

• 实验研究 Experimental research •

涤纶膜外套式镍钛合金室间隔缺损封堵器的物理性能测试

周 勇, 黄新苗, 赵先仙, 秦永文, 吴 峰, 吕 慧, 董斐斐

【摘要】 目的 评价涤纶膜外套式室间隔缺损封堵器(ventricular septal defect occluder, VSDO)的形变能力和经鞘管输送的可行性和安全性。**方法** 16 只市售镍钛合金 VSDO 随机分成实验组($n = 8$)和对照组($n = 8$)。实验组 8 只制成外套式 VSDO。测量两组封堵器的直径和体外输送鞘管的最小直径及形变能力;体外鞘管内反复回收-释放,观察外套式 VSDO 表面磨损情况;试管内生理盐水内反复回收-释放,观察两组封堵器沉渣数量。**结果** 实验组封堵器的直径较常规封堵器大 0.5 mm,需要最小 10 F 鞘管才能输送,而对照组需 8 F 鞘管输送。在不同形变状态下,两组封堵器拉距-拉力间差异无统计学意义($P > 0.05$)。体外释放回收 50 次后,外套式 VSDO 表面在牵拉前后差异无统计学意义($P > 0.05$)。生理盐水牵拉后,显微镜下观察两组封堵器间的离心液沉渣数差异无统计学意义($P > 0.05$)。体外释放回收 50 次后,外套式 VSDO 表面在牵拉前后差异无统计学意义($P = 0.889$)。**结论** 外套式 VSDO 各项物理参数与常规 VSDO 没有明显差别,置入鞘管的直径相对较粗;可以经导管输送,并通过介入方法对室间隔缺损模型犬进行实验性封堵。

【关键词】 先天性心脏病;室间隔缺损;封堵器;涤纶外套膜;鞘管输送

中图分类号:R541.1 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2012)-010-0839-04

Physical property of polyester coated nitinol ventricular septal defect occluder ZHOU Yong, HUANG Xin-miao, ZHAO Xian-xian, QIN Yong-wen, WU Feng, LV Hui, DONG Fei-fei. Department of Cardiology, Affiliated Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: QIN Yong-wen

【Abstract】 Objective To evaluate the trans-shape ability of polyester coated nitinol ventricular septal defect occluder (VSOD) and to discuss the feasibility and safety of trans-sheath delivery of this occluder. **Methods** A total of 16 commercial VSDOs were randomly and equally divided into study group ($n = 8$) and control group ($n = 8$). The VSDOs of the study group were modified into polyester coated VSDOs. The diameter of the VSDO and the minimum diameter of the delivery sheath of the two groups were separately measured. The trans-shape ability of VSDO of the two groups was determined through different deformation testing. The superficial defacement of polyester coated VSDO was assessed by repeated withdrawal and delivery through the sheath in vitro. The tiny desquamation amount of the two kinds of occluders was estimated under microscope after the occluder was repeatedly (50 times) put in and removed from the test tube which was filled with saline. The results were analyzed. **Results** The diameter of polyester coated VSDO was larger than that of commercial VSDO by 0.5 mm, and at least a 10 F sheath was required to deliver it. In different deformation state, the difference in pulling distance and pulling force between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). After 50 times of withdrawal and delivery through the sheath in vitro, the surface of polyester coated VSDO showed no significant changes ($P > 0.05$, $P = 0.889$). After repeated withdrawal and delivery in saline, the difference in the sediment number in centrifugal liquid observed under microscope was not significant between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Various physical parameters

of polyester coated VSDO are not significantly different from those of conventional VSDO. For polyester coated VSDO, a little bit thicker sheath is required. The polyester coated VSDO

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.10.010

作者单位: 200433 上海 第二军医大学长海医院心内科
(第一作者现在解放军第 411 医院心内科 200081)

通信作者: 秦永文

can be delivered via a catheter, and can be safely used in dog model with ventricular septal defect by interventional technique. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 839-842)

【Key words】 congenital heart disease; ventricular septal defect; occluder; polyester coating; sheath delivery

为了避免坚硬的镍钛合金丝和柔软的心肌组织直接接触,我们研制出外套式室间隔缺损封堵器(ventricular septal defect occluder, VSDO)。封堵器外套与封堵器组合后,涤纶膜有可能影响封堵器的弹性回缩性能,另外,封堵器的涤纶膜在鞘管输送过程中可能破坏外套结构。本研究旨在通过与市售封堵器进行对比研究,评价涤纶膜封堵器的形变能力和经鞘管输送的可行性和安全性,为下一步的动物实验研究作准备。

1 材料与方法

1.1 实验方法

16 只市售 VSDO,腰部直径 8 mm,腰高 7 mm,左右盘片直径 12 mm,随机分成实验组($n = 8$)和对照组($n = 8$),实验组为外套式 VSDO(图 1),对照组为市售 VSDO。



图 1 外套式 VSDO 的右盘面(左)和侧面观(右)

1.1.1 拉力测试 将封堵器两端固定在拉力测试仪(拓峰设备科技公司)上,拉伸封堵器,拉伸至最大形变程度。在不同的拉力形变过程中,得到拉力-拉距曲线,选取拉距在 1.25、2.5、3.75、5、6.25、7.5、8.75、10、11.25、12.5、13.75 和 15 mm 时的拉力情况,得到 12 组数据,比较两组之间的拉力-拉距差异。

1.1.2 带膜封堵器的体外牵拉试验 使用输送桥鞘管(上海记忆合金公司提供)、推送杆(上海记忆合金公司),在体外将带膜 VSDO 反复释放-回收 50 次,肉眼观察带膜封堵器在牵拉过程中会不会出现脱落、磨损、变形、断丝等问题。在 LEICA DFC 500 体视显微镜(日本奥林巴斯公司)下观察牵拉前后外膜有无磨损。

1.1.3 生理盐水中牵拉试验 将两组封堵器置于加入生理盐水的试管内,反复牵拉-释放 50 次,然

后放入超速离心机内,2 000 g 离心 10 min,弃上层液体,震荡摇匀底层液体,将试管底层液体抽吸至载玻片上,体视显微镜下观察封堵器有无明显脱屑情况。将计数板(中间大格有 16 中方格,25 个小方格)盖上盖玻片,再将下层液体由盖玻片边缘滴一小滴,让液体沿缝隙靠毛细渗透作用自行进入计数室,注意不可有气泡产生,使用放大 200 倍视野下计数,比较两组液体微小沉渣数。

1.2 统计学方法

使用 SPSS19.00 统计软件进行数据处理,数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 VSDO 外形比较

由于外套式 VSDO 是在市售 VSDO 基础上套上涤纶膜,使其直径大于对照组 VSDO,相差 0.5 mm,体外输送封堵器的鞘管直径亦大 2 F。两组 VSDO 的外形比较见表 1。

表 1 两组 VSDO 外形比较

封堵器外形	对照组($n = 8$)	实验组($n = 8$)
腰部直径(mm)	8	8.5
左右盘片直径(mm)	12	12.5
最小输送鞘管直径(F)	8	10
镍钛合金丝直径(mm)	0.09	0.09
阻隔涤纶膜层数	4	4
双侧铆钉直径(mm)	1.2	1.2

2.2 两组 VSDO 拉力-拉距比较

两组均完成拉力测试,采集的数据见表 2,方差分析显示两组在不同形变状态下的拉力差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 实验组牵拉实验

实验组 VSDO 在输送桥管内反复牵拉-释放 50 次后,肉眼观察 VSDO 外包膜无磨损、脱线,表面没有脱屑。体视显微镜观察显示牵拉前后没有明显区别(图 2)。

2.4 生理盐水牵拉实验

将试管内生理盐水最下层移至载玻片上,体视显微镜下观察两组牵拉液均未见明显涤纶膜脱落细屑出现。在放大 200 倍的情况下,计数 8 个计数

表 2 两组 VSDO 拉力-拉距比较

拉距(mm)	实验组(n=8)	对照组(n=8)	P 值
1.25	0.50 ± 0.07	0.44 ± 0.04	0.065
2.50	0.56 ± 0.02	0.50 ± 0.01	0.071
3.75	0.6 ± 0.02	0.56 ± 0.02	0.080
5.00	0.71 ± 0.07	0.68 ± 0.02	0.138
6.25	2.66 ± 0.19	2.41 ± 0.24	0.093
7.50	4.7 ± 0.43	4.39 ± 0.53	0.872
8.75	5.16 ± 0.32	5.22 ± 0.59	0.495
10.00	11.67 ± 1.15	12.61 ± 1.25	0.747
11.25	18.99 ± 0.82	17.62 ± 0.04	0.294
12.50	43.15 ± 1.67	44.09 ± 2.76	0.418
13.75	78.75 ± 1.54	81.20 ± 1.88	0.810
15.00	119.65 ± 4.56	120.21 ± 2.69	0.447

板中方格的沉渣个数,按照公式 $1 \text{ mm}^3 \text{ 沉渣数} = (A/8) \times 16 \times 10 = 20 A \text{ (个)}$ 计算,得出实验组沉渣数为 $(67.5 \pm 33.7) \text{ 个/mm}^3$,对照组为 $(65 \pm 36.65) \text{ 个/mm}^3$,两组间差异无统计学意义($P = 0.889$)。

3 讨论

2002 年,Amplatzer 发明了偏心型膜周部 VSDO^[1],并在欧洲、美国和亚洲等国进行临床应用。但是,统计术后早期和随访期间发生的不可预测的房室传导阻滞并发症,需安置人工心脏起搏器的病例达 3.8%^[2-4],甚至在术后近 4 年时也有发生。

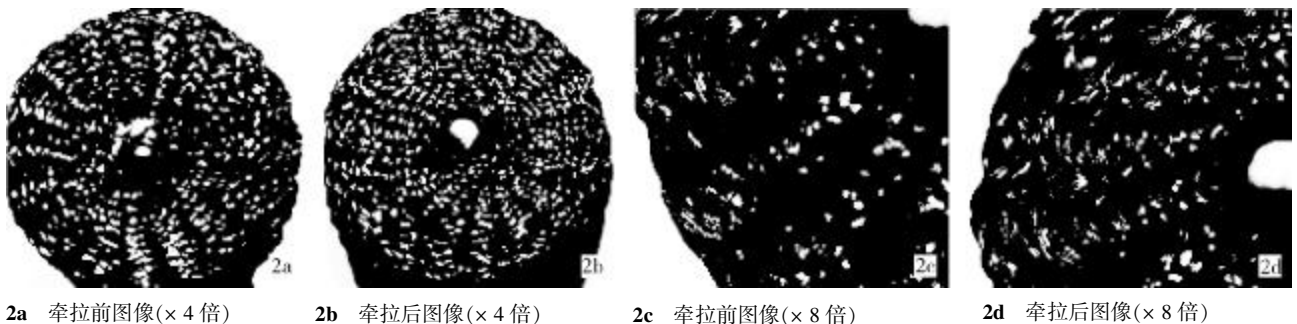


图 2 体视显微镜观察见牵拉前后涤纶膜表面未见明显脱丝、散线

2001 年,上海长海医院根据膜部室间隔缺损的解剖特点,自行设计研制出对称双盘形的镍钛合金膜周部 VSDO,在完成动物实验基础上于 2001 年率先将该封堵器成功应用于治疗膜周部室间隔缺损患者。随后针对室间隔缺损的形态和结构特点,我们在对称型封堵器的基础上对封堵器进行了改进,发明了细腰型及零边型等不同结构的 VSDO^[5-10]。针对盘面和不锈钢铆钉内皮化不全的情况,发明了单铆型和双侧无铆型封堵器^[11]。封堵器植入体内后,镍离子逐渐释放,为了延缓和减少镍离子释放,国内厂家采用纳米涂层技术制作了陶瓷膜 VSDO^[12]。国外也借鉴国内封堵器研发的经验,改进了封堵器的结构,Amplatzer VSDO2 就是在第 1 代 Amplatzer 基础上,将封堵器腰长延长至 3 mm,且左盘面向上弯曲,其目的是减少对心肌组织和传导系统的压迫,在动物实验上取得良好的效果^[13-14]。

但是,由于 Amplatzer 和目前市售的 VSDO 仍然是由 72 根镍钛合金丝编织而成,裸露的镍钛合金的金属成分直接与柔软的心肌组织相接触,可引起心肌和其周围组织水肿、组织增生^[15]及瘢痕形成,增生的组织和瘢痕牵拉周围的心肌组织,可导致房室传导阻滞的发生^[16]。同时,裸露、光滑、金属丝之间的缝隙不容易内皮化^[17],可增加血栓形成

的风险。

我们设计的外套膜 VSDO 是对目前临床上广泛使用的封堵器进行的改良,避免了镍钛金属成分与心肌直接接触,在硬的封堵器与心脏组织间增加了一层缓冲膜,以减少封堵器与心脏软组织之间的摩擦,从而减少对心肌组织的机械损伤,减轻周围组织水肿,以及相对粗糙的表面更易内皮化,降低了血栓形成的风险。另外,由于市售封堵器内置涤纶膜和镍钛合金丝之间存在缝隙,可导致高速血流通过缝隙撞击右盘面合金丝,破坏红细胞,发生溶血;而外覆涤纶膜,可降低通过封堵器血流的流速,避免溶血的发生,同样也能减少术中和术后的残余分流。

封堵器是属于植入人体内材料,封堵器的生物相容性和安全性是重要的评价指标。封堵器进入临床试用前必需进行相关的性能测试。本研究选择的封堵器为目前广泛应用的镍钛合金封堵器,不同的是在封堵器上外套一层涤纶膜。封堵器外覆膜后可能引起镍钛合金的性能改变。为了了解封堵器外覆膜对封堵器的基本物理性能的影响,本研究采用材料力学参数拉距-拉力关系的方法进行了测试^[18]。结果显示,与市售 VSDO 相比,在相同的拉距情况下,两组间拉力差异无统计学意义。所以,通过拉

力试验证明,我们研制的外套膜材料、编制方法和缝合方法,对封堵器的超弹性无影响,说明外套膜和封堵器能完全匹配,将两端缝合在铆钉上的方法可行。

市售 VSDO 的阻隔膜位于封堵器的镍钛网内,而本研究应用的膜覆盖在封堵器表面,外覆膜在推送过程中可能因结构结合不紧密发生分离。因此,本封堵器在进入动物实验前应进行封堵器和膜的牢固性测试。测试此项指标无现存的方法可循,本研究采用鞘管内牵拉试验和生理盐水牵拉试验进行验证,结果显示:① 体外经鞘管反复回收-释放 50 次,封堵器的涤纶膜未出现脱落,说明涤纶膜和封堵器之间结合牢靠,经鞘管输送和回收安全可靠;② 牵拉前后将涤纶膜在体视显微镜下观察,涤纶膜表面未出现磨损、散丝,说明涤纶材料的耐磨性能良好;③ 涤纶膜在封堵器的外表面,在鞘管内推送过程中与鞘管壁发生摩擦,可能损伤外覆膜的结构,或引起膜表面成分和鞘管内壁成分的脱落,通过在生理盐水中牵拉,离心液体视显微镜下观察发现,产生的微粒和市售 VSDO 没有明显差别,进一步验证了封堵器的外覆膜材料良好的耐磨性能。

本研究结果显示,涤纶膜外套式 VSDO 除腰部直径比同规格的市售 VSDO 大 0.5 mm 以外,其他各项参数和市售 VSDO 没有明显差别,同时外包膜与封堵器紧密结合,达到了在鞘管内的输送要求,可以进行下一步的动物实验研究。

[参考文献]

- [1] Hijazi ZM, Hakim F, Haweleh AA, et al. Catheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the new Amplatzer membranous VSD occluder: initial clinical experience [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2002, 56: 508 - 515.
- [2] Holzer R, de Giovanni J, Walsh KP, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the amplatzer membranous VSD occluder: immediate and midterm results of an international registry[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2006, 68: 620 - 628.
- [3] Carminati M, Butera G, Chessa M, et al. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects: results of the European Registry[J]. Eur Heart J, 2007, 28: 2361 - 2368.
- [4] Butera G, Carminati M, Chessa M, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: early and long-term results[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50: 1189 - 1195.
- [5] 秦永文, 赵仙先, 李卫萍, 等. 应用自制封堵器经导管闭合膜部室间隔缺损[J]. 介入放射学杂志, 2002, 11: 130 - 131.
- [6] 秦永文, 赵仙先, 吴弘, 等. 自制非对称型室间隔缺损封堵器的初步临床应用 [J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 101 - 103.
- [7] 秦永文, 赵仙先, 徐荣良, 等. 应用自制封堵器经导管闭合膜部室间隔缺损[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31: 28.
- [8] Qin YW, Chen JM, Zhao X, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect using a modified Double-Disk occluder [J]. Am J Cardiol, 2008, 101: 1781 - 1786.
- [9] Wu H, Qin Y, Zhao X, et al. Transcatheter closure of multi-ole perimembranous VSD with aneurysm: 3-year follow-up study[J]. Clin Res Cardiol, 2009, 98: 563 - 569.
- [10] Gu M, You X, Zhao X, et al. Transcatheter device closure of intracristal ventricular septal defects [J]. Am J Cardiol, 2011, 107: 110 - 113.
- [11] Ding ZR, Qin YW, Hu JQ, et al. A new pan-nitinol occluder for transcatheter closure of ventricular septal defects in a canine model[J]. J Interv Cardiol, 2009, 22: 191 - 198.
- [12] Esteves CA, Solarewicz LA, Cassar R, et al. Occlusion of the perimembranous ventricular septal defect using CERA® devices [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2012, 80: 182 - 187.
- [13] Bass JL, Gruenstein D. Transcatheter closure of the perimembranous ventricular septal defect - preclinical trial of a new Amplatzer device [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2012, 79: 1153 - 1160.
- [14] Velasco-Sanchez D, Tzikas A, Ibrahim R, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: Initial human experience with the amplatzer® membranous VSD occluder 2[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2012 [Epub ahead of print].
- [15] Foth R, Quentin T, Michel - Behnke I, et al. Immunohistochemical characterization of neotissues and tissue reactions to septal defect - occlusion devices [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2009, 2: 90 - 96.
- [16] Holzer R, Hijazi ZM. Interventional approach to congenital heart disease[J]. Curr Opin Cardiol, 2004, 19: 84 - 90.
- [17] Rodés-Cabau J, Palacios A, Palacio C, et al. Assessment of the markers of platelet and coagulation activation following transcatheter closure of atrial septal defects [J]. Int J Cardiol, 2005, 98: 107 - 112.
- [18] 沈学忠. 金属材料弹性模量的简易测量方法 [J]. 理化检验: 物理分册, 1999, 01: 25 - 26.

(收稿日期:2012-06-20)

(本文编辑:侯虹鲁)