

搏动型心室辅助装置大动物模型的建立

叶亮¹, 李铁岩¹, 曹浩¹, 张治国¹, 卢蓉¹, 丁海燕², 范慧敏^{1*}

(1. 同济大学附属东方医院心外科, 上海 200123; 2. 同济大学附属东方医院手术室, 上海 200123)

【摘要】 目的 建立可用于搏动型心室辅助装置动物实验的大动物模型。方法 选取实验动物小尾寒羊 3 只, 麻醉后建立动静脉通路, 左侧开胸建立体外循环, 心脏诱颤, 心尖部打孔缝合心尖插管, 降主动脉缝合主动脉插管, 连接 DPVAD, 启动驱动器, 观察血泵运转情况和实验动物情况。结果 血泵运转良好, 血泵随驱动器正压负压驱动血液单向流动。同时动物左心室负荷减轻, 动脉血压升高。结论 建立搏动型心室辅助装置的大动物模型对于进行国产化心室辅助装置的研发具有重要意义。

【关键词】 心室辅助装置; 羊; 动物模型

【中图分类号】 Q95-33, R645.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2015)02-0124-03

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2015.02.004

Establishment of a sheep model of pulsatile ventricular assist device

YE Liang¹, LI Tie-yan¹, CAO Hao¹, ZHANG Zhi-guo¹, LU Rong¹, DING Hai-yan², FAN Hui-min¹

(1. Department of Cardiac Surgery, 2. Operation Room, Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200123, China)

【Abstract】 Objective To establish a large animal (sheep) model to serve the experiments of domestic pulsatile ventricular assist device. **Methods** Three small-tail Han-sheep were anesthetized and the vein access and artery access were achieved. The cardiopulmonary bypass was established through left thoracotomy. Ventricular fibrillation was induced. An hole was made in the apex of left ventricle and the apex cannulation was sutured to it. The aortic cannulation was sutured to the descending aorta. The two cannulations were connected to the domestic pulsatile ventricular assist device (DP-VAD) and the driver was turned on. The working of DPVAD and the conditions of the animals were observed. **Results** The DPVAD worked well and uni-directional blood flow was driven by positive and negative pressure. The left ventricle was unloaded and the blood pressure was raised up. **Conclusion** The establishment of sheep model of pulsatile ventricular assist device may play important role for the research and development of DPVAD in our country.

【Key words】 Ventricular assist device; Sheep; Animal model

随着技术进步, 心室辅助装置近年来得到快速发展, 但国外产品价格昂贵, 而且尚未进入国内市场。相比国外, 国内较为落后, 目前仍然没有成熟可用的产品, 但已经开始引起重视, 各类研究不断增多。气动式搏动型心室辅助装置在儿童的短期循环辅助领域仍不可替代, 本研究在于建立适合的大动物模型, 为国产化气动式搏动型心室辅助装置的实验研究服务。

1 材料与方法

1.1 实验动物和主要设备

成年雄性小尾寒羊 3 只, 体重(50 ± 5) kg。主要设备: 国产化气动式搏动型心室辅助装置(domestic pulsatile ventricular assist device, DPVAD)及专门为实验动物研制的管道(图 1), 呼吸机(DrägerSavina), 体外循环机(天津汇康), 国产模式

[基金项目] 上海领军人才(2012-053); 上海市浦东新区卫生系统领先人才(Grant No. PWR12011-01); 上海市医学重点专科心脏外科(ZK2012A27); 上海市科委重点项目(13411951402); 上海市浦东新区卫生系统重点学科群(Grant No. PWZxq2014-01)。

[作者简介] 叶亮, 男, 副主任医师, 博士在读, 研究方向: 辅助循环; Email: yeliang@mail@163.com

[通讯作者] 范慧敏 Email: frankfan@tongji.edu.cn

氧合器(科威),监护仪(飞利浦 SureSigns VM8),及其他全套手术室器械、设备。实验在同济大学附属东方医院动物实验室进行【SYXK(沪)2009-0022】 ,并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。



图 1 专为实验动物研制的管道

Fig. 1 The inlet and outlet cannulae designed for the animal research

1.2 手术方法

1.2.1 麻醉

先氯胺酮 250 mg + 阿托品 0.5 mg 肌注,5 min 左右实验羊进入麻醉状态后,开放耳缘静脉,静推 5 mL 丙泊酚。将动物放置手术台,仰卧位,静推司可林 100 mg,逆行气管插管,确认后连接呼吸机,10 mL/kg 潮气量,通气频率 10 ~ 15 次/分。维持静脉推泵:司可林 300 ~ 500 mg/h,丙泊酚 300 mg/h,芬太尼 0.3 mg 分次静推。

1.2.2 手术准备

动物先仰卧位,颈部皮肤剃毛,气管旁切开,分离颈动静脉,穿刺放置静脉导管进行检测静脉压和给予血管活性药物,穿刺颈动脉监测血压。

1.2.3 手术过程

右侧卧位,暴露左侧胸壁,剃毛,定位第 4 肋间,做皮肤切口,分层切开肌层,进胸,用湿纱布保护左肺,暴露心脏,切开心包。在主动脉弓靠降主动脉缝荷包,插动脉灌注管。右心耳缝荷包,插一根心房引流管。连接管道开始体外循环,诱颤器诱颤,心尖部打孔(图 2),用带垫片 3/0 prolene 线缝一圈间断缝合线,分别穿过 DPVAD 心尖插管头端裙边,收紧将心尖插管头部插入左室,打结(图 3)。撤除诱颤,除颤至心跳恢复。侧壁钳夹降主动脉,切开,与 DPVAD 主动脉插管吻合后松开侧壁钳。DPVAD 泵内注水排气,连接泵与两根插管,连接泵与驱动器,设置并打开驱动器。体外循环逐渐减量至停止,拔除静脉及动脉插管,止血,放置胸腔引流管后关胸。将 DPVAD 两根管道固定在实验动物左侧胸壁(图 4)。

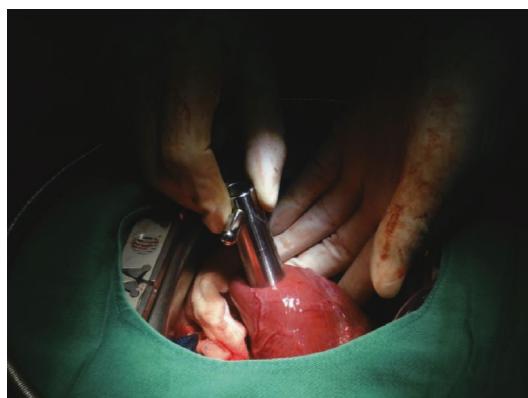


图 2 体外循环,诱颤器诱颤,心尖部打孔

Fig. 2 Punch a hole at the apex of left ventricle with cardiopulmonary bypass during ventricular fibrillation

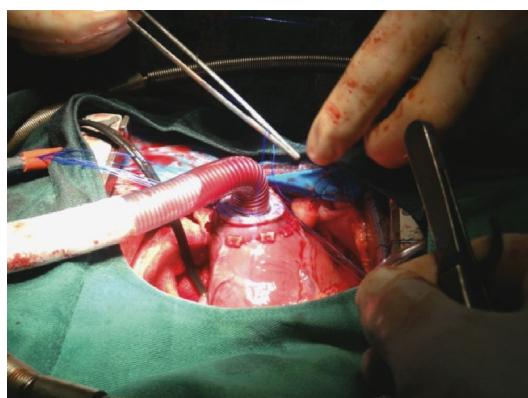


图 3 心尖部流入道缝合

Fig. 3 The inflow conduit is secured to the apex of left ventricle



图 4 连接管道,启动 DPVAD 工作

Fig. 4 The pipes were connected and DPVAD was started

1.2.4 术后观察

调整驱动器至驱动正压 120 mmHg,驱动负压 100 mmHg,频率 60 次/分,收缩舒张比为 0.2,观察血压情况。

2 结果

2.1 DPVAD 工作情况

三次实验 DPVAD 工作良好,可观察到随着驱

动器的正压负压驱动,血泵内部隔膜随之抽吸推压运动,血泵内血液顺单向瓣膜进行流动。驱动器显示压力波形为正压和负压变换的双向波形。

2.2 实验动物情况

DPVAD 能有效的减轻左室负荷和提升实验动物血压。DPVAD 开启后可见左室抽空,容积明显减小,左室收缩活动轻松,左室负荷明显减轻。DP-VAD 开启后见动脉血压明显上升,平均收缩压上升 30 mmHg 左右。

3 讨论

心衰患者数量庞大,治疗费用高昂,给整个社会带来了沉重负担。心衰治疗方法局限,效果并不理想。机械辅助循环(mechanical circulation support, MCS)的出现,为终末期心衰的治疗带来了一线曙光。MCS 能增加心衰患者的心输出量,减轻心脏的前后负荷从而减少心肌细胞耗氧,提高舒张期血压,在部分替代心脏泵功能的同时,使得心脏处于休息状态,其作用迅速肯定,是药物治疗无法比拟的^[1-3]。心脏作为循环血泵,其他功能较少,是最有希望首先被人造器官取代的器官之一。近十年来,科技的进步使得 MCS 出现井喷,各类新型 VAD 装置不断涌现,体积越来越小,安装更方便,工作更可靠,临床效果也越来越好^[4-5]。

气动式搏动泵虽然在一些分类中被划分为第一代,但是其仍具有不可替代性,至今仍在临床使用。气动式搏动泵的设计与连续流动泵完全不同。它严格遵循了仿生的原则,按哺乳动物心脏的原理进行设计。其泵体为不规则球囊,由硬质透明高分子材料制成,中间有一层隔膜,分隔血囊和气囊。血囊的进出口各有一个单向活瓣。气囊通过导管与驱动器相连。驱动器按频率触发产生正压和负压,驱动血囊中的血液按单向活瓣的方向流动。完全模拟了心脏工作形式,血流具有类似正常脉搏的搏动性。这对于动物的微循环是非常有利的。由于是通过隔膜由气体推动,血液破坏小于轴流泵。驱动器一般外置,动力强大,能满足高流量的输出,这些都是优点。其也有缺点,由于外形过大,一般只能外置,驱动器体积庞大,需要推行,对患者生活造成不便。安装暂时也没有微创的方式。但正是由于这些特点,使得气动式搏动泵在小儿应用上大显身手。小儿胸腔小,即使小型的离心泵也不能植入,并且,小儿心衰患者一般不能进行永久替代治疗,而是短时辅助寻求心脏移植。气动式搏动泵驱动力强,产生搏动血流,泵体外置,可以进行双心室辅助、短期辅助,这些

特点都很适合,使得其在小儿心衰的治疗的领域具有了不可替代性^[6-7]。

国内相关的研究仍不成熟,虽然早期和近期都有单位进行这方面的研究,但至今没有临床可用的产品。同时,这些进口设备价格高昂对于国内患者而言,也难以接受。国产化的需求非常迫切^[8]。

血泵的动物实验必须要进行大动物体外循环手术,这方面经验相对较少,建立大动物模型对于进行国产化的心室辅助装置的研究具有重要意义。本研究选取了小尾寒羊作为实验动物,体重大小和人体比较接近,适合用于人体的体外循环管道、储血罐和氧合器。但羊的胸腔形态和人体仍有差别,羊的胸腔左右窄,前后宽,手术宜采用侧胸切口,这样 VAD 只能安装在左侧面,本研究根据羊的胸腔形态特点特制了合适羊的心尖和大动脉插管。采用第 4 肋间进胸,方便左侧建立体外循环,同时也容易将心尖抬起进行心尖部的操作和插管。本研究建立了适合进行搏动型心室辅助装置的动物模型,形成了动物实验的流程,为进一步进行国产化的心室辅助装置研发打下坚实基础。

参 考 文 献

- [1] Patel CB, Rogers JG. Durable mechanical circulatory support devices [J]. Prog Cardiovasc Dis 2011, 54(2): 132–143.
- [2] Sims DB, Naka Y, Jorde UP, et al. Outcomes of Medicare beneficiaries with ventricular assist devices [J]. JAMA. 2009, 301(16): 1657.
- [3] Klotz S, Burkhoff D, Garrelds IM. The impact of left ventricular assist device-induced left ventricular unloading on the myocardial renin-angiotensin-aldosterone system: therapeutic consequences? [J]. Eur Heart J. 2009, 30(7): 805–812.
- [4] Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report [J]. J Heart Lung Transplant. 2008, 27(10): 1065–1072.
- [5] Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting [J]. J Heart Lung Transplant. 2012, 31(2): 117–126.
- [6] Schweiger M, Dave H, Lemme F, et al. Paediatric ventricular assist devices: current achievements [J]. Swiss Med Wkly. 2013, 143:w13804.
- [7] Fraser CD Jr, Jaquiss RD. The Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device: history, North American experience, and future directions [J]. Ann N Y Acad Sci. 2013, 1291(1): 96–105.
- [8] 黄焕雷,肖学钧,卢聪,等. 小儿及成人罗叶泵心室辅助装置的研制和应用 [J]. 中国循环杂志, 2013, (增刊1): 186–186.

[收稿日期] 2015-01-18