

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00120

• 专题报道 •

## 带瓣膜主动脉瓣支架的研制及经导管植入动物实验

周永新<sup>1</sup>, 邵杰<sup>2</sup>, 孙林<sup>1</sup>, 李刚<sup>1</sup>, 梅运清<sup>1</sup>, 王永武<sup>1\*</sup>

1. 同济大学附属同济医院胸心外科, 上海 200065
2. 同济大学医用功能材料实验室, 上海 200065

**[摘要]** **目的:** 研制可经导管植入的带瓣膜主动脉瓣支架, 探索经导管植入该瓣膜支架的可行性。 **方法:** 采用 0.2 mm 镍钛记忆合金丝编织内径为 15~19 mm 的网状支架。取牛心包, 经固定处理后, 按仿形类比设计的方法修剪成瓣叶, 并缝合在支架的远端, 制成带瓣膜主动脉瓣支架。所有瓣膜支架行体外冲水实验、释放实验、体外管道内释放及静态实验。小香猪 7 只, 采用经导管逆行的方法行升主动脉内置入瓣膜支架的动物实验。 **结果:** 研制的带瓣膜主动脉瓣支架, 经体外试验证明瓣膜关闭良好, 反向均为中心水流, 并明确该瓣膜支架能经导管顺利释放, 释放后能迅速完全扩张, 在管道内固定牢靠。采用 12F~16F 的输送导管, 6 只实验动物经髂总动脉植入, 所有瓣膜支架均能顺利跨过主动脉弓达升主动脉, 并顺利释放, 除 1 例瓣膜支架释放后未完全扩张、移位外, 其余均迅速完全扩张、固定良好。24 h 后处死动物解剖, 见支架固定, 支架内未见血栓。 **结论:** 该带瓣膜主动脉瓣支架启闭功能、自膨功能良好, 压缩后的体积符合经导管植入的要求, 可采用逆行的方法经髂总动脉植入于升主动脉内, 释放后能迅速扩张, 固定牢靠。

**[关键词]** 主动脉瓣; 支架; 心脏瓣膜假体植入; 心脏导管插入术

**[中图分类号]** R 542.51      **[文献标志码]** A      **[文章编号]** 0258-879X(2009)02-0120-04

### Preparation of valved aortic stent and trans-catheter implantation to ascending aorta *in vivo*

ZHOU Yong-xin<sup>1</sup>, SHAO Jie<sup>2</sup>, SUN Lin<sup>1</sup>, LI Gang<sup>1</sup>, MEI Yun-qing<sup>1</sup>, WANG Yong-wu<sup>1\*</sup>

1. Department of Thoracic-Cardiovascular Surgery, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China
2. Laboratory of Medical Function Materials, Tongji University, Shanghai 200065

**[ABSTRACT]** **Objective:** To develop valved aortic stent and to assess the feasibility of its trans-catheter implantation to the ascending aorta *in vivo*. **Methods:** We designed self-expandable nitinol stents (15-19 mm in diameter) according to the internal diameter of the ascending aorta of Chinese miniswines. Bovine pericardium was cross-linked with 0.6% glutaraldehyde solution for 36 hours, and then was shaped and sutured into the stents. Fluid passing test, pre-releasing test and static test of pressure in the tube were performed in all devices. The devices were tried to be inserted percutaneously through common iliac artery to deploy in the ascending aorta in 7 Chinese miniswines. **Results:** *In vitro* test showed that the closure of the percutaneous valved aortic stent leaflets was satisfactory, and the fluid flow was not restricted in the opposite direction. The devices could be released through the catheter, expanded completely, and be fixed rapidly in the tube. The devices were deployed using 12F-16F catheter and were inserted through common iliac artery in 6 of the 7 Chinese miniswines. All devices were implanted in the desired position, with 6 expanded completely and fixed rapidly in the ascending aorta. One did not expand completely and was displaced. Animals were executed and dissected after 24 hours. All the devices were fixed in the ascending aorta and there were no thrombus. **Conclusion:** The function of the percutaneous valved aortic stent is satisfactory. The size of compressed device is suitable for catheterization. It can be successfully implanted into the ascending aorta by using a retrograde method through common iliac artery.

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

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(2):120-123]

外科换瓣手术是主动脉瓣膜疾病治疗的主要手段, 但存在其固有的缺点。随着导管技术、材料技术

**[收稿日期]** 2008-07-16      **[接受日期]** 2008-09-03

**[基金项目]** 教育部科学技术研究重点项目(0210)。Supported by the Key Project of Chinese Ministry of Education(0210)。

**[作者简介]** 周永新, 博士生, 主治医师。E-mail: zh\_yongxin@yahoo.com.cn

\* 通讯作者(Corresponding author)。Tel: 021-66111281, E-mail: wangyongwu993@sohu.com

的提高,学者们提出了经皮主动脉瓣置换术(percutaneous valved aortic replacement, PAVR)。该技术最早在1992年由Andersen等<sup>[1]</sup>提出,到2002年12月Cribier等<sup>[2]</sup>报道了首例PAVR的患者,并取得成功。目前在国外已有多家中心进行了PAVR的动物及临床实验,并取得了令人鼓舞的结果,但仍存在许多问题有待解决,特别是国内有关PAVR的研究未见报道。

本研究通过自行研制的可经导管植入的带瓣膜主动脉瓣支架(又称瓣膜支架),并进行体外及初步的经皮动物体内实验,探讨了该瓣膜支架设计以及植入方式的可行性,为进一步的实验研究奠定基础。

## 1 材料和方法

### 1.1 带瓣膜主动脉瓣支架的研制(图1)



图1 带瓣膜主动脉瓣支架的实体照片  
Fig 1 Picture of valved aortic stent

1.1.1 镍钛合金自膨式支架的制作 镍钛合金丝由陕西省宝鸡市金台电钛器厂提供,直径为0.2 mm。经解剖测量小香猪主动脉内径后,根据所测数据制作15~19 mm直径的支架磨具。镍钛合金丝单丝按正弦曲线法编织成15~19 mm直径及同等长度的网状支架粗品,连同模具放入箱式电炉行热处理,烧制20 min后,放入冰水中进行骤冷处理,数秒后支架成蓝紫色即可(共2次,烧制温度在400~500℃),经过加热后,镍钛合金丝发生马氏体到母相逆转变。模具上取下支架,在砂酸-氢氟酸水溶液中酸洗20 min,经生理盐水清洗3次后,吹干,经检验后制成成品备用。

1.1.2 牛心包瓣膜的制备 选择心前区厚薄一致、纤维均匀的牛心包,经脱细胞处理后,以0.6%戊二醛在4℃浸泡36 h。按仿形类比设计的方法,修剪三

叶瓣膜片,用6-0聚丙烯线缝合在支架的远端。用棉花球压在瓣室内,置入固定液中固定1 d,放置在70%乙醇中保存备用,使用前用0.9%氯化钠溶液冲洗3次。

### 1.2 体外性能实验

1.2.1 体外冲水实验 采用均匀的水流正向或反向直接冲向带瓣膜主动脉瓣支架,观察瓣膜关闭、开放及反流的情况,并初步筛选瓣膜支架。

1.2.2 体外释放实验 采用12F~16F的输送导管,将瓣膜支架置入输送导管头端,在37℃的生理盐水中释放瓣膜支架,观察释放时的顺畅度以及瓣膜支架释放后的扩张速度和程度。

1.2.3 体外管道内释放及静态试验 采用12F~16F的输送导管,将瓣膜支架置入输送导管头端,选用与瓣膜支架相匹配内径的PVC材料软管,在37℃室温下经输送导管模拟经皮植入的方式植入瓣膜支架于软管内,然后在软管内灌满水,水面达150 cm的高度放开冲水,观察瓣膜支架正反两个方向在管道内的固定度、水流方向、瓣膜开放或关闭程度、关闭后泄漏情况等。

1.3 初步经导管植入动物实验 小香猪7只,体质量为17~23 kg,经腹腔注射3%戊巴比妥钠麻醉后,肝素化(100 U/kg),取左腹股沟区解剖分离左髂总动脉(其中有1只因髂总动脉较狭小,延长切口,分离下段腹主动脉),穿刺置鞘管。在DSA室,经测量升主动脉内径后,选用较主动脉内径大2 mm的瓣膜支架(15~19 mm),采用12F~16F的输送导管,用逆行的方法,经髂总动脉、腹主动脉、主动脉弓达升主动脉后,释放瓣膜支架,观察瓣膜支架植入的顺畅度,瓣膜支架在体内的扩张及固定情况等。术后再给予肝素1次。24 h后放血处死动物,解剖观察瓣膜支架在主动脉内的情况及手术植入部位动脉的情况。

## 2 结果

2.1 体外冲水实验 以正对的水流直接冲向瓣膜支架的瓣室内,见支架3个瓣叶关闭良好,反向冲水试验见水流未受限制,为中心水流。

2.2 体外释放实验 瓣膜支架体外释放顺畅,能自动弹出,并迅速完全扩张,无明显前跳现象。

2.3 体外管道内释放及静态实验 瓣膜支架管道内释放顺畅,能自动弹出,并迅速完全扩张。正向灌水后,见瓣膜支架在管道内固定好,无滑动,瓣膜关闭好,无明显反流,瓣周有部分反流。反向灌水后瓣膜完全开放,为中心水流,瓣膜固定好,无明显滑动。

2.4 初步经导管植入动物实验结果 7只小香猪中的6只顺利经左髂总动脉置入输送导管,1只经下段腹主动脉。所有瓣膜支架均顺利经导管置入于升主动脉内。除1个瓣膜支架释放后未完全扩张外,其余均迅速完全扩张,固定良好(图2)。植入后逆行主动脉造影,冠状动脉血流通畅。



图2 瓣膜支架植入升主动脉后摄片

Fig 2 X-ray of valved aortic stent placed in ascending aorta

支架未完全扩张的1只小香猪术后10h后死亡。解剖见瓣膜支架被血流冲向腹主动脉肾动脉分支的水平,已有血栓形成,造成远端的部分栓塞。其余6只小香猪24h后处死解剖,见外周血管穿刺部位无血栓及血管狭窄等并发症,见支架均固定于升主动脉内。支架内有少量的纤维素样物,未见血栓。

### 3 讨论

现国外已有多家中心进行了PAVR的动物及临床实验<sup>[3]</sup>,主要应用于有严重主动脉瓣狭窄或关闭不全,无外科手术适应证的老年患者以及手术风险相对较高,不愿行手术的患者。目前正在研究的主要有以下几种瓣膜支架:(1)Cribier-Edwards瓣膜支架<sup>[4]</sup>;为球扩式支架,现已在临床试验;(2)Core-Valve瓣膜支架<sup>[5]</sup>;为自膨式,已用于350例患者;还有SAPIEN Valve瓣膜支架等多种,已取得了令人鼓舞的结果。但由于瓣膜病变的复杂性和现有技术条件的限制,目前该技术仍有许多问题有待解决,如瓣膜的耐久性、体内定位、对冠状动脉的影响、手术径路,以及术后的瓣膜反流等问题<sup>[6]</sup>。国内有关经皮瓣膜支架的研究报道较少,宗刚军等<sup>[7]</sup>和白元等<sup>[8]</sup>分别报道了带瓣膜二尖瓣支架和带瓣膜三尖瓣支架的研制及体外经导管植入实验,有关体内的研究更少见报道。

目前瓣膜支架主要有自膨式和球扩式2种。我们研究的瓣膜支架为自膨式,由两部分组成:(1)镍

钛合金支架;采用镍钛合金丝编织而成,镍钛合金具有强度高、抗疲劳性能佳、超弹性、优良的耐磨、耐腐蚀性和组织相容性等特点。(2)生物瓣;我们选用在生物瓣膜制作上使用较多、较成熟的牛心包材料制作而成。由于镍钛合金的记忆功能,编织好的支架具有形状记忆效应,使瓣膜支架在目标部位释放后无需球囊扩张,可自行膨胀。经体外释放试验证明该瓣膜支架能经导管顺利释放,并迅速扩张,在管道内固定牢固。同时经冲水试验及管道内静态试验进一步证明该瓣膜支架的瓣膜启闭功能良好,并为中心水流,符合瓣膜支架所应具备的基本条件。

PAVR主要采用顺行法和逆行法两种径路。最初的实验采用顺行法,即经股静脉至右心房,穿刺房间隔至左心房,经二尖瓣、左室流出道至升主动脉植入瓣膜支架。该方法发生心律失常的几率相对较高。逆行法即穿刺外周动脉,沿主动脉逆行经主动脉根部至左心室。患者对逆行法的耐受性相对较好,目前大多采用该法。外周血管的并发症是逆行法较常见的并发症之一<sup>[9]</sup>,这主要与瓣膜支架的体积有关,也是瓣膜支架研究上首先应考虑的问题。瓣膜支架由于其支架内带有生物瓣膜,体积相对较大。Cribier-Edwards瓣膜支架<sup>[10-11]</sup>,23mm内径的采用22F输送导管植入,26mm的采用24F的输送导管,CoreValve瓣膜支架采用18F~24F的导管植入人体内<sup>[5]</sup>。我们研制的19mm内径的瓣膜支架可采用16F的输送导管,行动物体内逆行植入实验,除1只因髂总动脉较狭小,改经下段腹主动脉植入外,均能经髂总动脉植入,术后无1例发生外周血管并发症,表明该瓣膜支架可采用较小的输送导管经髂总动脉的途径植入,其压缩后的体积符合经皮植入的要求。另外,使输送导管跨过主动脉弓并顺利释放也是逆行植入方法的主要障碍之一<sup>[12]</sup>,由于瓣膜支架置入输送导管后使导管硬度增加,较难跨过主动脉弓,同时跨过后由于导管成弓形,使得支架释放困难。本研究的瓣膜支架植入系统,在7只动物实验中均能跨过主动脉弓,并顺利释放,进一步说明了该瓣膜支架经导管逆行植入的可行性。

体内主动脉内径随心脏的搏动会有所变化,所以瓣膜支架植入体内后的固定情况也是目前研究的主要问题之一<sup>[13]</sup>。这主要与自膨式瓣膜支架的形状记忆功能和所选择瓣膜支架的尺寸有关,选择相对较大的瓣膜支架可以增加瓣膜支架在血管内的支撑力,但目前有关瓣膜支架尺寸的选择仍无相关的标准<sup>[9]</sup>。本研究选用较所在部位升主动脉内径大2mm的瓣膜支架,除1例瓣膜支架未完全扩张、滑动

外,其余均在升主动脉内完全迅速扩张、固定良好。术后 24 h 处死动物,解剖所见进一步证明这一点,表明该瓣膜支架在体内的形状记忆功能基本符合要求,选用较植入部位稍大的瓣膜支架有利于其在体内的固定。

本组 1 只实验动物经导管植入升主动脉后,在主动脉内未完全扩张,并有滑动,所以该瓣膜支架的形状记忆功能方面仍有待改善。另外本组动物实验中,瓣膜支架只植入于主动脉瓣瓣上的位置,所以瓣膜支架在体内的瓣膜功能、血流动力学的影响及对冠状动脉血流的影响等方面仍有待于进一步的研究明确。

总之,我们采用镍钛合金支架和牛心包研制的自膨式带瓣膜主动脉瓣支架,经初步的体外实验证明其启闭功能良好,能经导管释放,并迅速扩张,在管道内固定牢靠。经动物体内实验证明该瓣膜支架压缩后的体积符合经导管植入的要求,可通过髂总动脉经导管植入体内,均能顺利跨过主动脉弓,并顺利在升主动脉内释放。采用较植入部位稍大的瓣膜支架完全扩张后均能牢靠固定。

#### [参考文献]

- [1] Andersen H R, Knudsen L L, Hasenkam J M. Transluminal implantation of artificial heart valves: description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs[J]. *Eur Heart J*, 1992, 13:704-708.
- [2] Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description[J]. *Circulation*, 2002, 106:3006-3008.
- [3] Webb J G, Lichtenstein S. Transcatheter percutaneous and transapical aortic valve replacement[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 19:304-310.
- [4] Eltchaninoff H, Zajarias A, Tron C, Litzler P Y, Baala B, Godin M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: technical aspects, results and indications [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2008, 101:126-132.
- [5] Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation selfexpanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50:69-76.
- [6] Feldman T. Percutaneous valve repair and replacement: challenges encountered, challenges met, challenges ahead[J]. *Circulation*, 2006, 113:771-773.
- [7] 宗刚军, 白元, 秦永文, 姜海滨, 赵仙先, 邹毅清. 带瓣膜二尖瓣支架的研制及体外经导管植入实验[J]. *第二军医大学学报*, 2008, 29:197-199.  
Zong G J, Bai Y, Qin Y W, Jiang H B, Zhao X X, Zou Y Q. Preparation of valved mitral stent and *in vitro* experimental implantation to mitral position through catheter[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2008, 29:197-199.
- [8] 白元, 宗刚军, 秦永文, 王洪如, 姜海滨. 带瓣膜三尖瓣支架的研制及体外经导管植入实验[J]. *第二军医大学学报*, 2008, 29:200-202.  
Bai Y, Zong G J, Qin Y W, Wang H R, Jiang H B. Preparation of valved tricuspid stent and *in vitro* experimental implantation to tricuspid position through catheter[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2008, 29:200-202.
- [9] Vahanian A, Alfieri O R, Al-Attar N, Antunes M J, Bax J, Cormier B, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 34:1-8.
- [10] Webb J G, Chandavimol M, Thompson C R, Ricci D R, Carere R G, Munt B I, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery[J]. *Circulation*, 2006, 113:842-850.
- [11] Webb J G, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high risk patients with aortic stenosis[J]. *Circulation*, 2007, 116:755-763.
- [12] Eltchaninoff H, Zajarias A, Tron C, Litzler P Y, Baala B, Godin M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: technical aspects, results and indications [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2008, 101:126-132.
- [13] Thiem A, Cremer J, Lutter G. Percutaneous valve replacement: weird or wonderful [J]? *Minerva Cardioangiolog*, 2006, 54:23-30.

[本文编辑] 孙岩