

• 实验研究 Experimental research •

经导管镍钛合金自膨式主动脉人工瓣膜支架植入的实验研究

姜海滨, 黄新苗, 白元, 陈翔, 宗书峰, 吴弘, 马丽萍,
刘宗军, 李卫萍, 赵仙先, 秦永文

【摘要】 目的 验证国产镍钛合金自膨式主动脉人工瓣膜经导管原位置换实验羊主动脉瓣的有效性和安全性。**方法** 将新鲜猪心包在 0.01%胰蛋白酶溶液中震荡脱细胞处理 24 h 后,置磷酸盐溶液调定 pH 值为 7.4 的 0.625%戊二醛溶液中浸泡 36 h,再在 2%L-谷氨酸溶液中浸泡 24 h 去除戊二醛毒性,然后将其缝合固定在镍钛形状记忆合金制成的自膨胀支架上,制成人工瓣膜支架。选择 10 只健康山羊,通过锁骨下动脉和腹主动脉下段途径经导管原位置换主动脉瓣,术后随访 3 个月。**结果** 2 只羊因支架过大、定位过深导致大量反流,1 只羊因右冠开口堵塞突发室颤,1 只羊死于血管并发症,其余 6 只羊即时成功。随访 3 个月,心脏彩色多普勒超检查证实带瓣膜支架无移位,瓣膜功能、心脏功能与术前比较无变化。**结论** 国产镍钛合金自膨式主动脉人工瓣膜支架可以通过经导管植入,植入 3 个月后人工瓣膜功能良好,瓣膜支架结构完整。

【关键词】 主动脉;瓣膜植入;实验研究

中图分类号:R542.5 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2011)-08-0631-06

Transcatheter aortic valve implantation with self-expandable nitinol valved stent: an experimental study in sheep JIANG Hai-bin, HUANG Xin-miao, BAI Yuan, CHEN Xiang, ZONG Shu-feng, WU Hong, MA Li-ping, LIU Zong-jun, LI Wei-ping, ZHAO Xian-xian, QIN Yong-wen. Department of Cardiology, Affiliated Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: QIN Yong-wen, E-mail: qinyongwen@gmail.com

【Abstract】 Objective To determine the feasibility and safety of transcatheter aortic valve implantation with domestic self-expandable nitinol valved stent in experimental sheep. **Methods** A fresh pig pericardium was cross-linked with a 0.6% glutaraldehyde solution for 36 hours and then sutured on a nitinol self-expandable stent. Ten healthy sheep of (46.00 ± 2.60) kg body weight were chosen for the study. Under general anesthesia, the device was delivered through catheter into the native aortic valve of the sheep via the femoral artery or abdominal aorta. The animals were followed up for three months. **Results** Six devices were successfully delivered at the desired position in six sheep with no occurrence of complications. Angiographic and hemodynamic studies confirmed that the stents were fixed at correct position with competent valve function immediately and 90 days after the procedure. Technical failure or fatal complications occurred in the remaining four sheep. **Conclusion** Implantation of a domestic nitinol self-expandable stent at the aortic valve position through a transcatheter approach is feasible in experimental sheep. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 631-636)

【Key words】 aorta; valve implantation; experimental study

2002 年 4 月, Cribier 等^[1]为 1 例失去外科换瓣手术机会的主动脉瓣狭窄的老年患者成功进行了经导管主动脉瓣膜植入 (transcatheter aortic valve

implant, TAVI) 手术。此后, TAVI 手术在全球范围内广泛开展, 目前主要在欧美国家成功开展了近 2 万例, 其安全性和有效性已得到证实^[2]。目前, 国内有采用进口支架瓣膜系统进行实验性手术的少量报道^[3], 鉴于自膨式镍钛合金瓣膜支架系统较为成熟, 我们设计制作国产镍钛合金自膨胀式主动脉人工瓣膜支架系统, 并成功地经皮植入置换主动脉瓣

作者单位: 200433 上海 第二军医大学长海医院心内科(姜海滨、黄新苗、白元、陈翔、宗书峰、吴弘、马丽萍、赵仙先、秦永文), 超声科(李卫萍); 上海中医药大学附属普陀区中心医院心内科(刘宗军)

通信作者: 秦永文 E-mail: qinyongwen@gmail.com

膜,观察 3 个月,早期实验结果显示较为理想。

1 材料与方法

1.1 自膨式主动脉人工瓣膜支架的研制

国产自膨式主动脉人工瓣膜支架由网状管型支架、人工瓣膜两部分组成。镍钛合金支架部分由镍钛合金管激光雕刻而成,分为主动脉部、腰部和左室流出道部 3 个部分。主动脉部呈酒杯状,左室流出道部呈圆锥状,连接主动脉部和左室流出道部的支架

腰部略细。人工瓣膜的瓣叶采用新鲜猪心包为材料,在 0.01%胰蛋白酶溶液中震荡脱细胞处理 24 h 后,置 20℃下磷酸盐溶液调定 pH 值为 7.4 的 0.625%戊二醛溶液中浸泡 36 h,在 2%L-谷氨酸溶液中浸泡 24 h 以去除戊二醛毒性,经裁剪成型后,用 7-0 的 PROLENE 线连续缝合在支架上。人工瓣膜的形状与自体瓣膜极其类似,内面向瓣环侧形成 3 个动脉窦(图 1)。带瓣膜支架制备完成后。放置在 0.2%戊二醛溶液中保存,使用前用 0.9%氯化钠液冲洗。

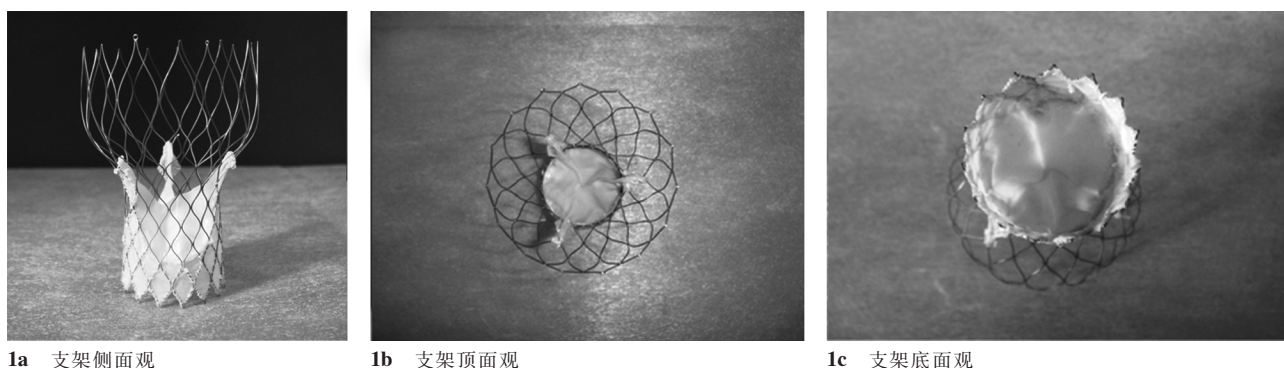


图 1 镍钛合金瓣膜支架

1.2 实验动物

健康实验羊 10 只,其中雌性 6 只,雄性 4 只,体重(46.00 ± 2.60)kg。术前听诊未闻及心脏杂音,检查心电图、胸片和心脏彩色多普勒超声未见异常。禁水、禁食 10 h 后行 TAVI 手术。盐酸氯胺酮(10 mg/kg)肌肉注射麻醉诱导,术中以丙泊酚($0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}$)持续静脉滴注维持麻醉。所有实验动物的处置遵照国家科技委员会于 1988 年颁布的《实验动物管理条例》实行。

1.3 介入手术过程

实验羊取正卧位穿刺右侧股动静脉,置入 7 F 血管鞘,再穿刺右侧颈外动脉,置入 6 F 血管鞘待用。沿右侧股静脉通道送入临时起搏器电极经下腔静脉至右心室心尖部,连接临时起搏器,检测起搏功能正常后关闭起搏器待用。实验羊取右侧卧位,沿肋骨下缘和腰椎左侧交点取平行脊椎约 5 cm 切口,推开腹膜,分离出腹主动脉下段,穿刺后置入 6 F 动脉鞘管待用。沿颈外动脉血管鞘送入 4 F 猪尾导管逆行过主动脉瓣口至左心室,测量心血管腔内压力后行左室造影及主动脉瓣上造影,测量瓣环直径,左室流出道长度。沿腹主动脉鞘管送入含 0.035 英寸超硬导丝的右冠造影导管,逆行经主动脉瓣口进入左心室,导丝前端自然打圈,退出右冠造影导管和动脉鞘管,保留导丝建立轨道。将 4 F 猪尾造影

导管送至主动脉瓣窦底,退出腹主动脉鞘管后,沿超硬导丝送入预载自膨胀瓣膜支架的输送系统,鞘管前端到达主动脉瓣环远侧约 1 cm 处,造影确认后,打开起搏器“爆发式”快速起搏($250 \sim 300$ 次/min)10 ~ 15 s,期间回撤鞘管释放瓣膜支架,轻轻回撤 4 F 猪尾导管,瓣膜支架植入完成(图 2)。测量各项血流动力学指标后退出鞘管、导丝,吻合穿刺口,逐层关闭切口。超声检查主动脉人工瓣膜功能以及血流动力学情况。

术后实验羊的饲养环境保持温度 $15 \sim 25^\circ\text{C}$,湿度 40%左右。给予肌内注射青霉素 80 万 u 5 d,皮下注射低分子肝素 5 000 u/d,3 d,口服氯吡格雷片 50 mg/d,30 d,口服阿司匹林片 50 mg/d,3 个月。

1.4 主动脉瓣膜支架植入后即刻解剖学研究

对进行 TAVI 手术成功的实验羊常规进行左心室造影和主动脉瓣上造影,检查瓣膜支架植入的位置,观察人工瓣膜是否存在狭窄和反流等情况。在支架植入 24 h 后,股动脉放血处死造影提示植入位置理想的实验羊 1 只,取出心脏,沿室间隔切开左心室,观察瓣膜支架位置和邻近结构的解剖毗邻关系。

1.5 术后 3 个月的影像学、病理学检查

所有存活羊在术后 3 个月行心脏彩色多普勒超声检查,观察主动脉瓣膜支架位置和功能,以及心脏的结构功能指标。

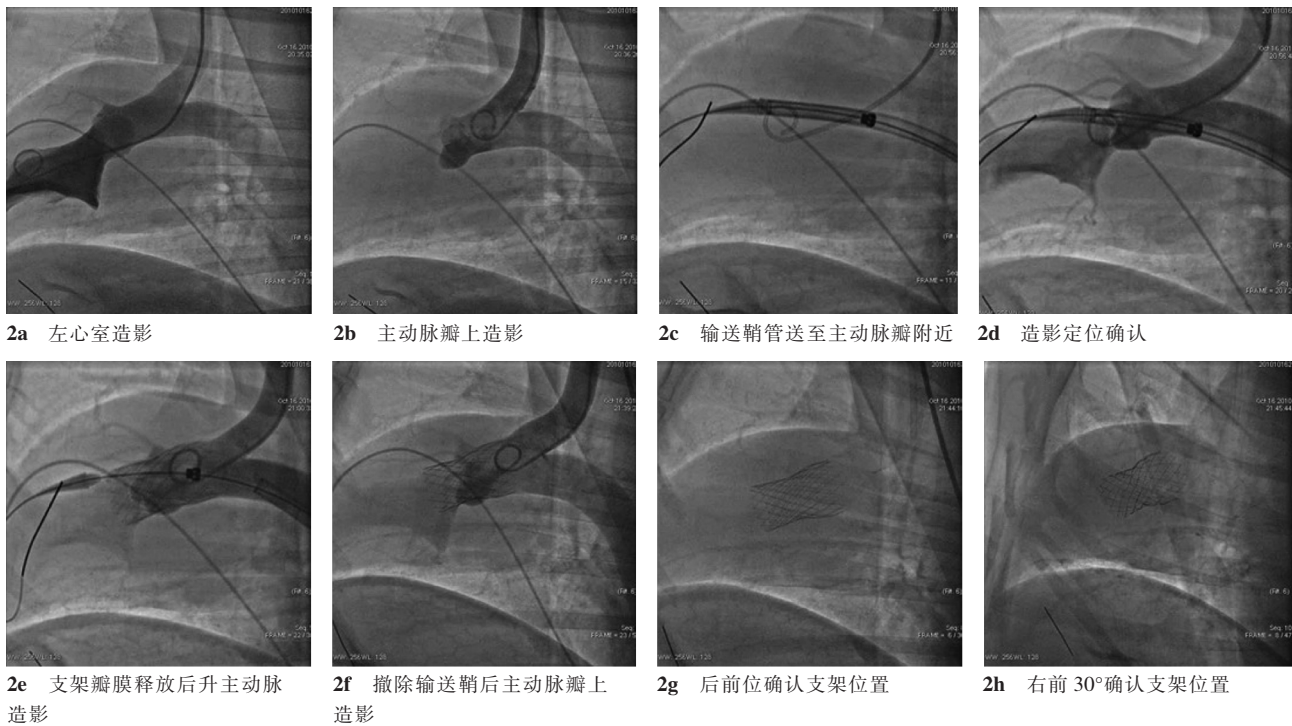


图 2 TAVI 手术过程 DSA 图像

2 结果

2.1 手术结果

10 只实验羊中,2 只羊因支架过大、定位释放位置过深导致大量反流;1 只羊支架植入后右冠状动脉被堵塞,出现缓慢性心律失常,术后 3 h 突发室颤抢救无效死亡;1 只羊死于血管并发症。其余 6 只羊即时成功。术中造影测算主动脉瓣环直径 17.50 ~ 19.40 mm,平均 (18.55 ± 0.59) mm,瓣膜支架平均直径 (22.60 ± 0.97) mm,手术时间 (141.00 ± 24.82) min 见表 1。

表 1 手术相关资料

编号	主动脉瓣环直径 (DSA 造影)	支架直径 (mm)	手术时间(min)
1	18.30	22.00	187.00
2	17.80	22.00	174.00
3	18.80	22.00	152.00
4	19.00	24.00	144.00
5	17.50	22.00	121.00
6	19.20	24.00	145.00
7	18.40	22.00	132.00
8	18.60	22.00	129.00
9	18.50	22.00	114.00
10	19.40	24.00	112.00
平均值	18.55	22.60	141.00
标准差	0.59	0.97	24.82
最小	17.50	22.00	187.00
最大	19.40	24.00	112.00

1 只羊于术后 12 h 股动脉放血处死,用于解剖学研究;1 只羊术后造影检查瓣膜支架移位至主动脉瓣上,24 d 后死亡;1 只羊术后即出现下肢瘫痪,死亡后解剖发现肠梗阻坏死;其余 3 只羊观察 3 个月。

2.2 术后一般状态

存活实验羊术后情况良好,第 2 天进食量即逐渐恢复,精神状态良好,活动自如,无明显气喘、偏瘫、行为异常、血尿和血便。术后听诊心律整齐,各瓣膜区均未闻及病理性杂音。腹部伤口于术后第 10 天拆线,伤口愈合 I/甲。存活 3 个月羊体重与术前比较增加 (2.42 ± 1.33) kg,进食量和活动与正常羊无区别。

2.3 瓣膜支架植入后即刻影像学、解剖学评价

造影见 TAVI 手术成功的实验羊瓣膜支架植入位置理想,左右冠脉均显影,显示冠脉口未见堵塞。人工瓣膜工作正常,未见狭窄和明显反流,可见支架整体随心脏搏动有明显的收缩和舒张。

实验羊术后 24 h 解剖,大体标本见左心室流出道间隔部和主动脉可见网状支架压迹;带瓣膜主动脉支架位置良好,见支架无断裂,人工瓣膜无破溃,无血栓形成,开放闭合良好支架近心端喇叭口固定于瓣环下端约 1 cm 处,与左室流出道匹配,对左房室瓣瓣膜活动无影响;自身主动脉瓣膜被挤压后紧贴于主动脉壁上。左室流出道、主动脉内以及左房室瓣肉眼观均无明显损伤(图 3)。

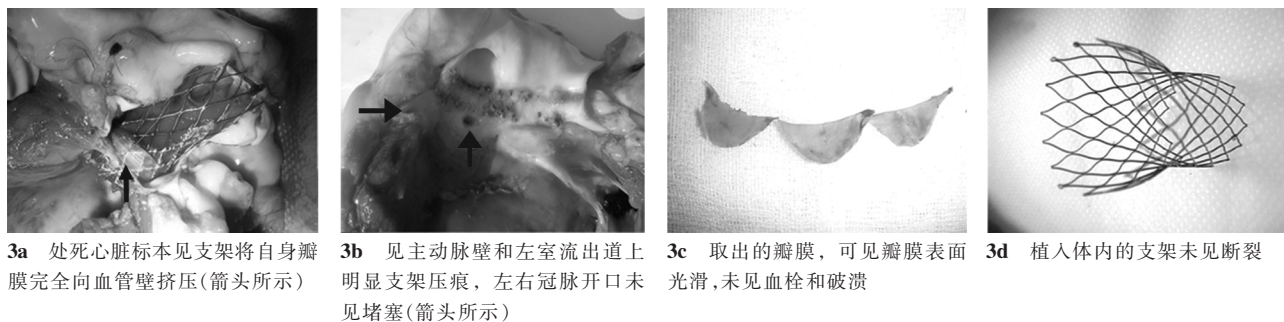


图 3 动物 3 个月的大体标本检查

2.4 主动脉瓣膜支架植入 3 个月影像学评价

实验羊 3 个月后解剖,大体标本见主动脉瓣膜支架位置良好,支架表面覆盖一层透明的内膜组织;人工瓣膜瓣叶完整无破溃,周围无赘生物,瓣叶柔软,无明显钙化,无破坏现象。瓣膜环与支架的缝线周围可见内膜组织覆盖,未见支架断裂现象。

实验羊术后 1 周和 3 个月均行心脏彩色多普勒超声检查(图 4),支架显影清晰,位置良好,人工瓣膜启闭正常,瓣叶未见粘连钙化,瓣口面积无减少,未见反流。心腔大小正常,心功能良好。左房室瓣瓣叶正常,瓣口面积未见减少。所有实验羊支架位置良好,无移位。

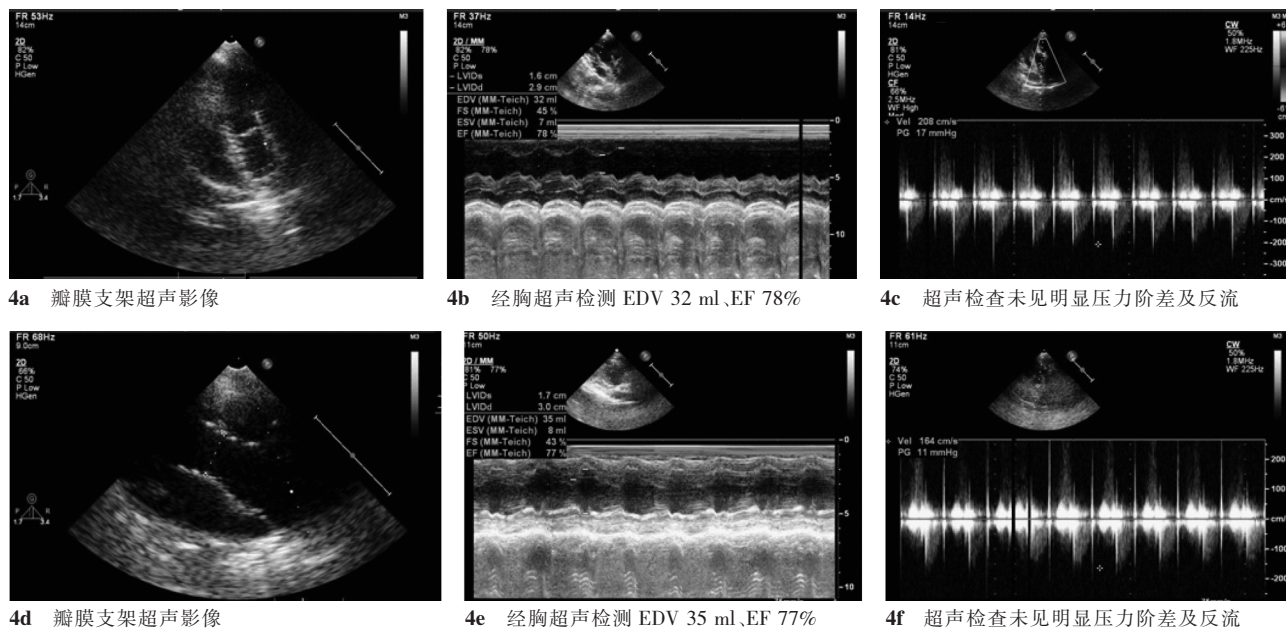


图 4 TAVI 术后 1 周(4a ~ 4c)和术后 3 个月(4d ~ 4f)的经胸超声检查对比

3 讨论

目前,投入临床使用的 TAVI 装置均为国外产品,其昂贵的价格很难使国内有 TAVI 手术适应证的患者普遍受益,因此,TAVI 系统的国产化成为当务之急。我们于 2006 年开始对瓣膜置换进行研究,获得了一定的成果和专利^[4-5],但鉴于伦理学等方面的原因,很难进一步展开研究。为掌握镍钛合金自膨胀瓣膜支架的性能,我们开展了动物实验研究,并在支架的设计和使用方面取得了一定的经验。

3.1 TAVI 手术途径

瓣膜支架的输送装置直径普遍偏大,由于品种

差异,国内实验羊的动脉直径较细,强行将输送装置由股动脉送入,往往导致动脉内膜撕裂,术后动脉无法吻合,即使是直径稍大于鞘管的锁骨下动脉也很难顺利送入鞘管,原因是动脉壁经受导管刺激产生痉挛,鞘管插入非常困难。根据我们的经验,对于 18 F 的鞘管,选择直径超过 7 mm 的血管通路比较合适,我们测算羊的腹主动脉直径为 $(8.20 \pm 0.77)\text{mm}$,与人体股动脉 7.8 mm 的平均直径较为接近,因此选取羊腹主动脉下段作为输送鞘管的穿刺点较为合适,但是阻断时间不宜过长,否则易导致下肢坏死瘫痪。术中也可考虑局部使用罂粟碱防止血管痉挛。对于手术器材的研制来说,降低输送鞘

管的直径至关重要,国外相关经验表明,减小输送导管的直径(25 F 至 18 F),血管并发症的发生率可由 > 20% 减至 < 5%^[6-7]。

3.2 TAVI 手术定位释放

TAVI 手术中最为关键的是支架瓣膜的定位。主动脉瓣膜区域结构复杂,瓣上有左右冠状动脉的开口,瓣下室间隔部有传导束支通过,右侧毗邻左房室瓣,如果定位释放不准确,可能出现冠脉堵塞、高度传导阻滞等致命的并发症。而影响定位释放的因素除了支架瓣膜和输送鞘管的性能外,最主要的是心脏收缩和舒张产生的压力变化导致的血流冲击。本实验过程中,出现瓣膜支架被冲到瓣上,成为“瓣上瓣”;或者吸入到心室,造成大量反流。针对这种情况,在支架定位期间,采用“爆发式”快速起搏的方法,将临时起搏频率设置为 250 ~ 300 次/min,可有效降低心血管腔内压力,提高定位释放的精度,但必需注意控制起搏的持续时间,否则易导致室颤,出现外周组织供血不足的情况。本研究中,术后 24 h 解剖发现支架位置理想,锚定牢固,未见主动脉壁和左心室腔内损伤,左房室瓣瓣叶活动未受影响。证实手术过程对心血管腔内结构无明显影响,手术安全可行。

3.3 瓣膜支架与并发症

瓣膜支架与主动脉根部结构匹配是 TAVI 器材研究的重要方面,因为自膨式镍钛合金本身具有超弹性,在左室流出道以及升主动脉内会产生一定的压缩形变,而压缩形变的大小与瓣膜支架的支撑力呈正相关,直径过小会导致瓣膜支架的径向辐射力降低,可能导致支架在释放后无法锚定,出现移位;而支架直径过大,可能影响左房室瓣的活动,造成左房室瓣瓣口狭窄,更为严重的后果是导致传导阻滞的发生。迄今为止,成功的实验羊中未出现传导阻滞,然而在国外报道中,瓣膜支架导致的传导阻滞的发生率相当高,很多患者最后需要植入永久性心脏起搏器^[8-9],主要原因是主动脉瓣下的室间隔内有传导束支通过。如果瓣膜支架定位过深或支架直径过大,压迫室间隔,会造成室间隔组织水肿,累及传导束支而发生传导阻滞^[10]。因此,在瓣膜支架的设计和植入过程中,首先应当注意瓣膜支架与主动脉根部结构的匹配,其次,术中应注意瓣膜支架的选择和植入位置不宜过深。

3.4 术前和术后抗凝抗血小板治疗

镍钛合金和人工瓣膜的生物相容性较高,但仍有可能形成血栓的可能性。为防止这种情况发生,应在术

前、术中和术后进行充分的抗凝抗血小板治疗。参照人的用量,动物术前 24 h 给予阿司匹林 75 mg、氯吡格雷 225 mg 口服负荷量,术中给予肝素 1 mg/kg,术后给予低分子肝素 20 mg/12 h,3 d;阿司匹林片 50 mg/d,3 个月;氯吡格雷片 50 mg/d,1 个月。术中和术后 3 个月随访均未发现血栓和栓塞事件,也未出现出血并发症。可以认为该抗凝抗血小板方案对于实验羊是可行的。

国内动物研究实验设计存在一定的局限性,主要有 3 个方面:①实验羊的心脏主动脉结构数据以及血流动力学指标与人有差异^[11],影像学投照体位也不尽相同^[12]。②瓣膜的处理方法。本研究中所使用的瓣膜材料是猪心包,属于异种瓣膜材料,经过处理后在植入体内 3 个月检查,提示瓣膜功能良好,但缺乏长期随访,很有必要进一步研究对生物瓣膜材料的处理方法,或者直接使用现有的外科生物瓣膜材料。③本研究属于初期动物实验,样本量较小,随访时间较短,还需要进一步扩大实验样本,进行中远期的观察,改进观察方法,以获得更为全面的实验数据,为 TAVI 装置的国产化提供经验和依据。

[参考文献]

- [1] Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description [J]. *Circulation*, 2002, 106: 3006 - 3008.
- [2] Lefèvre T, Kappetein AP, Wolner E, et al. One year follow-up of the multi-centre european partner transcatheter heart valve study[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32: 148 - 157.
- [3] 葛均波,周达新,潘文志,等. 经皮主动脉瓣植入术一例及其操作要点[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2010, 18: 243 - 246.
- [4] Bai Y, Zong GJ, Wang YY, et al. Percutaneous aortic valve replacement using a W-model valved stent: a preliminary feasibility study in sheep[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2009, 122: 655 - 658.
- [5] Zong GJ, Bai Y, Gu MB, et al. Eighteen-month outcome of pulmonary valve stent implantation by direct right ventricle puncture: an animal study[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141: 518 - 522.
- [6] Himbert D, Descoutures F, Al NA, et al. Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 303 - 311.
- [7] Kapadia RS, Tuzcu EM. Transcatheter aortic valve implantation [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2009, 11: 467 - 475.
- [8] Bagur R, Gutierrez M, Rodes JC. Electrocardiographic changes and clinical outcomes after transapical aortic valve implantation

- [J]. Am Heart J, 2009, 158: 302 - 308.
- [9] Calvi V, Puzzangara E, Pruiti GP, et al. Early conduction disorders following percutaneous aortic valve replacement [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2009, 32: S126 - S130.
- [10] Baan J, Yong ZY, Koch KT, et al. Factors associated with cardiac conduction disorders and permanent pacemaker implantation after percutaneous aortic valve implantation with the corevalve prosthesis[J]. Am Heart J, 2010, 159: 497 - 503.
- [11] 陈 华, 黄新苗, 赵仙先, 等. 64 层螺旋 CT 对主动脉根部形态结构的评价[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 181 - 184.
- [12] 顾明标, 宗刚军, 白 元, 等. 经导管主动脉瓣置换的实验方法和影像分析[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 217 - 219.
- (收稿日期: 2011-04-20)

·消 息·

第十一届全国消化道恶性病变介入诊疗研讨会 全国消化系统疾病微创诊疗大会 暨 2011 全国内镜/介入/放疗新技术国际论坛征文通知

由上海同仁医院、北京军区总医院、中华医学会放射学分会介入学组、中国医师协会信息网络中心共同主办, 北京军区总医院、北京大学第一医院和上海放射学会介入学组承办。中华消化内镜杂志、中华放射学杂志、世界华人消化杂志、介入放射学杂志、微创医学杂志共同参与协办的“第十一届全国消化道恶性病变介入诊疗研讨会暨 2011 全国内镜/介入/放疗新技术国际论坛”定于 2011 年 11 月 18 ~ 23 日在首都北京举行。会议将邀请国内、外著名专家对消化道恶性病变诊治的新理论、新技术和新方法, 以及消化道病变的消化内镜、介入、放射治疗、内外科治疗新进展等热点课题进行交流与研讨, 希望各位医生投稿参加。

一、征文内容

- (1) 消化道恶性病变内镜治疗、介入、放射治疗新技术、外科治疗、肿瘤化学治疗、生物治疗及免疫治疗等。
- (2) 消化系良性病变如: 门静脉高压、胆道结石、消化道出血等的内镜及介入新技术应用。
- (3) 消化病诊治边缘交叉学科与消化介入诊治和放射治疗新技术相关的论著、文献综述、临床经验、个案报告等。

二、征文要求

1. 请寄论文摘要(400 ~ 1000 字)一份, 内容应体现先进性、科学性和具有理论使用价值, 论文摘要应包括目的、方法、结果、结论 4 个部分。经验交流、短篇报道等全文限 1000 字以内, 文献综述 3000 字以内。
2. 论文和摘要均需写作者姓名、单位、邮编。所有稿件内容应科学、创新、实用、数据准确, 书写规范, 稿件应是未发表过的论文。优秀论文将安排在国家级杂志上发表。

三、投稿截止日期

论文汇编为 2011 年 10 月 15 日, 参加优秀论文评比为 2011 年 09 月 30 日, 要求大会发言交流者为 2011 年 8 月 31 日。

四、投稿方式

本次投稿采用电子邮件投稿, 不接受纸质版, 投稿地址: jianqiu@263.net。

五、论文评选

优秀论文评选设一等奖 1 名(2000 元); 二等奖 2 名(500 元); 优胜奖 10 名(200 元)。获奖论文将颁发证书和奖金。会议将从来稿中选择有创新价值论文安排 5 ~ 15 分钟/篇的大会发言交流。参加论文评选或要求大会发言者请在回执中注明。

六、会议地点

北京五洲大酒店。北京国际会议中心。

七、会议收费

9 月 30 日前注册 600 元, 10 月 30 日前注册 700 元, 11 月 1 日以后注册 800 元。

八、联系方式

北京军区总医院胃肠内科。 盛剑秋, 手机: 13522154809, E-mail: jianqiu@263.net。
通信地址: 北京市东城区东四十条南门仓 5 号, 邮编: 100700。
上海同仁医院介入中心。 戎 蓉, 手机: 13482767494, E-mail: albeerong@sohu.com。
通信地址: 上海市愚园路 768 号, 邮编: 200050。