

带瓣膜血管内支架的研制及体外性能测试

周永新¹, 邵杰², 孙林¹, 李刚¹,

(1. 同济大学附属同济医院胸心外科, 上海 200065; 2. 同济大学附属同济E

【摘要】目的 研制可用于经皮心脏瓣膜置换的带瓣膜血管内支架, 探讨其性能。**方法** 用直径为0.2 mm的镍钛合金丝编织自膨式网状内支架10只, 恢复温度、导磁率、疲劳强度、腐蚀速率以及表面性状等理化性能。采用牛心包按仿形类比设计的方法, 在支架的远端缝制瓣膜, 制成带瓣膜血管内支架。所有瓣膜支架行体外冲水、释放试验, 及体外管道内释放及静态试验。**结果** 该镍钛合金支架具有强度高、疲劳性能佳、无磁、超弹性、优良耐腐蚀性等特点, 各理化性能指标均达到有关标准。瓣膜支架关闭良好, 反向冲水均为中心水流, 能经导管顺利释放, 并迅速扩张, 在管道内固定牢靠。**结论** 采用镍钛合金自膨式支架和牛心包瓣膜研制的带瓣膜血管内支架, 具有良好的理化性能, 自膨功能及瓣膜启闭功能好, 并能通过导管释放, 设计合理。

【关键词】 支架; 人工心脏瓣膜; 心导管术

【中图分类号】 R 542.51 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2008)06-0054-04

Preparation of percutaneous valved stent *in vitro*

ZHOU Yong-xin¹, SHAO Jie², SUN Lin¹, LI Gang¹, MEI Yun-qing¹, WANG Yong-wu¹

(1. Dept. of Thoracic-Cardiovascular Surgery, Tongji Hospital, Tongji University; Shanghai 200065, China;

2. Medical Function Materials Lab, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China)

【Abstract】Objective To prepare percutaneous valved stent and discuss its design, performance and the feasibility of trans-catheter implantation. **Methods** Self-expandable nitinol stents were made by 0.2 mm Ni-Ti shape memory alloy (15 ~ 19 mm in diameter) and its physical performances including component, shape-restoring temperature, magnetism, tensile force, extending ratio, super-elasticity, durability, corruption speed and surface trait etc were examined. Bovine pericardium was cross-linked then be shaped and be sutured into stents. Fluid passing test, pre-expanding and releasing test and static test of pressure in tube were performed in all valved stents. **Results** The nitinol self-expanding stents had excellent physical properties in performance. Their shape-restoring temperature ranged from 30 °C to 40 °C, and they had no-magnetism. Their tensile force, extending ratio, super-elasticity, durability, corruption speed, surface trait all reached related standards. *in vitro* test the closure of the valved stent leaflets were effective, and fluid flows were not restricted in the opposite direction. The valved stents could be released through catheter, then expanded completely and could fix fast in the tube. **Conclusion** The percutaneous valved stent which is made of nitinol self-expanding stent and bovine pericardium has excellent physical performance and the function of valve is

收稿日期: 2008-09-04

基金项目: 教育部科学技术研究重点项目(02101)

作者简介: 周永新(1971-), 男, 主治医师, 博士研究生. E-mail: zh_yongxin@yahoo.com.cn

通讯作者: 王永武. E-mail: wangyongwu993@sohu.com

satisfactory. It is well designed and can be implanted through catheter.

【Key words】 stents; heart valve prosthesis; heart catheterization

随着材料科学的进步和介入心脏病学经验的积累,采用带瓣膜血管内支架(又称瓣膜支架)行经皮心脏瓣膜置换术(percutaneous valve replacement, PVR)正成为研究的热点。目前国外已有多个中心进行基础及临床的研究。但这项新技术仍有很多有待解决的问题,比如瓣膜的耐久性、瓣膜支架的固定、合适的手术径路以及瓣膜返流等问题^[1]。国内有关瓣膜支架的研究仍然较少^[2,3]。

本研究通过自行研制可经导管植入的带瓣膜血管内支架,通过理化性能检测及体外性能测试,探讨该瓣膜支架的设计、性能及经导管植入的可行性,为进一步经皮心脏瓣膜置换实验研究提供基础。

1 资料与方法

1.1 带瓣膜血管内支架的的研制

1.1.1 镍钛合金自膨式支架的制作 直径为0.2 mm的镍钛合金丝材由陕西省宝鸡市金台电铍厂提供。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,然后通过热处理、定形(共二次,400℃~500℃,烤蓝紫)、酸洗、清洗、吹干和检验等工序制成成品,每个尺寸2个,共10个。

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,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,置入固定液中固定一日,放置在70%乙醇中保存备用,使用前用0.9%氯化钠液冲洗3次(图1)。



图1 瓣膜支架实体照片

Fig.1 Gross view of percutaneous valved stent

1.2 镍钛合金自膨式支架理化性能的检测

1.2.1 化学成分及有害元素检测 检测支架金属丝中各化学元素含量,参照GB/T 16813—2008《镍钛合金丝》。

1.2.2 磁性能检测 检测支架金属丝的导磁率 ≤ 1 。

1.2.3 硬度试验 参照GB/T 16813—2008《镍钛合金丝》。

1.2.4 断裂强度、屈服强度、断裂时的延伸率、超弹性极限检测 参照GB/T 228—2002《金属材料室温拉伸试验方法》。

1.2.5 疲劳强度检测 用恒定的压力负荷(载荷490 MPa)对金属丝作持续性的加压动作,或在此压力负荷下,以高频率对金属丝作持续性的旋转弯曲动作,记录使金属丝最终发生断裂所需要的动作周期次数。

1.2.6 腐蚀速率检测 利用浸泡试验进行测试,模拟人体液采用林格氏液,以年为单位计算出镍钛合金丝的腐蚀速率。

1.2.7 表面性状检测 取镍钛合金丝0.1 cm,浸入丙酮中用超声波清洗30 min,后用EMPA810电子探针自带扫描电镜观察表面形貌,放大倍率为70、100、150倍。观察镍钛合金丝表面有无裂痕、毛刺、划痕等。

1.3 带瓣膜血管内支架的初步体外性能试验

1.3.1 体外冲水试验 采用均匀的水流正向或反向直接冲向瓣膜支架,观察瓣膜关闭、开放及返流的情况,并初步筛选瓣膜支架。

1.3.2 体外释放试验 采用12~16 F的输送导管,小心把瓣膜支架置入输送导管头端,在37℃的生理盐水中将瓣膜支架释放出来,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。

1.3.3 体外管道内释放及静态试验 采用12~16 F的输送导管,小心把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,达150 cmH₂O的高度,放开冲水观察瓣膜支架正反两个方

向在管道的固定度、水流方向、瓣膜开放或关闭程度、关闭后泄漏情况等。

2 结 果

2.1 镍钛合金支架的理化性能的检测结果

支架镍含量为 55.6% ~ 55.8%, 钛 43.5% ~ 44%, 原子比为 1:1; 国家规定的 5 种有害元素: 铅、镉、锡、铋、砷均 < 0.005%; 导磁率 < 1.000 576 Gs/Oe, 为无磁性材料; 洛氏硬度 (HRC) 为 35 ~ 43; 断裂强度为 760 MPa; 屈服强度为 520 Mpa; 断裂时的延伸率为 30% ~ 46%; 超弹性极限为 15.0% ~ 16.5%; 耐压疲劳周期 > 2.5 × 10⁷, 高频旋转弯曲疲劳循环周期 > 2.5 × 10⁷; 在林格氏液中腐蚀速率为 3.6 × 10⁻⁵ mm/年; 形状恢复温度为 30 ℃ ~ 40 ℃; 浸入丙酮中用超声波清洗 30 min 后扫描电镜见镍钛合金丝表面均光滑, 无毛刺、裂痕、刮痕。



图 2 浸泡处理后的镍钛合金丝扫描电镜照片 (×100 倍)
Fig. 2 Electron microscopic picture of Ni-Ti alloy after treatment (×100)

2.2 带瓣膜血管内支架的初步体外性能试验结果

2.2.1 冲水试验 以正对的水流直接冲向瓣膜支架, 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。

2.2.2 体外释放试验 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。

2.2.3 体外管道内释放及静态试验 瓣膜支架经导管在管道内释放顺畅, 能自动弹出, 并迅速扩张。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, 无明显返流, 瓣周有部分返流。反向灌水后瓣膜完全开放, 为中心水流, 瓣膜固定好, 无滑动。

3 讨 论

随着导管技术、材料技术的提高, 新的介入治疗

理念、技术和器械不断涌现, PVR 即为其中之一, 该技术最早在 1992 年由 Andersen^[4] 等人提出, 他们制作了带生物瓣膜的支架, 在猪模型上做试验证明 PVR 是可行的。目前国外已有多个中心进行基础及临床的研究, 已成为了研究的热点。

瓣膜支 国际上在研究的 Edwards 瓣膜支架^[6] 多种, 大多已进入 复杂性 和现有 问题有待解决, 如瓣膜的耐久性、体内定位、手术径路, 以及术后的瓣膜返流等问题。国内有关经皮瓣膜支架的研究报道较少, 宗刚军和白元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。我们研制的瓣膜支架由两部分组成: ① 镍钛合金支架: 采用镍钛合金丝编织而成, 具有形状记忆效应, 能使支架在目标部位释放后迅速扩张。② 生物瓣: 选用在生物瓣膜制作上使用较多、较成熟的牛心包材料。该支架拟用于经导管主动脉瓣置换手术, 或应用于先天性动脉导管未闭合并肺动脉高压患者的介入封堵治疗, 相关的研究国内仍未见报道。

由于血管内支架植入患者体内需要承受体内血流的持续冲击, 所以对于支架及瓣膜材料有着较高的要求。我国已制订了有关外科金属植入物的技术性能的国家标准, 但还没有有关植入人体镍钛合金技术性能方面的国家标准, 通过大量的基础和临床实验, 目前普遍认为需满足下列要求: ① 形状恢复温度应符合植入部位的体内温度; ② 在植入部位或体内的生理介质中腐蚀速度 < 0.001 mm/a, 长期使用无明显变色, 腐蚀生成物无毒无害; ③ 磁性微弱, 导磁率 < 1.002 Gs/Oe; ④ 母相的主要机械性能不低于 316L 不锈钢; ⑤ 疲劳强度接近 25 × 10⁶ (载荷 490 MPa)。

本实验所用镍钛合金丝的镍含量 55.6% ~ 55.8%, 钛 43.5% ~ 44%, 国家规定的 5 种有害元素: 铅、镉、锡、铋、砷均 < 0.005%, 杂质含量明显小于 1%, 完全符合国家标准。镍含量高于钛含量, 主要表现为一定温度范围内的形状记忆效应, 同时检测显示形状记忆恢复率达 98%, 这使该瓣膜支架在导管内输送过程中受到体温干扰少, 对于支架能经

导管成功释放,并在理想部位固定十分重要。该支架形状恢复温度 30 ℃ ~ 40 ℃,符合植入部位的体内温度。本研究镍钛合金丝的断裂强度、断裂时的延伸率、屈服强度、超弹性极限等指标均表明该支架在体内心血管的压力条件下不会发生不可逆的变形,反而其优秀的超弹性能使支架更紧密结合在心血管内。导磁率及疲劳强度也完全符合现有标准,镍钛合金丝体外腐蚀速率检测及表面性状检测也进一步证明,该支架完全能够满足在动物或人体内应用。因此该镍钛合金支架具有强度高、疲劳性能佳、无磁、超弹性、优良耐腐蚀性等特点,能满足进一步的动物及临床实验的要求。

在支架的生物相容性方面,国内外均有较多的研究证明镍钛合金具有较高的生物相容性、耐腐蚀性等生物性能^[7,8],认为其作为长期植入材料是安全的,目前已大量在临床应用,包括口腔正畸、骨科、先天性心脏病、瓣膜疾病等。

瓣膜的启闭功能及是否为中心血流也是瓣膜所应具备的基本条件,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瓣膜,经缝合到镍钛合金支架上。经冲水试验证明瓣膜支架关闭良好,反向均为中心水流。经管道内静态试验进一步证明这一点。说明该瓣膜支架的生物瓣膜体外初步试验功能良好。

由于镍钛合金的记忆功能,瓣膜支架在血管内释放后可自行膨胀,避免球囊扩张阻断血流,经体外释放试验证明该瓣膜支架释放顺畅,并能迅速完全扩张,固定在管道内牢靠。

综上所述,我们采用镍钛合金自膨式支架和牛心包瓣膜研制的带瓣膜血管内支架,具有突出的理化性能,各项指标均达到了相关标准。经初步的体外试验证明,该瓣膜支架体外启闭功能及自膨功能良好,并能通过导管释放,设计合理。为进一步经皮心脏瓣膜置换实验研究提供基础。但本研究仅局限

于体外实验,有关瓣膜支架体内的启闭功能、外周血管植入途径、植入后的安全性等方面仍有待于进一步的研究明确。

【参考文献】

- [1] Feldman D, et al. Percutaneous aortic valve replacement: challenges ahead [J]. *Circulation*, 2008, 118: 197-199.
- [2] 宗刚, 等. 带瓣膜三尖瓣支架的研制及体外性能测试 [J]. *医学学报*, 2008, 29: 197-199.
- [3] 白元, 宗刚, 秦永文, 等. 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.
- [4] Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. 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.
- [5] Eltchaninoff H, Zajarias A, Tronca C, et al. Transcatheter aortic valve implantation: technical aspects, results and indications [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2008, 101: 126-132.
- [6] Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, 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.
- [7] 刘黎明, 王永武. 三种堵闭材料治疗动脉导管未闭的组织学比较 [J]. *同济大学学报: 医学版*, 2005, 26: 1-3.
- [8] 王建宇, 李佳戈, 刘丽, 等. 镍钛合金颈动脉支架的长期加速腐蚀疲劳测试 [J]. *北京生物医学工程*, 2007, 26: 78-83.

带瓣膜血管内支架的研制及体外性能测试

作者: [周永新](#), [邵杰](#), [孙林](#), [李刚](#), [梅运清](#), [王永武](#), [ZHOU Yong-xin](#), [SHAO Jie](#), [SUN Lin](#), [LI Gang](#), [MEI Yun-qing](#), [WANG Yong-wu](#)

作者单位: [周永新, 孙林, 李刚, 梅运清, 王永武, ZHOU Yong-xin, SUN Lin, LI Gang, MEI Yun-qing, WANG Yong-wu \(同济大学附属同济医院胸心外科, 上海, 200065\)](#), [邵杰, SHAO Jie \(同济大学附属同济医院医用功能材料实验室, 上海, 200065\)](#)

刊名: [同济大学学报 \(医学版\)](#) **ISTIC**

英文刊名: [JOURNAL OF TONGJI UNIVERSITY \(MEDICAL SCIENCE\)](#)

年, 卷(期): 2008, 29(6)

被引用次数: 0次

参考文献(8条)

1. [Feldman T Percutaneous valve repair and replacement:challenges encountered,challenges met,challenges ahead](#) 2006
2. [宗刚军, 白元, 秦永文 带瓣膜二尖瓣支架的研制及体外经导管植入实验\[期刊论文\]-第二军医大学学报](#) 2008
3. [白元, 宗刚军, 秦永文 带瓣膜三尖瓣支架的研制及体外经导管植入实验\[期刊论文\]-第二军医大学学报](#) 2008
4. [Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM 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](#) 1992
5. [Eltchaninoffa H, Zajariasa A, Trona C Transcatheter aortic valve implantation:technical aspects,results and indications](#) 2008
6. [Grube E, Schuler G, Buellesfeld L Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second-and current thirdgeneration selfexpanding CoreValve prosthesis:device success and 30-day clinical outcome](#) 2007
7. [刘黎明, 王永武 三种堵闭材料治疗动脉导管未闭的组织学比较\[期刊论文\]-同济大学学报\(医学版\)](#) 2005
8. [王建宇, 李佳戈, 刘丽 镍钛合金颈动脉支架的长期加速腐蚀疲劳测试\[期刊论文\]-北京生物医学工程](#) 2007

相似文献(10条)

1. 学位论文 [卢永要 人工心脏瓣膜支架的设计](#) 2004

为了寻找一种理想的人工心脏瓣膜, 科研工作者一直致力于研究能与人体自然心脏瓣膜相似的人工心脏瓣膜。Ross二尖瓣手术由于其无需抗凝、良好的血液相容性以及潜在的生长能力使之成为一种较为理想的手术。本文在总结和发展前人成果的基础上设计了一种应用于Ross二尖瓣手术的人工心脏瓣膜支架。

论文首先运用Autocad初步设计出支架的两种结构造型, 系列化以后输出设计图纸, 并利用三维软件Pro/E完成造型设计。为了确定人工心脏瓣膜工作时的受力情况, 作者还分析了自然心脏瓣膜在工作时的血流动力学性能特征, 把血流经过自然心脏瓣膜时的特征与经过人工心脏瓣膜时的特征作了比较。最后, 应用著名的有限元分析软件ANSYS对人工心脏瓣膜支架进行建模, 讨论了支架的受力情况, 并运行ANSYS软件对其进行了力学强度分析。

结果表明: 瓣叶由于血液的压力产生的变形与应力在它和心脏瓣膜支架后顶点连接处为最大。而当支架受到瓣叶传递的最大作用力时, 支架上将出现一个疲劳区域, 此处长期的心血液循环中, 将会产生疲劳破坏。

在本次设计中, 人工心脏瓣膜支架的材料采用NiTi形状记忆合金, 这是因为NiTi合金具有优秀的生物力学性能和生物相容性。

本文是人工心脏瓣膜设计工作的有益尝试, 其中采用的有限元分析等方法也是该领域的发展所趋。希望这些工作能对未来人工心脏瓣膜的研究工作有所帮助。

2. 会议论文 [夏志皋, 刁颖敏, 施德芳 单叶人工心脏瓣膜瓣架的光弹性应力分析](#)

该文讨论了人工心脏瓣膜瓣架应力分析的光弹性方法, 解决了模型制作、加载方法、冻结和观察分析等问题。并以作者们提出的单叶瓣型为对象, 获得了全开和全闭两种状态下的全场等色条纹图。确定了瓣架上孔口边缘的应力集中的部位和数值, 提出了改型设计的建议。该文给出的光弹性方法还可用于其它形式的心瓣架的应力分析, 它比有限元法等数值方法简便、直观。(本刊录)

3. 学位论文 [吴扬 同种瓣活性纤维支架体外再内皮化的初步实验研究](#) 1998

HV与异种瓣及机械瓣相比具有许多优点, 已为越来越多的心外科医生所认识, 但其易于发生钙化及退化性变, 远期衰败率较高, 许多研究表明HV的耐久性主要取决于瓣膜形态结构的完整及细胞成分的活性。其中EC既具有免疫活性使HV趋于衰败; 又具有多种重要功能从而提高HV的耐久性。目前研究提出应用受体EC再内皮化供瓣膜支架的方法, 以从根本上解决上述矛盾及HV的远期衰败问题。该研究以此为基础, 应用培养HUVEC对新鲜HV瓣叶进行种植, 旨在观察EC在HV瓣叶支架上的生长状况, 为制成具有完整结构的、低抗原性的新型HV作准备。实验结果表明: (1) 应用1% DOA溶液处理新鲜HV 37℃ 30min可完全去除EC, 而其下基膜及纤维组织结合完整, 并保持活性, 是一种较好的去内皮方法; (2) HUVEC在DOA去内皮瓣叶上有一定生长趋势, 但生长规律与单纯HUVEC体外培养有显著性差异; (3) 用2.5% 戊二醛处理之HV不能成功进行内皮化。

4. 学位论文 [陈翔 经皮肺动脉瓣置换实验研究](#) 2010

研究背景：近年来，在介入心脏病领域，经皮心脏瓣膜置换术因其手术创伤小、风险低、患者容易接受等特点得到了快速发展，目前已经应用于临床的有经皮主动脉瓣、肺动脉瓣置换术、经皮二尖瓣修补术等。在这些项技术中，由于肺动脉瓣区的解剖结构相对简单，循环压力较低，因此最先应用于临床的是经皮肺动脉瓣置换术(percutaneous pulmonary valve replacement, PPVR)，该技术是指经外周静脉途径，通过导管将人工带瓣膜支架植入到自体肺动脉瓣处，代替已失去功能的肺动脉瓣，以达到治疗的目的。既往在常见的先天性心脏病(如法洛四联症和肺动脉闭锁)手术中，需要采用人工或生物带瓣管道来重建患者右室流出道，而术后几年其人工或生物带瓣管道易出现钙化、变形，导致管道及瓣膜狭窄和(或)关闭不全，最终可导致严重的右室功能不全，增加致命性心律失常和猝死的风险。此外生物瓣膜的使用寿命有限(通常小于10年)，部分年轻患者一生需经历多次开胸人工肺动脉瓣置换手术，这必然导致手术的并发症和死亡率上升。经皮肺动脉瓣置换术(PPVR)的出现为这类患者提供了一种更合适的选择。随着肺动脉瓣支架的改进和临床植入技术的进步，国外PPVR的临床应用和随访已初步证明了其安全性和有效性，其发展前景令人振奋。为了推动带瓣膜肺动脉支架装置的国产化，使该技术在我国的发展和推广，我们与北京乐普医疗器械有限公司、上海形状记忆合金有限公司、上海锦葵医疗器械有限公司合作，自行研制可以经导管植入的可扩张的带瓣膜雕刻支架，进行了经导管植入置换肺动脉瓣的动物实验研究。

研究目的：评价使用新型带瓣膜雕刻支架经皮植入到实验犬的肺动脉瓣位置的可行性、安全性和带瓣膜支架性能，为临床应用和进一步研究提供依据。

研究方法：(1)犬肺动脉瓣区的应用解剖研究：新鲜的健康犬心脏标本6个，解剖后分别测量①肺动脉瓣环的周径；②肺动脉瓣游离缘、附着缘长度，以及窦底到瓣叶游离缘的最大距离。③主肺动脉开口到肺动脉分叉的距离。健康实验犬6只，DSA(数字减影)和经胸超声下测量肺动脉瓣环直径。(2)雕刻支架、人工瓣膜、输送系统研制：支架形状自行设计，委托北京乐普医疗器械有限公司制作，使用医用316L不锈钢管，由激光雕刻而成，支架呈圆柱形网状结构，可压缩。压缩至球囊导管上，通过球囊扩张后可恢复原形。人工心脏瓣膜以新鲜的猪心包为材料，先给予0.01%胰蛋白酶中震荡脱细胞处理24小时，后给予0.6%戊二醛液4℃浸泡36小时，再用2%L-谷氨酸浸泡24小时去除戊二醛毒性。将处理好的心包裁剪成扇形，折叠成三面，缝合在支架内部，构成带瓣膜肺动脉瓣支架。带瓣膜支架保存在60%的酒精溶液中，使用前换75%酒精浸泡24小时灭菌，在植入前用生理盐水反复冲洗去除酒精，然后将带瓣膜支架压缩至球囊导管上。输送系统包括扩张管、外鞘管、加硬钢丝、球囊导管，使用前肝素水冲洗。(3)雕刻支架、带瓣膜支架及输送系统性能测试：①支架支撑力、弹性回缩性能测试：将支架放置支架支撑力测试仪(上海锦葵医疗器械有限公司)上做承压变形性能检测，检验支架承压能力及承压变形后自行复原的能力。②支架耐疲劳性能测试：将带瓣膜支架放置支架疲劳测试仪(上海锦葵医疗器械有限公司)上做耐疲劳性能检测，检验支架在反复压缩后是否变形、断裂。③人工心脏瓣膜加速疲劳实验：将带瓣膜支架放置人工心脏瓣膜疲劳测试仪(清华大学生物力学研究室)上做瓣膜耐疲劳性能测试。另观察瓣膜随水流开放关闭情况。(4)经皮肺动脉瓣膜置换实验研究：健康清洁级实验犬8只，切开皮肤后穿刺股静脉，建立输送轨道，输送鞘管到位，通过鞘管将压缩至球囊导管的带瓣膜支架输送至肺动脉瓣区，加压撑开球囊，打开带瓣膜支架，置换原动物肺动脉瓣。观察即时手术后人工瓣膜的工作效果。术后3个月进行的影像学、血流动力学随访。

结果：(1)测量得到犬肺动脉瓣环周径为 $(43.9 \pm 5.4\text{mm})$ ；肺动脉瓣游离缘 $(15.1 \pm 1.8\text{mm})$ 、附着缘长度 $(14.3 \pm 1.6\text{mm})$ ，窦底到瓣叶游离缘的最大距离 $(10.9 \pm 2.2\text{mm})$ 。肺动脉瓣环直径 $(13.5 \pm 1.1\text{mm})$ (2)支架为316L不锈钢管激光雕刻而成，支架呈圆柱形网状结构。使用前将带瓣膜支架压缩至球囊导管后可以顺利通过14F的鞘管，这样就可能通过外周血管途径植入。到位后打开球囊撑开支架后带瓣膜支架形状恢复。支架有一定的支撑力和柔韧性，可良好的固定于肺动脉瓣区。新鲜的猪心包色泽光亮，柔软，经鞣化处理后，色泽变暗，硬度稍增加。裁剪缝合至支架上组成带瓣膜支架。输送鞘管有良好的柔韧性，抗折。(3)支架经支架支撑力测试仪(上海锦葵医疗器械有限公司生产)测试显示支架有一定的承压能力，在反复压缩至原支架直径2/3后能自行恢复成原状，柔韧性较好，有一定的形状恢复功能。将带瓣膜支架放置支架疲劳测试仪(上海锦葵医疗器械有限公司)上做耐疲劳性能检测。模拟支架在血管内受血液冲击后收缩和舒张时对支架的压缩，检验支架被反复压缩后的性能变化情况，结果表明支架耐用性好，无变形及断裂。将带瓣膜支架放置人工瓣膜测试仪(清华大学生物力学研究室)上做初步性能检测，结果显示支架上人工心脏瓣膜启闭良好。疲劳测试结果无明显衰败、钙化、破损。(4)8只试验犬除一只犬死于术中麻醉意外，7只实验犬经皮瓣膜置换术均获得成功，术后即时影像结果表明人工肺动脉瓣膜启闭正常，前向血流正常，无明显反流。术后3个月复查，DSA影像及彩超见支架无移位，人工肺动脉瓣膜启闭正常，无瓣膜狭窄，无明显反流。

结论：自行研制的新型带瓣膜肺动脉支架装置及输送系统，支架、人工心脏瓣膜、输送系统等的性能经过初步测试功能正常，可用于动物体内试验研究。带瓣膜支架成功的应用于实验犬的经皮肺动脉瓣置换，即刻效果及随访效果较理想。新型带瓣膜肺动脉支架设计合理，植入过程简便，安全可行，效果较好，是可以提供临床用的带瓣膜支架。

关键词：经皮，人工瓣膜，不锈钢雕刻支架，肺动脉瓣膜置换

5. 期刊论文 吴熹, 陈凡, 马旺扣, 黄楠, 杨萍, 冷永祥, 陈俊英 新一代人工心脏瓣膜材料血液相容性的实验研究 - 江苏

医药2001, 27(3)

目的探讨表面改性后的人工心脏瓣膜材料的血液相容性。方法氧化钛(Ti-0)试样薄膜与目前的心脏瓣膜材料热解碳(LTIC)薄膜成对置入动物犬体内。1. 腹主动脉内埋置60天。2. 右心房内埋置17天, 60天, 100天。3. 改性后Ti-0薄膜支架与未改性瓣膜支架成对置入右心房内17天, 60天, 100天。结果电镜扫描观察17天、60天Ti-0的薄膜及支架表面无血细胞粘附, 100天Ti-0的薄膜支架仅有个别形态完整的血细胞; LTIC薄膜及未改性的瓣膜支架17天即可见到血球沉着, 100天时血细胞和纤维状物大量粘附, 支架被沉着物密布, 血细胞变形有伪足, 电镜见血小板内有空泡, 脱颗粒、微管扩张。结论 Ti-0有极好的血液相容性, 有望成为新一代人工心脏瓣膜材料。

6. 学位论文 刘洋 去细胞猪主动脉瓣膜基质支架材料降解观察 2006

目前,瓣膜置换仍是针对心脏瓣膜疾病行之有效的主要治疗方法。现在临床上常用的人工瓣膜替代物主要是机械瓣和生物瓣两大类。但在临床应用过程中:机械瓣存在要终生抗凝、潜在性的出血、血栓形成、栓塞等问题;生物瓣则易钙化、变性以致衰败失去功能;此外,当前同种瓣及其带瓣管道和瓣膜,换瓣后都不能随儿童患者生长发育而增长。以上种种问题决定了目前应用的人工瓣膜均不是理想的瓣膜替代物。组织工程心脏瓣膜的研究为人工瓣膜研制工作指明了一条新的道路。应用组织工程学原理构建的人工瓣膜,可具有抗血栓的表面和有活性的间质组织,从而拥有自我修复和再塑形的能力,以克服现有瓣膜的种种缺陷。在人工心脏瓣膜的研究领域中,组织工程瓣膜的前景最被看好。

近来,应用去细胞猪主动脉瓣膜基质作为支架材料构建组织工程瓣膜,揭示了此材料具有天然构形、取材方便、空腔率适当、细胞黏附性良好、力学强度合乎应用要求等优点。我们前期实验提示,去细胞猪主动脉瓣膜埋藏于兔皮下和应用去细胞猪瓣构建组织工程瓣移植于犬腹主动脉内,证明去细胞基质材料在一定时间内出现逐步降解,接受受体间质细胞种植的支架移植于犬腹主动脉内,可逐渐为新形成的细胞外基质所取代。但也发现去细胞猪瓣在体内移植后,有的瓣膜基质支架材料降解明显,力学强度下降,而此时受体成纤维细胞产生的细胞外基质还不足以形成和赶上细胞支架材料的降解速度。因此,有必要对瓣膜去细胞基质材料的降解机理和过程进行研究,以期对其在受体内的降解时程加以调控,使其降解速度与受体的自体瓣膜基质形成协调进行、符合构建组织工程心脏瓣膜支架材料的要求。同时,去细胞猪主动脉瓣膜与人工合成高分子组成不同,降解方式和过程也必然有区别。本研究首先应用胰酶-去垢剂-交替改变溶剂渗透压的方法,获得结构保存完整、去细胞效果完全的去细胞猪主动脉瓣膜基质支架材料,进而对其成分进行分析;并对其体外、体内降解过程进行初步观察。通过实验,初步了解了去细胞猪主动脉瓣膜基质支架材料的体外、体内降解方式和过程,为其可控性降解研究做了初步的基础研究。

第一部分应用酶消化、改变溶剂渗透压及添加去垢剂的方法对采集的新鲜猪瓣进行去细胞处理;通过组织切片、HE染色、Masson染色、扫描电镜考察去细胞效果;并应用匀浆考马斯亮蓝、高温溶解羟脯氨酸法及聚丙烯酰胺凝胶电泳等对制得的去细胞猪主动脉瓣膜基质支架材料进行成分分析。结果由组织切片HE染色可见细胞成分去除彻底、纤维支架组织结构保存完好;Masson染色显示去细胞之后的纤维支架以蓝染的胶原纤维为主;扫描电镜结果显示无细胞成分且基质纤维致密完整。去细胞支架材料成分分析结果显示:去细胞猪瓣含水量为 $90.3 \pm 0.98\%$,可溶性蛋白含量为 $0.234 \pm 0.035\%$,胶原蛋白含量 $80.34 \pm 1.56\%$,蛋白电泳结果显示为高分子量区域难以分离的连续条带,提示去细胞支架材料成分复杂,不同于人工合成高分子材料。

第二部分研究去细胞猪主动脉瓣膜基质的体外降解方式和过程。应用胶原酶I、弹性蛋白酶和水解方式体外降解去细胞猪主动脉瓣膜基质,于不同时间观察降解失重率、降解液外观、蛋白含量、羟脯氨酸含量、降解液成分等指标。结果胶原酶和弹性蛋白酶对去细胞猪主动脉瓣膜基质均有较强的降解作用,且胶原酶的作用较弹性蛋白酶强,降解3、6、9、12、15、30天失重率分别为:胶原酶组 $31.7 \pm 3.1\%$ 、 $56.3 \pm 3.2\%$ 、 $62.4 \pm 4.5\%$ 、 $71.2 \pm 5.1\%$ 、 $80.1 \pm 5.0\%$ 、 $92.4 \pm 7.5\%$,弹性蛋白酶组 $9.3 \pm 1.1\%$ 、 $20.1 \pm 1.6\%$ 、 $24.5 \pm 2.1\%$ 、 $32.4 \pm 2.3\%$ 、 $42.3 \pm 3.7\%$ 、 $44.5 \pm 5.4\%$,水解组则无明显变化;蛋白含量、羟脯氨酸含量变化趋势与失重率符合。初步了解了去细胞猪主动脉瓣膜基质支架材料体外降解过程,并证明其降解过程与高分子材料的水解过程完全不同。

第三部分对去细胞猪主动脉瓣膜基质的体内降解过程进行初步观察。兔皮下包埋去细胞猪主动脉瓣膜基质支架材料,于不同时段进行大体和组织学观察,并应用酶谱分析和免疫组化染色方法研究降解过程。结果酶谱分析结果显示,在降解过程中MMP1、MMP2、MMP9均发挥降解作用。CD68免疫组化染色,结果显示除早期有部分阳性外,后期CD68阳性细胞逐渐减少。通过实验证明去细胞猪主动脉瓣膜基质支架材料具有可靠的生物相容性,其在兔皮下包埋降解的过程是,以轻微炎症反应为开端,以贯穿全过程的血管化为主导和主要表现的,多种降解体系和降解酶类共同参与的复杂降解过程。初步了解了去细胞猪主动脉瓣膜基质体内降解规律,为其可控性降解研究做了一定准备工作。

7. 期刊论文 梁勇,王武军,蔡开灿,王振康,李海波,LIANG Yong,WANG Wu-jun,CAI Kai-can,WANG Zhen-kang,LI

Hai-bo 超微孔膨体聚四氟乙烯人工二尖瓣体外脉动流性能研究-南方医科大学学报2007,27(5)

目的 对自行研制的25#和27#四瓣叶、无支架、带腱索人工二尖瓣-超微孔膨体聚四氟乙烯人工心脏瓣膜(UPMV)进行体外脉动流检测,了解其体外脉动流力学特征。方法 连续制作的25#UPMV和27#UPMV各6例使用TH-1200型人工心脏瓣膜体外脉动流试验台检测,循环率为70 cycle/min。结果 在流量为2、3、4、5、6 L/min时,25#UPMV在体外脉动流下的平均跨瓣压差分别为(2.488±0.378)、(4.427±0.240)、(5.460±0.449)、(6.776±0.391)、(8.327±0.490)mmHg;有效瓣口面积分别为(1.430±0.333)、(1.993±0.208)、(2.260±0.477)、(3.204±0.174)、(3.652±0.158)cm²;返流百分比分别为(5.731±0.643)、(5.431±0.312)、(5.059±0.708)、(3.545±0.097)、(2.615±0.125)%。27#UPMV在体外脉动流下的平均跨瓣压差分别为(1.618±0.497)、(3.448±0.440)、(4.825±0.434)、(5.494±0.446)、(7.482±0.455)mmHg;有效瓣口面积分别为(1.773±0.364)、(2.113±0.305)、(2.409±0.295)、(3.326±0.417)、(4.522±0.445)cm²;返流百分比分别为(5.357±0.509)、(5.407±0.110)、(4.999±0.182)、(4.010±0.254)、(2.584±0.114)%。结论 25#和27#UPMV在体外脉动流下的平均跨瓣压差、有效开口面积和返流百分比均符合国家标准。

8. 学位论文 朱晓明 不同方法脱猪主动脉瓣膜细胞的对比研究 2007

心脏瓣膜置换术作为一种治疗终末期心脏瓣膜疾病的有效手段广泛应用于临床,人工心脏瓣膜伴随这一术式的开展也经历了50多年的发展。随着人工瓣膜质量的不断完善,广大瓣膜病患者的生存质量和寿命得到了极大的改善,但目前临床上所采用的两大类人工心脏瓣膜——机械瓣和生物瓣都存在一定缺陷:机械瓣植入后需终生抗凝防止血栓栓塞并发症的发生;异种生物瓣耐久性差,易发生钙化、衰败,而低温保存的同种瓣膜存在排斥反应,且供体来源困难。并且,现有的人造心脏瓣膜都不具有生物活性,移植后不能随着机体生长,对于低年龄瓣膜病患者尤其不利。因此,构建一种理想的人工心脏瓣膜成为心脏瓣膜外科研究的重点。

上世纪九十年代创立的组织工程学(Tissue Engineering, TE)为人工心脏瓣膜的研究提供了全新的思路和方法,应用组织工程原理构建人工心脏瓣膜成为心脏瓣膜研究新的方向。组织工程心脏瓣膜(Tissue Engineering Heart Valve, TEHV)的基本思路是:将体外培养的自体高浓度功能相关的人细胞种植于天然的或人工合成的可降解支架材料上,并使其牢固黏附、生长,从而构建具有正常瓣膜组织新陈代谢功能的人工心脏瓣膜。跟现有的人工心脏瓣膜比较,组织工程心脏瓣膜具有以下优势:1. 组织工程心脏瓣膜的结构与正常心脏瓣膜基本相同,相对于机械瓣有着更好的血流动力学特性。

2. 组织工程心脏瓣膜内部及表面的细胞成分与正常瓣膜相同且为自体细胞,无免疫原性,无需抗凝。3. 组织工程心脏瓣膜有生物活性,能随机体生长发育,不易退化、衰败,耐久性强,可有效避免二次手术。理论上,组织工程心脏瓣膜完全克服了目前临床所用的两类人工心脏瓣膜的缺点,具有很好的临床应用前景。组织工程心脏瓣膜的研究大体包括:种子细胞的来源、瓣膜支架的选材和制备、种子细胞在支架上的种植与TEHV的构建三个方面的内容。瓣膜支架是组织工程心脏瓣膜的基础,它是细胞黏附的支持台并决定瓣膜的基本构形和工作方式。支架不仅要提供种子细胞生长的空间和瓣膜组织细胞生成的模板,要求在瓣膜自身细胞基质生成之前提供足够的机械强度,承受快速血流的冲击所产生的张力和剪切力,而且决定着移植后与机体适应、结合、修复和替代的效果。可以说,支架的材料选择和制备是限制组织工程心脏瓣膜能否真正应用于临床的一个关键因素。

异种脱细胞基质材料具有正常瓣膜相似的空间结构和机械性能,而且经过去细胞处理后消除了免疫原性,被认为是一类很有临床应用前景的瓣膜支架材料。本研究去垢剂法、酶水化法等不同脱细胞方法对猪主动脉瓣膜组织及生物力学性能的影响,探讨脱细胞基质瓣膜支架制备的最佳方法。

方法

第一部分:猪主动脉瓣叶脱细胞支架模型的建立。1. 健康成年猪宰杀后15分钟内取出主动脉瓣膜及少量瓣上组织,75%乙醇消毒后无菌条件下剪下瓣叶。2. 将上述瓣叶随机分为5组,分别采用曲拉通(TrixionX-100)、十二烷基硫酸钠(SDS)、脱氧胆酸(DCA)、胰蛋白酶、核酸酶等的其中一种或几种试剂进行脱细胞处理。3. 经过脱细胞处理的瓣叶放入瓣叶保存液中4℃保存。第二部分:脱细胞效果评价。1. 光学、扫描电镜下观察上述各组脱细胞瓣叶脱细胞效果及脱细胞基质纤维排列情况;2. 测试各组脱细胞瓣叶的厚度、含水量、热收缩温度,与新鲜瓣叶组对照观察不同方法脱细胞对瓣叶物理性能的影响;3. DNA定量分析各组脱细胞瓣叶的细胞核酸成分残留情况。

结果

- (1) 胰酶及去垢剂法处理的脱细胞基质对瓣叶的理化性能无明显影响。
- (2) 胰酶+曲拉通+EDTA+核酸酶法及胰酶+DCA+EDTA+核酸酶法均可完全去除猪主动脉瓣叶的细胞成分。
- (3) 胰酶+DCA+EDTA法和SDS法未能有效去除猪主动脉瓣叶的细胞成分。
- (4) 胰酶+DCA+EDTA+核酸酶法处理的猪主动脉瓣叶去细胞完全,瓣叶结构及理化性能未受到明显影响。

结论

采用胰酶+DCA+EDTA+核酸酶法可有效脱去猪主动脉瓣叶的细胞成分,脱细胞基质理化性能良好,优于其它方法,是组织工程心脏瓣膜生物支架脱细胞的理想方法。

2007, 33(3)

目的 对自行研制的四瓣叶、无支架、带腱索人工二尖瓣(UPMV)进行体外脉动流检测.方法 27#UPMV使用TH-1200型人工心脏瓣膜体外脉动流试验台进行检测,对照组采用27# CL-III型人工机械心脏瓣膜.结果 在流量为2、3、4、5和6l/min时,27# UPMV在体外脉动流下的平均跨瓣压差分别为(1.618±0.497)、(3.448±0.440)、(4.825±0.434)、(5.494±0.446)和(7.482±0.455)mmHg;有效瓣口面积分别为(1.773±0.364)、(2.113±0.305)、(2.409±0.295)、(3.326±0.417)和(4.522±0.445)cm²;返流百分比分别为(5.357±0.509)、(5.407±0.110)、(4.999±0.182)、(4.010±0.254)和(2.584±0.114)%.结论 27# UPMV在体外脉动流下的平均跨瓣压差、有效开口面积和返流百分比均符合国家标准,总体表现优于27# CL-III型人工机械心脏瓣膜.

10. 学位论文 袁泉 生物瓣膜瓣叶性能优化及瓣架成型加工方法研究 2008

自19世纪60年代以来人工心脏瓣膜被越来越多地用于治疗心脏瓣膜疾病.人工心脏瓣膜包括人工机械瓣膜和人工生物瓣膜(简称生物瓣膜或生物瓣).生物瓣是由瓣叶和架体组成的一种人工心脏瓣膜.瓣叶是瓣膜开闭的可动部分,一般用牛或猪心包经化学处理后形成的稳定生物高分子组合材料制成.瓣架则起构型、支撑和承力的作用.生物瓣的形状与人体心瓣相似,其流型属中心流型,流场特性也接近人体心瓣.生物瓣的抗溶血和抗血栓形成的性能较好,但由于材料的原因(如产生钙化)和瓣型设计的不够合理,生物瓣只是部分地达到了改善人工心瓣性能的目的.而作为其核心部分瓣架的加工制作,还没有较为统一的标准,无论在设计还是加工制作上都还处于探索阶段.随着人工心脏瓣膜流场理论和生物材料理论研究的不断深入,围绕着提高生物瓣使用寿命而展开的生物瓣膜瓣叶力学性能分析及瓣架精密成型加工方法研究表现出广阔的前景.

论文以心脏解剖学及心瓣动力学理论为依据详细讨论了心瓣各动力学参数对其启闭性能的影响.以接近或达到人体天然心瓣的性能为目的,将传统设计理论与现代设计方法相结合,探讨构建人工生物心脏瓣膜参数化模型的新方法.本研究以采集临床心瓣动态参数为基础,通过对人体心瓣自然形态的分析导出生物瓣膜的基本雏形,即以生物瓣膜的钢丝支架取代乳突肌腱索;以基本几何回转曲面造型取代半月瓣;以生物瓣膜的缝合环代替纤维环.本文以薄壳理论为依据对圆柱面、圆球面、抛物面、椭球面四种曲面旋转壳体应力状况理论分析,结果可知:采用球面构型的生物瓣膜瓣叶与采用圆柱面相比,瓣膜受力均匀且周向应力较小,其受力情况优于圆柱面.对旋转抛物面和椭球面,二者两个应力并不恒定,随坐标变化而发生变化,因而在有限元分析时可着重注意圆球面、旋转抛物面和椭球面三种型面瓣叶的力学性能分析.

本文以CAD/CAM应用软件—Pro/E软件为工具对生物瓣膜的瓣叶、瓣架及缝合环进行基于特征的实体造型设计.在薄膜应力分析的基础上参考不同型面瓣叶,分别创建符合空间几何方程的圆柱面、圆球面、旋转抛物面和椭球面,随之依次与其对应的倒圆锥面相交确定边界线和重要点的空间位置,得到了一系列较为精确的尺寸参数,建立了瓣叶参数化模型,利用有限元分析软件对不同构型瓣叶进行应力分析.

有限元分析是目前人工心脏瓣膜力学性能分析普遍采用的方法,是人工心脏瓣膜抗疲劳、防钙化设计的关键步骤.而有限元软件自身存在着建模功能薄弱的不足,CAD方法的引入为人工生物瓣膜的参数化造型提供了极大的方便,并在保证建模效果的前提下进一步提高了各参数的准确性.结合生物瓣膜瓣叶有限元模型我们依次定义材料属性及边界条件、导入几何模型、划分网格、加载数据、求解和结果分析.对不同构型、不同厚度、不同倾角以及不同材料特性的生物瓣膜瓣叶参数化模型进行线性、非线性力学性能分析.通过比较各种不同型面瓣叶应力分布情况发现:以椭球型面为基本构型瓣叶的第一主应力峰值低于其他型面瓣叶第一主应力峰值且椭球型面瓣叶较其他型面瓣叶应力分布较为均匀合理.因此论文采用椭球面作为生物瓣膜瓣叶的基本构型并用于生物瓣膜瓣架的设计、加工.

生物瓣膜瓣架设计与加工是以生物瓣膜力学性能分析结果为依据并对生物瓣膜瓣架展开算法详细讨论而展开的.首先,我们完成了生物瓣膜支架平面成型模具、空间成型模具的设计.其次,用电火花线切割方法加工生物瓣膜支架平面成型模具并得到平面成型生物瓣膜支架;再次,用雕刻铣加工方法加工生物瓣膜支架空间成型凹凸模石墨电极;用电火花加工方法加工生物瓣膜支架空间成型凹凸模;最后,用补偿的方法预留生物瓣膜支架空间成型的回弹量,修正生物瓣膜支架空间成型凹凸模,解决生物瓣膜支架冲压成型后回弹变形问题并取得实际经验数据,最终得到与优化造型设计基本一致的生物瓣膜支架实体.生物瓣膜瓣架的构型来源于生物瓣膜瓣叶力学性能分析,而生物瓣膜瓣叶的造型取决于生物瓣膜瓣架的构型,因此生物瓣膜瓣架的精密成型与加工为延长生物瓣膜的使用寿命及更好地应用于临床奠定了良好的基础.

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_shtddxxb200806014.aspx

授权使用: 微创医疗器械(上海)有限公司(wfwcy1), 授权号: c1e047fb-9c0a-4a3f-b524-9e6b00b79299

下载时间: 2011年1月14日