

• 实验研究 Experimental research •

经导管建立大动物急性主动脉瓣
关闭不全模型的实验研究

陈 翔, 王飞宇, 谭洪文, 白 元, 朱玉峰, 张志钢,
张 本, 赵仙先, 秦永文, 葛均波

【摘要】 目的 探讨通过经导管介入的方法破坏大动物的主动脉瓣,建立急性主动脉瓣膜关闭不全模型的可行性和有效性。**方法** 选取健康山羊 8 只,侧开胸小切口暴露心尖,穿刺左心室心尖,建立轨道, X 线引导下沿加硬导丝送入 10 F 输送鞘管至主动脉瓣上,退出内鞘。沿 10 F 输送鞘管送入腰部直径为 10 mm 的肌部室间隔缺损(室缺)封堵器至主动脉瓣上,回撤 10 F 输送鞘管至左心室保留封堵器在主动脉瓣上。快速回拉室缺封堵器至左心室以造成主动脉瓣膜破坏,建立急性主动脉瓣关闭不全的模型。手术后即刻主动脉瓣上造影经胸心脏超声确定主动脉瓣返流程度。**结果** 8 只实验羊即时主动脉瓣返流模型均成功建立。其中 2 只因主动脉瓣返流量过大致急性左心衰竭当场死亡。术后解剖肉眼观察可见主动脉瓣叶受损。存活的 6 只羊经术后主动脉瓣上造影及心脏超声检查证实其中 5 只为中量主动脉瓣返流, 1 只为少量返流。术后 7、15 d 分别有 1 只中等量返流实验羊死于心力衰竭,余 4 只羊存活超过 3 个月。3 个月后复查超声提示主动脉瓣轻至中度返流。**结论** 经心尖途径经导管室缺封堵器回拉法制作大动物急性主动脉瓣返流主动脉瓣关闭不全模型可行,操作简单、重复性好,主动脉瓣反流程度可控,效果可靠。

【关键词】 经导管; 主动脉瓣关闭不全; 主动脉瓣返流; 经导管; 动物模型

中图分类号:R542.52 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2014)-07-0615-04

Transcatheter establishment of an animal model with acute aortic valve regurgitation: an experimental study CHEN Xiang, WANG Fei-yu, TAN Hong-wen, BAI Yuan, ZHU Yu-fen, ZHANG Zhi-gang, ZHANG Ben, ZHAO Xian-xian, QIN Yong-wen, GE Jun-bo. Department of Cardiology, Affiliated Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: GE Jun-bo, E-mail: gjb20130901@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the feasibility and effectiveness of interventional transcatheter destruction of the aortic valve to establish an animal model with acute aortic valve regurgitation. **Methods** Eight healthy goats were used for this study. A limited sternotomy approach was used to access the apex of the heart. Puncturing of the apex of the heart was performed to establish a wire track, then, under fluoroscopic guidance a 10 F sheath was inserted along this track of hard wire until to the ascending aorta above the aortic valve. The internal sheath was removed. Via the 10 F sheath a 10 mm occluder of ventricular septal defect (VSD) was introduced into the ascending aorta above the aortic valve. The sheath was pulled back to the left ventricle, while the occluder remained in the ascending aorta above the aortic valve. Then the occluder was quickly pulled back into the left ventricle in order to make some certain damage to the aortic valve. And an acute aortic valve regurgitation model was thus established. Angiography of ascending aorta above the aortic

valve and transthoracic color Doppler echocardiography were carried out immediately after the procedure in order to check the degree of aortic valve regurgitation.

Results Acute aortic valve regurgitation model was instantly and successfully established in all the eight experimental goats.

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.07.015

基金项目: 中国博士后科学基金面上资助(2014M551330)

作者单位: 200023 上海 复旦大学附属中山医院心血管内科 (陈 翔、葛均波); 第二军医大学长海医院心血管内科 (王飞宇、谭洪文、白 元、朱玉峰、张志钢、赵仙先、秦永文), 心胸外科 (张 本)

通信作者: 葛均波 E-mail: gjb20130901@sina.com

Among the 8 animals, two died of acute left ventricular failure on the spot due to excessive regurgitation blood flow after the operation. Macroscopically, damage of the aortic valve was seen. In the six survivors, angiography of ascending aorta above the aortic valve and Doppler echocardiography showed that moderate degree of regurgitation was detected in 5 and small amount of regurgitation in one. Two experimental goats with moderate degree of regurgitation died of heart failure separately at seven days and fifteen days after the operation. The remaining four experimental goats survived for more than three months. Follow-up checkups with echocardiography suggested the presence of mild-moderate degree of regurgitation. **Conclusion** Acute aortic valve regurgitation model in experimental goats can be established through transapical transcatheter damage of aortic valve by quickly pulling back a VSD occluder which has been placed in the ascending aorta above the aortic valve. This method is clinically feasible, technically simple and repeatable, the result is reliable, and the degree of regurgitation is controllable. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 615-618)

【Key words】 transcatheter; aortic insufficiency; aortic valve regurgitation; animal model

随着老龄化社会的到来,主动脉瓣膜疾病的发生率逐渐增高^[1]。近年来,经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)成功应用于临床并得到快速发展,已逐步成为严重主动脉瓣狭窄患者的一种治疗选择^[2]。但 TAVI 术在主动脉瓣关闭不全(aortic regurgitation, AR)的患者应用尚少^[3]。要实现 TAVI 术在 AR 领域的广泛应用,开展相应的动物实验研究很有必要。目前,国际上尚无成熟和通用的大动物经导管 AR 模型的建立方法。本实验通过小切口开胸穿刺心尖经导管使用室间隔缺损封堵器回拉损伤主动脉瓣的方法,探讨建立了大动物急性主动脉瓣关闭不全模型可行性,为下一步研究 TAVI 术治疗 AR 提供了实验基础。

1 材料与方法

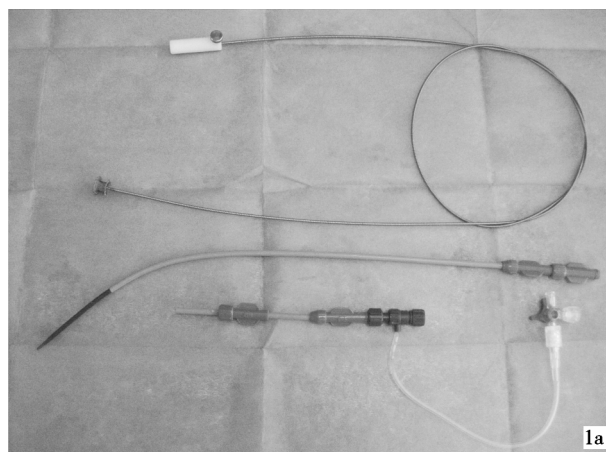
1.1 实验动物及术前准备

健康清洁级实验羊 8 只,体重(24.2 ± 2.5)kg,雌雄不限,由上海海军医学研究所提供。术前心电图、心脏彩色多普勒超声(彩超)检查均无异常。动物禁食 8 h 后,氯胺酮($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)肌肉注射麻醉,术中静脉注射丙泊酚($0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)维持麻醉,接心电监护。静脉推注维库溴胺 2 ml,行气管插管,呼吸机辅助呼吸。实验动物处置均符合国家科委 1988 年颁布的《实验动物管理条例》。

1.2 方法

1.2.1 手术过程 主动脉瓣关闭不全动物模型制作作用的装置见图 1。穿刺右侧股静脉,置入 6 F 鞘管,经鞘管补液和给药。穿刺右侧股动脉,置入 6 F 鞘管,经鞘管送入 5 F 猪尾巴导管。行主动脉瓣上造影,证实羊主动脉瓣无返流,并测量主动脉瓣环的大小(图 2a)。根据测量的瓣环直径大小选择不同大小的相应封堵器。封堵器大小的选择原则是根据动

物主动脉瓣环直径,通常瓣环直径在 18 ~ 22 mm,使用腰部直径为 10 mm 室间隔缺损(室缺)封堵器(图 1),在 22 ~ 26 mm 者使用腰部直径为 12 mm 的室缺封堵器。



1a 输送鞘管和推送杆



1b 肌部室缺封堵器



1c 推送杆连接封堵器

图 1 主动脉瓣关闭不全动物模型制作装置

实验动物取右侧卧位,采用左胸骨旁第 4 肋间 3 cm 小切口,逐层切开皮肤及皮下组织,撑开器撑开肋骨,暴露心脏、切开心包,心包吊篮悬吊心脏,用 4-0 Prolene 线在左室前壁靠近心尖位置处缝合荷包。穿刺针从荷包中心向左室流出道方向刺入左室,沿穿刺针芯置入导丝,DSA 透视下确认导丝进入降主动脉,退出穿刺针,沿导丝送入 7 F 防漏鞘管。退出导丝沿鞘管送入加硬钢丝经左心室-升主动脉至

降主动脉建立轨道,保留钢丝退出 7 F 防漏鞘管。

在 DSA 透视下沿加硬钢丝送入 10 F 输送鞘管至主动脉瓣上,退出内鞘(图 2b)。沿 10 F 输送鞘管送入腰部直径为 10 mm 的肌部室缺封堵器至主动脉瓣上(图 2c)。回撤 10 F 输送鞘管至左心室保留封堵器在主动脉瓣上。DSA 透视下快速回拉室缺封堵器至左心室以造成主动脉瓣膜的损伤(图 2d)。行主动脉瓣上造影以确定主动脉瓣返流程度(图 2e、2f)。回拉封堵器的动作可重复,如果返流效果不理想可反复做回拉封堵器的动作损坏主动脉瓣直至出现主动脉瓣中~大量返流。确定反流效果理想后退出鞘管、导丝,收缩并结扎好荷包。检查胸腔内无活动性出血后关胸。退出猪尾巴导管,拔除股动脉、股静脉的鞘管,结扎并缝合羊股动脉,逐层缝合皮肤。

1.2.2 术后处理 手术结束结束前 10 min 停止使用丙泊酚。手术结束后静脉注射阿托品 0.5 mg、新斯的明 1 mg 拮抗肌松,青霉素 160 万 u 抗感染。待动物自主呼吸、角膜反射恢复,血压、心率稳定后拔除气管导管,自然体位下观察 30 min。术后即刻行人工主动脉瓣上造影和有经胸心脏超声检查观察人工主动脉瓣返流程度膜位置及功能。术后给予青霉素预防感染 5 d,给予低分子肝素 3 d,服用阿司匹林 60 d,呋塞米 10 mg 肌肉注射 3 d,此后口服呋塞米 10 mg/d,共 30 d。伤口每天碘酒消毒,2 周后拆线。

1.3 统计学分析

本研究中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

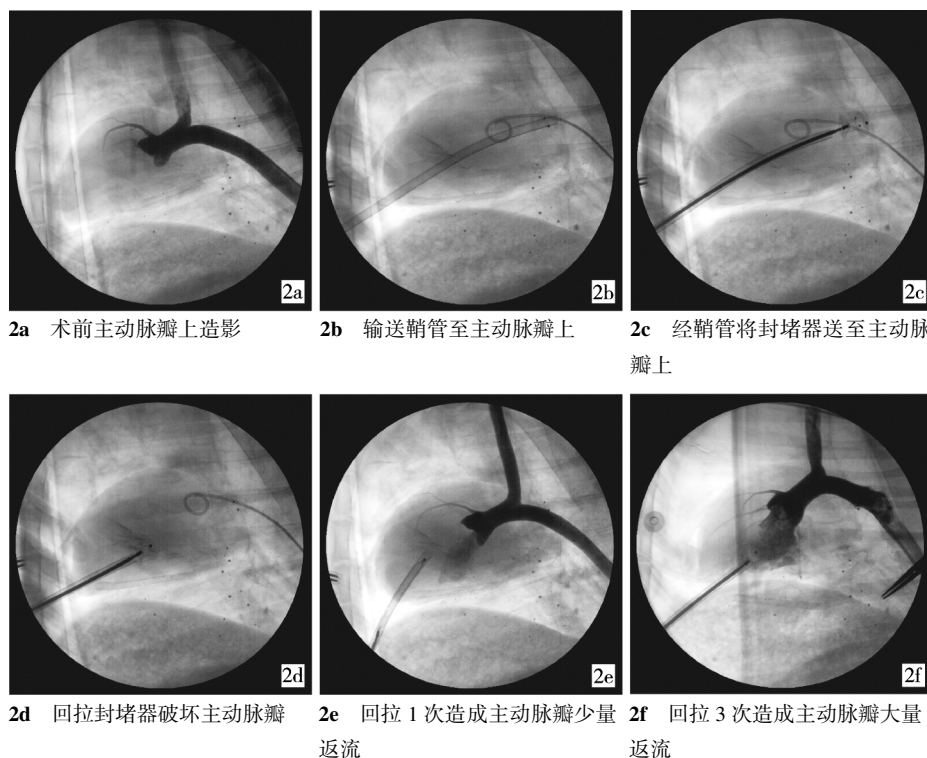


图 2 主动脉瓣关闭不全动物模型制作过程

2 结果

2.1 手术结果

8 只实验羊急性主动脉瓣关闭不全模型均成功建立,其中 2 只因大量主动脉瓣返流致急性左心衰竭当场死亡,余 6 只羊存活。存活 6 只羊经术后主动脉瓣上造影及超声检查证实其中 5 只为中等量主动脉瓣返流,1 只为少量返流。术后 7、15 d 分别有 1 只中等量返流死于心力衰竭,余 5 只羊存活超

过 3 个月。手术耗时为 (62.2 ± 9.5) min, X 线透视时间为 (11.8 ± 3.2) min。

2.2 术后即刻影像学及超声评价

术后即刻 DSA 主动脉瓣上造影示 2 例只主动脉瓣大量返流。5 只为中等量主动脉瓣返流,1 只为少量返流(图 2e、2f)。2 只大量返流实验羊动物因急性左心衰竭当场死亡。余 6 只羊术后即刻行经胸心脏超声检查见 5 只为中量主动脉瓣返流(图 3), 1 只为少量返流。

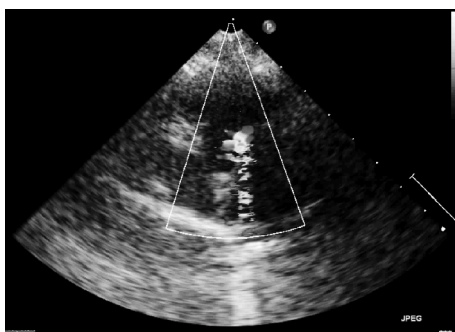


图 3 超声可见主动脉瓣中等量返流

2.3 术后即刻解剖学评价

2 只主动脉瓣大量返流羊动物死后解剖心脏, 肉眼观察可见主动脉瓣叶受损(图 4)。



图 4 解剖见主动脉瓣叶损坏(箭头)

3 讨论

近年来,随着新器械研发和微创介入技术的发展,心脏瓣膜疾病介入治疗学已成为心脏病学领域新的热点。在国外,经导管主动脉瓣置换治疗严重主动脉瓣狭窄已在临床上得到广泛应用,国内一些机构正在从事经导管主动脉瓣置换的相关研究^[4-5]。而主动脉瓣关闭不全的介入治疗仍处于初步研究阶段^[6]。建立理想的主动脉瓣关闭不全的动物模型,模拟人体主动脉瓣返流的病理生理状态,对于更好地进行介入治疗主动脉瓣关闭不全的研究极为重要。以往成熟的大动脉主动脉瓣返流关闭不全模型的建立多采用动物体外循环下开胸直视下破坏主动脉瓣的无冠瓣来达到造成主动脉瓣关闭不全的目的^[7]。国内有学者曾尝试超声引导下介入法使用加硬导丝刺破主动脉瓣叶来制作主动脉瓣关闭不全动物模型,但操作成功率不高^[8]。因此,建立一套简单、可靠、效果明确的主动脉瓣关闭不全的动

物模型非常重要。

本研究通过微创介入的方法建立了一套大动物脉主动脉瓣关闭不全的模型,该方法操作简单、切实有效、重复性好,且返流程度可控。该实验方法的原理在于当封堵器从主动脉瓣上回拉至瓣下时如果主动脉瓣处于闭合或半闭合状态时,封堵器的牵拉会对主动脉瓣叶造成不同程度的破坏,造成主动脉瓣不同程度的关闭不全。同时,室缺封堵器的材料为镍钛记忆合金,具备一定的弹性,这种特性使封堵器回拉时不会完全撕裂主动脉瓣叶而造成大量返流致动物死亡。

该方法的不足之处在于每次回拉封堵器能对瓣膜造成多大的损伤并不完全可控。我们的体会是封堵器回拉 1 次基本可以造成少量的主动脉瓣返流,回拉 3 次主动脉瓣通常可出现中 ~ 大量的返流。

[参考文献]

- [1] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study [J]. Lancet, 2006, 368: 1005 - 1011.
- [2] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)[J]. Eur Heart J, 2012, 33: 2451 - 2496.
- [3] Roy DA, Schaefer U, Guetta V, et al. Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation[J]. J Am Coll Cardiol. 2013, 61: 1577 - 1584.
- [4] 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, 5: 243 - 246.
- [5] 姜海滨, 黄新苗, 白元, 等. 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 [J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 631 - 636.
- [6] Seiffert M, Diemert P, Koschik D, et al. Transapical implantation of a second-generation transcatheter heart valve in patients with noncalcified aortic regurgitation [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 6: 590 - 597.
- [7] Mori Y, Shiota T, Jones M, et al. Three-dimensional reconstruction of the color Doppler-imaged vena contracta for quantifying aortic regurgitation: studies in a chronic animal model[J]. Circulation, 1999, 99: 1611 - 1617.
- [8] 宗刚军, 吴刚勇, 夏阳, 等. 一种慢性主动脉瓣关闭不全动物模型建立的实验研究[J]. 心脏杂志, 2011, 23: 723 - 726.

(收稿日期:2013-11-25)

(本文编辑:侯虹鲁)