

·论著·

国产房间隔缺损堵塞装置的生物相容性研究

李奋,周爱卿,陈名武,高伟,余志庆,张忠德

(上海第二医科大学附属新华医院上海儿童医学中心心血管内科,上海 200127)

[摘要] 目的 评价国产房间隔缺损(ASD)堵塞装置的生物相容性。方法 选用乳猪6头(平均体重7.5 kg),利用穿刺针和Rashkind球囊房隔造口术,建立大小不等ASD动物模型,选择适当大小的国产房间隔缺损堵塞装置进行封堵,术后1个月、3个月和6个月分别将小猪处死(每次2只),通过肉眼观和光镜检查。结果 肉眼观:所有装置表面均没有发现赘生物、血栓形成、支架断裂及被腐蚀,术后3月装置大部分已被组织包埋,术后6月完全被包埋。光镜检查:术后1月,装置表面被胶原纤维和散在内皮细胞所覆盖,大量炎症细胞浸润,装置边缘有小灶性炎症细胞浸润;术后3月,装置表面被大量成熟胶原纤维覆盖,局部见上皮样细胞,炎症细胞较1个月时明显减少,装置边缘心肌细胞浸入;术后6月,装置表面被心内膜和纤维组织所覆盖,炎症反应明显消散,但仍有少量慢性炎症细胞存在,纤维组织内有新生的血管、淋巴管长入,装置内被增生的纤维组织填塞伴胶原化。结论 国产房间隔缺损装置具有良好的生物相容性。

[关键词] 相容性;记忆合金;病理;医疗装置

[中图分类号] R318.08 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2002)06-0456-03

Experimental Research of the Biocompatibility of the Home-Made Atrial Septal Defect Occluder Device

LI Fen, ZHOU Ai-Qing, CHEN Ming-Wu, et al.

Department of Cardiovascular Diseases, Shanghai Children's Medical Center, Xinhua Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200127, China

Abstract: **Objective** To evaluate the biocompatibility of the home-made atrial septal defect (ASD) occluder device. **Methods** ASD animal models with different size defects were established by the brockenborough needle followed by Rashkind balloon atrial septostomy. Occluder devices were implanted in six piglets (mean weight 7.5 kg). Two pigs were sacrificed after 1 month, 3 months and 6 months of implantation respectively. Macroscopic and microscopic assessments were done on the explanted devices. **Results** Macroscopic examination showed no excrescence, thrombus formation, arm fractures and corrosion. The devices were mostly embedded in soft tissues three months after implantation and embedded completely by 6 months. Microscopic examination showed apparent inflammatory infiltration inside and around the devices; the devices were covered with collagen fibrin and diffuse endothelial cells 1 month after implantation. By 3 months after implantation, fibrosis was formed while the inflammatory reaction decreased gradually; myocardial cells ingrowed at the edge of the devices; endothelium-like cells could be found on the surface of the devices. By 6 months after implantation, neovascularization and lymphatic vessel ingrowth were noted; the inflammatory reaction diminished with only a few chronic inflammatory cells; the devices were completely covered by endothelium and fibrous tissues. **Conclusions** The home-made ASD occluder device has a good biocompatibility.

Key words: Biocompatibility; Nitinol; Pathology; Medical device

虽然 King 和 Mills 早在 1976 年就报道了经导管房间隔缺损 (atrial septal defect, ASD) 封堵术,但

只是在近几年由于一些成熟装置的问世,ASD 的经导管封堵才被广泛接受^[1]。由于这些装置目前均

[收稿日期] 2002-02-06; [修回日期] 2002-08-09
[基金项目] 上海第二医科大学自然科学基金项目(No. 99 校 26)。
[作者简介] 李奋(1960-),男,博士,副教授,副主任。

依赖进口,价格昂贵,因而限制了这一新技术在我国的推广应用。为此,我们借鉴国外经验,依据国人特点,设计了一套新型的国产 ASD 堵塞装置并已通过体外各部分功能测试。本研究应用该国产房间隔缺损堵塞装置经导管封堵 ASD 并进行动物体内生物相容性的研究,以求得到更完善和全面的资料,为国产 ASD 堵塞装置最终过渡到临床打下实验基础。

1 材料和方法

1.1 国产房间隔缺损堵塞装置

1.1.1 自膨性双盘 ASD 堵塞器的研制 利用镍钛记忆合金丝(北京有色金属公司提供)的超弹性、耐疲劳性及良好的生物相容性制成自膨性双盘形网状结构,内置聚氨酯纤维。装置由左房盘、右房盘及腰部构成。腰部直径决定堵塞的 ASD 的直径。根据腰部直径制成不同规格,每 1 mm 一种规格。腰部长 4 mm,左房盘边缘超过腰部 5 mm,右房盘略小。两盘稍相互成角以牢固紧贴房隔边缘。ASD 堵塞主要通过记忆金属网及聚氨酯纤维堵塞血流和血凝作用。堵塞器右房盘中央有螺纹结构与递送钢丝相连。

1.1.2 递送系统的研制 由递送钢丝、扩张管、递送鞘和装载器组成。递送钢丝与双盘堵塞器螺纹相接,当堵塞器适当放置时,可通过反向旋转与递送钢丝脱离,当定位不当时可回收堵塞器至递送鞘内重新放置。递送鞘由具有抗折性的特氟隆(Teflon)制成,壁薄。

1.2 动物模型建立与堵塞过程^[2~4]

选用 3~4 周的乳猪共 6 头,体重 5~10 kg(平均 7.5 kg),雌雄不限,由上海松江区松联实验动物场提供。氯胺酮 5~10 mg/kg 和苯巴比妥钠 3~5 mg/kg 分别肌肉注射,约 5~10 min 可达完全麻醉。穿刺猪的耳缘静脉,间歇氯胺酮和苯巴比妥钠静脉维持,氯胺酮总剂量为 25~50 mg/kg,苯巴比妥钠总剂量为 5~10 mg/kg。肝素 1 mg/kg 静脉推,行常规右心导管术,导管探查卵圆孔已闭。利用穿刺针和 Rashkind 球囊房隔造口术,建立大小不等 ASD 动物模型。用测量球囊测 ASD 最大伸展直径并结合经胸超声心动图(简称 TTE),选择适当大小的国产 ASD 堵塞器(堵塞器腰部直径等于或大于伸展直径 1 mm)。Lehman 导管经 ASD 进入左房,经导管送入 260 cm 导引钢丝至肺静脉;将相应堵塞器送入鞘内至左心房,在透视和 TTE 指导下,释放远端伞(左房),回撤鞘管,释放近端伞(右房)。TTE

检查,如装置位置良好,对邻近结构无影响,无明显残余分流,则释放整个装置。术后将动物送回饲养中心,头孢唑林钠每天 50 mg/kg 连用 5 d,巴米尔每天 3~5 mg/kg 持续 3~6 月。

1.3 标本制作

术后 1 个月、3 个月及 6 个月分别将小猪处死(每次 2 只),剖胸和暴露心脏,剪开右心房壁,暴露右心房的房间隔。肉眼观察装置与周围组织的结合情况,并将堵塞器和周围房间隔组织一并取出,用锋利手术刀按纵轴方向切开堵塞装置,取堵塞装置中间部分和装置边缘以及心肌周围组织各 1 块,经 10%福尔马林固定。

1.4 HE 和 VG 染色

标本固定 24 h 后,用自动脱水机脱水、透明石蜡包埋后经冰箱冷冻 2 h 后,切片经 60℃烤箱加温 1 h 后,进行 HE 染色和 VG 染色,观察各层形态学变化。

2 结果

6 头猪在观察期间,饮食、健康状况和生活习性无明显影响,没有出现异常行为表现,无发热,无肉眼血尿;没有发现心、肺、肝、脾、肾栓塞。所有装置表面均没有发现赘生物、血栓形成、支架断裂及被腐蚀。术后 1 月右心房间隔肉眼观:装置表面被透明的薄膜组织覆盖,装置边缘仅有较少的心肌。光镜观察:表面见胶原纤维被覆,大量炎症细胞浸润(嗜酸性细胞、淋巴细胞、单核细胞)及较多的异物细胞浸润,局部淋巴滤泡形成;堵塞装置内见增生的纤维结缔组织,血管增生;周围心肌小灶性炎症细胞浸润。见图 1~3。术后 3 月肉眼观:装置表面光滑,大部分已被组织包埋,装置边缘已经与正常房间隔组织紧密相连。光镜观察:装置表面见大量成熟胶原纤维覆盖,局部表面见上皮样细胞,炎症细胞较 1 个月时明显减少,以淋巴细胞、少量的嗜酸性细胞浸润为主,伴大量异物巨细胞反应;堵塞装置内见纤维化,增生的血管;装置边缘见心肌细胞浸入。见图 4~7。术后 6 月肉眼观:装置与心肌完全相互融合。光镜观察:装置表面被成熟胶原纤维和心肌覆盖,异物周围仍残留少量异物巨细胞,炎症反应明显消散,但仍有少量慢性炎症细胞存在,纤维组织内有新生的血管、淋巴管长入;装置内被增生的纤维组织填塞伴胶原化;周围见心肌肌束长入,排列较紊乱,内膜增生纤维增厚。见图 8~11。

3 讨论

根据1982年美国国家标准学会和牙科协会(ANSI/ADA)公布的评价生物相容性实验标准草案^[5],我们在国产ASD堵塞装置置入动物体内后每隔一段时间进行装置的生物相容性研究,这在国内为首次报道。

通常“材料生物相容性好”,很多场合都是指细胞容易贴壁且能迅速繁殖生长。国产堵塞装置置入动物房间隔缺损体内肉眼观察结果如下:术后1月,装置表面被透明的薄膜组织覆盖,装置边缘仅有较少的心肌。术后3月,装置表面光滑,大部分被组织包埋,装置边缘已经与正常房间隔组织紧密相连。术后6月,装置与心肌完全相互融合。

评价材料生物相容性的一个重要方面是局部炎症反应。由于植入宿主体内的生物材料是一种异物,因此材料植入体内最普遍和最常见的反应是免疫排斥反应。单核细胞在人体免疫系统中起着重要的作用,能释放各种刺激因子激活补体引起急慢性炎症反应,同时刺激成纤维细胞生长,选择单核巨噬细胞作为评价材料细胞毒性的实验细胞,有助于了解材料置入体内引起的炎症反应对组织细胞的影响^[6]。该项实验病理结果显示:术后1月,堵塞装置内见结缔组织、血管增生,表面见胶原纤维被覆,大量炎症细胞浸润(嗜酸性细胞、淋巴细胞、单核细胞)及较多的异物细胞浸润,局部淋巴滤泡形成,周围心肌小灶性炎症细胞浸润。术后3月,堵塞装置内见纤维化、增生的血管,炎症细胞较1个月时明显减少,以淋巴细胞、少量的嗜酸性细胞浸润为主,伴大量异物巨细胞反应,装置边缘见心肌细胞浸入,局部表面见上皮样细胞。术后6月,装置内被增生的纤维组织填塞伴胶原化,异物周围仍少量异物巨细胞残留,炎症反应明显消散,但仍有少量慢性炎症细胞存在,纤维组织内有新生的血管、淋巴管长入,周围见心肌肌束长入,排列较紊乱,内膜增生,纤维增厚。

所有装置表面均没有发现赘生物、血栓形成、支架断裂及被腐蚀,没有发现心、肺、肝、脾、肾栓塞。

动物在观察期间,饮食、健康状况和生活习性无

明显影响,均没有出现异常行为表现,无发热,无肉眼血尿,说明了装置比较安全。

总之,国产房间隔缺损堵塞装置具有耐腐蚀性和耐疲劳性。术后3个月,装置已大部分被组织包埋,随着包埋时间的延长,装置作为一种异物的刺激作用逐渐减弱,炎症反应明显消散,炎性细胞浸润减少,活性降低,但仍有少量慢性炎症细胞存在。这与国外报道一致^[7~10]。该项研究表明了国产自膨性双盘房间隔缺损装置具有良好的生物相容性。

(图见彩色插页)

【参考文献】

- [1] Pihkala J, Nykanen D, Freedon RM, et al. Interventional cardiac catheterization [J]. *Pediatric Clinics of North*, 1999, 46(2): 441 - 464.
- [2] 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, 140 - 145.
- [3] Ruiz CE, Allen JW, Lau FYK. Percutaneous double balloon valvotomy for severe rheumatic mitral stenosis [J]. *Am J Cardiol*, 1990, 65(2): 473 - 477.
- [4] Jamjureeruk V, Sangtawesin C, Layangool T. Balloon atrial septostomy under two-dimensional echocardiographic control: a new outlook [J]. *Pediatric Cardiol*, 1997, 18(3): 197 - 200.
- [5] Richardson RR JR, Miller JA, Reichera WM, et al. Polyimides as biomaterials Preliminary biocompatibility testing [J]. *Biomaterials*, 1993, 14(3): 627 - 631.
- [6] Harmand MF, Bordenave L, Bareille R, et al. In vitro study of biodegradation of Co-Cr alloy, a human cell culture mode [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 1995, 6(9): 809 - 814.
- [7] Amin Z, Gu X, Berry JM, et al. New device for closure of muscular ventricular septal defects in a canine model [J]. *Circulation*, 1999, 100(3): 320 - 328.
- [8] Thomsen AB, Schneider M, Baandrup U, et al. Animal experimental implantation of an atrial septal defect occluder system [J]. *Heart*, 1998, 80(6): 606 - 611.
- [9] 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.
- [10] Kuhn MA, Latson LA, Cheatham JP, et al. Biological response to Bard clamshell septal occluders in the canine Heart [J]. *Circulation*, 1996, 93(7): 1459 - 1463.

(本文编辑:俞燕)

国产房间隔缺损堵塞装置的生物相容性研究 (正文见第 456 页)

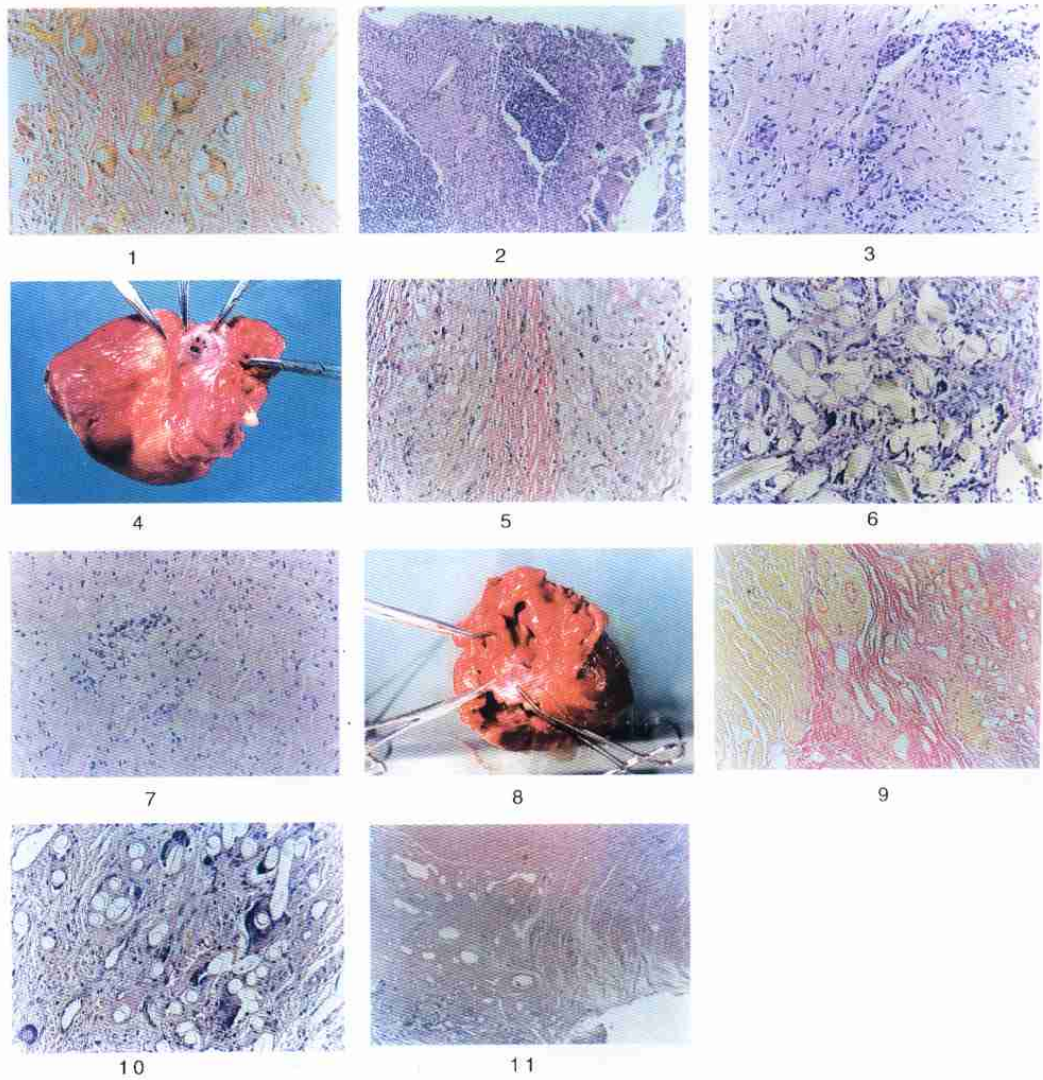


图 1 术后 1 个月，装置表面见胶原纤维覆盖 (VG 染色，× 200)
图 2 术后 1 个月，装置表面大量炎症细胞浸润及较多的异物细胞浸润，局部淋巴滤泡形成，装置内纤维结缔组织、血管增生 (HE 染色，× 100)
图 3 术后 1 个月，装置边缘的心肌小灶性炎症细胞浸润 (HE 染色，× 200)
图 4 术后 3 个月，见封堵器边缘与周围心肌紧密连接
图 5 术后 3 个月，装置表面见成熟胶原纤维覆盖 (VG 染色，× 200)
图 6 术后 3 个月，装置周围炎症细胞较 1 个月时明显减少，以淋巴细胞、少量的嗜酸性细胞浸润为主，伴大量异物巨细胞反应，堵塞装置内见纤维化、增生的血管 (HE 染色，× 400)
图 7 术后 3 个月，装置边缘见心肌细胞浸入 (HE 染色，× 200)
图 8 术后 6 个月，见封堵器与心肌完全相互融合
图 9 术后 6 个月，装置表面被成熟的胶原纤维和心肌所覆盖 (VG 染色，× 200)
图 10 术后 6 个月，装置周围仍少量异物巨细胞残留，炎症反应明显消散，装置内被增生的纤维组织填塞伴胶原化，纤维组织内有新生的血管、淋巴管长入 (HE 染色，× 400)
图 11 术后 6 个月，装置边缘见心肌束长入，排列较紊乱，内膜增生，纤维增厚 (HE 染色，× 100)