

一种玉米球囊增强溶栓作用的体外实验研究

闫士举

(上海理工大学 医疗器械与食品学院, 上海 200093)

摘要: 通过动物血栓体外实验,对比玉米球囊及光面球囊的血栓助溶效果.取中国白兔全血标本60份制成血栓,并分为4个球囊助溶组和1个对照组.助溶组分别采用光面球囊和玉米球囊助溶.计算血栓碎块残留率并比较组间差异.结果表明:溶栓率,所有球囊助溶组均优于对照组($P < 0.05$);玉米球囊组优于光面球囊组($P < 0.05$).血栓裂解,球囊助溶组的血栓块直径 $\varphi \geq 3.7$ 血栓块残留率低于对照组($P < 0.05$);玉米球囊组的 $\varphi \geq 3.7$ 血栓块残留率低于光面球囊组($P < 0.05$),而 $\varphi < 3.7$ 血栓块残留率则均高于光面球囊组($P < 0.05$).由实验数据可得,球囊助溶可提高溶栓率;相同压力下玉米球囊助溶效果优于光面球囊;球囊扩张压力对溶栓率及血栓裂解程度的影响均较小.

关键词: 深静脉; 血栓; 导管溶栓; 球囊助溶; 体外实验

中图分类号: R 454.4

文献标志码: A

In Vitro Study on Corn-Shaped-Balloon Enhanced Thrombolysis

YAN Shiju

(School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China)

Abstract: The solubilizing effects of corn-shaped-balloon and glossy-balloon on sonothrombolysis in vitro were evaluated and compared by using animal blood clots. Sixty thrombi samples of whole blood from healthy Chinese rabbits were made and divided into 4 balloon solubilizing groups and 1 control group. The balloon solubilizing groups were respectively enhanced by glossy balloons and corn-shaped-balloons. The thrombolysis rates and residual rates of different granularities of clots were calculated and compared among all the groups. The results show that in terms of thrombolysis rates, the thrombolysis rates of all the balloon solubilizing groups are higher than that of the control group ($P < 0.05$); and the thrombolysis rates of the two groups using corn-shaped-balloons are higher than those of the two groups using glossy-balloons ($P < 0.05$). In terms of the clots residual rates of different granularities, the $\varphi \geq 3.7$ clots residual rates of all the balloon solubilizing groups are lower than that of the control group ($F = 215.136, P < 0.05$); the $\varphi \geq 3.7$ clots residual rates of the two corn-shaped-balloon solubilizing groups are lower than that of the two glossy-balloon solubilizing groups ($P < 0.05$), but the $\varphi < 3.7$ clots residual rates of the two corn-shaped-balloon solubilizing groups are higher than those of the two glossy-balloon solubilizing groups ($P < 0.05$). It is concluded that balloon solubilizing could be used to increase thrombolysis rates; under the same

收稿日期: 2014-09-13

第一作者: 闫士举(1977-),男,副教授.研究方向:微创医疗器械. E-mail: yanshijq@aliyun.com

pressure, the thrombolysis rates and the clots breaking extents of the corn-shaped-balloons are better than the glossy-balloons; and the balloon dilatation pressures influence thrombolysis rates or clots residual rates only to small extents.

Key words: *deep vein; thrombi; catheter-directed thrombolysis; balloon solubilization; in vitro study*

下肢深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 可致使患者下肢肿痛, 严重时血栓脱落导致肺栓塞 (pulmonary embolism, PE), 危及生命^[1-2]. 由于 DVT 发病率、致死率均高, 及早对其进行诊治具有重要的临床意义^[3-4]. DVT 的治疗方法主要包括药物抗凝、导管溶栓和机械取栓三大类. 传统的抗凝治疗不能溶解已形成的血栓. 急性 DVT 在原则上应采取机械取栓及导管溶栓等积极的治疗方式^[5]. 导管溶栓效果较好, 但对患者病程要求较高, 且用药量大、导管留置时间长. Fogarty 球囊导管取栓、超声消融碎栓、水力流变取栓等机械取栓方法则易对血管内壁及瓣膜造成损伤, 并导致溶血、失血、血栓再生等问题发生^[6-8].

相比之下, 球囊扩张联合导管溶栓似为一种更可行的治疗方法. Bagan 等认为采用球囊扩张联合导管溶栓可降低溶栓剂需求量并缩短导管体内留置时间^[9-10]. 彭小燕等认为采用球囊扩张联合导管溶栓具有出血少、对心肺干扰少、手术风险低等优点^[11]. 郝红军等认为球囊扩张开通闭塞的静脉, 有利于减少溶栓药物通过侧支静脉回流, 还可使血栓裂解, 增加其表面积, 有利于提高溶栓效果^[12]. 临床实验也证明导管溶栓与球囊扩张相结合确可显著增强溶栓效果^[13-18].

采用常规球囊, 由于其表面光滑, 扩张时血栓易退让, 影响血栓“捕获”及裂解效果. 本研究拟采用一种新型玉米球囊进行血栓助溶体外实验, 并比较该玉米球囊与常规光面球囊的助溶效果差异, 为新型机械取栓/导管溶栓一体化 DVT 治疗器械的研发提供参考.

1 材料与方法

1.1 实验装置

实验装置如图 1 所示. 其中, 血管部分采用一段内径为 10 mm、长约 130 mm 的硅胶管模拟. 模拟血管的近心端连接一个直角弯头, 用于防止由于球囊扩张排挤导致的液体外溢. 模拟血管的远心端连接一个 T 形 3 通的长臂接头. 该 3 通的短臂接头与直

角弯头突出端方向保持平行, 同样用于防止由于球囊扩张排挤导致的液体外溢. 该 3 通的另一个长臂接头处连接一段长约 20 mm 的相同管径短硅胶管, 该短硅胶管末端用一橡胶塞进行封堵. 该橡胶塞上设一小孔用于球囊导管通过, 并同时用于防止液体外漏. 模拟血管采用医用胶带固定于一开有狭槽的底座上, 并使直角弯头的突出端及 T 形 3 通的短臂接头保持竖直姿态.

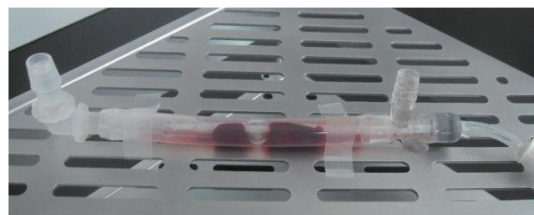


图 1 球囊助溶体外实验装置

Fig. 1 In vitro experimental device for balloon solubilization study

1.2 血栓制备

准备 60 段内径为 10 mm、长约 130 mm 的硅胶管模拟血管, 分别编号. 通过心脏采血方式取 4 只活体中国白兔血共 120 ml, 分成 60 份, 每份 2 ml. 将每份血液样本本置于一模拟血管内, 并以两个金属夹分别夹紧其两端防止漏血, 常温下使其保持竖直姿态 30 min, 血液自然凝固形成血栓. 之后, 将含血栓的模拟血管移至 4 °C 冰箱放置 2 d, 以获得稳定血栓^[19]. 实验前, 去除模拟血管两端的金属夹, 控除血清, 并用 0.9% 的氯化钠溶液将血栓轻柔冲洗 3 遍, 然后将血栓倒出并采用中性滤纸吸除表面水分. 之后, 将血栓连同滤纸一起采用电子称称质量 w_t , 将血栓重新置入对应模拟血管, 再称滤纸质量 w_f , 最后, 相减得血栓质量 $w_0 = w_t - w_f$.

1.3 助溶球囊

实验中采用两种自行制备的医用硅胶助溶球囊. 其中, 一种为常规光面球囊, 扩张后呈光滑卵状. 另一种称之为玉米球囊, 其为在常规光面球囊外表面黏附直径为 0.3 mm 左右的类锥形突起而成. 黏附材料为硅胶黏合剂, 固化后与硅胶球囊物理性能

类似,可随球囊的扩张和收缩同步变形.采用常规光面球囊,扩张时由于其表面光滑,血栓易有滑脱及退让情况发生(如图2所示),从而难以被有效“捕获”并裂解.采用玉米球囊,其表面的类锥形小突起可一定程度嵌入血栓表层,提高球囊与血栓之间的摩擦力,从而有助于捕获并破碎血栓.

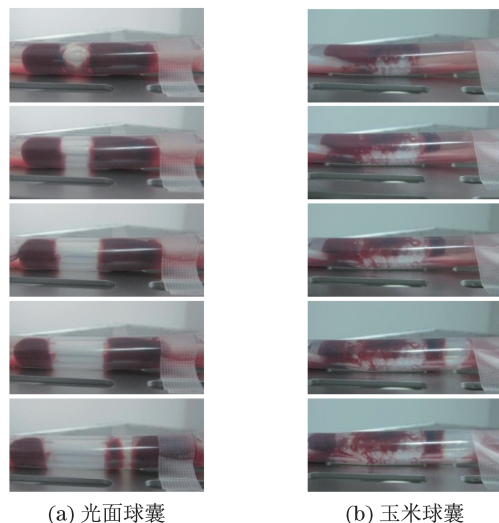


图2 两种球囊扩张助溶过程

Fig.2 Thrombolysis processes of two kinds of balloon solubilization

1.4 实验方法

实验分为5组.第1组为对照组,单纯依靠溶栓剂而不用球囊助溶,持续30 min;第2组采用与第1组等量的溶栓剂,同时采用光面球囊助溶,球囊扩张压力取1 atm (1 atm = 101 325 Pa);第3组采用与第2组等量的溶栓剂及相同的球囊,但扩张压力取2 atm;第4组采用与第1组等量的溶栓剂,同时采用玉米球囊助溶,球囊扩张压力取1 atm;第5组采用与第4组等量的溶栓剂及相同的球囊,但扩张压力取2 atm.1~2 atm扩张压力的选用参考了文献[9].除对照组外,所有实验组每个样本实验球囊均扩张3次,每次持续30 s,每相邻两次中间间隔15 s,之后静置28 min.溶栓剂采用浓度为5 000 U/ml的尿激酶溶液.所有实验均通过图1所示的实验装置进行.每个样本实验开始前首先将球囊导管接入实验装置.步骤为:在含血栓模拟血管近心端连接直角弯头;将球囊导管插入橡胶塞并把橡胶塞塞入硅胶短管的一端;将硅胶短管的另一端连接在T形3通的其中一个长臂接口上;将T形3通的另一个长臂接口插入模拟血管的远心端;采用医用胶带将连接完毕的模拟血管固定于底座上,并使

直角弯头突出端与T形3通短臂接头呈竖直姿态;调节球囊导管,使其上球囊位于血栓处.开始实验,采用注射器由远心端的T形3通短臂接头处缓慢注入溶栓剂,直至其充满模拟血管,并在直角弯头突出端与T形3通短臂接头处留有一定的溢流空间为止;按照预先设定的扩张压力、持续时间及扩张频率采用医用球囊扩张泵通过球囊导管远心端的接口向球囊充入空气.每个样本实验结束后,将血栓块与溶栓剂混合液轻轻倒出并滤过多级筛.筛网孔径从上到下依次为4.5,3.7,2.5,1.8,1.0 mm,100 μ m.滤过完毕后静置5 min使其自然控水.之后采用中性滤纸沾附各级筛面上滞留的血栓碎块,分别称重;使用镊子、棉签等工具将滤纸上的血栓碎块轻轻剔除干净,再称重;两次质量相减即得各不同粒度范围血栓碎块质量 w_k , $k=1,2,3,\dots,7$.溶栓率以 $((w_0 - \sum_{k=1}^7 w_k) / w_0) \times 100\%$ 计,各不同粒度范围血栓残留率以 $(w_k / \sum_{k=1}^7 w_k) \times 100\%$ 计.

1.5 统计学分析

本文中溶栓率、各粒度范围的血栓残留率均以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示.各球囊助溶组与对照组比较采用单因素方差分析(ANOVA);相同扩张压力不同球囊组间比较采用独立样本 t 检验;相同球囊不同扩张压力组间比较采用Pearson双变量相关性分析.检验均以 $P < 0.05$ 具有统计学意义.所有数据均采用SPSS 19.0统计软件进行分析.

2 实验结果

2.1 肉眼观察

加入溶栓剂前,所有实验组模拟血管内血栓均呈暗红色且表面光滑.加入溶栓剂后,第1实验组(对照组)模拟血管内试剂由澄明缓慢变为洗肉水色,且颜色随时间推移越来越深.溶栓过程结束后,将血栓取出,可见颜色较之溶栓前更为鲜红,血栓体积变小,表面变粗糙,但仍保持为一整块血栓,并未裂解.经多级筛滤过后,仅在第1级筛面上可见一整血栓,其余筛面上均无肉眼可见的血栓碎块.第2,3实验组,在第1次球囊扩张过程中可观察到模拟血管内试剂颜色变红,血栓有明显的滑脱退让,但仍可由一整块裂解为2~3小块.在第2,3次球囊扩张过程中,模拟血管内试剂颜色进一步变深,但血栓块并无明显的再裂解,仍有明显的滑脱与退让.在接下来

的静置过程中,随着时间推移模拟血管内试剂的颜色继续变深.溶栓过程结束后,将血栓碎块与试剂混合液经多级筛滤过,可见血栓碎块大多滞留在前 2 级大孔筛面上(部分样本组仅在其中 1 级筛面上有血栓块滞留),3~6 级小孔筛面上血栓碎块滞留很少.图 3(a)所示为第 2 实验组其中一样本溶栓后各级筛面血栓碎块滞留情况.第 4,5 实验组,在第 1 次球囊扩张过程中可观察到模拟血管内试剂颜色显著变化,血栓由一整块裂解为若干小块,与第 2,3 实验组相比,血栓滑脱与退让情况得到明显抑制.在第 2,3 次球囊扩张过程中,模拟血管内试剂颜色进一步变深,血栓块进一步裂解,但裂解程度不及第 1 次球囊扩张过程.在接下来的静置过程中,随着时间推移模拟血管内试剂的颜色继续变深.溶栓过程结束后,将血栓碎块与试剂混合液经多级筛滤过,各级筛面上均可见血栓碎块滞留.图 3(b)为第 4 实验组其中一样本溶栓后各级筛面血栓碎块滞留情况.

2.2 数据测量

2.2.1 溶栓率

各实验组溶栓实验完成后,对应溶栓率数据如表 1 所示.单因素方差分析(ANOVA)结果显示,第 2,3,4,5 实验组溶栓率均显著优于第 1 对照组(P 值均为 0.000),差异具有统计学意义.表明采用球囊助溶,其溶栓效果明显优于单纯采用溶栓剂.

独立样本 t 检验分析结果显示,第 4 实验组溶栓率明显优于第 2 实验组($P = 0.003 < 0.05$);第 5 实验组溶栓率也明显优于第 3 实验组($P = 0.002 < 0.05$);其差异均存在显著的统计学意义.表明在扩

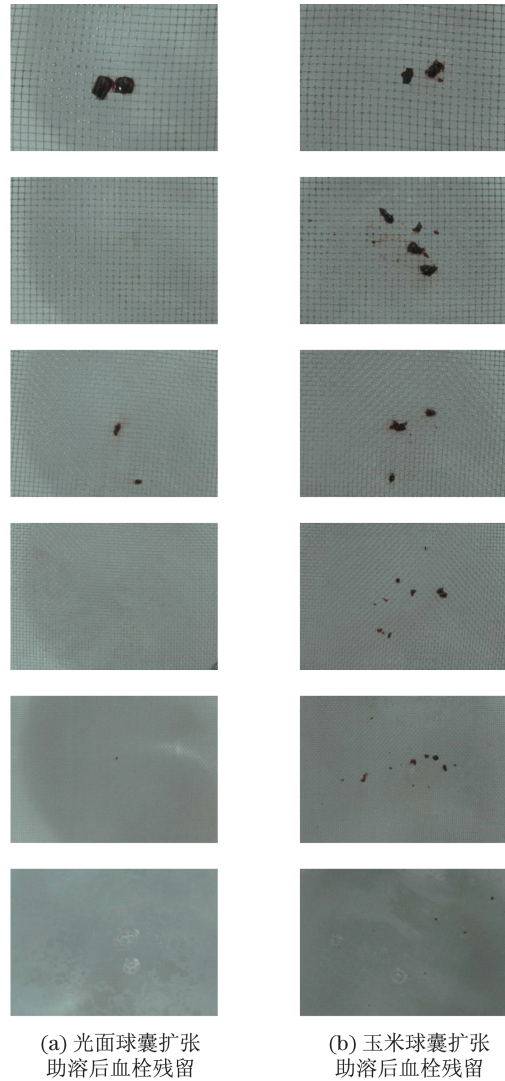


图 3 血栓裂解情况
Fig.3 Thrombolysis conditions

表 1 各实验组溶栓率及血栓块残留率

Tab.1 Thrombolysis rates and clots residual rates for all the five experimental groups

组 别	溶栓率/%	$\varphi \geq 3.7$ 血栓块残留率/%	$\varphi < 3.7$ 血栓块残留率/%	样本数
对照组(组 1)	20.87 ± 6.26	100 ± 0.00	0 ± 0.00	12
低压光面球囊组(组 2)	28.60 ± 6.00	90.60 ± 4.36	9.40 ± 4.36	12
高压光面球囊组(组 3)	31.39 ± 3.76	87.87 ± 8.45	12.13 ± 8.45	12
低压玉米球囊组(组 4)	35.91 ± 4.33	51.58 ± 5.46	48.42 ± 5.46	12
高压玉米球囊组(组 5)	38.12 ± 4.90	50.65 ± 4.28	49.35 ± 4.28	12

张压力相同的情况下,玉米球囊助溶效果明显优于光面球囊.

第 2,3 实验组 Pearson 双变量相关性分析结果显示,溶栓率与球囊扩张压力之间相关性较弱且无统计学差异(相关系数为 0.269, $P = 0.204 > 0.05$);第 4,5 实验组 Pearson 双变量相关性分析结果同样显示,溶栓率与球囊扩张压力之间相关性较弱且无统计学差异(相关系数为 0.233, $P = 0.273 > 0.05$).

表明无论采用哪种球囊助溶,扩张压力对溶栓率影响均较小.各实验组溶栓率如图 4 所示.

2.2.2 血栓块残留率

根据各实验组血栓碎块残留分布情况,本研究将所有实验组样本残留血栓块划分为血栓块直径 $\varphi \geq 3.7$ 和 $\varphi < 3.7$ 两级粒度.各实验组两级粒度血栓碎块残留率数据如表 1 所示.单因素方差分析(ANOVA)结果显示,第 2,3,4,5 实验组的 $\varphi \geq 3.7$

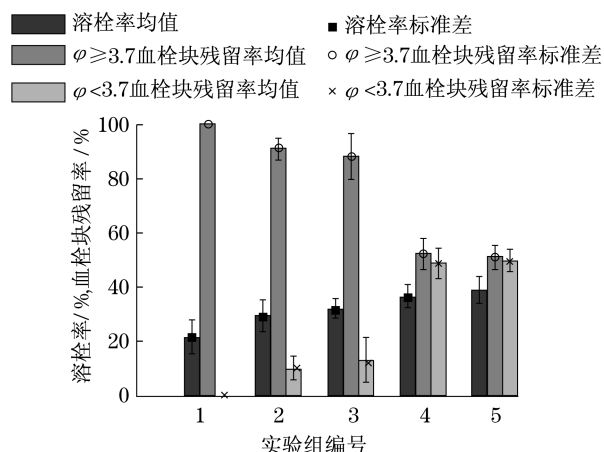


图4 各实验组溶栓率及血栓块残留率

Fig.4 Thrombolysis rates and clots residual rates for all the five experimental groups

血栓块残留率均低于第1对照组(P 值均为0.000),差异具有统计学意义.表明采用球囊助溶,其血栓裂解效果(细碎程度)优于单纯采用溶栓剂.

独立样本 t 检验分析结果显示,第4,5实验组的 $\varphi \geq 3.7$ 血栓块残留率分别明显低于第2,3实验组($P = 0.000 < 0.05, P = 0.000 < 0.05$),而第4,5实验组的 $\varphi < 3.7$ 血栓块残留率则分别明显高于第2,3实验组($P = 0.000 < 0.05, P = 0.000 < 0.05$),其差异均存在显著的统计学意义.表明在扩张压力相同的情况下,玉米球囊的血栓裂解效果(细碎程度)明显优于光面球囊.

第2,3实验组 Pearson 双变量相关性分析结果显示, $\varphi \geq 3.7$ 血栓块残留率与球囊扩张压力之间相关性较弱且无统计学差异(相关系数为 $-0.199, P = 0.351 > 0.05$); $\varphi < 3.7$ 血栓块残留率与球囊扩张压力之间相关性也同样较弱且无统计学差异(相关系数为 $0.199, P = 0.351 > 0.05$);第4,5实验组 Pearson 双变量相关性分析结果显示, $\varphi \geq 3.7$ 血栓块残留率与球囊扩张压力之间相关性较弱且无统计学差异(相关系数为 $-0.094, P = 0.661 > 0.05$); $\varphi < 3.7$ 血栓块残留率与球囊扩张压力之间相关性也同样较弱且无统计学差异(相关系数为 $0.094, P = 0.663 > 0.05$).表明无论采用哪种球囊助溶,扩张压力对血栓裂解程度影响均较小.各实验组两种粒度范围的血栓块残留率如图4所示.

3 讨论

导管溶栓采用球囊扩张助溶的主要优势有:a.球囊挤压使血栓裂解,有利于提高溶栓效果;b.球囊

扩张开通闭塞静脉,有利于溶栓药局部弥散,降低出血症发生率.采用常规光面球囊,在其扩张过程中易出现血栓滑脱退让现象,影响血栓裂解效果,从而使其整体助溶效果受到一定的限制.本研究采用的玉米球囊,其表面上黏附有类锥形突起,可部分地嵌入血栓表面,更易于血栓的捕获;扩张过程中球囊的表面积会逐渐增大,这些类锥形突起之间的间距也会随之拉大,从而更易于血栓的撕裂.采用玉米球囊代替光面球囊,除保留了光面球囊的优势外,可在一定程度上抑制血栓的滑脱与退让,提高其裂解的细碎程度,从而进一步增强血栓的助溶效果.

4 结论

本文对玉米球囊及常规光面球囊的血栓助溶效果进行对比研究,动物血栓体外实验表明:

- 采用球囊扩张助溶有利于增强溶栓效果;
- 在相同扩张压力下,玉米球囊助溶的溶栓率优于常规光面球囊助溶,其差异具有统计学意义;
- 在相同扩张压力下,玉米球囊助溶的残留血栓块细碎程度优于常规光面球囊,其差异具有统计学意义;
- 无论采用哪种球囊,球囊扩张压力对溶栓率及血栓裂解程度的影响均较小.由于玉米球囊可使血栓裂解更为细碎,血栓碎块表面积更大,从远期助溶角度来看,其效果也应优于光面球囊.并发症方面,采用玉米球囊助溶也存在触发肺栓塞的可能,因此,若用于临床也应常规放置下腔静脉滤器.所有数据均来自动物血栓体外实验,所得结论仅供参考,今后还需通过人体血栓体外模型或动物活体模型进行深入研究.

参考文献:

- [1] 刘羽涵.彩色多普勒超声诊断腹部手术后下肢浅静脉栓塞致肺栓塞的价值研究[J].中国基层医药,2012,19(14):2169-2170.
- [2] Baglin T. What happens after venous thromboembolism? [J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2009, 7 (S1):287-290.
- [3] East A T, Wakefield T W. What is the optimal duration of treatment for DVT? An update on evidence-based medicine of treatment for DVT [J]. Seminars in Vascular Surgery, 2010, 23(3):182-191.
- [4] 吴秋旺,谢鹏,王喜全,等.预防腹部手术后下肢深静脉血栓形成的临床研究[J].中国药物与临床,2010,

- 10(8):925-926.
- [5] Morozumi T, Sharma A, De Nardin E. The functional effects of the -455G/A polymorphism on the IL-6-induced expression of the β -fibrinogen gene may be due to linkage disequilibrium with other functional polymorphisms [J]. *Immunological Investigations; A Journal of Molecular and Cellular Immunology*, 2009, 38(3/4):311-323.
- [6] 谢树民, 刘蓓. 下肢深静脉血栓形成的微创介入治疗 [J]. *现代实用医学*, 2007, 19(12):996-998.
- [7] Müixer-Hülsbeck S, Kalinowski M, Heller M, et al. Rheolytic hydrodynamic thrombectomy for percutaneous treatment of acutely occluded infra-aortic native arteries and bypass grafts: midterm follow-up results [J]. *Invest Radiol*, 2000, 35(2):131-140.
- [8] 王晓白, 张艳, 乔宏宇, 等. 流变血栓清除术治疗下肢深静脉血栓形成 [J]. *暨南大学学报*, 2003, 24(2):79-83.
- [9] Bagan P, Dakhil B, Lacal P, et al. Acute peripheral arterial occlusion: prospective study evaluating intra-arterial thrombolysis with a micro-porous balloon catheter [J]. *Journal of Endovascular Therapy*, 2013, 20(3):422-426.
- [10] Rathi S, Latif F, Exaire J E, et al. Use of simultaneous angioplasty and in situ thrombolysis with a specialized balloon catheter for peripheral interventions [J]. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2009, 28(1):77-82.
- [11] 彭小燕, 吴妙莉, 古金燕. 球囊扩张术联合溶栓治疗下肢动脉硬化闭塞症并发症的观察及护理 [J]. *现代临床护理*, 2012, 11(4):21-23.
- [12] 郝红军, 李智, 金泳海, 等. 球囊扩张辅助经导管直接溶栓导致下腔静脉滤器堵塞及其处理 [J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21(6):461-464.
- [13] Dakhil B, Lacal P, Abdesselam A B, et al. Evaluation of balloon catheter-guided intra-arterial thrombolysis for acute peripheral arterial occlusion [J]. *Annals of Vascular Surgery*, 2013, 27(6):781-784.
- [14] Ni C, Li Z, Jin Y, et al. Balloon-assisted catheter-directed thrombolysis for acute lower extremity deep vein thrombosis [J]. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2013, 24(4):S79-S80.
- [15] Shammas N W, Weissman N J, Coiner D, et al. Dethrombosis of lower extremity thrombus by local delivery of thrombolysis using ClearWay transcatheter balloon irrigation: a feasibility study [J]. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 2011, 12(6):350-354.
- [16] 印建国, 刘晓红, 王志宏, 等. 腘静脉穿刺治疗下肢静脉血栓 [J]. *中华临床医师杂志*, 2012, 6(13):3789-3790.
- [17] 郝红军, 李智, 金泳海, 等. 急性下肢深静脉血栓形成治疗后血栓后综合征发生率的临床研究 [J]. *中国血液流变学杂志*, 2012, 22(2):267-269.
- [18] 甘万崇, 胡红耀, 杨新红, 等. 球囊扩张术后局部溶栓治疗下肢深静脉血栓 [J]. *中国医学影像技术*, 2001, 17(6):575-577.
- [19] 王波, 周正, 徐梦洁, 等. 搁板温度对人血小板冻干保存的影响 [J]. *上海理工大学学报*, 2013, 35(2):187-192.

(编辑:石 瑛)