

## • 实验研究 Experiment research •

## 经导管肺动脉瓣膜植入的实验研究

宗刚军, 白元, 吴弘, 赵仙先, 姜海滨, 邹毅清, 张浩, 秦永文

**【摘要】 目的** 探讨经导管植入带瓣膜支架置换肺动脉瓣的可行性。**方法** 以新鲜的羊心包为材料,予 0.6%戊二醛浸泡 36 h 后缝合在瓣膜环上,将其固定在镍钛形状记忆合金自膨胀支架上,制成带瓣膜肺动脉支架。选择体重为  $(23.5 \pm 3.1)$  kg 的健康羊 8 只,通过开胸,穿刺右心室前壁,将带瓣膜支架经导管送到肺动脉,植入肺动脉瓣处,置换自身肺动脉瓣膜。**结果** 8 只羊中即时成功 7 只,术后即刻以及 90 d 的影像学以及血流动力学检测支架的位置及瓣膜功能良好,无相关并发症。**结论** 直视下经导管植入肺动脉瓣膜是可行的。

**【关键词】** 开胸;经导管;肺动脉瓣;置换

中图分类号:R542.54 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)-09-0623-04

**Experiment study of open transcatheter replacement of pulmonary valves** ZONG Gang-jun, BAI Yuan, WU Hong, ZHAO Xian-xian, JIANG Hai-bing, ZOU Yi-qing, ZHANG Hao, QIN Yong-wen. Department of Cardiology, Changhai Hospital of Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**【Abstract】 Objective** To determine the feasibility of transcatheter pulmonary valve replacement in sheeps. **Methods** A fresh sheep pericardium was cross-linked with a 0.6% glutaraldehyde solution for 36 hours and then sutured on a valvular ring and in turn onto a newly designed nitinol self-expandable stent. Sheeps of  $(23.5 \pm 3.1)$  kg body weight were chosen. Under general anesthesia and thoracotomy, the device was delivered into the native pulmonary valve of the sheeps via the anterior wall of right ventricle by catheter using standard stent-placing techniques. **Results** Seven devices were successfully delivered at the desired position in 8 sheeps with no complications. Angiographic and hemodynamic studies confirmed the stents at correct position with competent valvular junction immediately and 90 days after the procedure. **Conclusions** Implantation of a nitinol self-expandable stent at the pulmonary valve position is feasible in sheeps though a transcatheter approach. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 623-626)

**【Key words】** Thoracotomy; Transcatheter; Pulmonary Valve; Replacement

自从 1982 年 Kan 等<sup>[1]</sup>首先应用经皮球囊成形术治疗肺动脉瓣狭窄以来,该方法逐渐成熟,目前已经成为治疗肺动脉瓣狭窄的首选方法。但肺动脉瓣关闭不全和先天性心脏病外科手术后残余肺动脉瓣关闭不全,伴或不伴肺动脉狭窄等疾病仍需要通过外科手术进行矫治。2000 年 10 月, Bonhoeffer 等<sup>[2]</sup>成功地在 1 例 12 岁先天性右心室-肺动脉流出道狭窄并关闭不全的患者的肺动脉瓣处,通过导管

植入了 1 枚带瓣膜支架,从此开创了经导管瓣膜置换的先河。此后经多中心的临床试用证明了经导管瓣膜置换的可行性。因此,开展与此相关的研究,对提高我国瓣膜病治疗水平具有重大意义。本研究旨在通过开胸经右室前壁经导管进行羊的肺动脉瓣膜置换,探讨经导管释放带瓣膜镍钛合金自膨胀支架置换肺动脉瓣的可行性,为进一步进行新型瓣膜研制和经皮肺动脉瓣膜置换提供实验依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 带瓣膜肺动脉支架的研制

本研究采用的带瓣膜肺动脉支架由镍钛合金支架、瓣膜环和人工瓣膜三部分组成。支架由直径 0.18 mm 超弹性镍钛合金丝编织成管状,经热处理

基金项目:国家高科技研究发展计划(863计划)(NO. 2006AA02Z4D7)

作者单位:200433 第二军医大学长海医院心内科(宗刚军、白元、吴弘、赵仙先、姜海滨、秦永文),麻醉科(邹毅清),胸心外科(张浩)

通讯作者:秦永文 Email:ywqin@citiz.net

后定形,其近心端呈喇叭状,支架远端成管状,管腔直径为 18、20 和 22 mm 三种规格。瓣膜环由直径为 0.25 mm 超弹性镍钛合金丝折成 3 个半月状结构。人工瓣膜采用新鲜的羊心包为材料,去除表面脂肪组织等,脱细胞处理后,给予 0.6% 戊二醛浸泡 36 h,依据瓣膜模具将心包修剪成 3 片相同大小的瓣叶,用 PROLENE 线缝合在瓣膜环上,再用 PROLENE 线将瓣膜环固定在支架近心端。带瓣膜支架放置在 75% 乙醇中保存备用,使用前用生理盐水冲洗 3 遍,支架近心端用高强度超滑丝线(强生医疗器材有限公司)拉紧后将其收入 18 F 输送鞘管中备用。

## 1.2 实验动物准备

健康实验羊 8 只,体重( $23.5 \pm 3.1$ ) kg,雌雄不限,由海军医学研究所提供。术前心电图、胸部 X 线片检查均无异常,听诊未闻及心脏杂音。禁水、禁食 10 h 后行开胸手术。氯胺酮( $10 \text{ mg/kg}$ )肌肉注射麻醉诱导,维库溴胺( $2 \text{ mg}$ )静脉推注后,立即行气管插管,呼吸机辅助呼吸,丙泊酚( $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )静脉滴注维持麻醉。

## 1.3 手术过程

待实验羊全麻后,备皮,常规消毒胸部皮肤,铺无菌巾,逐层切开皮肤、皮下组织,沿正中中线剪开胸骨,撑开器撑开胸骨,暴露手术视野。切开心包,制作心包吊篮悬吊心脏,将彩超探头直接置于肺动脉开口血管壁处,测量肺动脉直径,根据肺动脉直径与带瓣膜支架直径 1:1.3 选择支架大小。暴露右室前壁,用 4-0 PROLENE 线在右室前壁靠近流出道位置处缝合荷包。穿刺针从荷包中心处向右室流出道方向刺入右室,沿穿刺针芯置入 J 型钢丝,通过肺动脉触及钢丝,确认钢丝进入肺动脉,将钢丝送入左或右肺动脉,退出穿刺针,沿钢丝送入 14 F 扩张管扩张右室穿刺处,退出扩张管,沿钢丝送入 18 F 预装有带瓣膜镍钛合金支架的输送长鞘,丝线尾端留在鞘管外,将鞘管送入肺动脉处,通过肺动脉血管壁彩超确定支架位置合适后,释放支架,撤出丝线,退出导管和 J 型钢丝。荷包收紧后,右室壁伤口无出血,结扎荷包(图 1)。超声检查肺动脉人工瓣膜功能,以及血流动力学情况。检查胸腔内无活动性出血后逐层关胸。

## 1.4 术后处理

术后实验羊送至海军医学研究所饲养,饲养环境保持温度  $15 \sim 25^\circ\text{C}$ ,湿度 40% 左右,每日喂食 3 次,包括青草、饲料、水。给予肌肉注射青霉素 5 d,

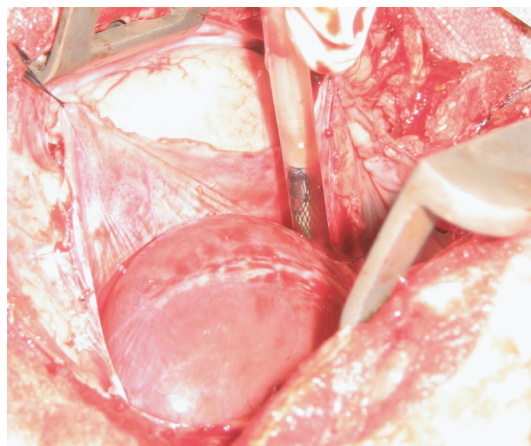


图 1 经导管将带瓣膜肺动脉支架从右室壁送入肺动脉

预防感染,低分子肝素每日 2 500 u 皮下注射 3 d,口服阿司匹林每日  $3 \text{ mg/kg}$  共 30 d。术后观察实验动物的进食情况,精神状态,大小便情况。

## 1.5 大体标本观察和组织学检查

其中 1 只实验羊于术后 12 h 股动脉放血处死,切开右心室,观察带瓣膜支架位置和邻近结构的解剖毗邻关系。切开主肺动脉,了解肺动脉内膜情况,观察有无血栓形成,并同时切取主肺动脉开口至支架远段贴壁位置的多块组织,4% 甲醛固定,石蜡包埋,切片,行 HE 染色。

## 1.6 胸部 X 线以及心电图检查

2 只存活羊于术后 1 h、90 d 行胸部 X 线以及心电图检查。

## 1.7 DSA 血管造影检查

1 只存活羊于术后 1 h、90 d 分别切开放股静脉,在 DSA 下行右心导管检查、右心室造影以及肺动脉瓣上造影。

## 1.8 心脏超声观察

所有实验羊在瓣膜置换成功后即刻均行多普勒彩超检查。存活羊中 2 只术后 90 d 经胸行超声复查,观察人工肺动脉瓣功能以及血流动力学情况。

## 1.9 统计处理

所得数据以均数  $\pm$  标准差表示。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 实验技术成功率

8 只实验羊中,1 只因肺动脉异常粗大,支架选择偏小,脱落至右心室,切开右心室取支架时,因大出血死亡。其余 7 只实验羊即时成功,1 只术后 2 h,因肌肉松弛药物过量,拔管过早至呼吸抑制死亡;1

只术后 3 h 因麻醉过深,复苏困难死亡;1 只术后 12 h 处死用于实验研究;其余 4 只均长期存活。即时技术成功率 7/8,手术时间( $128 \pm 25$ ) min。

## 2.2 术后一般状态

实验羊术后情况良好,首次站立时间为术后( $175 \pm 32$ ) min,术后 3 ~ 5 d 进食逐渐正常,精神状态恢复,活动自如,无明显气喘,无偏瘫,无行为异常,无便血,无血尿。术后听诊心律齐,各瓣膜区均未闻及病理性杂音。胸部伤口 12 d 拆线,伤口愈合 I/甲。

## 2.3 大体标本观察和组织学检查

实验羊术后 12 h 解剖,大体标本见带瓣膜肺动脉支架位置良好,支架近心端喇叭状结构固定于主肺动脉开口,与右室流出道匹配,对右房室瓣无影响;原肺动脉瓣被挤压在支架与肺动脉壁之间,无空隙;右室流出道、主肺动脉内肉眼观均无明显损伤(图 2)。

组织学光镜 HE 染色见肺动脉血管内膜下纤维、肌层组织结构完整,无断裂现象(图 3)。

## 2.4 胸部 X 线以及心电图检查

2 只实验羊术后 1 h、90 d 胸部 X 线检查,均可

见支架位置良好,无移位,心脏大小正常,心影较术前无明显增大(图 4)。

心电图检查无明显变化,均为窦性心律,心率 100 ~ 150 次/min。术中在行带瓣膜支架植入时见频发室性早搏及室性心动过速,术后未出现心律失常。

## 2.5 DSA 血管造影检查

实验羊术后 1 h 行右心导管检查,测右心室压力 26/2 mmHg,肺动脉压力 28/10 mmHg;右室造影见带瓣膜支架位置良好,未影响到主肺动脉发出分支处;人工肺动脉瓣造影显示瓣膜功能良好,无明显返流(图 5)。术后 90 d 行右心导管检查,测右心室压力 28/1 mmHg,肺动脉压力 31/11 mmHg,右室造影及瓣膜上造影与术后 1 h 无明显差别,瓣膜位置及功能良好。

## 2.6 心脏超声观察

实验羊瓣膜置换中通过彩超对支架定位进行判断(图 6),支架释放成功后即刻彩超下均可见带瓣膜支架,人工肺动脉瓣启闭正常,无明显狭窄及关闭不全。术后 90 d 实验羊经胸行多普勒超声检查见带瓣膜支架无移位,肺动脉瓣无返流(图 7)。



图 2 肺动脉内壁大体标本

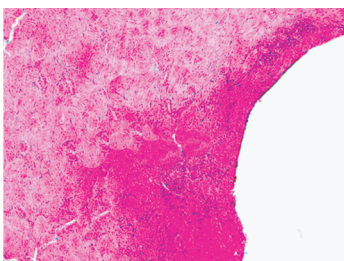
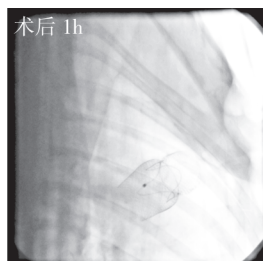
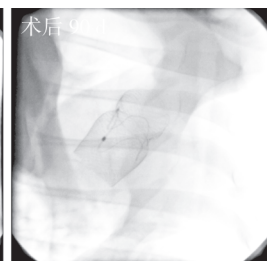


图 3 肺动脉血管 HE 染色(20x20)



术后 1h



术后 90d

图 4 术后胸部 X 线检查示支架位置良好

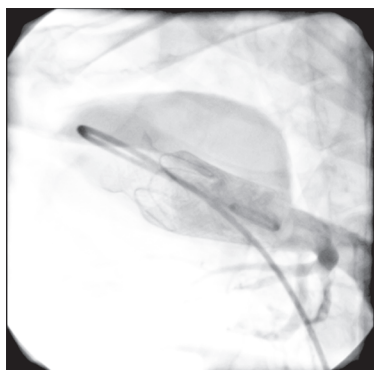


图 5 术后 90 d 肺动脉瓣上造影,瓣膜功能良好,无返流

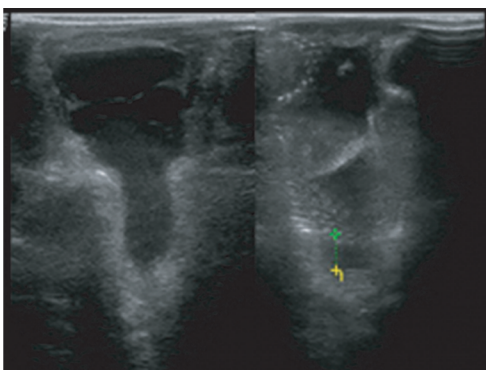


图 6 术中彩超(左为植入前肺动脉,右为支架释放后,右图蓝色虚线表示支架到肺动脉分叉的距离)

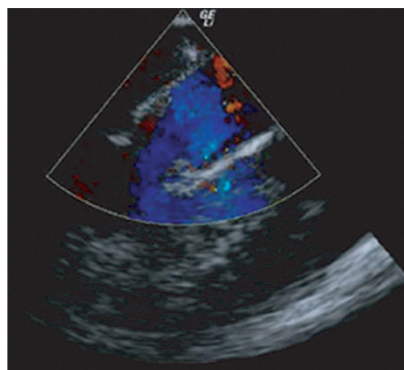


图 7 90 d 后彩超复查,肺动脉瓣无返流

## 3 讨论

临床上单纯性肺动脉瓣膜狭窄以儿童多见,采用经皮球囊扩张疗效确切可靠,早期和长期效果均

已被临床证实,可作为外科手术的替代方法。但如果患儿合并右室流出道狭窄、肺动脉瓣关闭不全等复杂病变时目前仍以外科治疗为主<sup>[3]</sup>。肺动脉瓣外科置换或修复手术技术较为成熟,其疗效明确,但



仍需要体外循环,存在出血、感染等并发症,具有一定病死率。为避免开胸手术,人们一直试图寻找创伤小,并发症少的治疗途径行肺动脉瓣置换。

自从 2000 年 10 月, Bonhoeffer 等成功完成第 1 例人经导管肺动脉瓣置换术以来, 至 2006 年已经有 120 例年龄 7 到 59 岁的外科先天性心脏病修补术后患者接受了经皮肺动脉瓣置换,随访显示治疗效果理想<sup>[4]</sup>。这种革命性的治疗方法正在引起人们的广泛关注,前景乐观。本研究通过对实验羊开胸经导管行肺动脉瓣置换,即时技术成功率达到 7/8,结果证实带瓣支架置换肺动脉瓣、以及经导管释放带瓣支架是可行性。

本研究中设计带瓣膜支架首次采用超弹性镍钛合金丝编织而成,形状设计新颖,更符合瓣膜周围局部解剖特点。支架两端结构不同,近心端成喇叭状结构,既不影响肺动脉开口血流,又固定牢靠。人工瓣膜缝合的位置支架管径与肺动脉匹配,植入后该处无受压变形,因此对人工瓣膜功能无影响,支架远段设计成管状,通过增加支架管径,达到固定牢靠的目的,本实验从大体解剖的肉眼观以及组织学均发现支架对肺动脉壁无损伤,以及术后的影像学检查均提示支架无移位。本实验中人工瓣膜缝制方便,通过瓣膜环与支架相连接,固定牢靠,瓣膜环不易移位,彩超以及血管造影观察到缝制的人工生物瓣膜功能良好。

本研究中经胸经导管瓣膜置换手术方法简单,通过不停跳的情况下,穿刺右心室,交换扩张鞘管,

沿导管送入带肺动脉瓣支架,最后释放支架,过程安全,手术时间不长,手术路径可行。术中通过多普勒超声测量肺动脉直径以及指导释放前支架定位,可以确保支架选择合适,释放到位。同时,本研究在支架近心端预留高强度超滑丝线到体外,如果释放过程中,位置不理想,可以通过丝线将支架回收导管内,增加了手术的安全性,支架释放后,撤出超滑丝线对支架位置无任何影响。

目前进行的开胸经导管进行肺动脉瓣置换实验研究,仍需要全麻,创伤大,存在出血、感染等手术并发症,具有一定病死率,更为理想的治疗手段应该经皮经导管行瓣膜置换。通过这项研究的成功为今后经皮置换肺动脉瓣积累经验。

#### [参 考 文 献]

- [1] Kan JS, White RI Jr, Mitchell SE, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty: A new method for treating congenital pulmonary valve stenosis[J]. N Engl J Med, 1982, 307: 504.
- [2] Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction [J]. Lancet, 2000, 356: 1403 - 1405.
- [3] Bouzas B, Kilner PJ, Gatzoulis MA. Pulmonary regurgitation: not a benign lesion[J]. Eur Heart J, 2005, 26: 433 - 439.
- [4] Nordmeyer J, Coats L, Bonhoeffer P. Current experience with percutaneous pulmonary valve implantation [J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 18: 122 - 125.

(收稿日期:2007-07-12)