

·实验研究 Experimental research·

自制新型封堵器堵闭犬左心耳的实验研究

杨志宏, 秦永文, 吴 弘, 胡建强, 王胜强, 丁仲如, 刘宗军

【摘要】 目的 在实验犬模型上评价新型左心耳封堵器的可操作性、安全性和生物相容性。**方法** 用自行研制的新型左心耳封堵器经导管封堵 20 只犬的左心耳,并于术后 2 周至 6 个月观察封堵器表面内膜生长情况、有无血栓和移位。采用组织学及扫描电镜观察封堵器表面内膜及内皮生长情况。透射电镜检查内皮及组织细胞有无生长异常。**结果** 14 只犬即刻成功植入封堵器。术后检查封堵器无移位,表面无血栓,左心耳完全封闭。光镜及扫描电镜检查显示,术后 1 个月封堵器表面覆盖纤维内膜组织,上有内皮细胞生长,3 个月则完全被内皮覆盖。透射电镜检查见内皮细胞、封堵器附近心房肌肌节及线粒体形态、结构正常。肉眼及光镜下见肺、脾、肝、肾无栓塞或梗死表现。**结论** 新型左心耳封堵装置操作方便、安全可行,长期植入的安全性有待进一步研究。

【关键词】 封堵器;左心耳;动物模型;犬

中图分类号:R541.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2011)-12-0989-04

A novel device for the occlusion of left atrial appendage: an experimental study in canine models

YANG Zhi-hong, QIN Yong-wen, WU Hong, HU Jian-qiang, WANG Sheng-qiang, DING Zhong-ru, LIU Zong-jun. Department of Cardiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: WU Hong, E-mail: doctorwh666@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the feasibility, safety and biocompatibility of a novel device designed by the authors for the occlusion of left atrial appendage (LAA) in canine models. **Methods** The occlusion of LAA was performed in 20 experimental dogs by using a novel LAA occluder, which was delivered to the LAA through a transseptal catheter. During the period of 2 weeks to 6 months after the procedure, the dogs were kept under observation for the device healing, migration, perforation and the formation of thrombus. Both scanning electron microscope (SEM) and transmission electron microscope (TEM) were used to examine the endothelial growth on the surface of the occluder and the structure of the endothelial cells. **Results** Of the total 20 dogs, the novel device was successfully implanted in 14. The LAA was occluded completely in 13 dogs. No mobile thrombi caused by the implantation procedure were observed. Endothelialization of the atrium-facing surface was observed at one month after the procedure, and the surface was completely covered with endothelial cells at 3 months after the treatment, which was confirmed by gross, histological and SEM examinations. TEM examination showed that the structure of endothelial cells, the mitochondrion and sarcomere of atrial cardiocyte were all normal. Gross and light microscopic examination of the kidney, lung, spleen and liver showed that there was no evidence of embolism or infarction. **Conclusion** The novel device is safe and feasible for the occlusion of the LAA in experimental dogs. Further study is needed to observe its long-term safety. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 989-992)

【Key words】 occluder; left atrial appendage; animal model; canine

经导管左心耳封堵技术是近 10 年发展起来的新技术,目前仍处于临床试验和小规模临床应用阶段^[1-2]。由于非瓣膜性心房颤动(房颤)患者 90%以上

血栓栓塞来源于左心耳附壁血栓,理论上,封堵左心耳可以有效预防血栓栓塞的发生,对于不能耐受或不能坚持长期服用抗凝治疗的患者,该技术提供了一种新的微创治疗策略^[3-5]。目前应用于临床的左心耳封堵器主要为 PLAATO™ 装置、Amplatzer 封堵器、Watchman 滤器式封堵器^[6-7],这些封堵器价格昂

贵,国内患者难以承受。为尽快将左心耳封堵器国产化,大幅降低其费用,使此项技术在我国开展和推广应用,我们与上海形状记忆合金材料有限公司合作,研制了新型左心耳封堵器,并通过左心耳封堵的动物实验研究评价该封堵器的可行性、安全性和生物相容性,为封堵器过渡到临床应用研究提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康四系杂交犬 20 只,雌雄不限,体重 15.0 ~ 20.0 kg,平均 (17.4 ± 1.72) kg。由海军医学研究所实验动物中心提供。

1.2 实验材料与仪器

自制新型左心耳封堵器及输送装置(图 1),封堵器规格(直径×数量)16 mm×3 mm,18 mm×4 mm,20 mm×5 mm,22 mm×2 mm;Brokenbrough 穿刺针及鞘管,导引钢丝,房间隔穿刺针,左房盘状导丝,扩张管,猪尾巴造影导管等。

西门子数字减影仪(DSA),心电图机,压力监测仪,TESCAN 5136 mm 扫描电镜,日立 H800 透射电镜。

1.3 操作方法

参照杨志宏等^[8]报道的左心耳造影方法行左心耳造影并测量左心耳开口大小与深度,根据测量结



图 1 自制左心耳封堵器与输送装置

果选择合适直径的封堵器。选择显示左心耳侧面观的投照位右前斜 50°, 将装有封堵器的负载导管插入输送鞘管内,推送封堵器至输送鞘开口处,造影证实位置正确后,固定推送杆,回撤输送鞘,使封堵器离开鞘管在左心耳腔内膨胀恢复成原状,再次造影证实封堵器在左心耳内后,轻轻推拉鞘管和推送杆,以证实封堵器位置固定,确定封堵器位置固定后,轻轻释放封堵器,行左心房造影证实封堵器在左心耳内,无脱位和移位(图 2)后,撤除长鞘及所有导管,结扎股静脉近端,逐层缝合皮肤。术中及术后 3 d 内分别肌内注射青霉素 10 万 u/kg 预防感染。实验犬饲养观察时间分别为 2 周、1 个月、2 个月及 3 个月。

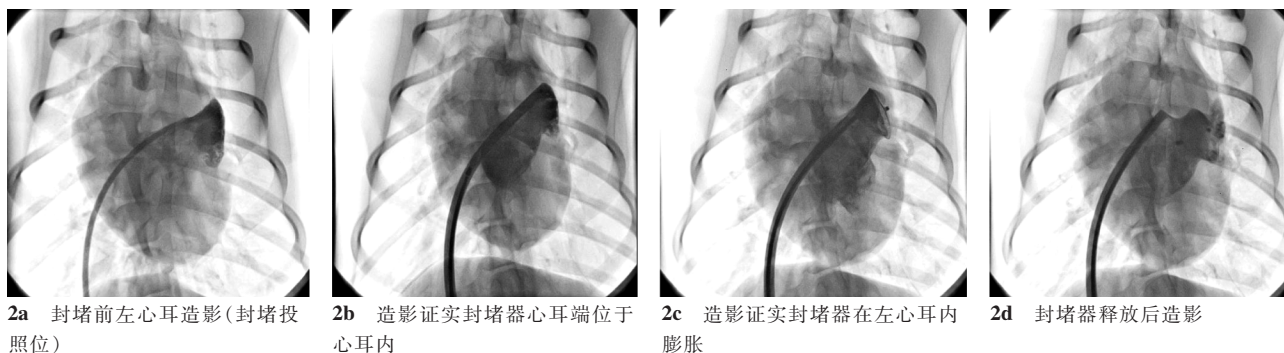


图 2 封堵器在左心耳内,无脱位和移位

2 结果

2.1 手术效果与并发症

20 只犬中 14 只即刻成功封堵左心耳,6 只封堵失败,其中 2 只犬因房间隔穿刺时误穿入心包导致心脏压塞而放弃进一步手术,3 只犬因封堵器植入左心耳内释放时出现室颤导致死亡(2 只犬室颤,1 只犬心跳停止),1 只犬封堵器释放后脱位。即刻封堵成功率为 70%,无即刻神经系统并发症发生。

手术时间 60 ~ 90 min;X 线曝光时间 10 ~ 25 min。

封堵成功的 14 只犬中,1 只犬于术后 2 d 时出现血便和血尿死亡,解剖发现封堵器脱落至左心室流出道,引起急性溶血。13 只犬健康存活至实验终点。

2.2 病理解剖学与组织学检查

2.2.1 大体解剖检查 所有实验犬于术后不同实验点处死,心外观见封堵器支撑固定在左心耳腔内,左心耳组织无坏死。左房内面观见封堵器均固

定于左心耳内,封堵器表面光滑,未见血栓及赘生物。左上、左下肺静脉及左房室瓣未受影响。

术后 1 个月封堵器表面已完全被白色透明的

内膜覆盖,表面光滑。术后 3 个月封堵器表面完全为白色不透明的光滑内膜覆盖(图 3)。肺、脾、肝、肾大小、形态正常,未发现梗死灶。



3a 封堵后 2 周



3b 封堵后 1 个月

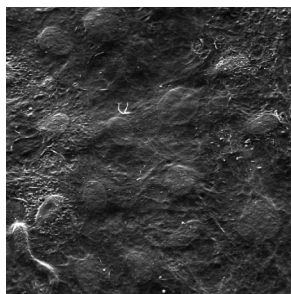


3c 封堵后 3 个月

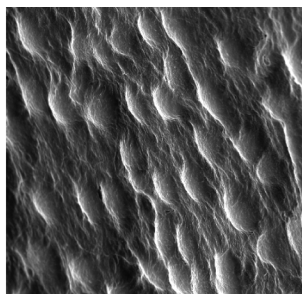
图 3 封堵后不同时间封堵器表面所见

2.2.2 组织学光镜检查 ①封堵器表面组织:术后 1 个月,盘面表面以胶原组织为主,可以见到内皮细胞,并可见新生血管与炎细胞浸润,有多量炎细胞侵入。术后 3 个月,胶原层成熟,表面覆盖内皮细胞。②左心耳组织:术后 1 个月,内膜可见大量炎细胞浸润,内膜下细胞水肿,但未见坏死。术后 3 个月,内膜下可见纤维组织增生,心肌细胞无坏死。

2.2.3 扫描电镜检查 术后 1 个月扫描电镜检查见封堵器表面覆盖一层致密的胶原纤维膜,膜上可见到内皮细胞生长,形态较为幼稚,排列稀疏。术后 3 个月见内皮细胞形态成熟,较饱满,排列较致密有序,细胞长轴与血流方向一致(图 4)。



4a 封堵术后 1 个月($\times 2000$)



4b 封堵术后 3 个月($\times 2000$)

图 4 封堵器表面电镜扫描

2.2.4 透射电镜检查 将术后 3 个月的实验犬处死,对封堵器表面以及周围的组织行透射电镜检查,可见封堵器表面的内皮细胞结构、形态正常,封堵器附近组织细胞肌节结构未见异常,线粒体结构无肿胀,形态、结构正常。

3 讨论

持续性房颤是一种常见的房性心律失常,房颤患者是血栓栓塞性脑卒中的高危人群,目前公认的可有效预防房颤脑卒中发生的治疗手段是口服华法林抗凝治疗,但是对于存在出血倾向等抗凝禁忌证的患者则无法从中获益。左心耳封堵提供了一种新的预防房颤血栓栓塞的策略,国际多中心可行性试验表明左心耳封堵是可行而有效的,为不适合长期抗凝禁忌的房颤人群提供了一种新的治疗选择^[9]。但现有的左心耳封堵器存在操作复杂、损伤较大、封堵后遗留左心耳残腔等缺陷,促使人们不断探索研制新型的左心耳封堵器。

本研究在以往对左心耳解剖学研究^[10]和影像学研究基础上^[8],自主研制了新型左心耳封堵器,该封堵器具有可回收、释放简便、减少封堵器左心耳残腔的特点。封堵器植入左心耳后,可以根据心耳腔的结构自动调整位置并固定在左心耳内,并可采用与临床上人左心耳封堵相同的路径和方法,即穿刺房间隔植入左心耳封堵器。本研究采用犬作为实验动物,因犬的左心耳与人的相似,且在窦性心律时有很强的收缩舒张功能,因此是用于左心耳封堵评价封堵器性能的良好实验模型^[11]。本实验初步显示自行研制的左心耳封堵器可通过经皮房间隔穿刺途径植入左心耳,具有较高的即刻封堵成功率(70%),主要并发症为致命性心律失常、心脏压塞,与临床报道类似,但由于术者操作上存在学习曲线,在本实验中,6 只犬封堵失败,多发生在实验早期,与术者手术操作熟练程度有关,2 只犬误穿心包

致心脏压塞是由于犬的心脏位置变异较大,房间隔穿刺困难,反复操作所致,我们观察到犬房间隔穿刺难易与犬的体型有关,在随后的操作中注意对实验犬体型的选择和仔细操作而避免了此类问题的发生。3 只犬术中出现恶性心律失常,考虑可能与封堵器选择偏大,在左心耳膨胀时引起左心耳腔过度牵张,引起神经反射有关。在封堵器选择上,所植入左心耳封堵器直径可比所测量的左心耳开口大 4~6 mm,使底部帽檐直径与左心耳腔深接近,既能保证封堵器固定在左心耳腔内不易脱落,又不会对左心耳腔造成过度牵张,本实验即刻封堵成功的 14 只犬中,仅 1 只犬发生封堵器植入后移位,初步显示了所研制封堵器具有较可靠的封堵效果。

大量的研究证实镍钛合金具有良好的生物相容性^[11-12]。本实验结果也证明镍钛合金左心耳封堵器未对周围的组织生长造成影响,具有良好的生物相容性。封堵器植入后 3 个月,组织学及电镜检查证实封堵器表面内皮化完全,内皮细胞结构、形态正常,内皮细胞形态成熟,排列较致密有序,与国外实验结果相似^[13],表明新型左心耳封堵器具有良好的生物相容性,植入后内皮化完全,其性能完全能满足临床应用要求。

本实验采用自主研制的左心耳封堵器对实验动物成功施行了经皮左心耳封堵,并观察了左心耳封堵器植入后组织病理变化,结果表明新型封堵器可安全、有效地封堵左心耳,植入后封堵器表面无血栓形成,提示具有较好的临床疗效,为将来应用于临床提供了一定的实验依据。由于术后观察时间相对较短,尚需更长时间的观察,以进一步评价封堵器在体内的变化及对机体的影响,同时,因左心耳具有复杂的生理功能,左心耳封堵后神经内分泌变化也有待深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] Strollberger C, Finsterer J, Ernst G, et al. Is left atrial appendage occlusion useful for prevention of stroke or embolism in atrial fibrillation? [J]. Z Cardiol, 2002, 91: 376 - 281.
- [2] Ostermayer S, Reschke M, Billinger K, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage [J]. J Interv Cardiol, 2003, 16: 553 - 558.
- [3] Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience [J]. Circulation, 2002, 105: 1887 - 1889.
- [4] Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage Transcatheter occlusion (PLAAO System) to Prevent Stroke in High-Risk Patients With Non-Rheumatic Atrial Fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46: 9 - 14.
- [5] Onaian O, Crystal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation [J]. Stroke, 2007, 38: 624 - 630.
- [6] Hein R, Bayard Y, Taaffe M, et al. Patent foramen ovale and left atrial appendage: new devices and methods for closure [J]. Pediatr Cardiol, 2005, 26: 234 - 240.
- [7] Sick PB, Ulrich M, Hauptmann C, et al. Stroke prevention technology for patients with non-valvular AF- worldwide experience with the new watchman LAA system [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47: 36A.
- [8] 杨志宏, 吴 弘, 胡建强, 等. 左心耳造影方法的建立及最佳投照体位的研究 [J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 494 - 496.
- [9] Fountain R, Holmes DR Jr, Hodgson PK, et al. Potential applicability and utilization of left atrial appendage occlusion devices in patients with atrial fibrillation [J]. Am Heart J, 2006, 152: 720 - 723.
- [10] 杨志宏, 丁仲如, 吴 弘, 等. 经皮穿刺封堵左心耳的应用解剖 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2005, 23: 167 - 169.
- [11] Ayers R, Simske S, Bateman T, et al. Effect of Nitinol implant porosity on Cranialbone ingrowth and apposition after 6 weeks [J]. Biomed Mater Res, 1999, 45: 42 - 47.
- [12] Sievert H, Krumdordf U, Horvath K, et al. Thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovalces closure devices: incidence and clinical outcome in 1,000 consecutive patients (abstracts) [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, Abstracts-pediatric Cardiology: 473A
- [13] Nakai T, Lesh MD, Gerstenfeld EP, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLAATO) for preventing cardioembolism: first experience in canine model [J]. Circulation, 2002, 105: 2217 - 2222.

(收稿日期:2011-07-30)

[1] Strollberger C, Finsterer J, Ernst G, et al. Is left atrial appendage occlusion useful for prevention of stroke or embolism