

# Aegisy 型可回收性下腔静脉滤器的动物实验研究

刘新奇 闫 盛 胡 杰 张 超 辛振磊 董红霖\*

(山西医科大学第二临床医学院血管外科, 太原 030001)

**【摘要】 目的** 探讨 Aegisy 型下腔静脉滤器(inferior vena cava filters, IVCF)放置于成年羊的下腔静脉后不同时点内滤器附着处静脉内膜增生情况, 评估其临床应用的安全性及可回收时间。 **方法** 18 只成年羊(体重 23 ~ 51 kg, 平均 39.6 kg)随机分为 A、B 组, 每组 9 只羊, 每只羊置入 1 枚 IVCF, 按滤器留置时间分为 2、3、4 周组, 每组 3 只。观察期满后造影观察滤器有无移位及血栓形成, A 组滤器回收, B 组为观察滤器附着处静脉内膜的增生情况而不回收滤器。所有羊无痛处死, 取出置入滤器处下腔静脉段, 行病理检查, 评估滤器置入处下腔静脉内膜增生和损伤情况。 **结果** 18 只羊成功置入滤器, 滤器无移位及血栓形成。A 组中 2 周组滤器均成功回收, 3 周组 1 只滤器回收成功, 2 只滤器未能回收, 4 周组滤器均未能回收。2 组滤器未能成功回收的病理结果显示: 2 周组新生内膜开始轻度增生, 3 周组新生内膜中度增生, 4 周组滤器周围有袖套样新生内膜显著增生。 **结论** Aegisy 滤器在置入羊体内后 2 周时滤器支撑丝和倒刺部位轻度内膜增生, 可安全回收, 对于 Aegisy 滤器在延长回收时间窗后能否安全的回收仍需要进行大量研究并准确评估。

**【关键词】** 深静脉血栓形成; Aegisy 滤器; 可回收时间窗; 内膜增生

中图分类号: R-332

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2014)06-0555-05

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2014.06.024

**An Experimental Study of Aegisy Retrievable Inferior Vena Cava Filter in Animal Models** Liu Xinqi, Yan Sheng, Hu Jie, et al. Department of Vascular Surgery, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Dong Honglin, E-mail: honglindong712@gmail.com

**【Abstract】 Objective** To detect the intimal hyperplasia conditions at the implantation sites of Aegisy inferior vena cava filters (IVCF) and evaluate the safety of the filter's clinical application and the retrieval time points from the inferior vena cava (IVC) in animals. **Methods** A total of 18 adult sheep with an average weight of 39.6 kg (range, 23-51 kg) were selected. All the sheep were divided into Group A and Group B at random with 9 sheep for each group. Each sheep was implanted with one IVCF. According to the implantation time of the filter, every group was divided into 2-week, 3-week, and 4-week subgroups, respectively, with 3 sheep in each subgroup. After the observation, an IVC venography was performed to observe the displacement and thrombosis of filters. Filters of Group A were retrieved and those of Group B were not retrieved. All sheep were killed to pick up the filters. Pathological examinations were conducted. And the intimal hyperplasia and damage conditions of IVC at the part of implantation were evaluated. **Results** All the 18 sheep were implanted with filters successfully. No displacement of filter or thrombosis were detected. In Group A, filters for 2-week were retrieved successfully. Among filters for 3-week, 1 filter was successfully retrieved and 2 failed to be retrieved. Among filters for 4-week, all filters failed to be retrieved. Pathological results of specimens of the filters which were not successfully retrieved showed slight hyperplasia of neointima at 2-week, moderate hyperplasia of neointima at 3-week, and remarkable hyperplasia like oversleeve around filters at 4-week, respectively. **Conclusions** After Aegisy filter has been implanted into sheep for 2 weeks, slight hyperplasia of neointima will be found at the filter support wire and agnail part, but the filter can be retrieved safely. After this retrieved window, the safety of retrieval needs further investigation based on a large number of cases.

**【Key Words】** Venous thrombosis; Aegisy filters; Retrieval period window; Intimal hyperplasia

目前, 下腔静脉滤器(inferior vena cava filters, IVCF)置入术被认为是一种有效且安全的预防致死

性肺栓塞(pulmonary embolism, PE)的方法, 特别是患有深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)的

\* 通讯作者, E-mail: honglindong712@gmail.com

患者<sup>[1]</sup>。对于大多数静脉血栓疾病(venous thromboembolism, VTE)的患者,首选治疗为抗凝治疗,但是仍有一部分患者存在抗凝禁忌或抗凝治疗无效<sup>[2]</sup>,这些患者就需要行 IVCF 置入术。永久型滤器因长期留置体内容易引起下腔静脉(inferior vena cava, IVC)闭塞、DVT 复发、IVC 穿孔、滤器转位及移位、滤器组件断裂等并发症逐渐被可回收型滤器所取代,在避免永久型滤器所引起并发症的同时仍能起到短期内预防肺栓塞的作用<sup>[3]</sup>。因此,对于预期寿命比较长的年轻患者或患者存在抗凝禁忌的时间较短时推荐使用可回收型滤器<sup>[4]</sup>。由于滤器在置入体内后支撑丝与 IVC 内膜接触处会发生新生内膜的迁移和包裹,限制了滤器在体内的留置期限<sup>[5]</sup>。临床许多合并多系统复合外伤的患者因病情需要滤器在体内留置的时间往往超过 2 周,而 Aegisy 滤器目前还没有明确的实验数据支持延长回收期限后回收时的安全性及可行性。本实验旨在证明 Aegisy 滤器在不同时间段回收时的安全性及可行性。

## 1 材料与方法

### 1.1 IVCF

滤器为新型国产 Aegisy 腔静脉滤器[先健科技(深圳)有限公司],镍钛记忆合金管经激光雕刻加工而成,采用非对称的灯笼结构,近端为单篮筐、远端为“Y”形,六梁设计,近端篮筐由 6 个菱形结构组成,近端和远端由 6 根垂直支柱相连,并在远端有固定锚,远端延生部有回收钩,可用抓捕器抓套此钩将滤器回收。本滤器采用 6F 输送系统,可经双侧股静脉或颈静脉置入,使用 10F 回收鞘配合抓捕器经股静脉将滤器回收。Aegisy 腔静脉滤器是 OptEase 滤器(Cordis, Warren, NJ)的国产型号,推荐的回收时间窗为 2 周。

### 1.2 动物分组及实验设计

18 只成年实验用羊均为雄性,体重 23 ~ 51 kg,平均 39.6 kg。随机分为 A、B 组,每组 9 只羊,每只羊均置入 1 枚滤器,按滤器置入观察的不同时间段再分为 2、3、4 周组(每组 3 只)。每只羊均在 DSA 引导下经右股静脉置入 IVCF,记录下腔静脉的直径。所有羊在观察期内每天给予口服抗凝药物华法林片 2.5 mg,严密观察羊有无出血情况。观察期满后 A 组在 DSA 下经右股静脉用抓捕器将滤器回收,观察滤器内有无血栓及滤器倒刺处内膜组织;B 组经 IVC 造影观察滤器位置、形态。然后 18 只羊经过

量麻醉剂(戊巴比妥钠)无痛处死,腹部正中切口取出置入滤器处的下腔静脉段。肉眼观察和病理检查滤器置入处的 IVC 内膜增生情况。

### 1.3 实验方法

1.3.1 滤器置入 将羊仰卧固定于自制操作台,选右股静脉为穿刺点,右股静脉区备皮、消毒,利多卡因注射液局部浸润麻醉。穿刺右股静脉,置入 6F 导管鞘。经导管鞘推注肝素 100 U/kg。经 6F 导管鞘送入 6F 输送系统,DSA 引导下,将带有鞘芯的输送鞘沿导丝向 IVC 输送,置于右肾静脉开口下方 1 ~ 2 cm,撤出鞘芯及导丝,将滤器连接释放系统,将导引鞘插入输送鞘管,推动输送钢缆将滤器推入输送鞘管中到达外鞘头端,确认位置后,撤输送鞘,滤器展开,逆时针旋转输送钢缆释放滤器,造影再次确认滤器是否膨胀完全并固定于腔静脉壁上,滤器有无倾斜,位置是否恰当,同时记录每只羊的腔静脉直径。最后抽出输送鞘及输送钢缆,穿刺点局部压迫止血并包扎,分别喂养至 2、3、4 周。在观察期内每只羊每天口服华法林片 2.5 mg,预防滤器处血栓形成。

1.3.2 滤器回收 每组羊观察期满后,均在 DSA 下观察 IVC 血流通畅情况,滤器内有无充盈缺损,滤器有无倾斜、移位以及造影剂有无外渗。A 组羊经右股静脉途径穿刺,置入 10F 回收鞘及抓捕器钩住滤器尾端的回收钩,固定抓捕器,上推鞘管,回收滤器。B 组羊滤器不回收。

1.3.3 取标本 采用过量麻醉剂处死,处死前均要全身肝素化,100 U/kg。取腹部纵行切口切开腹壁,游离 IVC,结扎滤器两端下腔静脉段。游离并暴露 IVC 段后,观察放置滤器处 IVC 腔外有无粘连、血肿,外膜有无淤血,倒刺有无外露,腔外有无纤维组织生成,毗邻的器官及组织有无损伤。纵行切开滤器处 IVC 标本,肝素盐水冲洗干净,观察滤器回收后 IVC 内膜损伤情况或滤器表面内膜增生情况,B 组观察滤器内有无血栓形成。标本用 10% 甲醛溶液固定,石蜡包埋、切片(切片时取滤器支柱与血管壁接触部位进行横切),HE、Masson 染色后显微镜下观察新生内膜增生情况,根据新生内膜增生厚度的程度分为:无变化、轻度(内膜增厚为正常 2 ~ 5 倍)、中度(内膜增厚为正常 5 ~ 10 倍)、重度(内膜增厚 > 正常 10 倍)。

## 2 结果

### 2.1 滤器置入及回收的成功率

18 只羊均在 DSA 引导下经右股静脉成功置入

Aegisy 滤器,成功率 100%,下腔静脉通畅,滤器无倾斜、移位,IVC 直径为 $(15.2 \pm 1.1)$  mm $(13.9 \sim 17.2$  mm)。在观察期内,所有羊均保持健康,未见出血及与滤器置入相关并发症。观察期满后经 DSA 造影,未见 IVC 损伤、狭窄、滤器移位及滤器断裂,IVC 内血流通畅,未见血栓形成。A 组 2 周组 3 只羊滤器成功回收,回收时稍有阻力,滤器上未见血栓形成及血管内膜组织,回收后再次造影未见造影剂外渗;3 周组 1 只羊滤器成功回收,但回收阻力较 2 周组大,2 只羊滤器阻力较大滤器未能成功回收;4 周组 1 只羊滤器纵行支撑丝位于造影剂轮廓之外,3 只羊回收滤器时阻力大,均未能成功回收。B 组羊 2、3、4 周组中只行造影检查,造影所见同 A 组,不行滤器回收。

表 1 A 组羊 Aegisy 滤器回收结果

组别	成功	失败
2 周组 ( $n = 3$ )	3	0
3 周组 ( $n = 3$ )	1	2
4 周组 ( $n = 3$ )	0	3

2.2 肉眼观察 IVCF 处大体结果

解剖出放置滤器处 IVC 段,所有羊 IVC 周围未见腹膜后出血、管壁破裂,无组织粘连。2 周组:B 组解剖出 IVC 段后滤器在管壁内轻拉可活动,纵行剖开 IVC 段,见滤器与血管壁接触点有薄层血管内膜增生,并将滤器支撑丝及倒刺轻度包裹,从 IVC 壁上取下滤器未遇阻力(图 1A);A 组滤器成功回收,纵行剖开血管,见滤器支撑丝和倒刺与管壁附着处局部新生内膜轻度增生(图 2A)。3 周组:B 组羊经解剖出放置滤器处 IVC 段后,纵行剖开血管壁,见新生内膜组织将滤器支撑丝完全包裹,增生较厚,剪断滤器并取出时有阻力(图 1B),滤器取出后见附着处静脉内膜条索样增厚且有出血(图 2B)。4 周组:A、B 组 6 只羊解剖出滤器处 IVC 段,其中 A 组 1 只羊有滤器倒刺露于血管外,周围可见结节样增生粘连及纤维小结形成,滤器取出时由于阻力较大致管壁完全撕裂;剩余 5 只羊 IVC 段未见倒刺露出,纵行切开静脉管壁,见滤器支撑丝和倒刺处被新生内膜完全包裹,增生明显较厚且光滑,结合较紧密,滤器取出阻力较大(图 1C),将滤器连接处剪断后将纵行支撑丝抽出,支撑丝和倒刺附着处见质硬的袖套样纤维环(图 2C)。

2.3 病理检查

所有标本均行 HE 染色及 Masson 染色。2 周组

中 B 组标本 HE 染色光镜下可见轻度新生内膜形成及少量炎性细胞迁移(图 3A),Masson 染色可见胶原蛋白纤维(图 3B)。3 周组中 B 组标本 HE 染色可见新生内膜中度增厚,并将滤器支撑丝完全包裹(图 4A),Masson 染色可见多量胶原纤维组织(图 4B)。4 周组中 B 组标本 HE 染色可见明显炎症反应,新生内膜重度增生且明显增厚,可见残留的支撑丝与周围新生内膜融合后的通道(图 5A),Masson 染色可见大量胶原纤维形成的胶原带(图 5B)。

3 讨论

目前,IVCF 包括永久型滤器、临时型滤器及可回收性滤器。永久型滤器由于长期留置体内容易引起一些远期的并发症,其中最主要的并发症是 IVC 闭塞,发生率为 6% ~ 30%<sup>[6]</sup>,其他一些并发症包括 DVT 复发、IVC 穿孔、滤器转位及移位、滤器组件断裂等<sup>[3]</sup>。张青云<sup>[7]</sup>报道 1 例滤器向远端移位到达左髂内静脉后穿破左髂内静脉导致出血。临时滤器由于需要导丝或者导管固定于体外皮肤,由于难以管理经常会出现一些并发症,如血栓形成、感染、移位等,所以临时滤器在置入体内几天后就需要取出,并不能很好的起到预防 PE 的作用<sup>[8]</sup>。可回收型滤器最常见的有 3 种类型,分别为 Günther-Tulip 滤器、OptEase 滤器和 Recovery 滤器。由于可回收型滤器既不需要永久留置体内而且在经过一段时间治疗后可以安全回收,对于预期寿命较长的年轻患者或患者存在抗凝禁忌的时间比较短时推荐使用可回收型滤器<sup>[4]</sup>。

Aegisy 滤器其推荐的回收时间窗为 2 周。在理想的情况下,患者在行外科手术后可以安全地进行抗凝治疗,然而临床许多患者由于病情复杂,多伴有多系统复合伤,在能够进行不间断的抗凝治疗之前所需的时间比较长,还有行人工关节置换术的患者在术后 90 d 时不能完全活动,仍需要制动,增加了 DVT 及 PE 复发的风险<sup>[9]</sup>,所以这部分患者 IVCF 在体内留置的时间往往都超过了 2 周。本实验就是以 2 周作为研究的第一时间段,来评估 Aegisy 滤器的最佳回收时间是否可以延长。在观察期满后,所有 A 组羊的滤器回收,2 周组中我们成功且安全地回收了 3 只羊的 Aegisy 滤器,3 周组中仅有 1 只羊的滤器成功回收,4 周组中 3 只羊滤器均未成功回收。此实验中我们可以看出,Aegisy 滤器在羊体内置入后 2 周时可以安全回收,延长回收期限后滤器回收率降低或回收失败。OptEase 滤器在基于动物模型

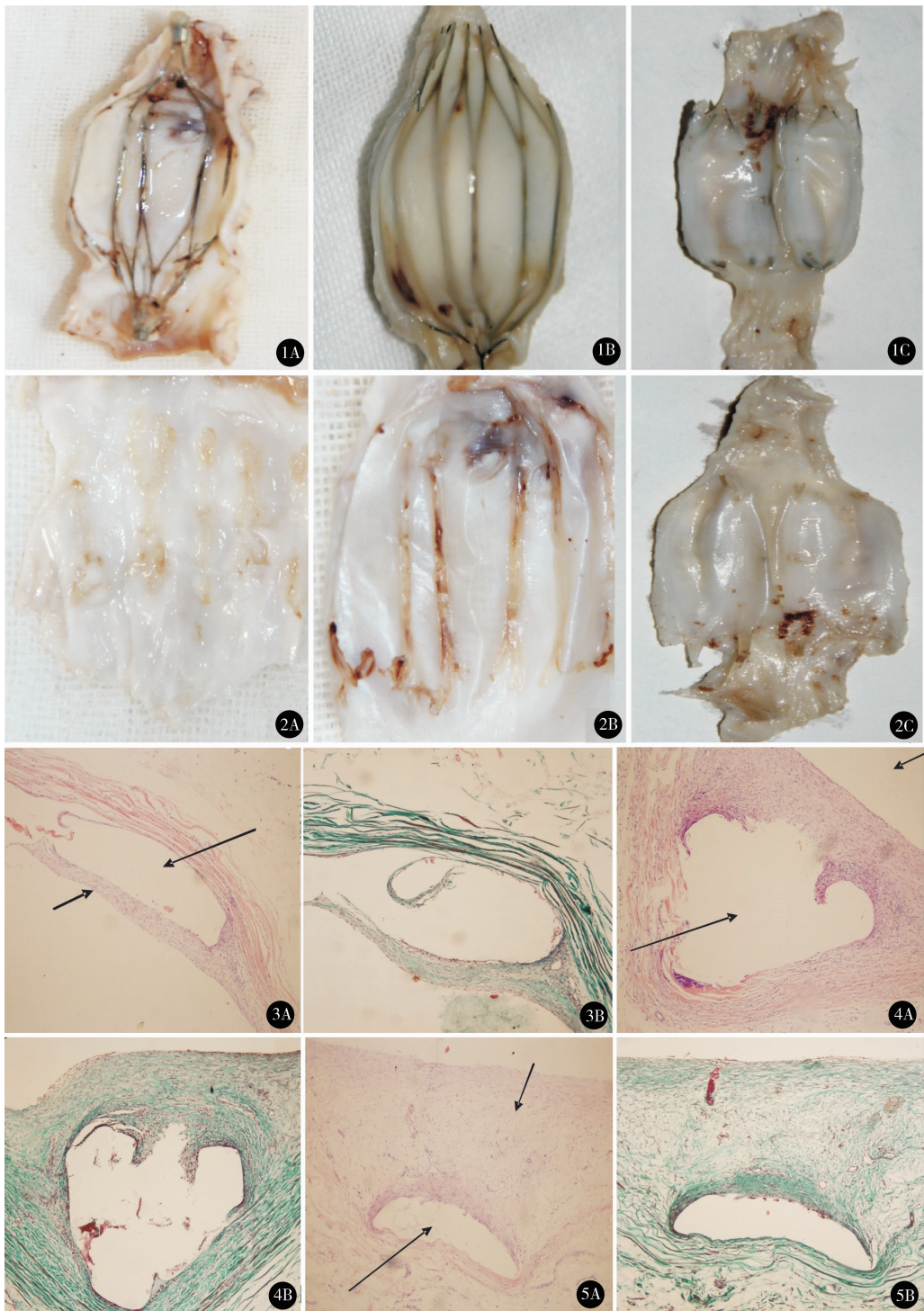


图1 A. B组滤器置入2周,管壁切开后见与IVC内膜附着处轻度内膜增生;B. B组滤器置入3周,管壁切开后见新生内膜将滤器支撑丝中度包裹;C. B组滤器置入4周,管壁切开见新生内膜已将滤器支撑丝完全包裹,呈条索状 图2 A. A组滤器置入2周,滤器附着处IVC内膜局部增厚;B. B组滤器置入3周,去除滤器后在滤器附着处有内膜条索样增厚且有出血;C. B组滤器置入4周,去除滤器后在滤器附着处新生内膜明显增厚,支撑丝处可触及质硬袖套样纤维环 图3 A. B组滤器置入2周,支撑丝周围可见轻度新生内膜增生(短箭头)及炎症细胞,取出滤器后有残留空腔(长箭头) HE染色  $\times 10$ ; B. B组滤器置入2周,支撑丝周围新生内膜内可见胶原蛋白纤维 Masson染色  $\times 10$  图4 A. B组滤器置入3周,支撑丝周围内膜中度增厚(短箭头),并将滤器支撑丝完全包裹,取出滤器后剩余残余空腔(长箭头) HE染色  $\times 10$ ; B. B组滤器置入3周,支撑丝周围新生内膜内可见多量胶原纤维组织 Masson染色  $\times 10$  图5 A. B组滤器置入4周,支撑丝周围内膜重度增厚(短箭头),取出支撑丝后可见残留的融合通道(长箭头) HE染色  $\times 10$ ; B. B组滤器置入4周,支撑丝周围新生内膜内可见大量胶原纤维形成的胶原带 Masson染色  $\times 10$

的研究结果,回收时间窗推荐为 12 d<sup>[10]</sup>。Rimon 等<sup>[11]</sup>报道 128 例置入 OptEase 滤器且成功回收的患者平均回收时间为 25 d。其他一些临床研究<sup>[5,12]</sup>结果表明,对于一些预期生命很长的年轻患者,OptEase 滤器在体内留置的时间可以适当延长。由此我们可以推断,Aegisy 滤器在临床患者中留置的时间可以适当延长,前提是仍然需要进行大量的临床研究。

此次实验 A 组羊中 Aegisy 滤器回收失败的原因可能与抓捕器未能抓捕回收钩、支撑丝与 IVC 接触部位内膜过度增生等有关。2 组羊中未能回收滤器的病理检查结果显示,在滤器置入体内 2 周时支撑丝和倒刺处 IVC 接触处已经出现轻度新生内膜增生及炎性细胞迁移,新生内膜多为胶原蛋白纤维;3 周时新生内膜中度增厚;4 周时新生内膜增生重度增厚,且将支撑丝完全包裹,周围形成质硬的袖套样的胶原蛋白纤维环。因此,Aegisy 滤器在置入羊体内 2 周时可以安全回收,而在超过 2 周时滤器回收失败。Ashley 等<sup>[13]</sup>在一项猪模型的实验中,OptEase 滤器置入猪体内 14 d 时能够安全回收,在延长回收期限后由于滤器支撑丝和倒刺在 IVC 接触处被新生内膜包裹严重而使滤器回收失败。由此可看出,影响滤器回收最主要的原因就在于回收滤器的时间窗延长后,滤器与 IVC 壁发生不同程度的生物学改变,如果强行回收容易引起 IVC 内膜撕裂而造成损伤。

本研究中羊模型的 IVC 直径为  $(15.2 \pm 1.1)$  mm,用于临床患者的 Aegisy 滤器适宜的 IVC 直径可达 30 mm,人的 IVC 肾下段直径为 21 ~ 22 mm<sup>[14]</sup>,可见,羊的 IVC 直径与滤器释放展开后的直径不相协调,由此可以考虑 Aegisy 滤器置入羊下腔静脉后,由于羊 IVC 直径较小导致其扩张程度高,滤器支撑丝对 IVC 壁的径向力就高,与静脉壁接触较紧密,新生内膜增生速度及程度相对要高于置入人体后,可以安全回收的时间缩短,这也是 Aegisy 滤器在羊体内的回收时间限制在 2 周的原因。

尽管本研究在实验动物的数量上,以及观察的时间点上存在不足,从我们的实验中仍可以看出 Aegisy 型滤器在置入羊体内 2 周时,其支撑丝和倒刺周围开始有血管内膜增生,此时尚可回收,但在 3、4 周时,内膜增生明显,包裹严重,回收困难。对

于目前 Aegisy 滤器在延长回收时间窗后能否安全的回收仍需要进行大量研究并给予准确评估。

## 参考文献

- 1 Spencer FA, Bates SM, Goldberg RJ, et al. A population based study of inferior vena cava filters in patients with acute venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, 2010, 170(16): 1456 – 1462.
- 2 Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e419S – e494S.
- 3 Hajduk B, Tomkowski WZ, Malek G, et al. Vena cava filter occlusion and venous thromboembolism risk in persistently anticoagulated patients: a prospective, observational cohort study. *Chest*, 2010, 137(4): 877 – 882.
- 4 Imberti D, Ageno W, Manfredini R, et al. Interventional treatment of venous thromboembolism: a review. *Thromb Res*, 2012, 129(4): 418 – 425.
- 5 Rimon U, Volkov A, Garniek A, et al. Histology of tissue adherent to OptEase inferior vena cava filters regarding indwelling time. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2009, 32(1): 93 – 96.
- 6 Dentali F, Ageno W, Imberti D. Retrievable vena cava filters: clinical experience. *Curr Opin Pulm Med*, 2006, 12(5): 304 – 309.
- 7 张青云. 下腔静脉滤器移位穿破髂静脉致出血 1 例. *中国微创外科杂志*, 2009, 9(9): 860 – 861.
- 8 Imberti D, Ageno W, Dentali F. Retrievable vena cava filters: a clinical review. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 33(3): 258 – 266.
- 9 Asch MR. Initial experience in humans with a new retrievable inferior vena cava filter. *Radiology*, 2002, 225(3): 835 – 844.
- 10 Reekers JA, Hoogveen YL, Wijnands M, et al. Evaluation of the retrievability of the OptEase IVC filter in an animal model. *J Vasc Interv Radiol*, 2004, 15(3): 261 – 267.
- 11 Rimon U, Bensaid P, Golan G, et al. OptEase vena cava filter optimal indwelling time and retrievability. *Cardiovasc Interv Radiol*, 2011, 34(3): 532 – 535.
- 12 Meier C, Keller IS, Pfiffner R, et al. Early experience with the retrievable OptEase vena cava filter in high-risk trauma patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006, 32(5): 589 – 595.
- 13 Ashley DW, Mix JW, Christie B, et al. Removal of the OptEase retrievable vena cava filter is not feasible after extended time periods because of filter protrusion through the vena cava. *J Trauma*, 2005, 59(4): 847 – 852.
- 14 Brountzos EN, Kaufmann JA, Venbrux AC, et al. A new optional vena cava filter: retrieval at 12 weeks in an animal model. *J Vasc Interv Radiol*, 2003, 14(6): 763 – 772.

(收稿日期: 2014-01-22)

(修回日期: 2014-03-17)

(责任编辑: 李贺琼)