



# 新型封堵器应用于小型猪房间隔缺损的修复实验

曹 苹<sup>1</sup>, 李安宁<sup>2</sup>, 张德元<sup>2</sup>, 刘香东<sup>2</sup>, 施小立<sup>2</sup>, 徐名衬<sup>3</sup>, 顾为望<sup>3,4</sup>

(1. 深圳市医疗器械检测中心, 广东 深圳 518057; 2. 先健科技(深圳)有限公司, 广东 深圳 518057;  
3. 南方医科大学比较医学研究所, 广州 510515; 4. 东莞松山湖明珠实验动物科技有限公司, 广东 东莞 523808)

**【摘要】 目的** 在猪房间隔缺损动物模型上评价改良的封堵器有效性、安全性和相容性。**方法** 选用西藏小型猪5头, 利用房间隔穿刺结合囊扩张的方法建立房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)猪, 用改良的封堵器进行房间隔封堵术, 术后进行超声心动图、大体解剖、电镜扫描和光镜观察。**结果** 5只猪均成功建立了ASD模型并进行封堵术成功, 超声心动图观察显示封堵器良好, 位置固定, 心腔和心肺功能正常。3个月后封堵器与房间隔组织紧密嵌合, 表面覆盖一层较厚的光滑的白色组织, 电镜下观察到大量心肌纤维, 未发现内皮细胞。**结论** 改良的ASD封堵器操作简便、安全性好, 具有良好的生物相容性。

**【关键词】** 房间隔缺损; 小型猪; 封堵器

**【中图分类号】** R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 03-0060-04

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2015.003.11

## A new type occluder applied in atrial septal defect of mini-pigs

CAO Ping<sup>1</sup>, LI An-ning<sup>1</sup>, ZHANG De-yuan<sup>2</sup>, LIU Xiang-dong<sup>2</sup>, SHI Xiao-li, XU Ming-chen<sup>3</sup>, GU Wei-wang<sup>3,4</sup>

(1. Shenzhen Testing Center of Medical Devices, Guangdong Shenzhen 518057, China; 2. LifeTech Scientific (Shenzhen) Co., LTD, Guangdong Shenzhen 518057, China; 3. Laboratory Animal Center and Institute of Comparative Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 4. Songshan Lake Pearl Laboratory Animal Sci. & Tech. Co., Ltd., Guangdong Dongguan 523808, China)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy, safety and compatibility of a new type of atrial septal defect (ASD) occluder in atrial septal defect mini-pigs model. **Methods** Five Tibet mini-pigs were selected as the ASD models which were established by the combination of atrial septal puncture and balloon dilation. Then the new type occluder was implanted for the therapy of ASD. Transthoracic echocardiography with color Doppler was used in all animals during closure and in follow up examinations. The animals were killed at 3 months after occlusion for electron microscopical observation and microscopic examination. **Result** The ASD models had been created in five piglets successfully without complication, all of whom were implanted successfully with the new device without shunts. Postmortem and microscopic examination of the 5 specimens 3 months after placement showed complete. **Conclusion** Transcatheter ASD occlusion with new type ASD occluder is safe, feasible and effective. This occlusion can repair the atrial septal defect successfully.

**【Key words】** Atrial septal defect; Piglets; Occlude

**【基金项目】** 国家重点基础研究发展计划(2011CBA01006); 国家国际合作专项(2011DFA33290); 广东省科技厅科技基础条件建设项目(2010B060500001); 广东省科技计划项目(2012B011000004)。

**【作者简介】** 曹苹(1964-), 女, 大学, 主任药师, 研究方向: 介入医疗器械安全性评价动物实验, E-mail: szjczcp@163.com。

**【通讯作者】** 顾为望(1956-), 男, 硕士, 教授, 研究方向: 实验动物学, E-mail: guww100@163.com。

自从 1976 年 King 和 Mills<sup>[1]</sup> 等首次经导管用双伞型装置关闭房间隔缺损 (ASD) 成功以来, 人们一直对房间隔缺损封堵器进行有关改良研究, 以求使这一技术能在更大范围内安全关闭单纯继发孔型 ASD。1997 年 Amplatzer 发明了双盘状的镍钛合金封堵器, 自此以后房间隔的介入治疗才得以真正进入临床。目前国内许多厂家对 Amplatzer 封堵器进行了改良并极大地促进了 ASD 介入治疗在我国的发展<sup>[2]</sup>。

本研究通过国产陶瓷镀膜房间隔缺损封堵器的基础上, 对 ASD 封堵器的连接装置进行改良 (图 1), 通过外科手术创建 ASD 动物模型对改良后的封堵器进行有效性、安全性和相容性的初步评价, 为该封堵器最终用于临床提供实验依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物: 体重 15 ~ 20 kg 的西藏小型猪 5 只, 雄性 3 只, 雌性 2 只, 由南方医科大学实验动物中心提供【SCXK(粤)2011-0015】【SYXK(粤)2011-0074】。

1.1.2 实验仪器: 新型封堵器及输送装置、Philips 大 C 臂心导管机、Hp5500 彩色多普勒超声心动图仪、HITACHI S-3000N 扫描电镜、新型陶瓷镀膜 ASD 封堵器及输送系统。

### 1.2 方法

1.2.1 ASD 动物模型的建立: 应用房隔穿刺和球囊房造口术建立房间隔缺损的动物模型<sup>[3-5]</sup>。取体重 15 ~ 20 kg 的小型猪 5 只, 用氯胺酮 5 ~ 10 mg/kg, 咪唑安定 2 ~ 3 mg/kg, 肌肉注射麻醉, 异丙酚静脉注射维持。取猪的耳廓背面外缘静脉留置管穿刺后点滴输液。用专用木架将小型猪固定在心导管操作台上, 接心电监护, 常规消毒铺巾, 穿刺右股静脉, 成功后送入 6F 静脉鞘, 肝素化 (100 u/kg)。行常规右心导管术, 将端孔导管经静脉鞘管送入, 导管探查有无卵圆孔未闭。随后行房间隔穿刺术, 如未探到未闭的卵圆孔, 则行房隔穿刺术。将导引钢丝及端孔导管送至上腔静脉, 并沿导引钢丝插入房间隔套管至上腔静脉下部, 撤出导引钢丝, 插入房间隔穿刺针 (图 2)。X 线右前斜 75° 透视下, 转动穿刺针套管及穿刺针, 使其弯曲的尖端朝向上腔静脉左侧缘, 缓慢下拉, 直至穿刺针前端出现“弹跳动作”, 将穿刺点定位于“弹跳动作”的下方, 轻轻旋转

穿刺针及套管, 顶住卵圆窝, 迅速推进穿刺针, 将造影剂沿穿刺针注入, 左房显影即为穿刺成功的标志。将套管送入左房 (图 3)。撤出穿刺针, 将交换导丝沿穿刺套管送入左房及左上肺静脉, 拔出套管。沿交换导丝送入 10 mm 球囊至左房, 来回拉送球囊, 扩张房间隔穿刺孔, 制备人工房间隔动物模型 (图 4)。超声心动图检查, 了解房间隔缺损大小等。



图 1 改良的 ASD 封堵器

Fig. 1 A new type of ASD Occluder

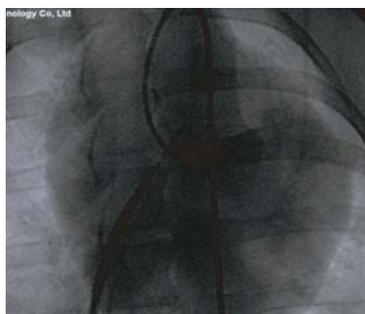


图 2 房间隔穿刺

Fig. 2 Atrial septal puncture

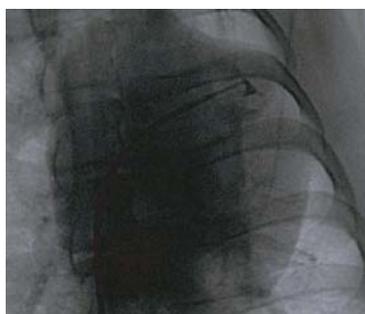


图 3 导管从右房经卵圆孔至左房

Fig. 3 The catheter through the foramen ovale from the right atrium to the left atrium

1.2.2 房间隔封堵术: 选择腰部直径比房间隔缺损大 2 ~ 3 mm 的新型陶瓷镀膜 ASD 封堵器关闭人造房间隔缺损<sup>[6]</sup> (图 5 和图 6)。

表 1 ASD 模型及封堵器植入情况

Tab. 1 The situation of ASD models and ASD Occluder

编号	ASD/PFO 大小 (mm)	ASD 封堵器型号
1	6	8
2	5	8
3	7	10
4	6	8
5	5	8

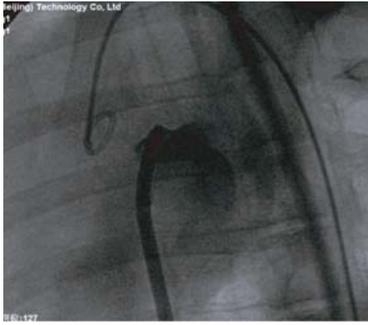


图 4 鞘管送入左房后造影

Fig. 4 The radiography situation of sheath in left atrial

1. 2. 3 术后处理过程: 术后第 1 天应用头孢唑林钠, 术后应用阿司匹林。术后小型猪单笼饲养饲养。饲养 3 个月。观察小型猪的生长发育, 应用彩色多普勒超声心动图仪进行经胸超声探查。观察关闭器的位置和猪的心腔大小和心功能。术后 3 个月将实验猪处死, 取出心脏观察, 并将房间隔封堵器取出, 缓冲液冲洗后, 放入固定液中保存备用。电镜扫描: 应用临界点干燥法对样本进行干燥和脱水处理。将样本装台粘胶, 要求粘贴牢固平整。用离子镀膜仪, 在高真空状态下, 白金喷镀 5~10 min, 应用日立型扫描电镜抽气 30 min, 然后开始镜下观察和拍照。

## 2 结果

有一只猪有卵圆孔未闭, 未行房间隔穿刺, 其他四只小型猪均穿刺成功; 五只小型猪成功制备成了 ASD 模型并封堵成功。

新型封堵器封住房间隔缺损后, 输送装置与封堵器的松脱均顺利。封堵过程中, 无心率变慢、气体栓塞等并发症发生。随访过程中, 经导管介入法关闭人造房间隔缺损的 5 只猪, 生长发育正常。超声心动图观察发现关闭器位置固定(彩插 10 图 7), 猪心腔大小和心肺功能正常。

封堵器置入 3 个月后, 封堵器周边与房间隔组织紧密镶嵌, 封堵器表面一层较厚的表面光滑的白色组织(彩插 10 图 8)。电镜下封堵器上已爬满大量心肌纤维, 未观察到内皮细胞

## 3 讨论

陶瓷镀膜封堵器是在原镍钛合金房间隔缺损封堵器表面包裹一层陶瓷膜(氮化钛 TiN), 这种陶瓷膜能提高封堵器的耐腐蚀性和生物组织和血液相容性。相关研究显示, 由于氮化钛(TiN)是生物相

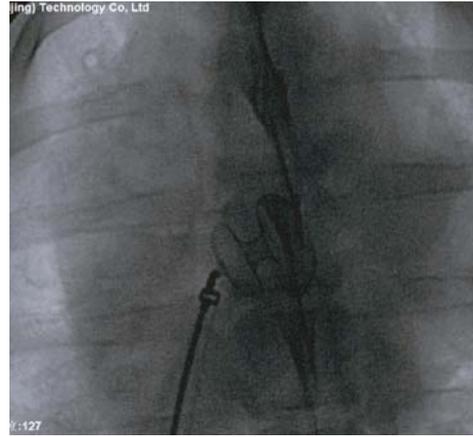


图 5 封堵器封住人造 ASD

Fig. 5 The situation of occlusion for plugging atrial septal defect

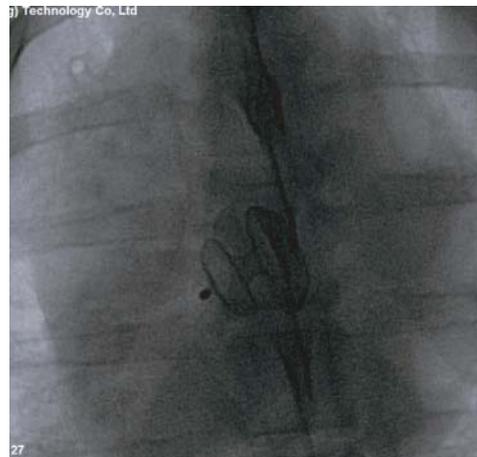


图 6 封堵器完全释放

Fig. 6 Occluder released completely

容性较好的材料, 其血栓源性要远低于镍钛本身。既往研究表明: Cera 陶瓷膜封堵器促进细胞爬覆生长性能要远优于普通镍钛封堵器, 从而在提高使先心病缺损的修复的同时, 显著降低了血栓的风险; Cera 陶瓷膜封堵器的血小板黏附及溶血率要远低于普通镍钛封堵器。

与其他学者选用狗、羊或家猪进行实验研究比较, 本研究选用的西藏小型猪抗逆性强, 手术耐受性好, 不易感染; 小型猪房间隔的弹性和牵拉性都很强, 比狗或羊更接近人的组织结构。用小型猪做房间隔缺损动物模型切实可行, 本实验所用小型猪体重在 15~20 kg 之间, 体重接近 2~3 岁小儿病例, 股静脉可以容纳 10F 的输送长鞘管, 是制备房间隔缺损封堵模型的理想动物。

在动物实验的过程中, 最为关键的步骤之一是正确掌握房隔穿刺术。穿刺时定位一定要准确, 正

位时穿刺针指向左上方,侧位时指向右上方。如果不正确或操作鲁莽,易造成心脏穿孔引起心包填塞、心律失常等。新型房间隔封堵器及其输送系统操作方便,手术过程顺利,5 例动物实验房间隔缺损封堵器均一次到位,均一次释放成功,封堵器与输送装置松脱简便。动物实验过程中未出现气栓、心动过缓、心包填塞等并发症。封堵器 3 月后大体解剖见表面基本已被组织覆盖。光镜下见封堵器表面有纤维细胞增生。电镜观察见封堵器表面布满致密的纤维组织。初步研究结果证实,该新型房间隔缺损封堵器操作简便,封堵后 3 个月封堵器表面可见纤维组织几乎完全覆盖整个封堵器伞面,改良的 ASD 封堵器操作简便、安全性好,具有良好的生物相容性。

#### 参考文献:

[ 1 ] King TD, Mills NL. Nonoperative closure of atrial septal defects

[J]. Surgery, 1974, 75: 383 -388.

[ 2 ] Latson LA. Percatheter ASD closure [J]. Pediatric cardiology, 1998, 19:86 -93.

[ 3 ] Ruiz CE, AllenJW, Lau FYK. Percutaneous double balloon valvotomy for severe rheum aticmitral stenosis[J]. Am J Cardiol, 1990, 65( 2 ) : 473 -477.

[ 4 ] 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 : 507 -560.

[ 5 ] 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.

[ 6 ] 谢育梅,曾国洪,张智伟,等. 国产房间隔缺损封堵器的实验研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2004, 12 ( 2 ) : 103 -106

[ 修回日期 ]2015-03-03