

## 国产 C-L 双叶机械瓣动物实验结果

### China-made C-L bi-leaflet mechanical heart valve: results of animal study

李志刚, 张宝仁, 梅 举, 韩 林, 王连才, 王尔松, 徐志云

(第二军医大学长海医院胸心外科, 上海 200433)

**[摘要]** **目的:**评价国产 C-L 双叶机械瓣的动物实验结果。**方法:**选择杂交绵羊 6 只为实验动物,在体外循环下将直径 23 mm 的 C-L 双叶机械瓣植入其二尖瓣位置,通过观察术中的有创血流动力学表现、术后长期成活率、超声多普勒血流动力学表现和病理检查,全面评价 C-L 双叶瓣的生物相容性和血流动力学表现并与目前使用的同类瓣膜进行比较。**结果:**瓣膜植入顺利,3 只动物存活超过 3 个月,术后早期左房压仅有轻度升高(术前 10.8 mmHg vs 术后 13 mmHg)。超声检测显示瓣膜活动良好,在峰流速(C-L 瓣 218 cm/s vs Carbomedic 瓣 210 cm/s)、峰值跨瓣压差(C-L 瓣 19.2 mmHg vs Carbomedic 瓣 18 mmHg)、有效瓣口面积、返流量等指标上与同类进口瓣膜无显著性差异;病理结果显示在其他重要器官内未见明显微血栓形成。**结论:**C-L 双叶瓣的生物相容性和血流动力学性指标满意,与同类进口瓣膜相比无显著差别。

**[关键词]** 心脏瓣膜,人工;血流动力学;生物相容性

**[中图分类号]** R 318.11 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2007)09-1019-03

人工瓣膜置换手术是许多心脏瓣膜病患者需要选择的一种手术方式,自从 1977 年 St. Jude 全热解碳双叶瓣首次应用于临床以来,便以其耐久和优异的血流动力学特点获得了广泛应用。长海医院胸心外科与兰州飞控仪器厂医疗器械制造厂在成功研制出国产标准侧倾碟型瓣膜、短柱瓣及单柱瓣后,于 1995 年又共同开发研制出新一代的国产双叶机械瓣(C-L 双叶瓣),并在长海医院胸心外科进行了动物实验,本文就其血流动力学等实验结果报告如下。

### 1 材料和方法

1.1 实验瓣膜结构 本次动物实验应用国产双叶瓣,内径均为 18 mm,外径 23 mm。双叶机械瓣有 2 个阀体,材料为热解碳,瓣开角度:开启角( $16 \pm 2^\circ$ ),关闭角( $130 \pm 2^\circ$ ),植入部位为二尖瓣。另外选取国外同类瓣膜(Carbomedic valve, 内径 18 mm,外径 23 mm)公开发表资料作为结果对照<sup>[1]</sup>。

1.2 实验动物选择 本实验选取健康杂交绵羊作为实验动物,体质量( $35.8 \pm 1.22$ )kg(30~40 kg),年龄( $12 \pm 3$ )个月(10~17 个月)。此类动物相对温顺,心脏位置及解剖与人类接近,二尖瓣大小与实验要求吻合性好。

1.3 手术过程 实验中所有瓣膜均被安放在二尖瓣位置。具体实验步骤及检测指标采集都遵循美国 FDA 及 ISO5840:1989<sup>[2-3]</sup>的要求进行。手术方法依照美国宾西法尼亚大学动物实验方法实施<sup>[1]</sup>。

动物麻醉采用氯胺酮诱导(33 mg/kg),手术开始前静脉使用地西洋(0.2 mg/kg),术中使用 3% 的异氟醚吸入维持。手术过程中通过静脉给以单剂的阿曲库氨(0.5 mg/kg)达到满意的肌松效果。呼吸机支持呼吸<sup>[4]</sup>。

动物取右侧卧位,经左胸第 4 肋间进胸。全身肝素化(400 U/kg)后,首先于降主动脉第 4 肋水平进行主动脉插管(直径 5.2 mm),然后由右心耳插入 34F 的单根腔静脉引流

管至腔静脉水平,建立体外循环,采用浅低温( $30^\circ\text{C}$ )体外循环, $4^\circ\text{C}$ 冷晶体停跳液( $[\text{K}^+]$  19 mmol/L)使心脏停搏。左房切口,保留自身二尖瓣及瓣下结构,带垫片 12 针间断褥式缝合人工瓣膜。关闭左房切口后,复温至  $37^\circ\text{C}$ ,心脏除颤或自动复跳后,拔除静脉引流及主动脉供血管。肺复张完全后,关胸,留置胸管。

1.4 术后早期处理 术后注意观察胸腔内引流情况,动物苏醒完全,呼吸(血气)、循环稳定后,拔除气管插管,鼻导管吸氧,动物应移至固定架上,使其保持站立状态,以利于呼吸及双侧肺的复张。如胸腔引流物较少,可夹闭胸管,至第 2 日拔除。术后 4~5 h,静脉注射头孢唑啉 2 g 预防感染,皮下注射肝素 12 500 U 抗凝。

1.5 长期饲养 术后 10 d 内,手术动物单独饲养;10 d 后,确认无并发症,即可编号后送至动物房集中饲养。术后每天记录动物一般情况,定期进行血液生化及超声波检查。

1.6 术后用药 术后用药主要包括抗生素和抗凝药两种,其中:抗生素包括青霉素,480 万 U,肌肉内注射,2 次/d $\times$ 5 d;庆大霉素 1 mg/kg 肌肉内注射 2 次/d $\times$ 5 d。抗凝药肝素 4 167 U 皮下注射 3 次/d。

1.7 血流动力学检测 主要包括术中的有创检测和术后 1 周、2 周、4 周及以后每月 1 次的经胸超声多普勒评价。其中有创检查结果包括左房压、左室压和同时的心排量;超声指标为流速、跨瓣压差、压力减半时间( $\text{PT}_{1/2}$ )、有效瓣口面积(EOA)。其中: $\text{PT}_{1/2}$ 为跨瓣流速由最大减至一半时所经历的时间间隔, $\text{EOA} = 220 \text{ cm}^2 \cdot \text{ms} / \text{PT}_{1/2}$ 。以上数据都经 HP 自带的软件包计算。

1.8 病理检查 病理检查对象包括术后 3 个月内因各种原

因死亡的动物和3个月后宰杀的动物,检查内容包括主要器官的大体观察、质量,以及心、脾、肝、肾、肺、脑的组织学检查。

2 结果

2.1 一般情况 瓣膜植入顺利,瓣膜安放到位后,瓣叶活动顺利。静态泄漏率为(644±603) ml/min。3只动物成活时间超过3个月,1只动物当日因呼吸衰竭死亡,1只存活10d后呼吸衰竭死亡,1只术后23d因胸腔积液,呼吸衰竭死亡。动物一般都能在术后1~2h内拔除气管插管,12h后可进少量食物,术后24h恢复正常进食,术后不需血管活性药物支持。术后第2日拔除胸管。

2.2 血流动力学检测

2.2.1 术中有创监测 国产双叶瓣植入后,对实验动物的血液动力学影响不大,停机后1h心排出量便回复至正常水平;在实验瓣膜刚刚植入时,左房压升高明显,可达19 mmHg(术前12 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa),但术后2h便降至15 mmHg,较术前仅有轻度升高。具体结果见表1。

表1 术中有创监测血流动力学结果

编号	LAP(mmHg)		CO(L/min)	
	术前	术后	术前	术后
1	13	16	6.1	5.8
2	12	14	6.6	6.5
3	13	14	5.1	5
4	11	13	6.2	5.8
5	6	10	5.5	4.8
6	10	11	5.5	5.7
均值	10.8	13	5.8	5.6

LAP:左心房压力;CO:心排量. 1 mmHg=0.133 kPa

2.2.2 术后超声监测结果 通过二维超声检查,实验动物都可以看到移植瓣膜;在左室长轴切面,舒张期瓣叶显示为两条平行线,收缩期显示为“V”形影像(图1)。术后1个月定量多普勒超声检查结果显示:在峰流速、最大跨瓣压差、平均跨瓣压差和有效瓣口面积几个指标上,结果都非常满意(编号2、3、5、6)(表2)。

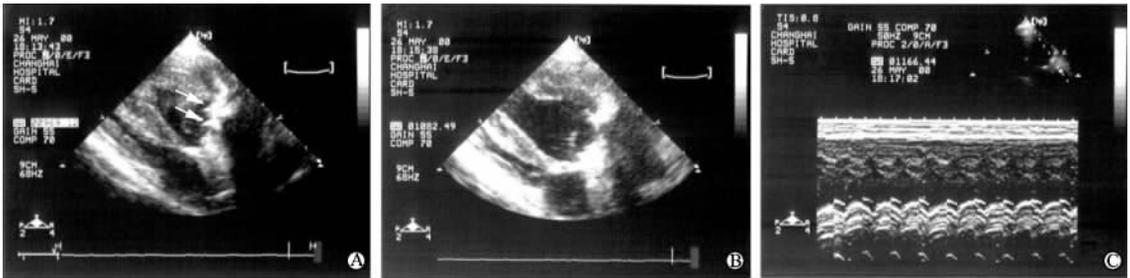


图1 术后心脏超声检查结果

A:左室长轴切面,可见舒张期瓣叶显示为两条平行线(见箭头);B:收缩期显示为“V”形影;C:为机械瓣的M型超声图像,与进口瓣无明显差别

表2 C-L 双叶瓣彩超下的血流动力学特征

编号	峰流速 (cm·s <sup>-1</sup> )	峰值跨瓣 压差(mmHg)	压力减半 时间(ms)	有效瓣口 面积(cm <sup>2</sup> )
2	222	19.7	176	1.25
3	239	22.8	159	1.38
5	216	18.7	166	1.32
6	198	15.7	177	1.24
均值	218	19.2	170	1.29

1 mmHg=0.133 kPa

2.3 病理学检查 动物术后存活5个月后放血处死,常规病理检查可见脑、肝、脾、肾、肺、心肌大体及光镜结构无异常。

3 讨论

本实验的目的在于评价国产C-L双叶机械瓣的体内生物相容性和血流动力学功能,结果显示其各方面效果与进口同类瓣膜无明显差别,为双叶瓣的国产化奠定了基础。

在手术过程中,国产C-L双叶机械瓣的植入过程顺利,植入后不存在瓣膜活动障碍等问题。复跳后,通过测量左房压可以清楚地看到其梗阻作用轻微,对心排量没有明显影响。

血细胞破坏和血栓形成是反映其生物相容性的最重要指标,在对术后游离血红蛋白浓度和PT值监测的过程中,没有发现明显的溶血和凝血亢进表现,而且在动物处死之后的病理解剖过程中,各重要器官内没有发现微血栓存在。

术后超声评价血流动力学特性是本次实验的重点,在与同型号、同移植位置的Carbomedic瓣进行比较后,结果显示国产C-L双叶瓣在跨瓣压差和瓣膜返流<sup>[5]</sup>方面无显著性差异(图2)。

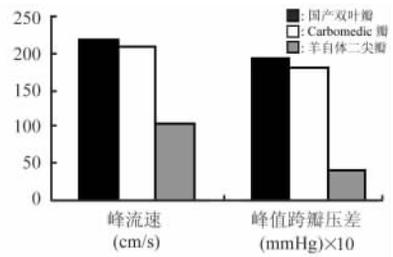


图2 国产双叶瓣、Carbomedic瓣和羊自体二尖瓣血流动力学指标监测

Carbomedic瓣指标来自于Carbo公司公开发表资料。

1 mmHg=0.133 kPa

关于人工瓣 EOA 的彩超计算方法目前还没有一个确切的规定。主动脉瓣相对明确一点,基于质量守恒定律的持续公式(continuity equation)已经在临床上广为应用,不管是自体瓣还是人工瓣,结果都较满意。二尖瓣位置的瓣膜 EOA 的计算争议较大<sup>[6]</sup>,考虑到 Hatle 公式( $EOA = 220/PT_{1/2}$ )简单易行,健康动物二尖瓣置换术后的 LA/LV 顺应性、每搏量、舒张早期跨二尖瓣的压力差等因素都相对稳定,所以本实验中选用了 Hatle 公式<sup>[7-9]</sup>。据此获得的有效瓣口面积与同类型进口瓣比较亦无显著差异。

总之,动物实验结果表明 C-L 双叶瓣的血流动力学性能稳定,与同类进口瓣膜相比无显著差别。

#### [参考文献]

- [1] Chambers J B, Cross J, Deverall P, et al. Echocardiographic description of the Carbomedics bileaflet prosthetic heart valve[J]. J Am Coll Cardiol, 1993, 21: 398-405.
- [2] Nolan S P. The International Standard Cardiovascular Implants-Cardiac Valve Prostheses (ISO 5840:1989) and the FDA Draft Replacement Heart Valve Guidance (version 4. 0)[J]. Heart Valve Dis, 1994, 3: 347-349.
- [3] Johnson D M, Sapirstein W. FDA's requirements for *in-vivo* performance data for prosthetic heart valves[J]. J Heart Valve Dis, 1994, 3: 350-355.
- [4] Wheatley D J, Raco L, Bernacca G M, et al. Polyurethane: material for the next generation of heart valve prostheses[J]? Eur J Cardiothorac Surg, 2000, 17: 440-448.
- [5] Walker D K, Scotten L N. A Database obtained from *in vitro* function testing of mechanical heart valves[J]. J Heart Valve Dis, 1994, 3: 561-570.
- [6] Chambers J B. Mitral pressure half-time: Is it a valid measure of orifice area in artificial heart valve[J]? J Heart Valve Dis, 1993, 2: 571-577.
- [7] Al Zaibag M, Duran C M G. Valve heart disease[M]. New York: Marcel Dekker, Inc, 1994.
- [8] Chambers J B, Wang Z B, Cooke R A, et al. A comparison of valve resistance, the continuity equation, and the Gorlin formula against directly observed orifice area in bioprosthetic valves in the mitral valve position: an *in vitro* study[J]. J Heart Valve Dis, 1996, 5: 136-143.
- [9] Khan S S. Assessment of prosthetic valve hemodynamics by Doppler: lessons from *in vitro* studys of the St. Jude valve[J]. J Heart Valve Dis, 1993, 2: 183-189.

[收稿日期] 2007-01-13

[修回日期] 2007-07-10

[本文编辑] 曹 静