

·实验研究 Experimental research·

国产左心室隔离装置治疗左心室壁瘤动物
实验研究

朱天宇, 朱政斌, 丁风华, 梅奇峰, 杜 润, 朱劲舟, 张瑞岩

【摘要】 目的 通过动物实验验证经导管植入国产左心室隔离装置(LVPD)Heartech 治疗左心室壁瘤的效果。**方法** 构建 4 头山羊左心室壁瘤模型,建模 12 周后植入 Heartech LVPD,术后 16 周处死山羊并取出 LVPD,扫描电镜观察其表面内皮细胞生长情况。建模前、建模后、LVPD 植入前、植入后及植入 16 周复查时,左心室造影检测左心室收缩末容积(LVESV)、左心室舒张末容积(LVEDV)、左心室射血分数(LVEF)、每搏射血量(SV)、心输出量(CO)、机械效率(ME)等指标。**结果** Heartech LVPD 植入 16 周后检测数据与植入前相比,LVESV 分别为(25.02±1.81) ml 和(40.71±4.93) ml($P<0.01$),LVEDV 分别为(51.53±3.33) ml 和(61.51±4.67) ml($P<0.01$),LVEF 分别为(50.13±2.99)% 和(33.90±4.29)%($P<0.01$),SV 分别为(26.39±2.01) ml 和(20.79±2.17) ml($P<0.01$),CO 分别为(3.54±0.38) L/min 和(3.21±0.36) L/min($P<0.05$),ME 分别为(67.56±1.78)%和(48.88±5.07)%($P<0.01$);LVPD 表面内皮细胞生长情况良好。**结论** 经导管植入国产 Heartech LVPD 治疗左心室壁瘤效果显著。

【关键词】 经皮心室重建术;左心室隔离装置;心力衰竭;左心室壁瘤

中图分类号:R541 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-09-0803-07

Domestic left ventricular partitioning device for the treatment of left ventricular aneurysm: an experimental study in animals ZHU Tian-yu, ZHU Zheng-bin, DING Feng-hua, MEI Qi-feng, DU Run, ZHU Jin-Zhou, ZHANG Rui-yan. Department of Cardiology, Affiliated Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: ZHANG Rui-yan, E-mail: zhangruiyan@263.net.

【Abstract】 Objective To evaluate the curative effect of Heartech, a domestic left ventricular partitioning device (LVPD), in treating left ventricular aneurysm through animal experiment. **Methods** Left ventricular aneurysm model was established in 4 experimental goats, and 12 weeks after modeling Heartech LVPD was implanted in the goats. The goat models were sacrificed 16 weeks after the implantation, and Heartech LVPDs were taken out and sent for electron microscope scanning examination to observe the endothelial cell growth state on the surface of Heartech LVPD. Before and after the modeling, before and after the implantation of Heartech LVPD, as well as at 16 weeks after the implantation, left ventricular angiography was performed to determine the left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular end-diastolic volume, left ventricular ejection fraction (LVEF), stroke volume (SV), cardiac output (CO), mechanical efficiency (ME), etc. **Results** At 16 weeks after Heartech LVPD implantation, the LVESV was increased from preoperative (25.02±1.81) ml to postoperative (40.71±4.93) ml ($P<0.01$), the LVEDV was increased from preoperative (51.53±3.33) ml to postoperative (61.51±4.67) ml ($P<0.01$), the LVEF was decreased from preoperative (50.13±2.99)% to postoperative (33.90±4.29)% ($P<0.01$), the SV was decreased from preoperative (26.39±2.01) ml to postoperative (20.79±2.17) ml ($P<0.01$), the CO was decreased from

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.09.015

基金项目:上海市科委课题项目(14441902302)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科(朱天宇、朱政斌、丁风华、杜 润、朱劲舟、张瑞岩);上海心瑞医疗科技有限公司(梅奇峰)

通信作者:张瑞岩 E-mail: zhangruiyan@263.net

preoperative (3.54 ± 0.38) L/min to postoperative (3.21 ± 0.36) L/min ($P < 0.05$), and the ME was decreased from preoperative (67.56 ± 1.78)% to postoperative (48.88 ± 5.07)% ($P < 0.01$). On the surface of LVPD the endothelial growth was in good condition. **Conclusion** For the treatment of left ventricular aneurysm, transcatheter implantation of domestic Heartech LVPD has excellent curative effect. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 803-809)

【Key words】 percutaneous left ventricular restoration; left ventricular partitioning device; heart failure; left ventricular aneurysm

充血性心力衰竭(CHF)已成为威胁人类健康的严重公共卫生问题。我国成人 CHF 患者总数约 585 万人,患病率为 0.9%;全球总患者人数高达 2 300 万^[1-2]。急性心肌梗死(AMI)是心力衰竭主要病因之一,作为一种进展性疾病,CHF 并不因为再灌注治疗等优化治疗策略而减少,相反却因近 20 年来 AMI 发生率和存活率显著升高而不断增加。我国 2001 年至 2011 年间每 10 万人中发生 ST 段抬高型心肌梗死比例逐年升高(2001 年为 3.7,2006 年为 8.1,2011 年为 15.8, $P < 0.0001$)^[3],因此梗死后 CHF 已成为亟待解决的临床问题之一。

左前降支急性闭塞导致的左心室前壁心肌梗死系心肌梗死最常见类型,由于前壁梗死区域游离于心包且具有最大曲率,故心肌梗死后特别易于膨胀,即使在再灌注治疗后仍有较高比例发生左心室重构扩张和左心室射血分数(LVEF)下降^[4]。目前针对 CHF 的治疗策略主要包括药物治疗、心脏再同步治疗(CRT)、左心室辅助装置和外科手术等。除了药物治疗外,其它治疗方法的适应证均为终末期 CHF,且治疗效果有限,外科手术还存在较高的死亡风险^[5]。患者一旦发生 CHF,1 年病死率约为 32%^[6]。因此,国内外心血管病学界以消除或延缓病程中左心室心肌重塑为目标,通过辅助器械直接抑制 CHF 早期心肌重塑,有效降低患者病死率。于是,一种微创、简便的介入手术器械——左心室隔离装置(LVPD)应运而生。

2011 年,美国 CardioKinetix 公司研制的 Parachute LVPD 获得欧盟共同体质量(CE)认证,近年来通过多国(包括中国)临床试验初步证实了其有效性和安全性。上海心瑞医疗科技有限公司与上海交通大学医学院附属瑞金医院共同研发的 Heartech LVPD 系统在 Parachute LVPD 系统基础上作出针对中国患者的适用性改进,本研究拟通过动物实验验证经导管植入 Heartech LVPD 治疗左前降支梗死伴室壁瘤形成的效果。

1 材料与方法

1.1 实验器材

实验动物:选用 50~65 kg 雄性白山羊 4 头,由上海交通大学农学院饲养提供。

手术药物:①麻醉药物:1.5%~1.75%异氟烷,丙泊酚注射液,3%戊巴比妥钠;②抗栓抗凝药物:氯吡格雷,肝素钠注射液;③抗心律失常药物:可达龙,利多卡因;④抗感染药物:青霉素。

手术器械:造影用一次性耗材,0.035 英寸 Radifocus 导丝(日本 Terumo 公司),6 F Infiniti JL 导引导管(美国强生公司),6 F Infiniti Pigtail 导管(美国强生公司),0.014 英寸 Runthrough 导丝(日本 Terumo 公司),6 F Launcher EBU 3.5 导引导管(美国 Medtronic 公司),微弹簧圈 2.0(美国 Cook 公司欧洲丹麦公司),6 F Radifocus 动脉鞘管(日本 Terumo 公司),Perclose ProGlide 血管缝合器(美国 Abbott Vascular 公司),Heartech 导引鞘管(上海心瑞医疗科技有限公司),Heartech LVPD 和球囊输送器(上海心瑞医疗科技有限公司)。

1.2 心肌梗死室壁瘤动物模型构建

手术前 1 d 给予实验山羊口服氯吡格雷 50 mg,手术前夜及手术当天禁食禁水。术前经鼻吸入 1.5%~1.75%异氟烷作诱导麻醉,固定山羊,开通耳缘静脉,静脉泵推注丙泊酚(速率 8~10 ml/h),酌情给予 3%戊巴比妥钠缓慢静脉推注以控制麻醉深度。术中持续肝素化,维持凝血酶原时间 >250 s。麻醉完成后作心电监护监测生命体征。右侧腹股沟区备皮消毒,沿右股动脉走行作一纵切口(长 8~10 cm),逐层分离皮肤及软组织,充分游离股动脉中远段,于右股动脉远段穿刺,标准方法作左心室造影,检测左心室收缩末容积(LVESV)、左心室舒张末容积(LVEDV)及左心室舒张末压(LVEDP)、左心室收缩峰压(LVPSP);经导引导管送入 0.014 英寸导丝至左前降支远段,根据远端血管直径于第二对角支水平植入合适的栓塞弹簧圈;观察心电图变化,确认 ST 段抬高,再次作冠状动脉造影证实前降支远端血

流完全闭塞,确认心肌梗死造模成功(心电图前壁导联出现 ST 段抬高,冠状动脉造影确认前降支远端血流持续闭塞,左心室造影确认左心室前壁出现活动异常);弹簧圈植入过程中关注心电图变化,如出现室速、室颤等恶性心律失常时静脉推注可达龙(5 mg/kg)或利多卡因(1.5 mg/kg)抗心律失常;待血流动力学稳定、心电图无 ST 段动态改变后,再次以标准方法作左心室造影,检测 LVESV、LVEDV 及 LVEDP、LVPSP;拔出造影导管及导丝,伤口处用 160 万 U 青霉素清洗,然后用血管缝合器缝合切口。

术后 72 h 内密切观察有无并发症,如出血、感染、疼痛等,以及食欲减退、活动减少、行为异常等。术后 7 d 内予以青霉素 320 万 U 肌肉注射(每日 2 次),术后长期口服氯吡格雷 50 mg/d 抗血小板治疗。

1.3 Heartech LVPD 植入及检测

弹簧圈植入 12 周后心脏超声采集数据,确认无以下情况:①心尖区域存在假性腱索,干扰 LVPD 植入;②心室内存在血栓。

麻醉及术中用药与构建心肌梗死室壁瘤动物模型时相同;沿左侧股动脉穿刺,标准方法作左心室造影观察并检测 LVESV、LVEDV 及 LVEDP、LVPSP;分离右侧髂动脉皮肤及皮下组织,穿刺右侧髂动脉并置入鞘管,将 0.035 英寸导丝置于左心室,沿导丝更换合适的导引鞘管(内含扩张管,尺寸见表 1)并送达心尖部,撤出内部扩张管和导丝,根据乳头肌基线直径及高度选取合适的 Heartech LVPD 装置(尺寸见表 2,实际选择尺寸可比心脏超声及心室造影所测尺寸大 30%~60%,以确保装置可有效隔离心室区域,本研究中均选用 65 mm 规格),沿导引鞘管推送到位,作左心室造影确定装置抵达心尖部,抵住输送器将 Heartech LVPD 固定于心尖,回撤导引鞘管使 LVPD 释放,通过近端接口向球囊中注入 20 ml 对比剂,扩张装置使其锚定于心尖部,撤出输送器和导引鞘管;再次作左心室造影,检测 LVESV、LVEDV,并观察装置位置是否正确,扩张是否完全;检测 LVEDP、LVPSP;最后拔出导管,采用血管缝合器缝合切口。术后处理同动物模型构建术后处理。

Heartech LVPD 植入 16 周后,再次经左侧股动脉穿刺置管,相同角度作左心室造影,观察 LVPD 位置及形态,检测 LVESV、LVEDV 及 LVEDP、LVPSP。拔出导管后以过量麻醉处死山羊,取出 LVPD 装置,剪下聚四氟乙烯膜伞面作戊二醛-锇酸固定、乙醇脱水、喷金包埋处理,扫描电镜检查观察伞面内皮细胞生长情况。

表 1 导引鞘管尺寸选择

| 序号 | LVPD 规格 | 导引鞘管尺寸 |
|----|-------------|--------|
| 1 | 65 mm short | 14 F |
| 2 | 65 mm | |
| 3 | 75 mm short | |
| 4 | 75 mm | |
| 5 | 85 mm short | 16 F |
| 6 | 85 mm | |
| 7 | 95 mm short | |
| 8 | 95 mm | |

表 2 根据乳头肌基线直径及高度选择 LVPD

| 序号 | LVPD 规格 | 舒张末乳头肌基线距心尖距离 | 舒张末乳头肌基线直径 |
|----|-------------|---------------|------------|
| 1 | 65 mm short | 32~33 mm | 41~46 mm |
| 2 | 65 mm | 33~36 mm | |
| 3 | 75 mm short | 34~36 mm | 47~53 mm |
| 4 | 75 mm | 36~39 mm | |
| 5 | 85 mm short | 37~40 mm | 54~60 mm |
| 6 | 85 mm | 40~43 mm | |
| 7 | 95 mm short | 43~45 mm | 60~67 mm |
| 8 | 95 mm | 46~48 mm | |

1.4 左心室功能及压力测定评价

LVESV、LVEDV 通过左心室造影图像、Centricity Cardiology CA1000 影像归档及传输系统软件,由 Dodge 公式计算得出(LVPD 植入后容积不计算被隔离出的密闭心室区);每搏射血量(SV)=LVEDV-LVESV;心率(HR)由心电监护实时记录得出;心输出量(CO)=HR×SV;LVEF=SV/LVEDV×100;LVPSP、LVEDP 由左心室测压得出;心脏机械效率(ME)=SV×(LVPSP-LVEDP)/[SV×(LVPSP-LVEDP)+0.5×LVPSP×LVESV]×100(假设左心室全收缩期压力均相等)。

1.5 超声心动图检查

Heartech LVPD 植入前,采用 Acuson SC2000 型彩色多普勒超声诊断系统(德国 Siemens 公司),频率 4.0 MHz,通过心尖二腔心与四腔心切面测量舒张末期乳头肌基线直径及其与心尖的距离。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件分析所有统计结果。数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,建模前与建模后、建模前与 Heartech LVPD 植入前、LVPD 植入前与植入后、LVPD 植入前与植入 16 周复查时的各项左心室功能指标通过平均值比较,其差值符合正态分布,用自身配对 *t* 检验, $P < 0.05$ 时具有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌梗死模型构建效果

全部 4 只山羊建模均一次成功,无动物死亡及

显著并发症发生。如表 3 所示,以建模前临床数据作为基线。与基线比较,建模后 LVEDV、LVESV 明显上升,差值有统计学意义 ($P=0.003, P=0.001$); LVEF、ME 明显下降,差值有统计学意义 ($P=0.005, P=0.004$); SV、CO 有所下降,但差值无统计学意义 ($P=0.178, P=0.170$)。与基线比较,Heartech LVPD

植入前 LVEDV、LVESV 明显上升,差值有统计学意义 ($P=0.003, P=0.001$); LVEF、SV、CO、ME 明显下降,差值有统计学意义 ($P=0.001, P=0.002, P=0.032, P=0.002$)。这一结果反映了前壁 AMI 后心室逐渐扩大、收缩功能逐渐减退、ME 逐渐下降的病理生理过程,证实心肌梗死室壁瘤模型构建成功。

表 3 心肌梗死室壁瘤山羊模型构建前后、Heartech LVPD 植入前后功能指标

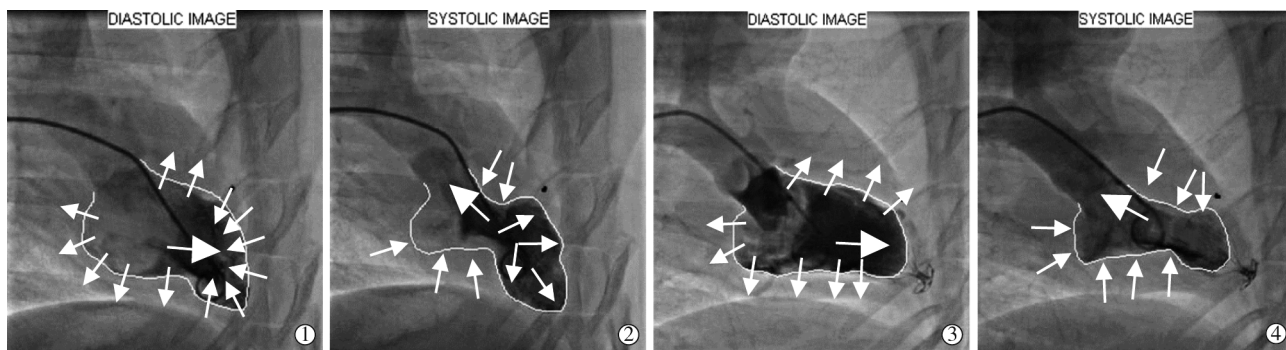
| 指标 | HR/(次/min) | LVPSP/mmHg | LVEDP/mmHg | LVEDV/ml | LVESV/ml | SV/ml | LVEF/% | CO/L | ME/% |
|----------|---------------------------|--------------|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| 基线 | 147.00±10.00 | 143.75±1.89 | 0.25±4.65 | 46.74±3.33 | 18.10±3.10 | 28.64±0.79 | 61.45±3.74 | 4.22±0.27 | 76.04±2.93 |
| 建模后 | 139.00±7.07 | 133.00±9.09 | 4.50±6.66 | 60.86±4.17 [#] | 35.02±1.36 [#] | 25.83±2.99 | 42.35±2.15 [#] | 3.60±0.52 | 58.65±3.10 [#] |
| | $P=0.283$ | $P=0.079$ | $P=0.065$ | $P=0.003$ | $P=0.000$ | $P=0.178$ | $P=0.005$ | $P=0.170$ | $P=0.004$ |
| LVPD 植入前 | 154.25±8.34 | 135.00±24.98 | 9.25±9.54 | 61.51±4.67 [#] | 40.71±4.93 [#] | 20.79±2.17 [#] | 33.90±4.29 [#] | 3.21±0.36 [#] | 48.88±5.07 [#] |
| | $P=0.462$ | $P=0.557$ | $P=0.263$ | $P=0.003$ | $P=0.001$ | $P=0.002$ | $P=0.001$ | $P=0.032$ | $P=0.002$ |
| 植入后 | 168.75±4.86 | 128.50±25.00 | -0.50±4.20 | 51.60±2.69 [*] | 26.95±3.30 [*] | 24.65±2.15 [*] | 47.88±4.54 [*] | 4.16±0.33 [*] | 64.73±4.34 [*] |
| | $P=0.093$ | $P=0.348$ | $P=0.073$ | $P=0.010$ | $P=0.002$ | $P=0.020$ | $P=0.003$ | $P=0.003$ | $P=0.005$ |
| 植入 16 周 | 134.50±15.00 [*] | 117.50±31.40 | 0.75±3.30 | 51.53±3.33 [*] | 25.02±1.81 [*] | 26.39±2.01 [*] | 50.13±2.99 [*] | 3.54±0.38 [*] | 67.56±1.78 [*] |
| | $P=0.016$ | $P=0.535$ | $P=0.229$ | $P=0.004$ | $P=0.002$ | $P=0.008$ | $P=0.001$ | $P=0.020$ | $P=0.002$ |

注: HR: 心率; LVPSP: 左心室收缩峰压; LVEDP: 左心室舒张末压; LVEDV: 左心室舒张末容积; LVESV: 左心室收缩末容积; SV: 每搏射血量; LVEF: 左心室射血分数; CO: 心输出量; ME: 机械效率; [#] 与建模前相比, $P<0.05$; ^{*} 与植入前相比, $P<0.05$

2.2 LVPD 植入效果

如图 1 所示, Heartech LVPD 植入后无功能心室区域被隔离开, 心尖无活动区域储存的机械势能

减小, 正常心肌收缩产生的能量将直接作用于血流并对外作功, 因此研究结果发现不仅左心室容积有效缩减, 且左心室泵血功能和 ME 得到显著提升。



①梗死后心室舒张期, 无运动或反常运动的心肌释放出的机械势能阻碍血流进入心室; ②梗死后心室收缩期, 正常心肌收缩产生的能量有一部分转化为机械势能储存于梗死区域心室壁中; ③Heartech LVPD 植入后舒张期, 由于隔离了无功能区, 心尖部几乎不产生阻力; ④植入后收缩期, 隔离无功能区后正常心肌收缩产生的能量几乎全部转化为 SV 对外作功

图 1 Heartech LVPD 植入前后影像

左心室容积变化如表 3、图 2 所示。与植入前数据相比, Heartech LVPD 植入后 LVEDV、LVESV 明显下降, 差值有统计学意义 ($P=0.010, P=0.002$); 植入 16 周复查时 LVEDV、LVESV 明显下降, 差值有统计学意义 ($P=0.004, P=0.002$), 证明 Heartech LVPD 可有效降低左心室容积。

左心室收缩功能变化如表 3、图 3、图 4 所示。与植入前相比, Heartech LVPD 植入后 LVEF、SV、CO 明显上升, 差值有统计学意义 ($P=0.003, P=0.020, P=0.003$); 植入 16 周复查时 LVEF、SV、CO 明显上升, 差值有统计学意义 ($P=0.001, P=0.008, P=0.020$), 证

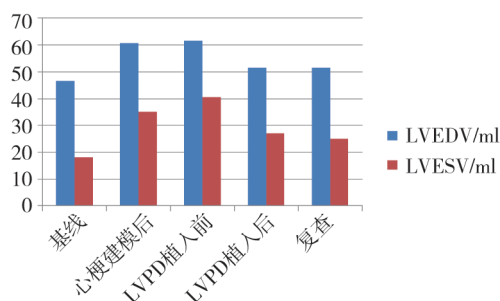
明 Heartech LVPD 可改善左心室收缩功能。

ME 如表 3、图 3 所示。与植入前相比, Heartech LVPD 植入后、植入 16 周复查时 ME 均明显上升, 差值有统计学意义 ($P=0.005, P=0.002$), 证明 Heartech LVPD 可改善心脏 ME。

HR 如表 3 所示。与植入前相比, 植入 16 周复查时 HR 明显下降, 差值有统计学意义 ($P=0.016$), 间接说明 Heartech LVPD 可改善左心室功能。

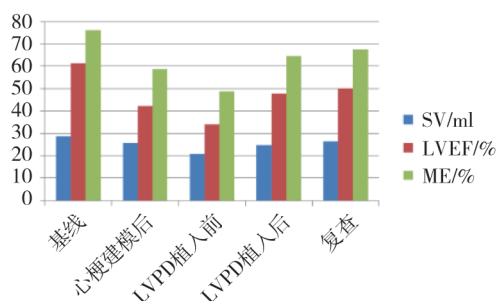
2.3 Heartech LVPD 植入位置及形态

4 头山羊模型左心室复查造影显示, 植入 Heartech LVPD 位置均未发生偏移, 心室无功能区域隔离良



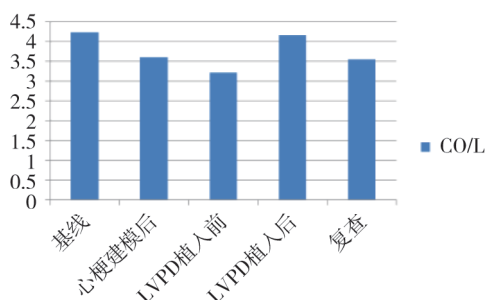
注: LVEDV: 左心室舒张末容积; LVESV: 左心室收缩末容积

图 2 左心室容积变化图



注: SV: 每搏射血量; LVEF: 左心室射血分数; ME: 机械效率

图 3 左心室功能变化图



注: CO: 心输出量

图 4 CO 变化图

好, 未出现骨架断裂、钙化等并发症。

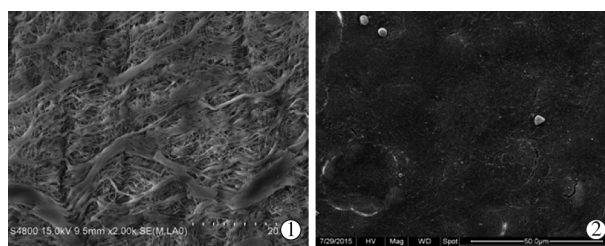
2.4 内皮细胞生长情况

4 头山羊模型处死后分别取出 Heartech LVPD 装置, 其表面均未见血栓及血管翳附着, 扫描电镜检查其伞面显示内皮细胞覆盖良好(图 5)。

3 讨论

3.1 LVPD 作用机制及临床意义

心肌梗死后随着心室重构, 心室会逐渐出现扩大、球样改变和收缩功能不全等现象^[7]。根据 Laplace 定律, 心室应力随心室扩大而增加, 这使得非梗死区域心肌耗氧量增加, 进而引起非梗死区域心肌缺氧, 形成恶性循环^[8]。心力衰竭时扩大的无功能心室区域会消耗更多机械能, 这些变化使得心脏整体 ME 下降并进一步加重心力衰竭^[9]。因此, 消除



①植入前 Heartech LVPD 伞面扫描电镜($\times 2\,000$)可见聚四氟乙烯膜表面纹理; ②植入后 16 周取出 LVPD 后伞面扫描电镜($\times 2\,400$)显示内皮细胞将聚四氟乙烯膜表面完全覆盖

图 5 Heartech LVPD 植入后内皮细胞覆盖图像

心肌应力改变、降低心室容积、打破心室重构恶性循环, 成为心力衰竭治疗的关键。

LVPD 作用机制是通过伞状隔离面将左心室隔离为动态功能区心腔和室壁瘤静止心腔(图 6), 在心脏收缩和舒张时减小室壁瘤心肌所承受压力, 消除室壁瘤逆向运动, 从而有效减少正常室壁做功和氧耗, 提高左心室泵功能, 打破恶性循环。本研究结果显示, Heartech LVPD 植入后左心室容积不仅有效缩减, 其泵血功能和 ME 也得到显著提升。这种现象在外科室壁瘤切除术中已发现并证实^[10], 且与 Parachute LVPD 系列研究得出结果一致^[11]。

3.2 LVPD 研究进展及有效性评价

Nikolic 等^[12]通过动物实验证实 LVPD 装置治疗心力衰竭有效。Otasevic 等^[13]于 2005 年将 LVPD 植入慢性心力衰竭患者, 首次证实其临床有效性。Parachute LVPD 临床试验研究于 2005 年起入选近百例患者, 初步证实 LVPD 可使心室容积降低近 20%, 改善非梗死区域心肌收缩能力, 左心室 SV、CO 提高近 25%, LVEF 提高近 40%^[11,14]; 相对传统非药物治疗 CHF, LVPD 疗效更为确切。与欧美国家相比, 我国 LVPD 植入临床应用尚属起步阶段, 2013 年马为等^[15]报道完成全国首次 2 例 LVPD 植入患者。其后, 各医院均有经皮心室重建术(PVR)个例病案报道。2014 年丁风华等^[16]报道完成 1 例 LVPD 植入治疗前壁心肌梗死后室壁瘤伴心功能不全患者。上述报道中患者术后 6 min 步行试验及超声心动图结果随访均较术前明显改善。Parachute China 研究于 2014 年 9 月起在中国入组 31 例室壁瘤患者, 旨在评价 LVPD 在中国人群中的有效性和安全性, 现初步证实 LVPD 可有效降低心室容积, 提高 LVEF, 并改善患者 6 min 步行试验结果和美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级, 但最终结果尚未得出。与此同时, LVPD 国产化进程一直在进行。上海心瑞医疗科技有限公司与上海交通大学医学院附属瑞金

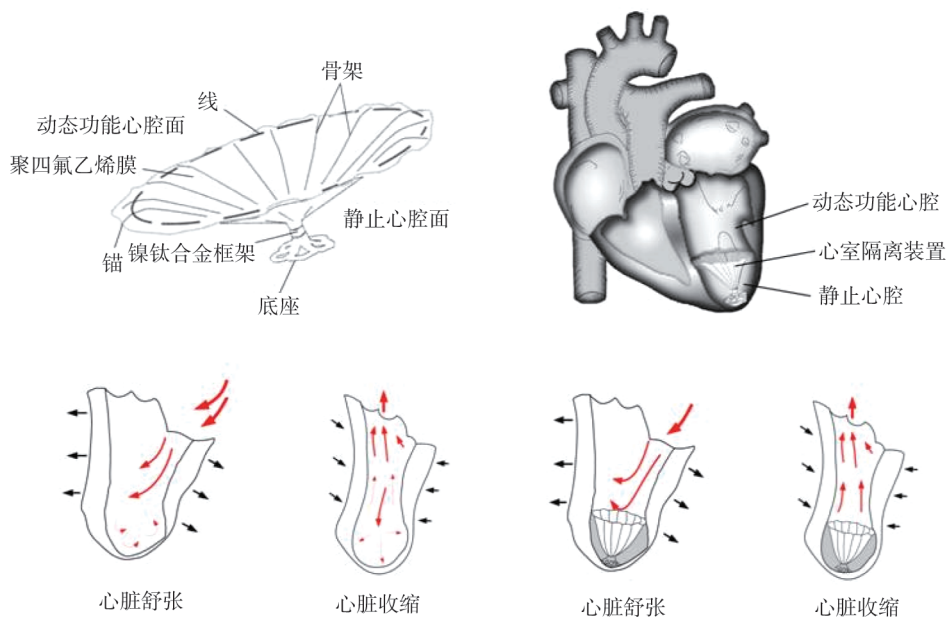


图 6 LVPD 外形结构及作用机制示意图

医院共同研发的 Heartech LVPD 系统, 在 Parachute LVPD 系统基础上作出针对中国患者的适用性改进, 已获得国家实用新型专利 4 项和发明专利 1 项, 并通过国家食品药品监督管理局天津医疗器械质量监督检验中心的型式检验。

本研究结果提示 Heartech LVPD 系统可即刻有效降低 LVEDV、LVESV, 提高左心室 SV、LVEF、CO, 同时改善左心室 ME, 这些效果可长期作用; 术后随访中 LVEDV、LVESV、LVEF、左心室 SV、ME 改善比例均有所增加; 随着心功能改善, 植入 16 周复查时 HR 较 LVPD 植入前明显下降, 因此 CO 上升比例也有所下降。这些结果与 Parachute LVPD 研究结果相似。

目前 LVEF、LVEDV、LVESV 均被证实是心力衰竭预后的独立预测因子^[17], 这也说明 Heartech LVPD 可通过降低心室容积、提高心室收缩功能改善室壁瘤患者预后。尽管如此, Heartech LVPD 仍未正式用于人体, 其有效性尚需进一步临床前动物实验予以证实。

3.3 Heartech LVPD 安全性评价

本研究中所有 Heartech LVPD 装置在输送、定位与植入、释放过程中均一次成功, 无动物死亡及并发症发生。有研究发现 LVPD 骨架断裂通常发生在植入 300 d 后, 由于镍钛合金骨架被两层聚四氟乙烯膜包裹, 骨架断裂并未造成膜撕裂而导致严重临床事件。目前仅有 1 例关于 LVPD 在植入 2 年后出现点状钙化、纤维老化及聚四氟乙烯膜撕裂的报

道^[18]。本研究中所有 Heartech LVPD 均在植入 16 周后取出, 因此并未观察到骨架断裂、钙化、聚四氟乙烯膜撕裂等现象。

聚四氟乙烯膜已广泛应用于多种心脏植入物, 与之相关的一个重要并发症就是血栓相关性事件。聚四氟乙烯膜植入后, 血栓伴随炎性反应及血小板-纤维蛋白附着而形成, 血栓脱落形成栓子极易发生脑血管事件。随着血栓机化和内皮覆盖, 栓子形成概率将大为降低。内皮细胞在其它聚四氟乙烯植入物中完全覆盖表面通常需要 1 年时间, 在 LVPD 表面则于植入后 140 d 左右开始覆盖。在 2 例植入 680 d 和 533 d 的 LVPD 表面, 心脏内膜均已完全生长^[18]。关于 LVPD 植入后抗凝方案尚不统一, 目前普遍采用的是术后 1 年口服阿司匹林和华法林双联抗凝^[19], 最新的 Parachute LVPD 研究也提出术后口服阿司匹林 12 个月, 氯吡格雷 6 个月, 华法林 3 个月的抗凝方案^[14]。值得注意的是, 本研究在每日 1 次口服氯吡格雷 50 mg 情况下并无血栓相关事件发生, 16 周后扫描电镜检查显示 Heartech LVPD 表面内皮覆盖良好, 因此我们也提出 LVPD 植入术后服用单种抗凝药物的可能性。由于本次实验研究样本量较小, LVPD 植入术后抗凝强度和时间的研究仍有待进一步研究。

通过本实验研究数据可以看出, 经皮植入 Heartech LVPD 可有效降低心室容积, 提高心室收缩功能, 改善心脏 ME, 且植入 16 周后 LVPD 表面内皮覆盖良好。本实验证实 Heartech LVPD 治疗左

前降支梗死伴左心室壁瘤形成效果显著。

3.4 局限与不足

由于心脏超声检查难以选取统一、合适的切面用以测量心室容积,测量误差较大,故本研究左心室容积等指标均通过左心室造影图像计算得出。该数据并无其它检查方法及第三方测量加以印证,因此存在一定的局限性。由于山羊心脏乳头肌解剖结构与人类不同,心室内可能存在假腱索限制心室扩张,弹簧圈阻塞前降支后产生的心肌梗死范围较小,此次实验所用心肌梗死动物模型尚不足以完全反映大面积心肌梗死后心力衰竭患者临床特征。另外,由于山羊心脏乳头肌位置、心室形状和大小、心肌收缩功能不同及心室内假腱索存在,为人类设计的 LVPD 与山羊心腔并不完全匹配^[12]。因此,Heartech LVPD 在中国人群中的有效性和安全性仍需进一步研究并加以论证。

【参考文献】

- [1] Costa MA, Pencina M, Nikolic S, et al. The PARACHUTE IV trial design and rationale: percutaneous ventricular restoration using the parachute device in patients with ischemic heart failure and dilated left ventricles[J]. *Am Heart J*, 2013, 165: 531-536.
- [2] 顾东风, 黄广勇, 何江, 等. 中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J]. *中华心血管杂志*, 2003, 31: 3-6.
- [3] Li J, Li X, Wang Q, et al. ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2011 (the China PEACE-Retrospective Acute Myocardial Infarction Study): a retrospective analysis of hospital data[J]. *Lancet*, 2015, 385: 441-451.
- [4] Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications[J]. *Circulation*, 2002, 106: 2351-2357.
- [5] Oliveira G, Al-Kindi SG, Bezerra HG, et al. Left ventricular restoration devices[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2014, 7: 282-291.
- [6] Chen J, Normand SL, Wang Y, et al. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for medicare beneficiaries[J]. *JAMA*, 2011, 306: 1669-1678.
- [7] Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications [J]. *Circulation*, 1990, 81: 1161-1172.
- [8] Moriarty TF. The law of Laplace. Its limitations as a relation for diastolic pressure, volume, or wall stress of the left ventricle[J]. *Circ Res*, 1980, 46: 321-331.
- [9] Artrip JH, Oz MC, Burkhoff D. Left ventricular volume reduction surgery for heart failure: a physiologic perspective[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 122: 775-782.
- [10] Di Donato M, Sabatier M, Toso A, et al. Regional myocardial performance of non-ischaemic zones remote from anterior wall left ventricular aneurysm[J]. *Eur Heart J*, 1995, 16: 1285-1292.
- [11] Schmidt T, Frerker C, Thielsen T, et al. New evidence for favourable effects on haemodynamics and ventricular performance after Parachute® implantation in humans[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16: 1112-1119.
- [12] Nikolic SD, Khairkahan A, Ryu M, et al. Percutaneous implantation of an intraventricular device for the treatment of heart failure: experimental results and proof of concept[J]. *J Card Fail*, 2009, 15: 790-797.
- [13] Otasevic P, Sagic D, Antonic Z, et al. First-in-man implantation of left ventricular partitioning device in a patient with chronic heart failure: twelve-month follow-up[J]. *J Card Fail*, 2007, 13: 517-520.
- [14] Costa MA, Mazzaferri EL Jr, Sievert H, et al. Percutaneous ventricular restoration using the parachute device in patients with ischemic heart failure: three-year outcomes of the PARACHUTE first-in-human study[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7: 752-758.
- [15] 马为, 洪涛, 李建平, 等. 经皮心室重建术——附两例病例报告[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2013, 21: 274-277.
- [16] 丁风华, 方跃华, 杨文洁, 等. 经皮左心室重建术治疗前壁心肌梗死后室壁瘤合并心功能不全一例[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 886-888.
- [17] Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, et al. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment[J]. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*, 2011, 4: 98-108.
- [18] Ladich E, Otsuka F, Virmani R. A pathologic study of explanted parachute devices from seven heart failure patients following percutaneous ventricular restoration [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 83: 619-630.
- [19] Bozdog-Turan I, Bemlaoui B, Paranskaya L, et al. Challenges in patient selection for the parachute device implantation[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 82: E718-E725.

(收稿日期:2016-01-18)

(本文编辑:边 皓)