

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01150

开胸经导管植入带瓣膜主动脉瓣支架置换犬主动脉瓣膜的短期疗效观察

顾明标¹, 陈翔¹, 白元¹, 宗刚军¹, 朱玉峰¹, 姚颖龙², 赵仙先¹, 吴弘¹, 秦永文^{1*}

1. 第二军医大学长海医院心内科, 上海 200433

2. 第二军医大学长海医院胸心外科, 上海 200433

[摘要] **目的:**探讨开胸经导管植入带瓣膜支架置换主动脉瓣膜的可行性及术后短期疗效。**方法:**新鲜猪心包以0.6%戊二醛浸泡36 h后缝合在瓣膜环上,并将其固定在哑铃型镍钛记忆合金自膨胀支架上,制成带瓣膜主动脉瓣支架。选择健康杂种犬8只,通过开胸穿刺左心室心尖部,超声引导下将带瓣膜支架经导管植入至主动脉瓣处,置换犬自身主动脉瓣膜,术后定期进行心电图、心脏彩超、CT及DSA造影检查,随访3个月,观察治疗效果。**结果:**成功制作带瓣膜主动脉瓣支架,经导管植入置换主动脉瓣膜后5只犬成活;心脏彩超及DSA造影检查证实术后支架位置及瓣膜功能良好,冠脉血流未受影响,术后3个月CT检查未发现支架移位,无明显并发症发生。**结论:**开胸经导管途径植入自制带瓣膜主动脉瓣支架可有效置换犬主动脉瓣膜,短期随访疗效理想。

[关键词] 主动脉瓣;心脏导管插入术;心脏瓣膜假体植入;支架

[中图分类号] R 542.51 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)10-1150-04

Transapical aortic valve implantation with a new self-expanding valved stent in canines: an observation of short-term outcomes

GU Ming-biao¹, CHEN Xiang¹, BAI Yuan¹, ZONG Gang-jun¹, ZHU Yu-feng¹, YAO Ying-long², ZHAO Xian-xian¹, WU Hong¹, QIN Yong-wen^{1*}

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

2. Department of Cardio-thoracic Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433

[ABSTRACT] **Objective:** To discuss the feasibility of using the off-pump antegrade transventricular route for aortic valved stent implantation in canines, and to observe the short-term outcomes. **Methods:** Fresh porcine pericardium was treated with 0.6% glutaraldehyde solution for 36 h; then it was trimmed and sutured into a valvular ring and fixed on a new self-expanding dumb-bell-shaped nickel-titanium shape-memory alloy stent. The valved stents were then implanted off-pump in 8 canines. A limited or full sternotomy approach was used to access the apex of the heart. The crimped valve was introduced through a sheath in the left ventricular apex under ultrasound guidance. The function of valved stents was evaluated with electrocardiogram, echocardiography, computed tomography and DSA angiography early and 3 months after the procedure. **Results:** We successfully prepared the valved aortic stent. Five canines survived after implantation of the aortic valved stents. Angiographic and echocardiographic observation confirmed that the location and function of the stent were satisfactory, without influencing coronary blood flow and mitral valve function. CT examination showed no migration of the stent 3 months after the procedure, and there were no other prominent complications. **Conclusion:** Our new self-expanding valved stent can be deployed over the native aortic valves *via* transapical route, and the short-term outcome is satisfactory.

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

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(10):1150-1153]

主动脉瓣狭窄是常见的成人瓣膜疾病之一,患者可以保持无症状期达很长时间,但一旦出现症状预后较差^[1]。目前其治疗主要包括主动脉瓣球囊扩

张术、外科手术瓣膜替换术等。其中主动脉瓣球囊扩张术因手术并发症多、复发率高,目前主要用于危重患者的过渡治疗;外科手术瓣膜替换能有效改善

[收稿日期] 2009-02-14 **[接受日期]** 2009-08-31

[基金项目] 国家高技术研究发展计划(“863”计划, 2006AAOZZ41D7)。Supported by National High-tech R&D Program(“863” Program, 2006AAOZZ41D7)。

[作者简介] 顾明标, 博士。E-mail: gumingbiao@yahoo.com.cn

* 通讯作者(Corresponding author)。Tel: 021-81870540, E-mail: ywqin1@yahoo.com.cn

患者症状和体征,延长寿命,但对患者自身年龄、身体状况等要求较高,患者依从性较差^[2]。近年来,经导管主动脉瓣置换术逐渐应用于临床,可能成为一种新的主动脉瓣狭窄治疗方法。因此,本研究应用生物工程技术研制新型可经导管植入的镍钛合金带瓣膜主动脉瓣支架,通过开胸穿刺左心室心尖部植入至犬主动脉瓣位置,观察短期治疗效果,为带瓣膜主动脉瓣支架的后续临床应用奠定基础。

1 材料和方法

1.1 带瓣膜主动脉支架的制作 用直径0.18 mm超弹性镍钛记忆合金丝编织成哑铃型网状支架,腰部经热处理后凹陷2.0 mm,并将网孔扩大,瓣环用直径为0.25 mm超弹性镍钛记忆合金丝折成3个半月状结构。人工瓣膜采用新鲜的猪心包为材料,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,依据瓣膜模具将心包剪成3片相同大小的瓣叶,用Prolene线缝合在瓣膜环上,再用Prolene线将瓣膜环固定在支架下段。带瓣膜支架放置在75%乙醇、4℃冰箱中保存备用,使用前用生理盐水浸泡1 h,并测试支架性能。术前支架远段用高强度超滑丝线(强生医疗器材有限公司)拉紧后将其收入16F输送鞘管中,丝线尾端留在鞘管外。

1.2 动物分组及术前准备 健康杂种犬8只,雌雄各4只,体质量(15.5±1.3) kg,由海军医学研究所提供。术前心电图、胸片、心脏彩超检查均无异常,听诊未闻及心脏杂音。禁水、食8 h后,氯胺酮(10 mg·kg⁻¹)肌内注射麻醉诱导,普鲁泊福(0.2 mg·kg⁻¹·min⁻¹)静脉滴注维持麻醉。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》。

1.3 开胸经导管植入带瓣膜支架 待实验犬全麻后,备皮,常规消毒胸部皮肤,铺无菌巾,逐层切开皮肤、皮下组织,沿正中中线剪开胸骨,撑开器撑开胸骨,暴露术野。切开心包,心包吊篮悬吊心脏,将彩超探头直接置于主动脉开口血管壁处,测量主动脉直径,根据主动脉直径与带瓣膜支架直径1:1.3选择支架大小。暴露左室前壁,用4-0 Prolene线在左室前壁靠近心尖位置处缝合荷包。穿刺针从荷包中心向左室流出道方向刺入左室,沿穿刺针芯置入J型钢丝,通过主动脉触及钢丝,确认钢丝进入主动脉,退出穿刺针,沿钢丝送入16F扩张管扩张左室穿刺处,退出扩张管,沿钢丝送入16F预装有带瓣膜镍钛合金支架的输送长鞘,丝线尾端留在鞘管外,将鞘管送入主动脉处,通过主动脉血管壁彩超确定支架位置

合适后,释放支架,撤出丝线,退出导管、J型钢丝。荷包收紧后,左室壁伤口无出血,结扎荷包;超声检查主动脉人工瓣膜功能以及血流动力学情况。检查胸腔内无活动性出血后逐层关胸。

1.4 术后处理及疗效观察 术后实验犬送至海军医学研究所饲养,饲养环境保持温度15~25℃,湿度约40%,每日喂食3次,包括青草、饲料、水。给予肌内注射青霉素预防感染7 d,低分子肝素每日2 500 IU皮下注射3 d,口服阿司匹林每日3 mg/kg共30 d。术后观察实验动物的进食情况,精神状态,大小便情况。心电图检查:所有实验犬于术前、术后即刻、术后1 d、术后1周及术后3个月行心电图检查,并作前后比较。心脏超声检查:所有实验犬在术前、术后即刻、术后60 d均行经胸多普勒彩超检查及二维超声检查。DSA造影检查:所有存活犬中术后1周、3个月在DSA下行左心导管检查、左心室造影以及主动脉瓣上造影。CT检查:存活犬中的2只在术后3个月行64排螺旋CT检查,检查前即刻每只犬静脉快速推注碘海醇(通用电气药业有限公司)50 ml。

1.5 统计学处理 采用SPSS 11.5统计软件,计量指标以 $\bar{x}\pm s$ 表示。

2 结果

2.1 手术情况 8只实验犬中,1只因支架放置过高致术中死亡,尸体解剖示左右冠脉开口受压。其余7只犬即时手术成功,1只犬术后24 h内死亡,尸体解剖示术后胸腔内出血;1只犬术后18 d突然死亡,尸体解剖示主动脉支架人工瓣膜左心室面赘生物形成,细菌培养阴性。对术后死亡的2只犬进行解剖发现支架与左室流出道匹配,对二尖瓣无影响,原主动脉瓣膜被挤压在支架与主动脉壁之间,左右冠脉开口无受压,支架中段网孔无堵塞。其余5只犬存活均超过3个月。

2.2 术后一般状态 5只存活犬术后情况良好,3~5 d进食逐渐正常,精神状态恢复,活动自如,无明显气喘,无偏瘫,无行为异常,无便血,无血尿。术后听诊心律齐,各瓣膜区均未闻及病理性杂音。胸部伤口12 d拆线,伤口愈合I/甲。存活3个月犬体质量与术前比较增加(1.2±0.3) kg,活动与正常犬无区别,饮食量相当,反应敏捷。

2.3 心电图检查 心电图检查均为窦性心律,心率170~220次/min,术中在行带瓣膜主动脉瓣支架植入时见频发室性早搏及室性心动过速,术后无心律失常,有2只犬术后轻微ST段抬高,1周后复查正常;术中死亡的犬ST段提高明显,出现交界性逸搏

心律。

2.4 心脏超声观察 实验犬瓣膜置换术中通过彩超对支架定位进行判断,支架释放成功后即刻彩超下均可见带瓣膜支架,人工主动脉瓣膜启闭正常,无明显狭窄及关闭不全,二尖瓣前叶活动正常(图1A);术后3个月实验犬经胸行彩超检查见带瓣膜支架无移位,人工主动脉瓣膜无反流(图1B)。

2.5 血管造影及螺旋CT检查 术后1周行左心导管检查,测心脏收缩期左心室及主动脉跨瓣压差为

(6.32±2.83) mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);左室造影见带瓣膜支架位置良好,未影响到左右冠脉开口(图1C),人工主动脉瓣膜上造影示瓣膜功能良好,无明显反流。术后3个月行左心导管检查,测心脏收缩期左心室及主动脉跨瓣压差为(7.15±3.17) mmHg,左室造影及瓣膜上造影与术后1周无明显差异,瓣膜位置及功能良好。术后3个月行64排增强CT检查见支架清晰可见,位置良好,无移位(图1D)。

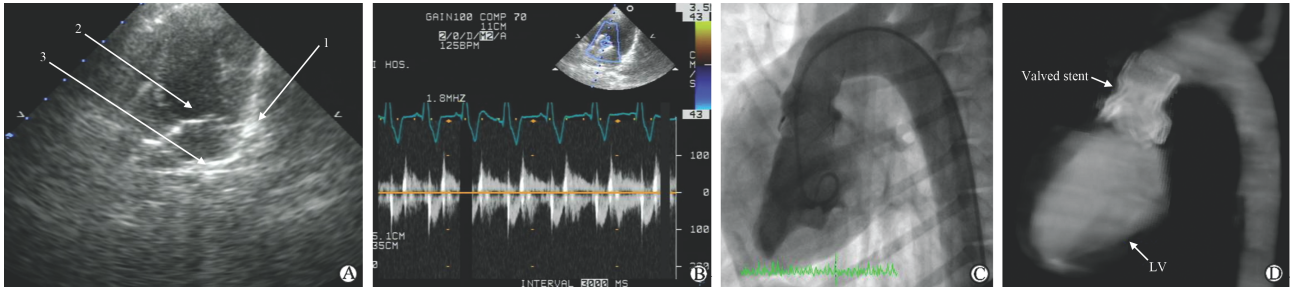


图1 实验犬术后心脏影像学检查结果

Fig 1 Cardiac imaging of canines implanted with aortic valved stent

A; Echocardiogram of aortic valved stent(1: Anterior leaflet of mitral valves; 2: Prosthetic valve; 3: Valved stent). B; Doppler echocardiogram of aortic valved stent. C; Left and right coronary angiogram in left ventriculography. D; The reconstruction image of aortic valved stent with multi-sliced CT. LV; Left ventricular

3 讨论

经导管主动脉瓣置换对高危不能耐受外科手术换瓣的主动脉瓣狭窄患者有较好疗效,但其支架的安全性和耐用性不很明确^[3]。主动脉瓣狭窄患者往往合并周围血管疾病,此时一般不采用经动脉途径主动脉瓣置换,经心尖途径创伤小,且无需心脏停跳和体外循环、输送径路短,可降低主动脉瓣膜置换后脑梗死的发生^[4]。因此,本研究采用开胸经导管途径植入新型自制带瓣膜主动脉瓣支架置换犬主动脉瓣,并观察其短期疗效。

本研究采用的开胸经导管瓣膜置换手术方法简单,在心脏不停跳的情况下,穿刺左心室,交换扩张鞘管,沿导管送入主动脉瓣膜支架,最后释放支架,过程安全,手术时间不长,手术径路可行,无手术相关的并发症,且不受动物外周血管直径的限制。术中通过彩超测量主动脉直径,确保选择支架大小合适。1只犬支架释放位置过高,冠脉血管受压,其余7只根据彩超测量结果,选择支架大小合适。支架释放前也利用彩超指导定位,确保支架释放到位;同时,在支架近心端预留高强度超滑丝线到体外,如果释放过程中位置不理想,可以通过丝线将支架回收至鞘管内,增加了手术的安全性,支架释放后,撤出

超滑丝线对支架位置无明显影响。

长的大孔圆柱状支架的支撑力可导致主动脉壁压力增加,冠脉口开张受限,也可直接压迫冠脉开口^[5],导致冠脉血供急剧减少,出现室颤表现,最终导致动物死亡。因此,本研究设计了腰部凹陷的哑铃型带瓣膜主动脉瓣支架,凹陷部位对应于冠脉开口,避免了支架直接压迫冠脉开口及支架张力对冠脉开口的影响,同时凹陷部位大的网孔减少了支架对血流的阻挡及对支架表面内皮覆盖的可能,带瓣膜主动脉瓣支架植入后1周及3个月左心室及主动脉造影示冠脉血流未受影响,术后3个月CT成像支架形状好,经胸心脏超声检查示人工瓣膜活动好,二尖瓣前叶活动未受影响,多普勒检查人工主动脉瓣无反流,血流动力学检查跨瓣压差约7 mmHg,初步证实了新型带瓣膜主动脉瓣支架的可行性;术后有1只犬死于人工瓣膜非炎性赘生物形成,提示瓣膜的处理可能仍需要改进,瓣膜置换的远期效果仍需进一步研究。

目前国外用于临床研究的支架均为雕刻支架,一种需球囊扩张展开支架^[6],另一种为自行扩张式支架,瓣膜均直接缝合于支架上,无内支架结构^[7]。而本研究选用超弹性镍钛记忆合金丝编织成网状支架,需用内支架结构,这无疑增加了压缩后支架的直

径。此外,目前国内还没有广泛用于临床的心脏生物瓣膜,其生物处理技术仍需要不断改进。

总之,本研究通过开胸经导管途径植入自制带瓣膜主动脉瓣支架成功置换犬主动脉瓣,术后瓣膜功能良好,不影响冠脉开口及二尖瓣功能,手术可行,近期疗效确切,但瓣膜的寿命及远期效果仍需进一步验证。

[参考文献]

[1] Baumgartner H. Aortic stenosis: medical and surgical management[J]. Heart, 2005, 91: 1483-1488.

[2] Nkomo V T, Gardin J M, Skelton T N, Gottdiener J S, Scott C G, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study[J]. Lancet, 2006, 368: 1005-1011.

[3] Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, 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 Europe-

an Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)[J]. Eur Heart J, 2008, 29: 1463-1470.

[4] Berry C, Cartier R, Bonan R. Fatal ischemic stroke related to nonpermissive peripheral artery access for percutaneous aortic valve replacement[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2007, 69: 56-63.

[5] Huber C H, Tozzi P, Corno A F, Marty B, Ruchat P, Gersbach P, et al. Do valved stents compromise coronary flow[J]? Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 25: 754-759.

[6] Masson J B, Kovac J, Schuler G, Ye J, Cheung A, Kapadia S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: review of the nature, management, and avoidance of procedural complications [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2009, 2: 811-820.

[7] Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Quaden R, Attmann T, Schunke M, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high risk patients using the second- and current-third generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day outcome [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50: 69-76.

[本文编辑] 贾泽军

第二军医大学历年获国家级科技成果奖励项目一览(I)

1978 年 12 项

全国科学大会奖 10 项

1. 辣根过氧化物酶标免疫电泳技术对肝细胞内乙型肝炎表面抗原的定位研究 (郑尊 夏愿耀 陈志 李建新)
2. 四个喹啉类型的新抗疟药 (第二军医大学抗疟药科研协作组)
3. 156 m 氮氧重装潜水医疗保障工作 (倪国坛 王氏)
4. 腕踝针 (张心曙)
5. 正常人肝脏解剖的研究、常温下肝门阻断切肝法、中肝叶切除手术、特大肝脏海绵状血管瘤切除术 (吴孟超 张晓华 胡宏楷 陈汉 姚晓平)
6. 眼科病理解剖学 (林文秉)
7. 人造二尖瓣膜研制及临床应用 (蔡用之 耿振江 张宝仁 龙国粹 李维康 典德钊)
8. 针刺镇痛的神经原理 (林葆诚)
9. 启东肝癌防治研究 (第二军医大学肝胆外科研究小组)
10. 新型血浆代用品“403”和“404” (第二军医大学长征制药厂)

全国医药卫生科学大会奖 2 项

1. 核黄素缺乏的研究 (侯祥川)
2. 疟疾预防药的研究(喹啉类抗疟药物研究) (第二军医大学抗疟药科研协作组)