

## • 实验研究 Experimental research •

## 小切口开胸经导管肺动脉瓣置换术实验研究

陈翔, 张志钢, 朱玉峰, 王飞宇, 储国俊, 张本, 赵仙先, 秦永文,  
葛均波

**【摘要】 目的** 探讨小切口开胸经导管植入自膨胀式带瓣膜支架置换动物肺动脉瓣的可行性和有效性。**方法** 使用国产自主研发的酒杯状镍钛合金自膨胀支架,将新鲜的猪心包经脱细胞、防钙化等处理后裁剪成人工瓣膜,缝合在自膨胀支架上,制成自膨胀式带瓣膜肺动脉瓣支架。选择健康山羊 8 只,非体外循环下右侧小切口开胸暴露右室前壁,穿刺右心室前壁送入加硬钢丝建立右心室-肺动脉轨道,X 线引导下沿加硬导丝通过 18 F 输送鞘管将自膨胀式带瓣膜支架送至羊肺动脉瓣原位,释放支架置换动物原肺动脉瓣,术后即刻和术后 6 个月,通过 DSA 和心脏彩色多普勒超声(彩超)检测人工瓣膜的功能。**结果** 8 只羊手术均获成功,无明显手术并发症。术后即刻 DSA 显示带瓣膜支架植入位置理想,人工瓣膜无明显反流。术后 6 个月,心脏超声和 DSA 证实支架在位,人工瓣膜启闭正常,无明显返流,代替原瓣膜工作。**结论** 非体外循环下小切口开胸经导管植入国产自膨胀式带瓣膜支架置换肺动脉瓣方法可行,有效。

**【关键词】** 肺动脉瓣;带瓣膜支架;瓣膜置换

中图分类号:R541.1 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2014)-11-0978-05

**Mini-thoracotomy transcatheter pulmonary valve implantation: an experimental study** CHEN Xiang, ZHANG Zhi-gang, ZHU Yu-feng, WANG Fei-yu, CHU Guo-jun, 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 evaluate the feasibility and effectiveness of transcatheter implantation of a new - type domestic self - expandable valve stent to replace the pulmonary valve in experimental goats. **Methods** The authors have designed a new cup - like self - expandable nitinol valve stent. Fresh porcine pericardium was treated with cell extracting and anti - calcification, then the treated porcine pericardium was trimmed into artificial leaflets and sutured into the nitinol alloy stent by hand. Eight goats were included in this study. A right anterolateral mini - thoracotomy was performed at the 4th intercostal space. After opening the pericardium, the right ventricle was punctured through anterior wall, and a stiff guidewire was then placed across the outflow tract of right ventricle and anchored in the left or right pulmonary artery. The delivery catheter (18 F) was then introduced through the stiff guidewire into the pulmonary artery under fluoroscopic guidance. After correct valve position was confirmed by digital subtraction angiography (DSA), the catheter was slowly withdrawn and the valve stent was released. The immediate outcome of the function of the valve stent was evaluated with angiography and echocardiography after implantation was completed. **Results** Eight devices were successfully implanted into pulmonary valve position in experimental goats.

Immediate observation with angiography and echocardiogram after the procedure showed that the valve stent was in the desired position in all eight goats. No moderate or severe aortic regurgitation was observed. Angiography and echocardiography confirmed that the valve stent remained in correct position with good functioning in all the

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.11.011

基金项目: 中国博士后科学基金面上资助项目(2014M551330);  
上海市重点科技攻关项目(10441902100)

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(张志钢、  
朱玉峰、王飞宇、储国俊、赵仙先、秦永文), 心胸外科(张本)

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

eight animals 6 months after the procedure. **Conclusion** It is feasible and effective to replace the pulmonary valve with a new-type domestic self-expandable valve stent through right mini-thoracotomy in experimental goats under non-extracorporeal circulation.(J Intervent Radiol, 2014, 23: 978-982)

【Key words】 pulmonary valve; valve stent; valve replacement

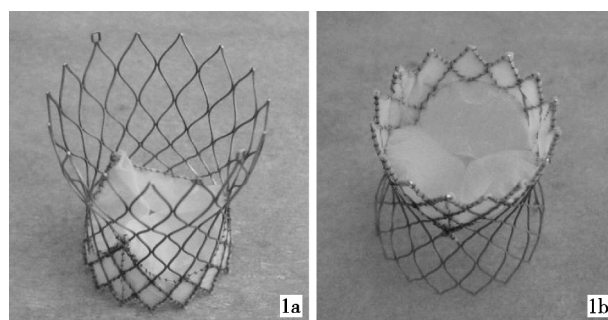
一些复杂先天性心脏病(先心病)手术需要使用人工或生物带瓣膜管道重建右室流出道,生物瓣膜使用寿命通常小于 10 年,患者一生中需要进行多次人工瓣膜置换手术,而多次开胸手术的并发症和病死率会明显上升<sup>[1]</sup>。自从 2000 年 Discigil 等<sup>[2]</sup>成功地实施了首例经皮肺动脉瓣置换术(percutaneous pulmonary valve replacement, PPVR)以来,PPVR 术在全球得到了快速发展,至今已有超过 3 000 例患者成功地实施了这一手术。PPVR 术避免了开胸,且创伤小、并发症少、疗效确切,已成为此类患者的首选治疗方法。本课题通过小切口开胸经导管完成肺动脉瓣膜置换动物实验研究,探讨非体外循环下开胸经导管肺动脉瓣膜置换的可行性和安全性,并观察术后 6 个月的实验效果,为进一步临床研究提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 自膨胀式带瓣膜支架 带瓣膜支架及其输送装置由本课题组与乐普(北京)医疗器械股份有限公司共同研制开发。支架材料为镍钛合金,为酒杯型网状结构,支架高 35 mm,分为 20 mm、23 mm、

26 mm 3 种型号。人工瓣膜取材新鲜的猪心包,去除表面脂肪组织,在 0.01%胰蛋白酶溶液中震荡脱细胞处理 24 h,后在 0.625%戊二醛溶液中浸泡 36 h,置于 2% L-谷氨酸溶液中浸泡 24 h。将处理好的猪心包裁减成 3 片瓣叶,使用 7-0 的医用缝合线将瓣膜缝合至自膨胀支架上制成带瓣膜支架(图 1)。



1a 支架流出道面观 1b 支架流入道面观

图 1 带瓣膜自膨胀支架图

1.1.2 支架输送系统 支架输送装置由输送外鞘、预载内鞘和操作手柄组成。输送鞘管直径为 18 F。带瓣膜支架可通过支架压缩机压缩至预载内鞘后回收至输送外鞘中(图 2)。输送装置后端为操控手柄,通过固定预载内鞘回撤输送外鞘可释放支架。

### 1.2 方法

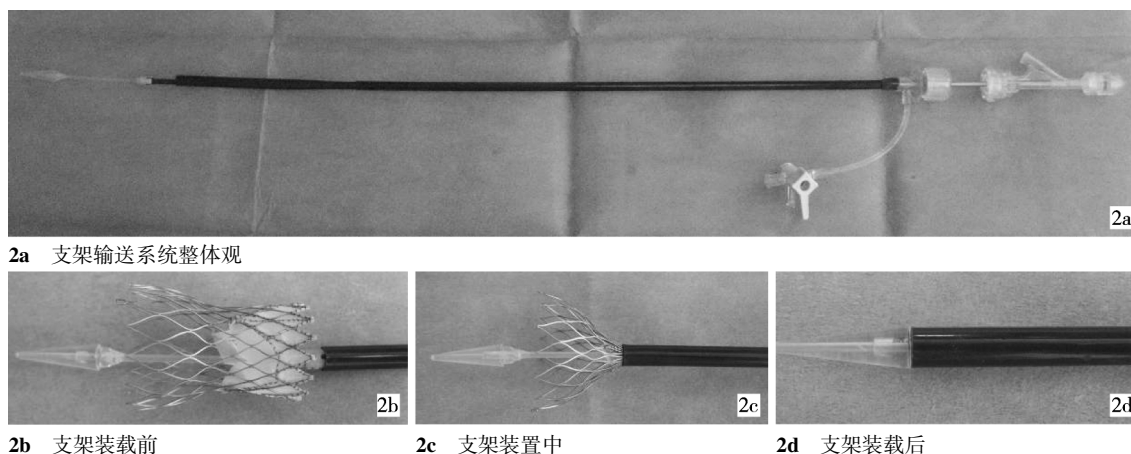


图 2 经心尖支架输送系统

1.2.1 实验动物及术前准备 健康清洁级实验羊 8 只,体质量( $25.5 \pm 3.5$ )kg,雌雄不限,由上海海军医学研究所提供。术前心电图、X 线胸片、心脏彩色多普勒超声(彩超)检查均无异常。术前禁水、禁食

8 h,氯胺酮(10 mg/kg)肌内注射麻醉诱导,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。接心电图监护和氧饱和度监测。维库溴胺 2 mg 静脉推注,行气管插管,呼吸机辅助呼吸。所有实验动物的处置

均符合国家科学技术委员会于 1988 年颁布的《实验动物管理条例》。

**1.2.2 手术过程** 穿刺实验羊右侧股静脉, 置入 6 F 鞘管, 经鞘管送入 6 F 猪尾巴导管。通过猪尾巴导管行肺动脉瓣上造影, 确定最佳造影体位并测量肺动脉瓣环直径。根据测量的瓣环直径大小选择合适的带瓣膜支架, 所选支架直径应大于所测瓣膜直径 2 ~ 5 mm, 通过支架压缩机 (Edwards 公司生产) 将带瓣膜支架压缩至预载鞘后收入外鞘内。

实验羊取左侧卧位, 采用右胸骨旁第 3 肋间 4 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 5 ~ 0 PROLENE 线在右室前壁缝合荷包。穿刺针从荷包中心向右室流出道方向刺入右室, 沿穿刺针送入导引钢丝进入肺动脉, 沿导丝送入 7 F 鞘管, 沿

鞘管送入多功能导管至左或右肺动脉远端, 交换加硬钢丝至肺动脉分支远端, 退出多功能管和 7 F 鞘管。在 DSA 透视下沿加硬钢丝送入 18 F 预装有带瓣膜支架的输送鞘管动脉至肺动脉远端, 猪尾巴行肺动脉瓣上造影, 确定支架位于肺动脉瓣原位。撤回猪尾巴导管于右心室。固定输送内鞘, 回撤外鞘管, 逐步释放支架, 支架释放一半需再次行右心室造影, 确定支架位于肺动脉瓣原位。缓慢回退外鞘, 释放自膨胀带瓣膜支架。支架完全释放后, 退出输送外鞘、预载鞘和导丝, 收缩并结扎好荷包。术后即刻行肺动脉瓣上及右心室造影观察支架位置及人工瓣膜工作情况 (图 3)。检查胸腔内无活动性出血后关胸。退出猪尾巴导管, 拔除股静脉的鞘管, 压迫止血 5 min。

**1.2.3 术后处理** 手术结束前 10 min 停止使用丙

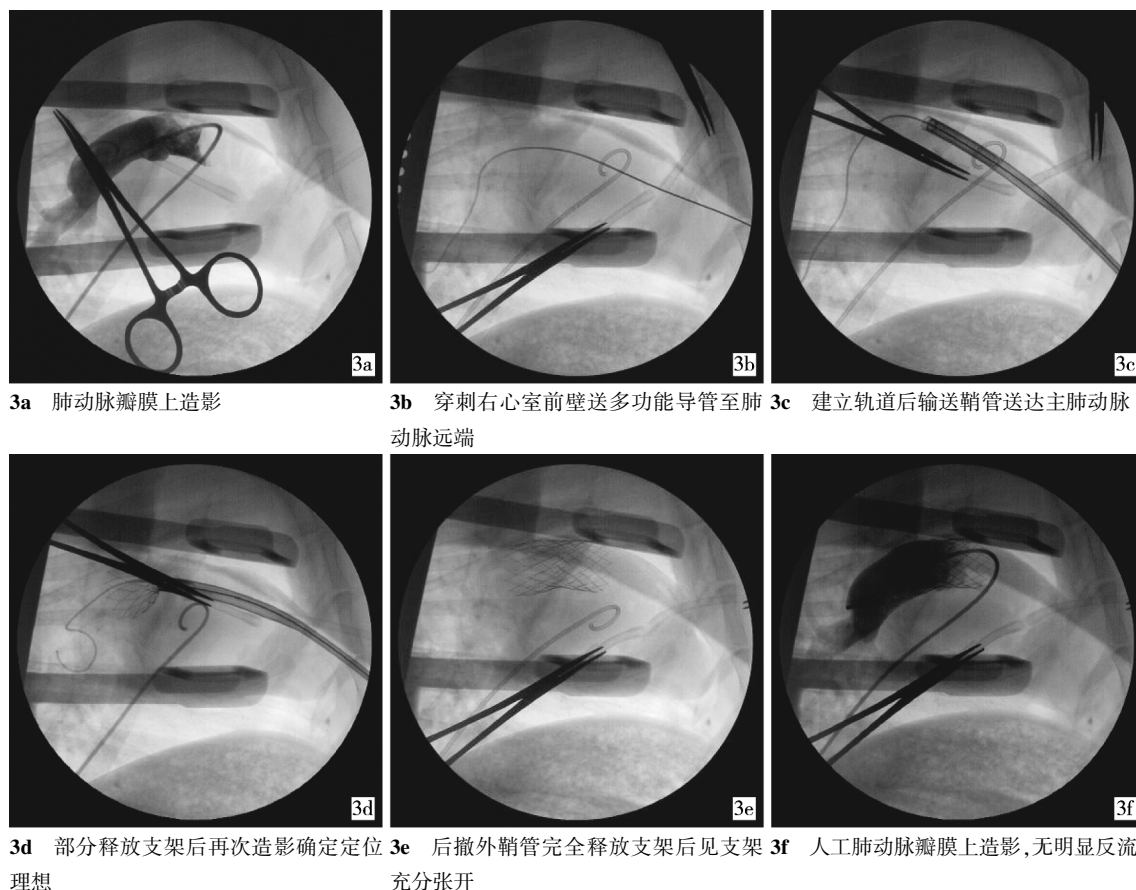


图 3 经导管肺动脉置换手术过程

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 预防感染。待羊自主呼吸、角膜反射恢复, 血压、心律稳定后拔除气管导管, 自然体位下观察 30 min。术后给予青霉素预防感染 5 d, 低分子肝素每日 2 500 u 皮下注射 3 d, 服用阿司匹林每日 3 mg/kg 共 30 d, 伤口每日

以碘酒消毒。2 周后拆线。

### 1.3 统计学方法

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 手术情况

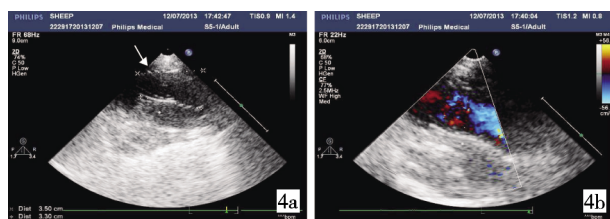
术中造影测量实验羊的肺动脉瓣瓣环直径为  $(22.3 \pm 3.1)$  mm, 分别选择直径 23 mm 支架 3 枚, 26 mm 支架 5 枚。8 只实验羊手术均获得成功。手术时间为  $(88.3 \pm 15.2)$  min, X 线透视时间为  $(8.3 \pm 5.7)$  min。

## 2.2 术后即刻行 DSA 影像学评价

8 只手术成功的实验羊术后即刻行人工肺动脉瓣上造影, 见支架张开充分, 人工瓣膜代替原瓣膜工作, 无明显返流。

## 2.3 术后 6 个月行经胸心脏超声及 DSA 复查

超声心动图示支架在位, 无明显返流, 跨瓣膜血流速度正常, 三尖瓣未受影响(图 4)。人工肺动脉瓣上及右心室造影显示人工瓣膜位置良好, 瓣膜启闭功能正常, 人工瓣膜无明显的返流。



4a 箭头指示处为支架

4b 显示人工瓣膜无明显反流

图 4 术后 6 个月经胸超声心动图检查结果

## 2.4 术后即刻解剖学评价

术后 6 个月处死实验羊 1 只, 解剖心脏后可见植入带瓣膜支架位置准确, 支架形态良好, 动物自身肺动脉瓣膜被支架挤贴至血管壁上, 人工瓣膜形态正常, 瓣膜未见明显血栓。

## 2.5 存活情况

8 只实验羊在术后 6 个月正常存活, 进食正常, 活动自如, 无明显气喘, 无行为异常。

# 3 讨论

临床上一些复杂性先心病如法洛四联症和肺动脉闭锁等手术中, 需要采用人工或生物带瓣管道来重建右室流出道, 术后数年人工或生物带瓣膜管道易出现钙化、变形, 导致管道及人工瓣膜狭窄和(或)关闭不全, 最终导致严重的右心衰竭<sup>[1]</sup>。此外生物瓣膜的使用寿命通常小于 10 年, 年轻患者一生通常需要经历多次开胸人工瓣膜置换手术, 而多次开胸的手术病死率会明显上升<sup>[2]</sup>。PPVR 术的出现为这类患者提供了一种更合适的选择, PPVR 的临床应用和随访已证明了其安全性和有效性<sup>[3-5]</sup>。PPVR 术的另一个优点在于当若干年后经导管植入的肺动脉瓣衰败后, 还可以通过瓣中瓣技术(valve

in valve), 在原衰败的瓣膜基础上再次通过导管植入一个人工瓣膜, 无需开胸<sup>[6]</sup>。

国内 PPVR 术起步较晚, 目前有多家机构正在进行经导管肺动脉瓣置换器械及临床应用的相关研究<sup>[7-9]</sup>。本研究采用的是国产自主研发的带瓣膜支架及支架输送系统完成经导管肺动脉瓣植入术。国外临床应用主要为经外周静脉的途径完成 PPVR 术, 尚未见小切口开胸经导管完成 PPVR 的报道。但对于年龄较小的患者而言, 由于其外周血管偏细, 插入较粗的支架输送鞘管(至少需要 18 F)有损伤周围血管的可能。另外输送鞘管需要经过下腔静脉-右心房-右心室-肺动脉的途径将带瓣膜支架送入肺动脉瓣, 其输送途径的弯曲角度较大, 输送鞘管易对于小儿心脏造成损伤。

本研究模拟临床小切口开胸, 在杂交手术室 DSA 影像下经导管完成人工肺动脉瓣的植入, 是典型的微创“Hybrid”技术。小切口侧开胸穿刺右心室前壁通过直接右心室-肺动脉的输送途径较短, 手术操作简单, 无需正中切口, 无需体外循环, 时间短、创伤小、并发症少、恢复快, 可以适合几乎所有的患者。因此通过小切口开胸经导管微创的方法进行肺动脉瓣膜置换无疑是一种可以选择的治疗方法。

本研究成功完成 8 只实验羊小切口开胸经导管行肺动脉瓣膜置换术, 以及术后 6 个月随访观察, 初步证实小切口开胸经导管途径植入带瓣膜肺动脉支架技术可行、效果良好。目前国外应用最为广泛的为 Melody 支架, 其取材于带完整静脉瓣的牛颈静脉, 通过球囊扩张释放支架。其缺点为术后并发症的发生率较高, 如支架断裂、hammock 效应(静脉壁悬吊入支架内, 使通道变窄)等<sup>[10]</sup>。另外因为主要来源于牛颈静脉, 其瓣膜大小有限, 只适合应用于直径为 16 ~ 22 mm 的管道, 限制了其的应用。近年来 Edwards 球囊扩张式支架也广泛应用于经导管肺动脉瓣植入术, 取得了较好的临床效果<sup>[11]</sup>。

本研究中设计带瓣膜支架采用超弹性镍钛合金丝编织而成, 有较好的顺应性和形状记忆功能, 支架易于贴壁。另外镍钛合金丝为无磁材料, 在磁共振中无信号, 因此不影响患者以后接受磁共振检查, 有良好的安全性。

所有经导管瓣膜置换手术中支架准确定位是关键技术, 在本实验也一样, 由于瓣膜是“顺行法”植入, 即支架首先释放的部分是不带瓣膜的部分, 带瓣膜的支架底部是最后释放的, 这意味着如果瓣

膜位置不理想将没有再次调整的机会。如何确保支架“准确”定位释放,采取以下措施,首先是输送鞘管的改进,输送鞘管在 X 光下为半透明状,透视下可清楚看见输送鞘管中支架底端的位置,支架释放前肺动脉瓣上造影的定位为支架底端位于肺动脉瓣环以下 2 ~ 4 mm 即可。其次是操作方法,当支架头端部分(即支架的一半)释放后需要再次行右心室造影以确定支架的位置,如果支架位置偏高,可以轻微回拉输送鞘管将支架部分回撤,待位置准确后完全释放;如果支架位置偏低,将支架回收至输送鞘管内,重复进行一次支架的释放过程。支架完全释放后通过解剖、DSA 造影、经胸心脏超声等检查发现,支架位置理想、固定牢靠,人工瓣膜无返流。实验结果初步证实了带瓣膜支架设计合理,输送系统使用方便,手术操作安全可行。

本研究是使用国产自主研发带瓣膜支架完成了微创经导管肺动脉瓣置换大动物体内实验。实验结果初步证实了使用国产新型支架系统完成 PPVR 的可行性和有效性。为获得更为全面的实验数据还需要更大的样本量和更长的随访时间,为进一步临床应用提供实验依据。

#### [参 考 文 献]

- [1] Bouzas B, Kilner PJ, Gatzoulis MA. Pulmonary regurgitation: not a benign lesion[J]. Eur Heart J, 2005, 26: 433 - 439.
- [2] Discigil B, Dearani JA, Puga FJ, et al. Late pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of Fallot [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 121: 344 - 351.
- [3] Lurz P, Coats L, Khambadkone S, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome [J]. Circulation, 2008, 117: 1964 - 1972.
- [4] McElhinney DB, Hellenbrand WE, Zahn EM, et al. Short- and medium - term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded multicenter US melody valve trial[J]. Circulation, 2010, 122: 507 - 16.
- [5] Müller J, Engelhardt A, Fratz S, et al. Improved exercise performance and quality of life after percutaneous pulmonary valve implantation[J]. Int J Cardiol, 2014, 173: 388 - 392.
- [6] Frigiola A, Nordmeyer J, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve replacement[J]. Coron Artery Dis, 2009, 20: 189 - 191.
- [7] 陈翔,白元,姜海滨,等. 经皮肺动脉瓣置换动物实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 235 - 238.
- [8] 宗刚军,白元,吴弘,等. 经导管肺动脉瓣膜植入的实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 623 - 626.
- [9] 周军庆,魏德胜,张楚,等. 猪非体外循环下经皮肺动脉瓣膜置入术[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2011, 27: 742 - 745.
- [10] McElhinney DB, Cheatham JP, Jones TK, et al. Stent fracture, valve dysfunction, and right ventricular outflow tract reintervention after transcatheter pulmonary valve implantation: patient - related and procedural risk factors in the US Melody Valve Trial[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2011, 4: 602 - 14.
- [11] Dilber D, Hörer J, Malcic I, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation and surgical valve replacement in patients with right ventricular outflow tract dysfunction—a complementary treatment concept[J]. Int J Cardiol, 2013, 169: e3 - e5.

(收稿日期:2014-03-11)

(本文编辑:李欣)