

中国先天性心脏病介入治疗器材的研发历程

秦永文, 白 元

长海医院心血管内科, 上海 200433

通信作者: 秦永文 电话: 021-31161263, E-mail: qyw2009@163.com

【摘要】 中国先天性心脏病介入治疗器材的研制经历了模仿、改良和创新过程。历经 30 多年的发展, 封堵器的结构和性能均达到了比较完善的水平。临床数十万例应用和长期随访结果证明, 国产先天性心脏病介入治疗器材性能稳定、疗效可靠。其中, 国产室间隔缺损封堵器的研制和应用处于全球领先水平。近年来的创新型封堵器, 如可吸收封堵器的研制和应用也已彰显中国特色, 有望在该领域再创辉煌。

【关键词】 先天性心脏病; 介入器材; 经导管治疗; 室间隔缺损

【中图分类号】 R541; R654.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2021)03-0309-04

DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0148

History and Development of Interventional Devices for Congenital Heart Diseases in China

QIN Yongwen, BAI Yuan

Department of Cardiology, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Corresponding author: QIN Yongwen Tel: 86-21-31161263, E-mail: qyw2009@163.com

【Abstract】 The development of interventional devices for congenital heart diseases in China has experienced the stage of imitation, improvement and innovation. After more than 30 years of evolution, the structure and performance of the devices made in China have reached a relatively perfect level. The experiences of clinical application and long-term follow-up of hundreds of thousands of cases show that the interventional devices made in China for congenital heart disease have stable performance and reliable curative effect. Among them, the performance of devices made in China for ventricular septal defect is world leading. In recent years, the development and application of innovative occluders, such as absorbable occluders, have also demonstrated Chinese characteristics, and are expected to create brilliant achievements in this field.

【Key words】 congenital heart disease; interventional device; transcatheter treatment; ventricular septal defect

Med J PUMCH, 2021,12(3):309-312

先天性心脏病(下文简称“先心病”)是目前我国新生儿出生缺陷中最常见的疾病,其发病率已从1980—1984年间的0.201‰,上升至2015—2019年

间的4.905‰^[1],可见我国先心病患者群体庞大,救治任务繁重。目前常见的先心病如房间隔缺损、动脉导管未闭和室间隔缺损,均可在适当的时机得到治疗

而获得痊愈。在先天性心脏病介入治疗问世之前, 这些疾病唯一的治疗方法是外科手术。为实现微创治疗, 过去的几十年间, 国内外的临床医学专家和工程技术人员对手术方法和器材进行了不懈探索和攻关, 最终圆满解决了先天性心脏病介入治疗技术和材料方面的难题。《2019 年中国心外科手术和体外循环数据白皮书》^[2]显示, 我国先天性心脏病手术占心血管手术总量的 32.0%, 已连续 7 年呈下降趋势, 其主要原因为介入治疗的广泛开展使常见先天性心脏病免于外科巨创手术。其中, 我国先天性心脏病介入治疗器材的研发对先天性心脏病介入治疗方法的发展起到了至关重要的作用。总结此段发展史, 对今后相关领域的发展和器械的研发具有一定启发作用。

1 中国先天性心脏病介入治疗器材仿制阶段

先天性心脏病介入治疗最早可追溯至 1966 年 Rashkind 和 Miller 应用球囊导管对大动脉错位的患儿行房间隔造口术^[3]。此后, 动脉导管未闭、房间隔缺损、肺动脉瓣狭窄等均开展了介入治疗, 并有相关器材问世。我国的先天性心脏病介入治疗始于 20 世纪 70 年代, 从最初的球囊房间隔造口术逐渐发展至各类缺损性心脏病的封堵治疗和瓣膜介入治疗。1983 年, 以 Porstmann 泡沫塑料塞为参考, 上海市儿童医院钱晋卿教授与上海市合成树脂研究所联合研制了聚乙烯醇缩甲醛泡沫塑料塞用于动脉导管未闭的封堵治疗, 并在国内推广应用, 效果良好。但该封堵器装置需从动脉侧送至动脉导管未闭处, 对血管损伤较大, 仅能应用于较细直径的动脉导管未闭, 且血管并发症的发生率较高^[4]。20 世纪 90 年代, 解放军第 117 医院张伟华教授等^[5]仿制 Sideris 封堵装置治疗房间隔缺损, 该装置中的封堵器外形似风筝, 左侧伞片为正方形聚氨酯海绵补片 (固定在房间隔上), 右侧为金属横档, 通过纽扣式的袢连接, 但其操作难度大, 临床应用较少, 随着新型封堵器的出现而逐渐被淘汰。1997 年, Amplatzer 发明了镍钛合金封堵器, 将镍钛合金的超弹性和形状记忆性能应用至先天性心脏病介入治疗器械的这一颠覆性发明, 大大推动了先天性心脏病封堵器的研发进程。1998 年, 镍钛合金封堵器进入中国市场^[6], 国内厂家开始仿制各种类型的先天性心脏病封堵器, 其中最主要的是房间隔缺损和动脉导管未闭封堵器。由于国产器械价格较低, 效果与国外产品类似, 因此房间隔缺损和动脉导管未闭的介入治疗在国内得以快速推广, 且逐渐

替代进口产品。除各型封堵器外, 用于肺动脉瓣狭窄患者的国产球囊扩张导管以及国产仿 Inoue 球囊临床应用效果也较好^[7-8]。

2 中国先天性心脏病介入治疗器材改进/创新阶段

2.1 外形结构

国产先天性心脏病封堵器的改进创新最早始于室间隔缺损封堵器的研制。2000 年, Amplatzer 对原双盘状封堵器的外形进行了改装, 将左右两侧盘面改为不对称设计, 即左室面向主动脉侧突出 0.5 mm, 而向室间隔肌部侧突出 5.5 mm, 用于膜周部室间隔缺损的封堵, 但最终因术后传导阻滞高发而未能广泛应用于临床。针对这一问题, 笔者团队进行了深入分析与思考, 认为此款封堵器的结构设计欠合理, 并与上海钢铁研究所的专家团队经过不懈努力, 成功研制出应用于膜部室间隔缺损的对称型镍钛合金封堵器。此款封堵器于 2001 年 12 月成功用于治疗膜周部室间隔缺损病例, 因操作简便, 并发症少, 此后迅速在全国范围内推广应用, 累计治疗患者数万例^[9-10], 为室间隔缺损提供了除传统外科手术外的新选择。此后, 介入治疗成为解剖位置合适的室间隔缺损的首选治疗方式, 促使室间隔缺损治疗模式从巨创向微创转变。

临床需求永远是创新的驱动力。在室间隔缺损介入治疗过程中, 通常膜部瘤型室间隔缺损的左心室面入口较大, 右心室面出口较小, 且存在多个小出口, 若植入对称型封堵器, 则不能覆盖全部缺损孔, 因此针对膜部瘤型室间隔缺损的解剖特点, 我们设计了“细腰型”封堵器, 其特点是腰部直径小, 左心室侧的盘片比腰部直径大 6~8 mm, 右心室侧的盘片比腰部直径大 4 mm^[11]。同样, 为解决靠近主动脉瓣的嵴内型室间隔缺损介入治疗, 我们再次对封堵器结构进行改进, 设计了零边偏心型室间隔缺损封堵器^[12]。目前, 上述 3 种类型的室间隔缺损封堵器产品不仅造福了国内众多先天性心脏病患者, 且在南亚、南美洲和中东地区多个国家得以推广和应用^[13]。回顾发展历程, 中国室间隔缺损封堵器之所以能够被国内外认可, 除结构多样外, 更重要的原因在于其大大降低了术后完全性房室传导阻滞这一严重并发症的发生风险。2015 年, 长海医院关于室间隔缺损介入治疗并发传导阻滞的单中心经验发表于 *Heart Rhythm*^[14], 向世界宣布中国研制的室间隔缺损封堵器安全有效, 让室间隔缺损介入治疗

真正成为成熟安全的治疗手段。

2.2 涂层材料

除封堵器外形结构外，中国在封堵器涂层材料方面也进行了一系列改进和创新。例如，Cera 陶瓷膜封堵器是在原镍钛合金封堵器表面包裹一层陶瓷膜，很大程度上提高了封堵器的耐腐蚀性及生物组织与血液的相容性，并能有效阻止镍离子析出，目前该系列产品已开发至第三代^[15]；而 IrisFITTM PFO 封堵器是在金属表面采用纳米结构氮化钛涂层技术，以减少镍离子析出并加速内皮生长，且其左盘采用独特的支撑杆编织技术，减少金属材料的使用，从而降低了左心房源性血栓事件的发生率^[16]；此外，氧化膜单铆房间隔缺损封堵器（MemoCarna）在左盘面采用独特的编织花型取代传统束丝铆头，更易于内皮化，且镍钛丝表面采用等离子体氧化处理，有效减少了镍离子的析出。在促进封堵器表面内皮化方面，去除封堵器两侧盘面中央不锈钢铆的全镍钛合金封堵器，在动物实验中显示内皮化完全，可能是一种理想的封堵器^[17]；此外，研究表明，派瑞林涂层用于封堵器，不仅提供了惰性、生物相容的隔离层，还可有效防止外界化学品、水分和体液侵蚀以及镍离子析出^[18]。

2.3 其他

除上述创新和改进外，我国还研制了专门用于合并肺动脉高压患者的带孔房间隔缺损封堵器、减少主动脉侧梗阻的成角型动脉导管未闭封堵器和封堵器外周覆盖涤纶膜的室间隔缺损封堵器等^[19]。

3 中国先心病介入治疗器材的未来

《2019 年中国大陆先天性心脏病介入治疗数据》显示，我国 2019 年共完成近 4 万例先心病介入治疗，其中除传统的左向右分流型心脏病外，卵圆孔未闭的介入治疗异军突起，体现了心血管专业与神经科之间学科合作的硕果。目前中国的先心病介入治疗数量和技术水平均已走在世界前列，中国自主研制的众多先心病介入治疗器材也在世界各地广泛应用。在材料科学的发展推动下，我国先心病介入治疗的器材研制主要集中于可降解封堵器方面，尤其是卵圆孔未闭介入治疗的可降解封堵器。据现有公布资料，深圳先健、上海形状记忆合金有限公司、上海锦葵医疗器械股份有限公司均已研发了可降解卵圆孔未闭封堵器，锦葵医疗的 Pancy 封堵器及其 MALLOW 输送系统和可降解动脉导管未闭封堵器均已开始临床试验。2018 年

上海形状记忆合金有限公司研发的完全生物可吸收室间隔缺损封堵器也由中国医学科学院阜外医院潘湘斌教授完成了首例植入，该封堵器采用聚对二氧杂环己酮作为骨架，聚左旋乳酸作为阻流膜，无任何金属标记点和金属残留，可在超声引导下操作。

从临床应用现状来看，在全部医疗器械中，中国先心病介入治疗器材的国产替代进程最快。从仿制到自主创新的过程表明，先心病介入治疗器材的“中国智造”正在推动中国先心病介入治疗走向世界医学的前沿！

作者贡献：秦永文负责提出研究思路，修订和审核文章；白元负责查阅文献，撰写、修订文章。

利益冲突：无

参 考 文 献

[1] Zhao L, Chen L, Yang T, et al. Birth prevalence of congenital heart disease in China, 1980—2019: a systematic review and meta-analysis of 617 studies [J]. Eur J Epidemiol, 2020, 35: 631-642.

[2] 中国生物医学工程学会体外循环分会. 2019 年中国心外科手术和体外循环数据白皮书 [J]. 中国体外循环杂志, 2020, 18: 193-196.

[3] Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries [J]. JAMA, 1966, 196: 991-992.

[4] 钱晋卿, 华仰德, 姜宏兰. 导管栓塞法关闭动脉导管 14 例体会 [J]. 中华医学杂志, 1986, 66: 751-753.

[5] 张伟华, 任森根. 采用 Sideris 钮扣装置经导管治疗左向右分流先天性心脏病 8 例报告 [J]. 重庆医学, 1996, 25: 266-267.

[6] 蒋世良, 戴汝平, 赵世华. 应用 Amplatzer 封堵器治疗动脉导管未闭 [J]. 中华放射学杂志, 1999, 33: 745.

[7] 夏呈森, 朱卫华. 国产球囊导管经皮扩张成形术治疗小儿先天性肺动脉瓣狭窄 30 例报告 [J]. 临床儿科杂志, 1993, 11: 96-98.

[8] 蒋世良, 金敬琳, 徐仲英, 等. 采用 10F 国产球囊导管介入治疗体重≥10 kg 儿童肺动脉瓣狭窄 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22: 545-548.

[9] 秦永文, 胡建强, 赵仙先. 自制镍钛合金室间隔缺损封堵器的生物相容性研究 [J]. 第二军医大学学报, 2001, 22: 1038-1040.

[10] 秦永文, 赵仙先, 李卫萍, 等. 应用自制封堵器经导管闭合膜部室间隔缺损 [J]. 介入放射学杂志, 2002, 11: 130-131.

- [11] 秦永文, 吴弘, 赵仙先, 等. 膜部瘤型室间隔缺损的介入治疗 [J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 6-9.
- [12] 秦永文, 赵仙先, 吴弘, 等. 自制非对称型室间隔缺损封堵器的初步临床应用 [J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 101-103.
- [13] Qin Y, Chen J, Zhao X, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect using a modified double-disk occluder [J]. Am J Cardiol, 2008, 101: 1781-1786.
- [14] Bai Y, Xu XD, Li CY, et al. Complete atrioventricular block after percutaneous device closure of perimembranous ventricular septal defect: A single-center experience on 1046 cases [J]. Heart Rhythm, 2015, 12: 2132-2140.
- [15] Apostolopoulou SC, Tsoutsinos A, Laskari C, et al. Large single centre experience with the CeraTM and CeraFlexTM occluders for closure of interatrial communications: usefulness of the flexible rotation feature [J]. Cardiovasc Interv Ther, 2018, 33: 70-76.
- [16] Sievert K, Yu J, Bertog S, et al. Post-market clinical follow-up with the patent foramen ovale closure device IrisFIT (Lifetech) in patients with stroke, transient ischemic attack or other thromboembolic events [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2020; S1553-8389 (20) 30581-9. doi: 10.1016/j.carrev.2020.09.031.
- [17] 宣斌, 秦永文, 胡建强, 等. 双侧无铆型房间隔缺损封堵器的实验研究 [J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 683-685.
- [18] 郑纯风. Parylene 涂层封堵器在先天性心脏病治疗中的效果评价 [J]. 中国医学装备, 2016: 91-94.
- [19] 周勇, 张磊, 赵先仙, 等. 涤纶膜外套式镍钛合金室间隔缺损封堵器的制作 [J]. 第二军医大学学报, 2012, 33: 1335-1338.
- (收稿: 2021-02-03 录用: 2021-03-23)
(本文编辑: 李 娜)