨,各种类型人造血管愈合效果的比较、人造血管在人体内的愈合和人造血管顺应性的探讨,人造血管吻合技术的改进,其中有在人



造血管吻合部加上静脉袖口,在长距离人造血管的远端吻合口的远端做动静脉瘘,在动物中建立动脉瘤的模型,做腔内移植血管和人造血管血栓的研究,以及阿司匹林抗凝治疗的探讨。

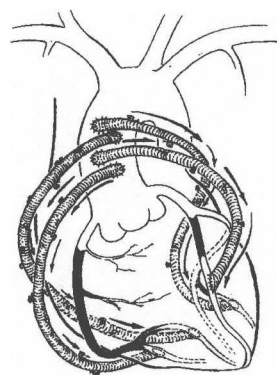
本书花较大篇幅叙述了聚合纤维人造血管的研究和应用,对自体移植血管和生物性移植血管也有详细的记载。对很少报道的人造血管人体内愈合机制做了探讨,对人造血管常见的并发症、感染和阻塞做了总结性叙述。同时,对将来人造血管的发展提出了个人的看法。因此,本书可供血管外科医师、相关临床医师、进修医师和研究生参考之用。

可以这么说,本书是我临床工作和动物实验经验的总结,也是学习冯友贤教授和 Sauvage 教授心得的记录。尽管在我编写过程中尽了最大努力,但不足之处在所难免,尚祈同道不吝指正。

2009 年 9 月

目 录

第一章	移植血管发展和应用的简史	1
第二章	自体移植血管	9
第三章	聚合纤维人造血管	23
第四章	生物性移植血管	47
第五章	移植血管在人体的命运	55
第六章	展望未来的移植血管	63
第七章	移植血管外科吻合技术	73
第八章	补片动脉成形术	89
第九章	人造血管在腔内腹主动脉瘤手术中的应用	99
第十章	人造血管感染	117
第十一章	急性移植血管阻塞	139
第十二章	移植血管在静脉系统的应用	165



第一章

移植血管发展和应用的简史

- 第一节 概况
- 第二节 中国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 年期间曾被用于临床,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,易形成管内血栓形成,因而失败。在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的固定。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缩窄。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。例如,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,Cooly 医生^[11]发明内外绒毛涤纶人造血管。在人造血管发展史上,称得上“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相比较,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ePTFE人造血管(hybrid ePTFE)。血管壁外层的网孔为60 μm ,内层的网孔为20 μm 。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 μm ,ePTFE人造血管壁的网孔^[16~18]和聚氨酯(polyurethane)人造血管^[19]的网孔都接近30 μm ,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。例如,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 μm ,是机织涤纶人造血管壁的3倍厚度。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

中国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采用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]。从 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%。临床最长观察时间长达 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 PTFE(polytetrafluoroethylene)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。腔内人造血管制造工艺和类型也在蓬勃发展。开始阶段,仅有单管状人造血管,到现在,已有单一分叉移植血管和调节式分叉人造血管,而且外面附加有不锈钢丝,使人造血管不易弯曲。人造血管两端固定用的钩、刺也有新发展,不同型号的人造血管也有所增加。经过 10 多年的临床应用,发现腔内人造血管存在许多并发症,需要进一步克服,愈合问题也需进一步探讨。

二、组织工程血管的发展

L'Heureux 报道了一种完全性生物组织工程血管(tissue engineering blood vessels)。它是用人类平滑肌培养的薄膜,形成一条管道;外面加成纤维细胞层,形成血管的外膜;内层播种内皮细胞,这样就形成有三层结构的完全性组织工程血管。这种血管可能适用于心脏冠状血管旁路手术和其他小血管的重建。

参考文献

1. Tuffier M. De L'intubation dans le plaies de grosses arteres. Bull Acad Med (paris), 1915,74: 455



2. Hufnagel CA. Permanent intubation of the thoracic aorta. *Arch Surg*, 1947, 54:382~389
3. Hufnagel CA. Preserved homologous arterial transplants. *Bull Am Coll Surg*, 1947,32:231
4. Voorhees AB, Jaretski AA, Blakemore AH. The use of tubes constructed from vinylon "N" in bridging arterial defects. *Ann Surg*, 1952,135:332~336
5. Blakemore A, Voorhees AB Jr. The use of tubes constructed of vinylon - N clothe in bridging arterial defects. *Ann Surg*, 1954,140:324~334
6. DeBakey ME, Cooley DA, Crawford ES, et al. Clinical application of a new flexible knitted Dacron arterial substitute. *Ann Surg*, 1958,24:862~869
7. Hall CW, Liotta D, Ghidoni JJ, et al. Velour fabrics applied to medicine. *J Biomed Mater Res*, 1967,1:179~196
8. Sauvage LR, Berger K, Wood S, et al. Mansfield PB: an external velour surface for porous arterial prostheses. *Surgery*, 1971,70:940~953
9. Sauvage LR, Berger K, Mansfield PB, et al. Future directions in the development of arterial prostheses for small and medium caliber arteries. *Surg Clin North Am*, 1974,54:213~228
10. Berger K, Sauvage LR, Rao AM, et al. Healing of arterial prostheses in man. *Ann Surg*, 1972,178:18~27
11. Wukasch DC, Cooley DA, Bennet JG, et al. Results of a new Meadox - Cooley double velour. *J Cardiovasc Surg*, 1979,20:249~260
12. Matsumoto H, Hasegawa T, Fuse K. A new vascular prostheses for a small caliber artery. *Surgery*, 1973,74:518
13. Parson H, Jundill W, Hallberg E, et al. Acute thrombogenicity and 4 week healing properties of a new stretch ePTFE graft. *Eur J Vasc Surg*, 1993,7:63~70
14. Martakos P, Karwoski T. Healing characteristics of hybrid and conventional PTFE vascular grafts. *ASAIO J*, 1995,41:M735~741
15. Robsek F, Duncan GD, Daugherty HK, et al. Half and half woven and knitted Dacron grafts in the aortoiliac and aortofemoral positios: seven and one half years follow up. *Ann Vasc Surg*, 1991,5:315~319
16. Patterson RB, Fowl RJ, Kempczinxki RF, et al. Preferential use of ePTFE for above knee femoropopliteal bypass grafts. *Eur J Vasc Surg*, 1993,7:3~70
17. Whittemore AD, Kent C, Donaldson MC, Couch NP, Mannick JA. What is the proper role of PTFE grafts in infrainguinal revascularization? *J Vasc Surg*, 1989,10:299~305
18. Quinones - Baldrich WJ, Prego AA, Ucelay - Gomez R, et al. Long term results of infrainguinal revascularization with PTFE: a ten year experience. *J Vasc Surg*, 1992,16:209~217
19. Wright CB, White RA, Hiratzka LF, et al. Small caliber vascular graft - alternative. In: Kambic HE, Kantrowicz A, Sung p, eds. *Vascular graft update; safety and performance*, ASTM STP 898. Philadelphia: American Society for Testing and Material, 1986. 60~67
20. Yate SG, Barros D'Sa AAB, Berger K, et al. The preclotting of porous arterial prostheses. *Ann Surg*, 1978,188:611~622
21. Patel MP, Armell RE, Sauvage LR, et al. Experimental evaluation of ten clinically used arterial prostheses. *Ann Vasc Surg*, 1992,6:244~251
22. Westaby S, Parry A, Giannopoulos N, et al. Replacement of the thoracic aorta with collagen



- impregnated woven Dacron grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993,106:427~433
23. Quinones - Baldrich WJ, Moore WS, Ziomek S, et al. Development of a leak proof, knitted Dacron vascular prostheses. *J Vasc Surg*, 1986,3:895~903
 24. Freischlag JA, Moore WS. Clinical experience with a collagen impregnated knitted Dacron vascular graft. *Ann Vasc Surg*, 1990,4:449~454
 25. Jonas R, Ziemer G, Schoen FJ, et al. A new sealant for knitted Dacron prostheses: minimally cross linked gelatin. *J Vasc Surg*, 1988,7:414~419
 26. Drury JK, Aston TR, Cunningham JD, et al. Experimental and clinical experience with gelatin impregnated Dacron prosthesis. *Ann Vasc Surg*, 1987,1:543~547
 27. McGee GS, Shuman TA, Atkinson JB, et al. Experimental s of albumin impregnated knitted Dacron prosthesis. *Am J Surg*, 1987,53:695~701
 28. McGhee GS, Shuman TA, Atkinson JB, et al. Experimental evaluation of a new albumin - impregnated Dacron grafts: Potential for endothelial seeding. *Ann Vasc Surg*, 1989,3:127~133
 29. Guidoin R, Snyder R, Martin L, et al. Albumin coating of a knitted polyester arterial prosthesis: an alternative to preclotting. *Ann Thorac Surg*, 1984,37:457~465
 30. Cziperle DJ, Joyce KA, Tattersall CW, et al. Albumin impregnated vascular grafts: albumin resorption and tissue reaction. *J Cardiovasc Surg*, 1992,33:407~414
 31. Hirt SW, Aoki M, Demertzis S, et al. Comparative vivo study on the healing qualities of four different presealed vascular prostheses. *J Vasc Surg*, 1993,17:538~545
 32. Guidoin R, Marios M, et al. Polyester prosthesis as substitute in the thoracic aorta of dogs: evaluation of albuminated polyester grafts stored in ethanol. *J Biomed Mat Res*, 1984,18:1059~1072
 33. Sauvage LR. Biological behavior of grafts in the arterial system. In: Haimovici's vascular surgery, 4th edition. Boston: Blackwell Science, Inc. , 1996. 158~193
 34. 冯友贤,叶建荣. 血管外科学简史. 见:冯友贤. 血管外科学,第二版. 上海:上海科学技术出版社,1992.1~13

