

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00117

• 专题报道 •

带瓣膜主动脉瓣支架的研制及体外经导管植入实验

顾明标, 白元, 宗刚军, 秦永文*

第二军医大学长海医院心内科, 上海 200433

[摘要] **目的:**评价一种新的带瓣膜主动脉瓣支架经导管植入的可行性及其对冠脉血流的影响。**方法:**用超弹性镍钛记忆合金丝编织成圆柱状网状支架, 腰部凹陷, 并将网孔扩大, 下段内置瓣膜环, 将新鲜的猪心包经脱细胞处理后给予 0.6% 戊二醛浸泡 36 h, 缝合在瓣膜环上, 制成带瓣膜主动脉瓣支架。支架近端连接丝线, 收入鞘管, 取离体猪心脏标本, 经升主动脉将带瓣膜支架送至左室, 直视下送至主动脉瓣位置, 释放支架, 注水观察瓣膜功能及冠脉水流量。**结果:**制备的带瓣膜主动脉瓣支架可牢固地置于原主动脉瓣位置, 释放后可回收, 人工瓣膜启闭功能好, 冠脉流量及二尖瓣前叶活动未受影响。**结论:**带瓣膜主动脉瓣支架设计合理, 可经导管释放并回收, 瓣膜功能良好, 不影响冠脉开口, 可用于动物体内植入实验研究。

[关键词] 主动脉瓣; 心导管术; 心脏瓣膜假体植入; 支架

[中图分类号] R 542.52 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)02-0117-03

Preparation of valved aortic stent and *in vitro* implantation to aortic valve position through catheter

GU Ming-biao, BAI Yuan, ZONG Gang-jun, QIN Yong-wen*

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

[ABSTRACT] **Objective:** To evaluate the feasibility of implanting a new self-expanding valved stent for aortic valve implantation and its influence on coronary blood flow. **Methods:** We designed a self-expanding valved stent made from super-elastic memory nitinol alloy, with a tubular shape and a wide mesh in the cavate middle part. A valvular ring made of nitinol wire was sutured on the lower part. Fresh porcine pericardium was decellularized, treated with 0.6% glutaraldehyde solution for 36 h, trimmed into leaflets, and sutured by hand into the valvular ring. The valved stent was pulled into a 14-French sheath by a silk and positioned in the left ventricle of isolated pig heart *via* the ascending aorta, and then deployed over the native aortic valves by pulling back the outer sheath. Water was injected into the ascending aorta by a silicon tube to evaluate the competence of the prosthetic heart valves and its effect on coronary flow. **Results:** The prepared valved aortic stent could be stably positioned over the native valves and could be removed after deployment. The prosthetic heart valves showed a satisfactory function and had no influence on coronary flow and mitral valve motion. **Conclusion:** This self-expanding valved stent is well-designed and allows for aortic valve implantation over the native valves without interfering the coronary flow; it can be evaluated further *in vivo*.

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

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(2):117-119]

目前主动脉瓣狭窄的标准治疗仍然是外科开胸行瓣膜置换术, 主动脉瓣球囊成形术由于并发症多、再狭窄率高、疗效短, 主要用于危重主动脉瓣狭窄患者外科手术前过渡治疗^[1]。1992年 Anderson等^[2]首次进行了经导管主动脉瓣置换的动物实验, 由于技术的进展, 2002年首例人经导管主动脉瓣膜植入

取得成功^[3], 目前该项技术主要用于不能耐受外科手术的高危主动脉瓣狭窄患者。开展与此相关的研究对提高我国瓣膜治疗水平具有重要意义, 我们在研究带瓣膜三尖瓣支架、肺动脉瓣支架基础上, 经过实验研制了可以导管植入的镍钛合金带瓣膜主动脉瓣支架, 进行了体外试验, 为进行动物体内实验提供

[收稿日期] 2008-08-26 **[接受日期]** 2008-12-25

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

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

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

指导。

1 材料和方法

1.1 主动脉瓣区应用解剖 取健康猪心 10 只,质量(300±24) g,标本保留主动脉及肺动脉,生理盐水反复冲洗后,将标本置于操作台上,分别从右室流出道、左室游离壁及升主动脉切开心脏,暴露主动脉瓣,观察主动脉瓣区解剖形态及其与二尖瓣的关系,测量离体心脏升主动脉中段直径、冠脉开口部位主动脉直径、瓣膜环中段直径、左右冠脉开口下缘至窦底的距离,标本测量用丝线及游标卡尺(精确度 0.02 mm)测量,血管周径换算成直径。

1.2 带瓣膜主动脉支架 用直径 0.20 mm 超弹性镍钛记忆合金丝编织成圆柱状网状支架,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℃ 水箱中保存备用,使用前用生理盐水浸泡 1 h,并测试支架性能(图 1)。

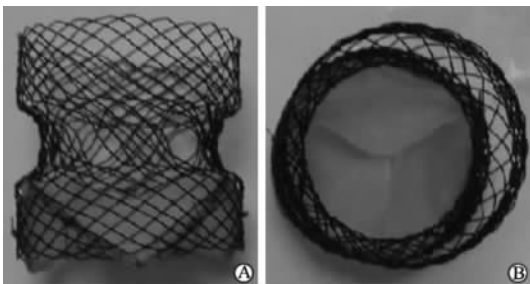


图 1 带瓣膜主动脉瓣支架图
Fig 1 Pictures of valved aortic stent with prosthetic heart valve
A: Lateral view; B: Superior view

1.3 离体猪心脏带瓣膜主动脉支架体外植入 支架近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 14F 输送鞘管中,丝线尾端留在鞘管外。另取 5 个完整新鲜的猪心脏标本,保留升主动脉,去除部分左室壁,游离左右冠脉,保留近心端约 1 cm,去除血栓,将输送鞘管经升主动脉送至左室,用推送杆穿过丝线在鞘管内推送支架,释放支架近心端,后退至主动脉瓣位置。固定推送杆及丝线,

后退外鞘管释放支架。直视观察是否压迫冠脉,如有影响,拉紧丝线回收支架,重复上述过程,支架到位后,牵拉丝线,确认固定牢固后,撤出丝线。升主动脉离心端结扎连接 2.0 m 长直立硅胶管,进行注水试验观察支架固定的牢固性,有无瓣周漏、人工瓣反流及冠脉阻塞。

2 结果

2.1 主动脉瓣区大体解剖形态 主动脉瓣叶为独立的 3 个半月状膜样组织,基底部呈弧形弯曲附着于瓣环上,3 个瓣叶大小相等,位置等高,瓣膜的游离缘位于冠脉开口以下。主动脉瓣环下方及二尖瓣环及二尖瓣瓣叶相延续。升主动脉中段直径(16.15±1.95) mm,冠脉开口水平直径(18.37±2.64) mm,主动脉瓣环直径(19.46±2.75) mm,左冠开口至窦底距离(7.25±0.71) mm,左冠开口至窦底距离(8.15±0.75) mm。

2.2 带瓣膜支架的形状及性能 根据离体心脏主动脉瓣区域所测数据,本实验所设计的带瓣膜支架,直径 22 mm,总长度 22 mm,上下段均为 8 mm,腰部直径 18 mm,高 6 mm,体外压力测试支架具有良好的弹性和变形性,保持腰部内凹,可顺利收入 14F 输送鞘管中,推送杆无阻力。

2.3 体外植入结果 在 5 个离体猪心脏均成功植入带瓣膜主动脉瓣支架,支架固定牢固,观察二尖瓣瓣叶及瓣环未受影响,冠脉开口未受压。注水后无瓣周漏及人工瓣膜反流,左右冠脉水流通畅,支架植入后牵拉近端丝线可回收(图 2)。

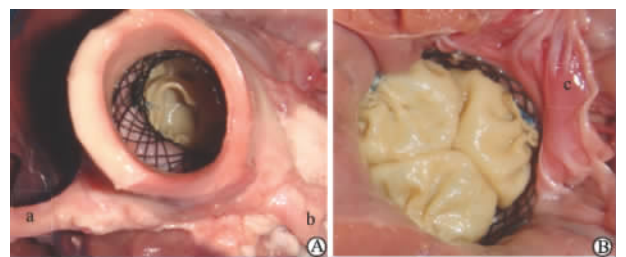


图 2 带瓣膜主动脉瓣支架植入实验
Fig 2 Implantation of valved aortic stent
A: Aortic side; B: Left ventricular side. a: Right coronary artery; b: Left coronary artery; c: Anterior leaflet of mitral valves

3 讨论

心脏瓣膜疾病已成为人类的重要健康问题,大规模的人口调查研究显示,随着年龄的增加,瓣膜性心脏病明显增加,75 岁以上的人群中主动脉瓣狭窄

率高达4.6%, 外科手术瓣膜置换是严重主动脉瓣狭窄的标准治疗方法^[4], 但随着年龄的增长, 各种并发症的发生率也明显增加, 增加了手术的风险。对于有严重并发症的主动脉瓣狭窄患者, 常规的手术瓣膜置换并不是最好的选择。对于高危不能耐受外科手术换瓣的主动脉瓣狭窄患者, 经导管主动脉瓣置换已在临床试用, 支架的安全性和耐用性是存在的主要问题^[1], 国内尚无开展此方面的研究报道。

我们在研制国产主动脉瓣支架植入实验过程中发现, 长的大孔圆柱状的直径0.35 mm 镍钛焊接支架或直径0.20 mm 镍钛丝编织支架主动脉瓣原位植入后实验动物很快死亡, 植入后即刻主动脉造影示冠脉造影通畅, 及离体心脏解剖排除自体瓣膜压迫冠脉开口的可能^[5], 部分原因为支架直接压迫冠脉开口, 经造影及解剖证实^[6], 但最可能是由于支架的支撑力高导致主动脉壁压力增加, 冠脉口开张受限, 同时伴有冠脉痉挛, 冠脉血供急剧减少, 术中心电图监测多表现为室颤, 部分有ST段抬高表现。Huber等^[5,7]对牛和猪分别经升主动脉切开和经心尖途径植入长圆柱状雕刻支架和编织支架, 行血管内超声检查, 认为由于冠状窦的存在, 支架不会影响冠脉血流; 但大多数研究^[6]认为长支架会影响冠脉血流, 为了保护冠状动脉, Lutter等^[8]将牛的主动脉瓣或者心包膜缝合在可自膨胀的镍钛金属支架上, 支架长度21~28 mm, 所有置入的带瓣膜支架均不在自体主动脉瓣上, 置入部位包括冠状动脉开口以下的左室流出道、冠状动脉开口上的升主动脉以及降主动脉的近端, 但造影及心脏超声结果显示, 在非主动脉瓣解剖部位植入瓣膜存在明显局限性。据此, 我们设计了腰部凹陷的圆柱状的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。体外试验证实人工主动脉瓣植入后冠脉开口未受影响, 位置大小合适时并不影响二尖瓣、室间隔的活动以及可能会发生的房室传导阻滞功能。支架释放后如位置不好, 牵拉近端的丝线可回收, 而国外只有一种支架在未完全释放前可回收。我们设计的这种支架国外尚无报道, 其材料为镍钛合金, 广泛用于先心病封堵器, 安全性已得到证实; 同时这种支架为自膨胀支架, 压缩后直径

较小, 有利于动物模型的建立, 对支架的性能进行长期的评估, 国外动物实验多为即时成功, 少有长期随访报道。但是体内研究时血管径路的选择、支架的定位、支架是否有足够的支撑力及支架放置后是否对冠脉血流及二尖瓣功能的影响均需得到实验证实。

本实验通过对主动脉瓣区解剖结构的研制, 设计了一种新的带瓣膜主动脉瓣支架, 并进行体外试验, 瓣膜功能良好, 不影响冠脉开口及二尖瓣功能, 但其有效性需得到体内实验的验证。

[参考文献]

- [1] Vahanian A, Alferi O, 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 Heart J*, 2008, 29:1463-1470.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [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] Boudjemline Y, Bonhoeffer P. Steps toward percutaneous aortic valve replacement[J]. *Circulation*, 2002, 105:775-778.
- [7] Huber C H, Cohn L H, von Segesser L K. Direct-access valve replacement a novel approach for off-pump valve implantation using valved stents[J]. *J Am Coll Cardiology*, 2005, 46:366-370.
- [8] Lutter G, Kuklinski D, Berg G, Von Samson P, Martin J, Handke M, et al. Percutaneous aortic valve replacement: an experimental study. I. Studies on implantation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 123:768-776.

[本文编辑] 尹 茶