

· 论 著 ·

全生物可降解型房间隔缺损封堵器封堵猪房间隔缺损的实验研究

戴 柯¹ 李 奋¹ 孙 康² 窦红静² 孙 锐¹ 王一涵² 鲁亚男¹ 张玉奇¹
傅立军¹ 张瑞东¹ 赵 武¹ 冯其茂¹

1.上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(上海 200127); 2.上海交通大学金属基复合材料
国家重点实验室(上海 200030)

摘要: 目的 评估全生物可降解型房间隔缺损(ASD)封堵器封堵猪 ASD 的疗效、并发症、生物相容性等。方法 房隔穿刺及 Rashkind 球囊房隔造口术构建猪 ASD 模型成功后,即刻在透视及经食管超声心动图引导下用所设计全生物可降解型 ASD 封堵器封堵所构建 ASD。术后1周、1个月、3个月和6个月处死实验猪,并行大体标本肉眼观察研究。结果 共对10只制备好 ASD 模型的实验猪进行了封堵,技术成功率100%;术中及术后均未出现残余分流、心律失常、感染等并发症;大体解剖标本见内膜组织从边缘逐渐完全覆盖装置表面,未见装置表面赘生物及血栓形成,装置均未发生移位。结论 全生物可降解型 ASD 封堵器关闭猪 ASD 技术成功率高、动物实验结果与金属 ASD 封堵器相仿,是一种安全、有效、可行的方法。其远期及对中、大型 ASD 的封堵疗效还有待进一步研究。
[临床儿科杂志,2010,28(4):375-379]

关键词: 封堵器; 生物可降解; 房间隔缺损

中图分类号: Q95-3

文献标志码: A

文章编号: 1000-3606(2010)04-0375-05

Experimental ASD closure using a fully biodegradable ASD occluder in swine models DAI Ke¹, LI Fen¹, SUN Kang², DOU Hong-jing², SUN Kun¹, Wang Yi-han², LU Ya-nan¹, ZHANG Yu-qi¹, FU Li-jun¹, ZHANG Rui-dong¹, ZHAO Wu¹, FENG Qi-mao¹ (1. Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. State Key Laboratory of Metal Matrix Composites, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the effectiveness, complications and biocompatibility of interventional atrial septal defect (ASD) closure in swine model using a fully biodegradable occluder. **Methods** After ASD was created in pigs by the brockenbrough needle and following Rashkind balloon atrial septostomy, the fully biodegradable occluders were implanted under fluoroscopy and transesophageal ultrasound guidance. Macroscopic examination were done on explanted occluders in sacrificed pigs after the occluders implanted 1 week, 1 month, 3 months and 6 months respectively. **Results** All occluders were successfully implanted in ASD models. Complications such as residual shunt, arrhythmias, infection did not occurred during and after the procedure. Macroscopic examination showed no vegetation and thrombus formation on surface of all occluders, no migration was observed on all occluders. The occluders were embedded into endogenous host tissue gradually at 6 month's follow up. **Conclusions** ASD can be closed feasibly, effectively and safely using the fully biodegradable ASD occluder, but long-term results and the effectiveness for middle and large ASD need further study.

(J Clin Pediatr, 2010, 28(4): 375-379)

Key words: occluder; biodegradable; atrial septal defect

继发孔型房间隔缺损(ASD)的经导管封堵首先于1976年由 King 等^[1]报道,此后20多年来封堵器的设计和制作经历了巨大的变化^[2]。目前,国内外临床上所使用的 ASD 封堵装置主要由金属合金

框架和合成材料织物两部分构成,整个装置置入人体后需终身携带。为避免金属材料可能带来的不利影响,我们选用合适的生物可降解材料制成了新型全生物可降解 ASD 封堵器。通过猪 ASD 动

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 30571980)

通信作者: 李奋 电子邮箱: lifen_88@online.sh.cn

物模型的建立和封堵研究及随访,评估所设计新型生物可降解 ASD 封堵装置的封堵疗效、并发症、生物相容性等,并建立新型生物可降解 ASD 封堵装置封堵猪 ASD 的方法学。从而为该装置最终用于临床提供实验依据,也为后续其他生物可降解封堵装置的研制奠定基础。

1 材料与方法

1.1 ASD 动物模型的建立

由上海松江区松联实验动物场提供体质量 24 ~ 30 kg(平均 27.5 kg)雌雄不拘的实验猪,按如下方法建立猪 ASD 动物模型^[3-6]:将猪固定在心导管操作台上。氯胺酮 5 ~ 10 mg/kg 和苯巴比妥钠 3 ~ 5 mg/kg 分别肌肉注射,完全麻醉后建立静脉通路,间歇氯胺酮和苯巴比妥钠静脉维持。常规消毒铺巾,穿刺股静脉,肝素 1 mg/kg 静推,行常规右心导管术。随后行房隔穿刺术。房隔穿刺术及其后的 Rashkind 球囊房隔造口术按常规操作。拟建立的 ASD 的大小可通过控制注入 Rashkind 球囊导管球囊的稀释造影剂的量来完成。

1.2 ASD 封堵装置

由若干根聚对二氧环己酮(PDO)丝线(山东岱罡生物科技有限公司)编织成封堵器的双盘形网状结构,熔掉双盘两侧的多余部分形成闭合的节点中心,整个网状结构连同定型模具一起,置于 80 ~ 110℃温度区间保温数小时,然后迅速冷却,使封堵器的外形结构定型。随后在封堵器的各封堵层内塞入聚乳酸无纺布薄膜,用缝线缝牢。生物可降解材料编制成的双盘自膨性 ASD 封堵器右房盘侧尾端无螺纹结构,而是由 PDO 线编织成双盘形封堵器后,熔掉右房盘侧多余部分形成闭合的节点(图 1)。根据这一特点,我们设计并制作了配套递送系统。该递送系统递送钢丝的头端被制成

“钳夹”式,以用来钳夹双盘状封堵器右房盘侧熔成的闭合点,并可通过递送钢丝柄部的弹簧按钮控制钢丝头端“钳夹”,从而控制封堵器的释放。

1.3 经导管猪 ASD 封堵术

在实验猪 ASD 人工创建后即刻进行。经食管超声心动图测量 ASD 最大直径,选择适当大小的封堵器。lehman 导管经 ASD 进入左房,经导管送入 260 cm 导引钢丝至肺静脉,将选择的封堵器经长鞘送入左心房。因装置透 X 线,故在透视及经食管超声心动图双重监测下(图 2、图 3),先释放远端盘(左房盘),回撤鞘管至左房盘紧贴房隔,然后释放近端盘(右房盘)。经食管超声心动图检查,装置位置良好,对邻近结构无影响,无明显残余分流,则释放整个装置。

1.4 术后处理

术后给予速壁林 0.1 ml,皮下注射, qd, 共计 3 d; 头孢拉定 50 mg/kg, 肌肉注射, 共计 7 d; 阿司匹林 3 mg/kg, 口服, qd, 至猪处死。

1.5 术后饲养和随访观察

实验猪术后送至上海交通大学医学院附属新华医院动物实验中心,饲养环境保持温度 10 ~ 25℃,湿度 40%左右,专用猪饲料,每日喂食 3 次。术中及术后观察动物有无心律失常、感染及栓塞等封堵术相关并发症表现。术后 7 d、1 个月、3 个月及 6 个月分别将猪处死(术后 7 d 1 头,以后每个时间点每次 3 头),剖胸和暴露心脏,剪开左、右心房壁,暴露两侧心房的房间隔,肉眼观封堵装置与周围组织并照相。

2 结果

2.1 术后一般情况

实验猪术后情况良好,进食正常,精神状态好。活动自如,无偏瘫、行为异常、生活习性异

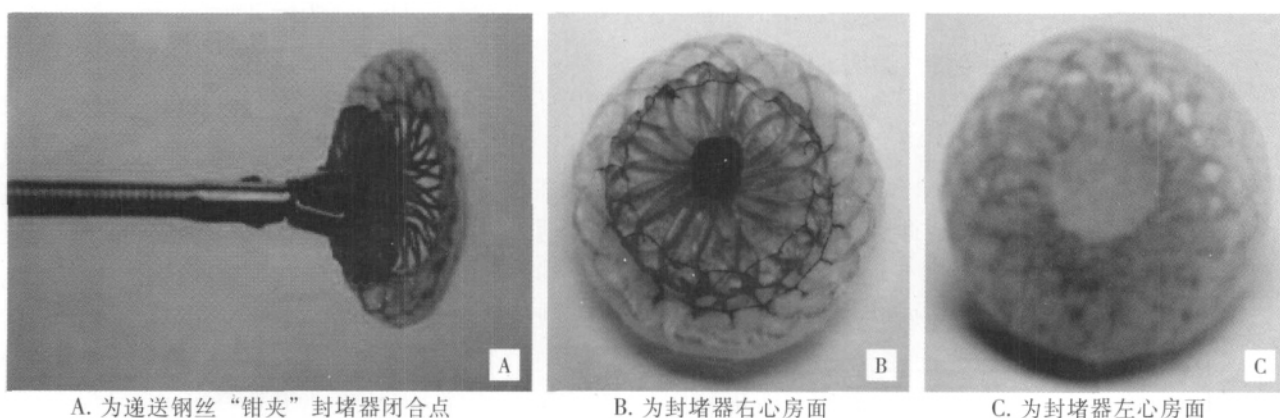
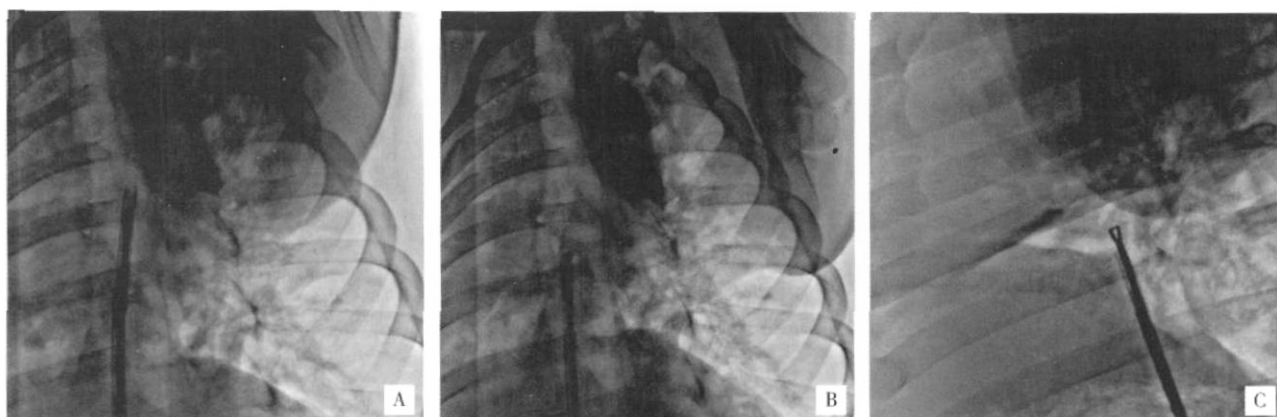
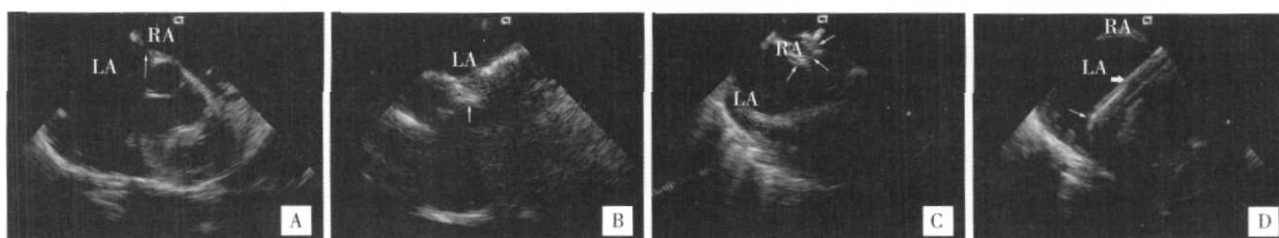


图 1 生物可降解 ASD 封堵器



左房盘释放(A)、右房盘释放(B)后,递送钢丝与封堵器分离(C)

图2 X线透视下封堵器释放过程



内含封堵器的长鞘通过 ASD(A)进入左房(B)后,先后释放左房盘(C)和右房盘(D)

图3 同步经食道超声心动图监测下封堵器释放过程

常、便血、肉眼血尿。

2.2 技术成功率

共对 10 只已经制备好 ASD 模型的实验猪进行了成功封堵。封堵时,所选封堵装置直径比 ASD 直径大 3 ~ 5 mm,递送鞘管为 8 ~ 10 F。术后均未见封堵装置发生移位及残余分流,封堵器对周围组织无影响,操作时间为 (70 ± 25) min, X 线透视时间 (15 ± 3) min。

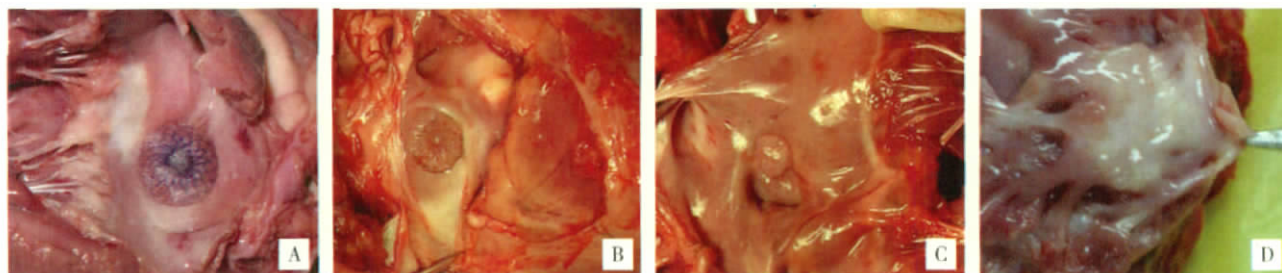
2.3 术后大体标本肉眼观察

术后各时间点大体标本肉眼观察结果显示术后 7 d 见封堵器位置佳,无移位,无血栓形成;术后 30 d 见新生内膜组织从边缘逐渐覆盖装置;装置在术后 90 d 基本被新生内膜组织完全覆盖;术后 180 d 可见封堵器完全被光滑致密的内膜组织覆

盖融合(图 4)。

3 讨论

继发孔型 ASD 是最常见的先天性心脏病(CHD)之一,约占 CHD 发病率的 6% ~ 10%^[7]。外科手术是继发孔型 ASD 的传统治疗方法,已经有了非常丰富的经验和良好的治疗效果,使很多患儿得到及时治疗。但外科手术需要开胸,对机体的损伤大,住院周期长,并有一定的手术并发症和留下手术疤痕,对患儿造成长久的身体和心理上的创伤。因此,人们试图通过内科微创的介入作为外科手术的替代治疗方法。近年来,随着导管技术和介入材料的发展,以及新型 ASD 封堵器的研制成功,介入治疗继发孔型 ASD 已经成为安



A. 术后 7 d, 封堵器位置佳, 无移位, 无血栓形成; B. 术后 30 d 新生内膜组织从边缘逐渐覆盖装置; C. 术后 90 d 装置基本被新生内膜组织完全覆盖; D. 术后 180 d 封堵器完全被光滑致密的内膜组织覆盖融合

图4 心脏病理解剖大体标本

全、经济、有效的治疗方法。

继发孔型 ASD 的经导管封堵首先于 1976 年由 King 等^[1]报道。此后 20 多年来相继研制出了多种经导管 ASD 封堵装置。现有的 ASD 封堵装置都由二部分组成：形状记忆合金支架及合成织物。各种 ASD 封堵器封堵 ASD 的原理基本相同。以 Amplatzer ASD 封堵器为例，其双盘镍钛合金网状支架起到展开及固定装置的作用，同时可部分机械阻挡血流，而其内部的聚酯(polyester)补片则进一步堵塞血流^[8]。此后，肉芽组织长入装置内部，逐渐机化，同时装置表面逐渐内皮化，最终装置内部完全机化，装置表面完全内皮化，这一过程约需 3 ~ 6 个月^[9]。因此，ASD 封堵装置实际上只是起了临时支架作用。而镍钛或镍铬合金材料制成的 ASD 封堵装置植入体内后，需要终身携带(儿童患者需相伴 60 ~ 70 年)，这一较大的金属异物从理论上说多少会影响心脏的顺应性。另有报告少数患儿由于对镍金属过敏，装置植入后可发生变态反应，对机体造成不良影响^[10]。一些术后随访中出现的并发症，如主动脉瓣穿孔等实际上也与金属支架本身有一定关系^[11]。

因此，“生物可降解”的概念被引入封堵器的研制中^[12,13]。迄今为止，仅国外 NMT Medical 公司对生物可降解 ASD 封堵装置进行初步尝试和探索，但其框架材料仍为金属^[14,15]，因而目前尚无真正意义上的全生物可降解房间隔缺损封堵装置(即支架及织物均由生物可降解材料组成)研究的报告。

本研究中所使用的封堵器设计上有别于 Amplatzer 封堵器(已申请 2 项专利)。该装置由市场上现有的 PDO 缝线编织成网管状结构，然后经过特殊的工艺定型而成，具备一定自膨性。PDO 已被美国食品和药品监督管理局(FDA)批准，广泛应用于医用手术缝合线等领域，具有良好的生物相容性，该缝线完全降解时间为 6 ~ 12 个月，满足封堵装置内部机化及装置表面内皮化对时间的需求，并且降解保留率大，机械性能不会随着降解而过早丧失^[16]。封堵器外形呈双盘型，连接盘片的中间部分为一圆柱体。左心房侧的盘片比中间部分直径大 12 mm，内缝 3 层聚乳酸无纺布(完全降解时间 > 18 个月)，起阻挡血流及介导血栓形成的作用，并可减少术后残余分流量；右心房侧的盘片比中间部分大 8 mm，中央的闭合点为网管状支架头端融合而成，可与递送系统“钳夹式”头端相连，便于捕获和释放。由于采用了压膜法这种定型技

术，故封堵器表面平整，置入体内后易于内皮化，减少了血栓形成的可能性。封堵器经过定型处理后还具备一定超弹性，进入体内后，记忆性随封堵器的完全释放而恢复，并可较牢固地固定在 ASD 处。本实验中所有实验猪术后解剖标本均未见血栓形成，且内膜组织在半年的随访时间里能从边缘逐渐覆盖整个封堵器，并相互融合，使封堵装置牢固地固定在 ASD 处，而不发生移位。

新型生物可降解型封堵器还具有操作简便的特点：该封堵器具有一定的伸展性，在外力牵拉下成线条状，可通过较小鞘管进行递送，推至鞘外后随自身伸展性逐渐恢复原状，封堵在 ASD 处。除在预实验中因不熟悉猪的心脏解剖结构至操作时间较长外，正式实验中 10 头猪的整个封堵操作过程均进行得较为顺利。

新型生物可降解型封堵器安全可靠。我们在实验过程中未出现肺静脉、冠状窦、二尖瓣、三尖瓣的损伤，无封堵器位置移位；未出现脑栓塞、心脏穿孔导致的心包填塞症、装置的脱落和心内膜炎。无一例出现传导阻滞。而且只要不完全释放，便可通过配套递送系统回收。大体解剖结果进一步证实，使用该封堵器进行 ASD 封堵，是安全有效的。

本研究的术后大体标本肉眼观察显示，术后 7 d 见封堵器位置佳，无移位，无血栓形成；术后 30 d 见新生内膜组织从边缘逐渐覆盖装置；装置在术后 90 d 基本被新生内膜组织完全覆盖；术后 180 d 可见封堵器完全被光滑致密的内膜组织覆盖融合封堵器表面。这些结果结合术后普通病理标本 HE 染色检查及术后扫描电镜检查结果(另文发表)说明该封堵器生物相容性及内皮化特性良好。良好的内皮化过程可能与封堵器采用压膜法定型这一技术有关。

由于所研制的生物可降解 ASD 封堵器透 X 线，在透视下难以清晰观察到封堵器本身，故封堵过程需在透视及经食管超声心动图双重监测下进行。此外，该生物可降解封堵器网状支架的形状记忆功能有限，操作时间过长容易导致封堵器变形。本实验初期在对 1 头猪进行 ASD 封堵时，因反复递送、回撤，操作时间过长，导致封堵器变形。所以，术者需要熟练掌握封堵技术，减少操作的时间。此外，本实验所封堵 ASD 均为 8 ~ 10 mm 的小型 ASD，对于中、大型 ASD 的封堵疗效还有待进一步研究。

本研究初步显示全生物可降解型 ASD 封堵器关闭猪 ASD 成功率高、动物实验结果与金属 ASD 封堵器相仿,是一种安全、有效、可行的方法。对该装置的整个降解过程,远期及对中、大型 ASD 的封堵疗效还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] King TD, Thompson SL, Steiner C, *et al.* Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization [J]. JAMA, 1976, 235(23): 2506-2509.
- [2] Rashkind WJ, Cuaso CC. Transcatheter closure of atrial septal defects in children [J]. Proc Assoc Europ Pediatr Cardiol, 1977, 13: 49.
- [3] Ruiz CE, Allen JW, Lau FY. Percutaneous double balloon valvotomy for severe rheumatic mitral stenosis [J]. Am J Cardiol, 1990, 65(7): 473-477.
- [4] 陈名武, 李奋, 高伟, 等. 房隔穿刺和球囊房隔造口术建立房间隔缺损动物模型 [J]. 临床儿科杂志, 2002, 20(2): 101-102.
- [5] 周爱卿. 心导管术-先天性心脏病诊断与治疗 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 1997: 503-504.
- [6] Jamjureeruk V, Sangtawesin C, Layangool T. Balloon atrial septostomy under two dimensional echocardiographic control: a new outlook [J]. Pediatr Cardiol, 1997, 18(3): 197-200.
- [7] Campbell M. Natural history of atrial septal defect [J]. Br Heart J, 1970, 32(6): 820-826.
- [8] Sharafuddin MJ, GU X, Titus JL, *et al.* Transvenous closure of secundum atrial septal defects: preliminary results with a new self-expanding nitinol prosthesis in a swine model [J]. Circulation, 1997, 95(8): 2162-2168.
- [9] 李奋, 周爱卿, 陈明武, 等. 国产房间隔缺损堵塞装置的生物相容性研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(6): 456-458.
- [10] Singh HR, Turner DR, Forbes TJ. Nickel allergy and the amplatzer septal occluder [J]. J Invasive Cardiol, 2004, 16(11): 681-682.
- [11] Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, *et al.* Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2004, 63(4): 496-502.
- [12] Jux C, Bertram H, Wohlsein P, *et al.* Experimental pre-seeding of the STARFlex atrial septal occluder device with autologous cells [J]. J Interv Cardiol, 2001, 14(3): 309-312.
- [13] Jux C, Bertram H, Wohlsein P, *et al.* Experimental ASD closure using autologous cell-seeded interventional closure devices [J]. Cardiovasc Res, 2002, 53(1): 181-191.
- [14] Jux C, Wohlsein P, Bruegmann M, *et al.* A new biological matrix for septal occlusion [J]. J Interv Cardiol, 2003, 16(2): 149-152.
- [15] Jux C, Bertram H, Wohlsein P, *et al.* Interventional atrial septal defect closure using a totally bioresorbable occluder matrix: development and preclinical evaluation of the Bio-STAR device [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(1): 161-169.
- [16] Yang KK, Wang XL, Wang YZ. Poly (p-DIOXANONE) and its copolymers [J]. Polymer Reviews, 2002, 42(3): 373-398.

(收稿日期: 2009-06-14)

2011年全国儿科疾病诊治技术学术会议征稿启事

由《临床儿科杂志》编辑部、全军儿科专业委员会联合召开的全国儿科疾病诊治技术学术会议相继于1999、2002、2005及2008年在上海、江西九江、广东韶关、浙江宁波、四川成都等地成功举办,得到儿科界同仁的好评。现拟于2011年4月召开新一届《全国儿科疾病诊治技术学术会议》(地点待定)。会议专题定为呼吸/急救、传染/感染、心血管/血液、神经/肾脏、内分泌代谢遗传、新生儿及婴幼儿营养等专业;会议形式包括学术讲座、大会发言、专题讨论和疑难病例讨论。即日开始会议征稿。

来稿包括1500字左右(不附图表)的全文和500字以内的摘要;论文格式包括前言、临床资料(或材料与方法)、结果和讨论四部分。会议投稿专用信箱: jcperke@126.com; 联系人: 邹强; 联系电话: 021-65793912, 021-65793705。截稿日期2010年10月31日。欢迎全国儿科医师踊跃投稿。欢迎各医药公司(厂)到会宣传和参展。