

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00197

## 带瓣膜二尖瓣支架的研制及体外经导管植入实验

宗刚军<sup>1</sup>, 白元<sup>1</sup>, 秦永文<sup>1\*</sup>, 姜海滨<sup>1</sup>, 赵仙先<sup>1</sup>, 邹毅清<sup>2</sup>

1. 第二军医大学长海医院心血管内科, 上海 200433

2. 第二军医大学长海医院麻醉科, 上海 200433

**[摘要]** **目的:**研制可经导管植入的带瓣膜二尖瓣支架,并探索二尖瓣支架植入方法的可行性。**方法:**用超弹性镍钛记忆合金丝编织双盘状网状支架,中间有腰部连接,内置瓣膜环。将新鲜的羊心包给予0.6%戊二醛浸泡36h后缝合在瓣膜环上,制成带瓣膜二尖瓣支架。取离体的山羊心脏及大血管标本,直视下穿刺房间隔,将输送鞘管从下腔静脉送到左心室,沿鞘管将带瓣膜二尖瓣支架送入左心室,打开左室面,回拉鞘管,确认左室面卡住瓣环口后,释放左房面,完成体外经导管植入实验。注水实验观察瓣膜启闭功能。**结果:**制备的带瓣膜二尖瓣支架可牢固地置于自体二尖瓣环位置,反复牵拉后未见支架脱入心腔,同时观察到原有二尖瓣瓣叶、腱索等均被夹在双盘状支架之间,瓣下结构无破坏。瓣膜启闭功能良好。**结论:**人工带瓣膜二尖瓣支架设计合理,可经导管安全释放,瓣膜功能良好。

**[关键词]** 二尖瓣;支架;心脏瓣膜植入;心导管术

**[中图分类号]** R 542.51 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)02-0197-03

### Preparation of valved mitral stent and *in vitro* experimental implantation to mitral position through catheter

ZONG Gang-jun<sup>1</sup>, BAI Yuan<sup>1</sup>, QIN Yong-wen<sup>1\*</sup>, JIANG Hai-bin<sup>1</sup>, ZHAO Xian-xian<sup>1</sup>, ZOU Yi-qing<sup>2</sup>

1. Department of Cardiovasology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Anesthesiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433

**[ABSTRACT]** **Objective:** To prepare valved mitral stent and to discuss the feasibility of transcatheter implantation of the valved mitral stent *in vitro*. **Methods:** We designed a self-expandable stent made of super-elastic Ni-Ti shape memory alloy. The stent was composed of double disks with tubular linkage between them. A valvular ring made of nitinol wire was sutured on the tubular part. Fresh sheep pericardium was cross-linked with a 0.6% glutaraldehyde solution for 36 hours then sutured into a valvular ring; the latter was sutured onto the nitinol self-expandable stent. Through a sheath across the interatrial septum positioned in the left ventricle of isolated sheep heart *via* vena cava, the device was delivered into the native mitral valve position. When the left ventricle disk was deployed, it was applied to the mitral annulus by pulling back the external sheath. The waist and the left atrial disk were deployed by pulling the sheath in the annulus and left atrium, respectively. Thus the whole device was deployed in the mitral native. Water was injected into the pulmonary veins and left ventricle to test competence of the prosthetic heart valves. **Results:** The prepared valved mitral stent could be stably positioned at the native valves. There was no stent migration when it was repeatedly pulled. The two disks sandwiched the native mitral valve with one disk lying in the left ventricle and the other one in the left atrium. The prosthetic heart valves showed satisfactory function without structure damage. **Conclusion:** This self-expandable stent is well designed and can be safely implanted in the mitral valve position *via* transcatheter approach, and the function of the stent is satisfactory.

**[KEY WORDS]** mitral valve; stents; heart valve prosthesis implantation; heart catheterization

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(2): 197-199]

二尖瓣疾病是临床上比较常见的心脏瓣膜病。自1984年Inoue等首次报道经皮二尖瓣球囊成形

术治疗二尖瓣狭窄以来,该方法逐渐成熟,已经成为介入治疗二尖瓣狭窄的有效手段。而对于二尖瓣反

**[收稿日期]** 2007-08-05 **[接受日期]** 2008-01-08

**[基金项目]** 国家高科技研究发展计划("863"计划)(2006AA02Z4D7). Supported by National High-tech R&D Program ("863" program) (2006AA02Z4D7).

**[作者简介]** 宗刚军, 博士生. E-mail: zonggj@163.com.

\* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-25070540, E-mail: ywqin@citiz.net

流患者而言,外科手术换瓣仍是其主要的治疗措施。随着近年来经皮人工肺动脉瓣、主动脉瓣支架植入相继进入了临床试用<sup>[1]</sup>,以及最近国外学者应用两种不同带瓣膜支架进行经皮三尖瓣支架植入动物实验研究的成功<sup>[2-3]</sup>,预示着介入技术在房室瓣疾病治疗领域将会产生更大的作用。本研究通过自行研制可经导管植入的带瓣膜二尖瓣支架,并进行体外支架植入实验,探讨了支架设计以及植入路径,为下一步进行经皮二尖瓣支架植入实验研究提供可靠的体外实验参数。

### 1 材料和方法

1.1 带瓣膜二尖瓣支架的制作 本研究采用的自行研制的带瓣膜二尖瓣支架由镍钛合金支架、瓣膜环和瓣叶三部分组成(图1)。支架由直径为0.18 mm超弹性镍钛合金丝编织成双盘样网状结构,两盘中间有腰部连接,经热处理后定形,根据申彪等<sup>[4]</sup>报道的山羊心脏二尖瓣环的大小,设计左心室盘面的直径为32 mm,右心房盘面的直径为30 mm,腰部直径为20 mm,腰部高度为8 mm。瓣膜环由直径为0.25 mm的超弹性镍钛合金丝折成3个半月状结构。人工瓣膜采用新鲜的羊心包为材料,去除表面脂肪组织等,脱细胞处理后,给予0.6%戊二醛浸泡36 h,利用瓣膜模具将心包修剪成三片相同大小的瓣叶,用7-0 PROLENE线缝合在瓣膜环上,形成三个半月瓣,再用4-0 PROLENE线将瓣膜环固定在双盘状支架腰部,半月瓣口朝向左心室盘面。带瓣膜支架放置在75%乙醇中保存备用,使用前用0.9%氯化钠液冲洗。

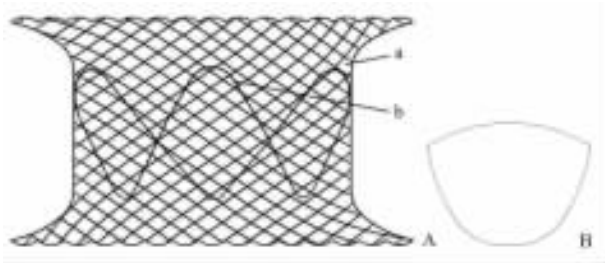


图1 带瓣膜二尖瓣支架的结构图(A)及裁剪后半月形瓣叶结构图(B)

Fig 1 Structure chart of mitral stent with prosthetic heart valves(A) and structure chart of semilunar valves(B)

a: Double-disk stent; b: Valvular ring

1.2 实验动物标本准备 成年健康山羊10只,雌雄不限,由清真屠宰场提供,穿刺股动脉后放血直至心跳停止,开胸取出心脏标本。标本保留部分上、下腔静脉、肺静脉,以及少许主动脉、肺动脉。生理盐

水反复冲洗后,将标本置于操作台上,切开右心耳暴露右心房,固定心脏及血管,即刻行离体实验。

1.3 离体带瓣膜二尖瓣支架植入实验 从下腔静脉送入导丝至上腔静脉,沿导丝送入房间隔穿刺导管,撤出钢丝,送入穿刺针,右房面直视下从卵圆窝处,行房间隔穿刺术,穿刺导管进入左心房,送入泥鳅导丝到达左心房并通过二尖瓣,进入左心室,再通过主动脉瓣,把导丝送到标本的主动脉远端,撤出穿刺导管,建立下腔静脉—右心房—房间隔—左心房—左心室—主动脉的输送轨道。沿泥鳅导丝从下腔静脉送入16F输送鞘管,挤压心脏,确认鞘管已到达左心室,退出扩张内芯及泥鳅导丝,取出带瓣膜二尖瓣支架,送入鞘管内,支架左心房面用高强度超滑丝线(强生医疗器材有限公司)拉紧,丝线尾端留在鞘管外,用推送杆将支架从鞘管远端推送到近端,先将左心室盘片打开后,固定丝线,回撤鞘管直至感有阻力,迅速将左心房盘片推出鞘管,用丝线反复牵拉,确认固定牢靠后,撤出丝线,退出导管。

1.4 人工瓣膜体外注水试验 自实验标本的肺静脉内注入纯净水100 ml,观察人工瓣膜的开放情况;自实验标本主动脉远端注入纯净水100 ml,观察人工瓣膜的关闭情况。

1.5 带瓣膜二尖瓣支架体外植入后标本解剖 将羊心脏标本沿左室前壁正中线纵行切开左心室,向上剪开主动脉少许,向外翻转,显露二尖瓣、左心室流出道、主动脉瓣膜口,观察带瓣膜二尖瓣支架的植入位置及与周围解剖结构的关系。

### 2 结果

本研究中10只羊心脏标本有9只在体外成功地植入带瓣膜二尖瓣支架,其中1只支架未能释放到位,被拉进左心房,植入过程简便。自制的带瓣膜二尖瓣膜支架具有良好的弹性变形性,可顺利收入16F输送鞘管中,推送杆推送过程中无明显阻力,释放后仍可自动恢复双盘状结构,不变形,两盘片支架之间有一定的夹力。

植入成功的所有标本自肺静脉注水后可见主动脉远端水能顺利流出,瓣膜开放良好;自主动脉内注水后可见左心室饱满,肺静脉端未见液体流出,瓣膜关闭功能良好。

植入成功的9只标本中切开心室后见带瓣膜二尖瓣支架牢固地固定于自体二尖瓣瓣环位置,两侧反复牵拉后均未见支架脱入心腔,同时观察到原有二尖瓣瓣叶、腱索等均被夹在双盘状支架之间,支架与瓣膜环之间未见任何空隙,瓣下结构无破坏(图2)。左

心室盘面均未影响左室流出道以及主动脉瓣膜;左心房盘面牢固地锚定于心房壁。人工瓣膜三个瓣叶对合良好,无破坏,瓣口面积基本同支架腰部面积。



图2 左心室面观

Fig 2 Left ventricular side

a;Semilunar valves;b;Left ventricular outflow tract

### 3 讨论

在我国二尖瓣疾病最常见的病因有风湿性心脏病,老年瓣膜退行性变、缺血及扩张性心肌病等。随着经济、社会的飞速发展,以及人口老龄化速度的加快,二尖瓣疾病有逐年增加的趋势,严重危害我国人民的健康。经皮二尖瓣球囊成形术和外科二尖瓣瓣膜置换仍是目前二尖瓣疾病的主流治疗措施。近年来,随着经皮肺、主动脉瓣膜置换术相继开展,瓣膜病介入治疗技术正逐渐成熟<sup>[5]</sup>,虽然目前还未见任何相关经导管二尖瓣膜置换的报道,但我们有理由相信通过设计合理的带瓣膜支架,建立方便可行的支架输送路径,经皮二尖瓣置换完全有可能取得成功。我们就此展开的可行性研究,对于提高我国瓣膜病的治疗水平将具有重大的现实意义,如能获得突破,这种无需开胸及体外循环的微创二尖瓣置换术的诞生,必将给二尖瓣疾病的治疗手段带来革命性的变化。

本研究首先进行了带瓣膜二尖瓣支架的设计。所设计的支架选用超弹性镍钛合金编织而成,顺应性良好,可以与二尖瓣环相匹配;双盘状结构可以将原二尖瓣的瓣叶、腱索等夹住;展开的左室盘面未影响到左室流出道以及主动脉瓣。支架可随心动周期收缩,模拟了生理状态的二尖瓣环的顺应性,可避免因卡压瓣环周围组织而造成传导阻滞等并发症。支架的左心室面直径略大于左心房面直径,瓣膜支架不易脱移出左心房,支架释放牵拉时能感到阻力明显,保证了支架在瓣环位置的稳固性;同时,从左心室盘片打开到左心房盘片打开所需的时间极短,不会影响左心室的充盈。人工瓣膜缝合在3个圆弧状

结构的支架上,缝合过程简便,并可以保证3个瓣叶在一个平面上。瓣膜打开时,有效瓣口面积同自体瓣口面积相当,可以满足左室血液充盈的需要;瓣膜闭合时,3个半月窦很好地控制了血液反流。本研究对瓣膜功能进行注水实验观察,也证实了缝合在瓣膜环上的人工瓣膜启闭良好。瓣膜环与支架固定紧密,可以有效防止瓣周漏。

本研究中带瓣膜二尖瓣膜支架植入通过建立静脉-动脉轨道,穿刺房间隔,由静脉系统输送到位。建立轨道输送可以保证支架顺利到位,同时可以避免较粗的输送鞘管对心内组织的损伤。在输送路径方面,与动脉路径相比较,通过静脉路径比较容易送入外形比较大的带瓣膜支架,且心脏搏动对操作过程影响比较小,从而定位更准确。主要的缺点就是需要穿刺房间隔,但房间隔穿刺术已经在介入治疗方面应用20余年,只要术者穿刺经验丰富,穿刺房间隔带来的手术风险是完全可以避免的。本实验中在无数减影血管造影(DSA)影像的参考下,10只标本中有9只成功植入,植入过程方便。标本解剖后发现位置理想,对瓣膜上以及瓣膜下结构均无明显影响。因此,我们认为本研究中采用的植入路径是可行的。当然,在DSA下操作可以增强植入过程的可控性以及安全性,保证整个过程顺利完成。

总之,我们对带瓣膜二尖瓣膜支架体外植入过程进行了初步的可行性探索,但距离进行体内动物实验还有一段距离,尤其在瓣膜的缝制、外周血管入路、房间隔穿刺、支架释放的安全性等方面还需要进一步加紧研究。相信这项体外实验研究的成功可以为今后经皮置换房室瓣积累宝贵经验。

### [参考文献]

- [1] Feldman T. Percutaneous valve repair and replacement: challenges encountered, challenges met, challenges ahead[J]. Circulation, 2006, 113: 771-773.
- [2] Boudjemline Y, Agnoletti G, Bonnet D, Behr L, Borenstein N, Sidi D, et al. Steps toward the percutaneous replacement of atrioventricular valves an experimental study[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46: 360-365.
- [3] Zegdi R, Khabbaz Z, Borenstein N, Fabiani J N. A repositionable valved stent for endovascular treatment of deteriorated bioprostheses[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48: 1365-1368.
- [4] 申彪,付明森,郭志坤,马建军,陈志国,张圣旭,等. 山羊心脏二尖瓣复合体的应用解剖学研究[J]. 解剖科学进展, 2005, 11: 164-166.
- [5] Feldman T, Martin B. Prospects for percutaneous valve therapies[J]. Circulation, 2007, 116: 2866-2877.

[本文编辑] 邓晓群