

新型室间隔缺损封堵器的动物实验研究

胡建强¹, 秦永文¹, 王胜强¹, 赵仙先¹, 周炳炎¹, 熊文峰²

(1. 第二军医大学长海医院心血管内科, 上海 200433; 2. 长海医院超声科)

[摘要] **目的:**在犬室间隔缺损动物模型上观察新型室间隔缺损封堵器的性能及其生物相容性。**方法:**通过右颈内静脉途径穿刺室间隔制备犬室间隔缺损模型,模拟临床经导管封堵过程,经鞘管送入新型室间隔缺损封堵器,闭合人工制备的室间隔缺损。应用心室造影和心脏超声观察封堵器位置及三尖瓣、主动脉瓣功能。术后1、2、3、4个月分别处死动物行组织学检查,观察封堵器周围及表面纤维组织和内皮覆盖情况。**结果:**6条犬成功制作室缺模型并成功封堵,术后心室造影及超声显示封堵器位置固定良好,不影响三尖瓣、主动脉瓣启闭功能;全部实验犬封堵器位于相当于隔瓣下型膜周部室缺的位置,所有封堵器均被薄层的新生内膜覆盖,金属丝无变色、无腐蚀,肉眼观察封堵器表面光滑,光镜和电镜检查显示无明显的炎症反应及纤维组织增生;术后3个月封堵器表面内皮细胞完全覆盖;术后4个月扫描电镜观察金属丝无腐蚀。肺、肝、脾、肾、胰等组织无血栓栓塞、炎症表现。**结论:**新型室间隔缺损封堵器具有操作简便、使用安全及良好的生物相容性,可安全地用于膜周部室缺的封堵。

[关键词] 室间隔缺损;封堵器;犬

[中图分类号] R 654.2

[文献标识码] A

[文章编号] 0258-879X(2004)08-0879-03

Evaluation of new-type ventricular septal defect occluder in animal model

HU Jian-Qiang¹, QIN Yong-Wen¹, WANG Sheng-Qiang¹, ZHAO Xian-Xian¹, ZHOU Bing-Yan¹, XIONG Wen-Feng²

(1. Department of Cardiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Ultrasonics, Changhai Hospital)

[ABSTRACT] **Objective:** To evaluate the safety and efficacy of transcatheter closure of ventricular septal defect (VSD) with new-type occluder in canine model. **Methods:** VSD was created by transcatheter puncture through jugular vein and closed by occluder via 7F delivery sheath under fluoroscopy in the catheterization laboratory. The location of device and function of tricuspid valve (TV) and aortic valve (AV) were observed by ventricular angiography and echocardiography. 1, 2, 3 and 4 months later, the animals were killed and autopsy was conducted. **Results:** Six dogs with puncture-produced VSD underwent VSD closing procedure successfully. The defect located near membranous septum, similar to paramembranous defect in humans. The occluders had no influence on the function of TV and AV in epicardial echocardiogram and ventriculogram. Gross examination of the occluder revealed no wire breakage or fracture of the device. Looking from both side, the devices were covered with a smooth intact neointimal layer in all dogs. Endocardial cells partially covered the surface of occluder after 1 month, and fully covered the surface after 3 months. There was no evidence of corrosion on the surface of the nitinol wire removed from the dog after 4 months. Light microscopic examination of the liver, kidney, lung and spleen showed no evidence of embolization and inflammation. **Conclusion:** Transcatheter VSD occlusion with new-type occluder is safe, feasible and effective. Retrievability and good biocompatibility give the occluder a good prospect in future clinical use.

[KEY WORDS] heart septal defects, ventricular; occluder; dogs

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(8): 879-881]

室间隔缺损是一种常见的先天性心脏病,最近几年,随着心导管介入材料和技术的发展,经导管室间隔缺损封堵已成为治疗室间隔缺损的有效方法^[1~3],由于该方法创伤小、效果好,在临床得到了广泛的应用。以往应用的封堵器多为进口产品,其中应用较多的是AGA公司的双盘状封堵器,其两端均有不锈钢圈固定。由于封堵器的左心室面有不锈钢圈固定,突出于左心室面,不利于上皮化,并潜在血栓形成可能。因此,我们设计了左心室面盘片平整

的新型封堵器,应用在经导管穿刺制备的犬室间隔缺损模型上,以观察封堵器的性能及其生物相容性。

1 材料和方法

1.1 封堵器 封堵器由直径为0.10 mm超弹性镍

[基金项目] 上海市科技发展基金攻关计划(014119003)。

[作者简介] 胡建强(1966-),男(汉族),博士,主治医师。

E-mail: hujianqiang@medmail.com.cn

* Corresponding author. E-mail: chxnk@yaoxue.net

钛合金丝编织成圆桶状,经热处理,定形为双盘状,两侧对称,中央部分呈圆柱形,直径4 mm,长7 mm,两端的盘片直径比中央部分大4 mm。封堵器后端为316L不锈钢圈封套,尾部有螺母,螺母可与连接杆的螺丝相旋接,左心室面圆盘为一光整的平面,右心室面的盘片上有一与推送部分相连接的螺母,封堵器中缝有4层涤纶片。镍钛合金丝构成封堵器的支架,由于是超弹性镍钛合金丝组成,在受外力牵拉时呈线条状,去除外力后自行恢复初始形状,反复数百次不变形。封堵器中的涤纶片起到阻隔血流通过的作用;封堵器尾端的不锈钢圈套起固定镍钛合金丝和与推送杆相连接作用。封堵器可收入到6-7F鞘管内,并可在鞘管内推送,到达室间隔缺损部位后通过逆时针旋转推送杆释放封堵器。

1.2 室缺模型的制备和封堵 健康杂种犬8条,体质量15~20 kg,雌雄不限,第二军医大学实验动物中心提供,术前听诊心脏无杂音。氯胺酮(5 mg/kg)肌注、戊巴比妥钠(25 mg/kg)静脉麻醉,常规消毒,铺手术巾、单,分离右颈内静脉,在X线透视下,依次送入长导丝、房间隔穿刺鞘管及穿刺针(broken-bough 针),右前斜位30°(RAO 30°),穿刺点在右心室影间隔面中部,近心底部的1/3间隔面范围内,穿刺针方向指向3~4点,鞘管下滑顶在室间隔面,推进穿刺针进行穿刺,穿过室间隔时有突破感,穿透后见鲜红色动脉血从穿刺针尾部喷出,推注造影剂,见造影剂在左室内散开,固定穿刺针,推进鞘管,送入二尖瓣球囊扩张术中应用的左房钢丝至左心室,沿钢丝送入6 mm直径扩张球囊扩张室间隔穿刺孔。扩张后送入8F抗折输送鞘管至左心室,推送封堵器出鞘管,打开左心室面盘片,回拉至室缺口的左心室面处,回拉有阻力时固定推送杆回撤输送鞘管,打开右室面盘片。分离右股动脉,置动脉鞘管,送入猪尾造影导管至左心室,行左心室造影,确定封堵器固定良好后释放封堵器。术中肝素(1 mg/kg)抗凝,术后抗生素(青霉素、丁胺卡那霉素)预防感染。术后1、2、3、4个月,分别麻醉处死1、1、2、2条实验犬,取出心脏,切开心脏观察封堵器和邻近结构的大体解剖,取封堵器及其周围组织送电镜和病理检查;取肺、肝、脾、肾组织送病理检查;其中术后3、4个月各有1条犬麻醉、气管插管、人工呼吸,开胸经心脏表面行多普勒超声检查,观察封堵器位置及其对三尖瓣、主动脉瓣的影响。取术后4个月实验犬封堵器镍钛合金丝电镜检查,并与未植入体内的镍钛金属丝比较。

2 结果

8条犬中,除最初2条用于摸索穿刺条件、解剖观察心内结构、未放置封堵器外,其余6条犬均穿刺成功,制成膜周部室缺模型,并成功进行封堵。室缺左心室造影、室缺封堵后的X线影像见图1。

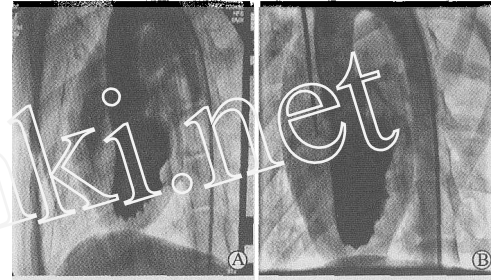


图1 室间隔缺损封堵前(A)、后(B)左心室造影
Fig 1 Left ventricular angiogram before(A) and after(B) closure of VSD with occluder

术后3、4个月各有1条犬心脏超声检查显示封堵器位置固定良好,位于室间隔膜部,三尖瓣、主动脉瓣启闭功能良好。

解剖室间隔缺损封堵部位,右室面观封堵器位于三尖瓣隔瓣后,圆锥乳头肌的后下方,类似于隔瓣下型膜部室缺的位置,表面与隔瓣有部分粘连;左室面观封堵器位于右冠窦和无冠窦交界处下方,离主动脉瓣距离2~6 mm,因使用的是肌部缺损封堵器,封堵器上部与主动脉瓣下部分心室面未良好贴靠。所有封堵器均为薄层的新生内膜覆盖,金属丝无变色、无腐蚀,肉眼观察封堵器表面光滑,无血栓及赘生物。

术后1个月光镜H-E染色显示封堵器被薄层纤维组织覆盖,未见内皮细胞,术后3个月显示纤维组织表面覆盖有完整的内皮细胞,Ⅷ因子染色显示为血管内皮细胞,胶原染色显示封堵器表面为薄层胶原覆盖。肺、肝、脾、肾、胰等组织无血栓栓塞、炎症表现,镜检无小动脉栓塞情况。

扫描电镜显示术后1个月封堵器表面有少量内皮细胞生长,2个月基本覆盖,3个月则完全覆盖封堵器表面,细胞排列紧密。透射电镜显示内皮细胞结构完整,金属丝周围心肌细胞线粒体结构完整,线粒体无肿胀。扫描电镜显示术后4个月取出的封堵器金属丝表面无腐蚀。

室间隔穿刺及导管操作过程中可见一过性室性早搏、短阵室速,穿刺及球囊扩张完成后则无室性心律失常出现,亦无室颤出现;完全性房室传导阻滞1例,未放置封堵器,术后1周死亡,解剖发现室间隔

膜部撕裂,与穿刺点靠近膜部有关;完全性右束支传导阻滞 1 例,放置封堵器,术后犬活动、进食正常,术后 3 个月复查仍示完全性右束支传导阻滞。

3 讨论

文献中应用的室间隔缺损动物模型有先天性室间隔缺损^[4]的动物和经开胸、体外循环条件下室间隔肌肉部分切除制成肌部室缺模型^[5]。开胸手术操作过程复杂且动物成活率低,牵涉大量的人力、物力;天然形成的室间隔缺损的动物少见,难以获得适当数量的实验动物。另外,人类室缺以膜部缺损最为常见,为了制作与人类膜部室缺相近的室缺动物模型,课题组选用右颈内静脉途径,在室间隔中部近房室瓣环膜部周围区域内穿刺室间隔,制备近似膜部室间隔缺损模型。实践证明方法简便易行,创伤小,成功率高,并发症发生率低。建立的模型与临床的膜部室间隔缺损畸形相似,是一种比较理想的室间隔缺损模型。

本研究制作膜部室间隔缺损模型并进行封堵,主要是为了观察新型封堵器性能、封堵效果、封堵器的组织相容性以及封堵器对三尖瓣、主动脉瓣及传导束的影响。封堵器经导管输送方便,推出导管后自动恢复初始形状,如位置不合适可拉回到导管内,调整位置后再释放。封堵器封堵室间隔缺损后可牢固地固定在室间隔缺损处,无 1 例发生移位,提示封堵器的支架可起到良好的支持作用。封堵器放置后左心室造影显示无经封堵器的左向右分流,表明能达到完全封堵的目的。镍钛合金、涤纶和 316L 不锈钢是临床常用的医用材料,具有良好的组织相容性。封堵器植入后组织学检查显示封堵器周围及表面无明显的炎症反应,无明显的纤维组织增生,封堵器表面的新生内膜与周围的心内膜连续,光滑、无血栓,显示了良好的生物相容性^[6]。在大体标本上观察到植入的封堵器位于三尖瓣隔瓣后,虽与隔瓣部分粘连,但不影响三尖瓣关闭;临床上膜部囊袋型室缺也存在瓣膜、腱索的粘连,也不影响三尖瓣关闭,提示封堵囊袋型室间隔缺损对三尖瓣的影响可能较小。因本实验制作的室缺模型离主动脉瓣有一定的距离,故未发现封堵器对主动脉瓣关闭的影响。封堵器的边缘长度 2 mm,如室间隔缺损距主动脉瓣 2 mm 以上,应用此种封堵器是安全的,不可能引起主动脉瓣的关闭不全。本实验中有 1 条犬出现完全性房室传导阻滞,可能与机械损伤累及传导系统有关,因此在行膜部室间隔缺损封堵时,有产生房室传导阻滞的可能性,应加强防范。

但从实验观察到室缺近膜部处室间隔薄,近肌部处室间隔厚。从解剖学的形态考虑,设计的封堵器应上窄下宽,侧面看呈梯形状较为合理;另外,若室间隔缺损离主动脉较近,封堵器可能会影响主动脉瓣的关闭,设计偏心的封堵器,盘面的边缘上短下长,可解决此问题。

我们开展此项研究主要是为了进行室缺封堵器的动物实验评价,故室缺模型制成后未对室缺单纯进行长期的观察,未评价室缺自行闭合的情况及室缺对心室功能和肺循环阻力的影响;实验前考虑到犬室间隔心肌较厚,膜部范围小,故制作肌部室缺的封堵器,中间圆柱部分长为 7 mm,但实验中发现膜部室间隔较薄,封堵器未能良好贴靠;实验观察时间仅 4 个月,未长期观察,不能了解封堵器长期置留后对组织的影响,所有这一切均需以后实验进一步补充。

总之,实验显示自制的新型封堵器具有操作简便、使用安全及良好的生物相容性。可安全地用于膜部室缺的封堵,不影响三尖瓣和主动脉瓣的启闭功能,不损伤传导束,具有良好的临床应用前景。

【参考文献】

- [1] 秦永文,赵仙先,徐荣良,等. 自制封堵器经导管闭合膜部室间隔缺损的临床应用研究[J]. 第二军医大学学报,2002,23(8): 857-859.
Qin YW, Zhao XX, Xu RL, et al. Transcatheter closure of membranous ventricular septal defects with self-made nitinol occluder[J]. *Di-er Junyi Daxue Xuebao(Acad J Sec Mil Med Univ)*, 2002, 23(8): 857-859.
- [2] Chessa M, Carminati M, Cao QL, et al. Transcatheter closure of congenital and acquired muscular ventricular septal defects using the Amplatzer device[J]. *J Invasive Cardiol*, 2002, 14(6): 322-327.
- [3] Arora R, Trehan V, Kumar A, et al. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects: experience with various devices[J]. *J Interv Cardiol*, 2003, 16(1): 83-91.
- [4] Gu X, Han YM, Titus JL, et al. Transcatheter closure of membranous ventricular septal defects with a new nitinol prosthesis in a natural swine model[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2000, 50(4): 502-509.
- [5] Amin Z, Gu X, Berry JM, et al. New device for closure of muscular ventricular septal defects in a canine model[J]. *Circulation*, 1999, 100(3): 320-328.
- [6] 秦永文,胡建强,赵仙先. 自制室间隔缺损封堵器的生物相容性研究[J]. 第二军医大学学报,2001,22(11):1038-1040.
Qin YW, Hu JQ, Zhao XX. Study on the biocompatibility of self-made nitinol alloy ventricular septal defect occluder[J]. *Di-er Junyi Daxue Xuebao(Acad J Sec Mil Med Univ)*, 2001, 22(11): 1038-1040.

【收稿日期】 2004-04-06

【修回日期】 2004-06-15

【本文编辑】 曹 静