

心血管外介入治疗装置的研究进展

汪美玲, 周晓辉

中国药科大学 基础医学与临床药学院, 江苏 南京 210009

[摘要] 外介入治疗装置具备与血液非接触的特点, 从根本上避免了血液感染、血液生物相容性等问题, 在治疗心血管疾病方面有重要的研究意义。本文根据外介入治疗装置的功能特点进行归纳分类, 阐述外介入治疗装置的基本理论, 以及目前取得的主要研究成果, 同时分析外介入治疗装置的未来发展趋势, 以期为此类装置的进一步研发和临床转化提供参考。

[关键词] 心血管疾病; 外介入治疗; 第二体腔装置; 综合治疗

Research Progress of External Cardiovascular Interventional Therapy Device

WANG Meiling, ZHOU Xiaohui

School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu 210009, China

Abstract: The external interventional therapy device has the characteristics of non-contact with blood, fundamentally avoiding blood infection, blood biocompatibility and other problems, and has important research significance in the treatment of cardiovascular diseases. This paper summarized and classified the functional characteristics of external interventional therapy devices, briefly described the basic theory of external interventional therapy devices and the main research results achieved at present, and analyzed the future development trend of external interventional therapy devices, providing reference for further research and development and clinical transformation of such devices.

Key words: cardiovascular disease; external interventional therapy; second body cavity device; combined treatment

[中图分类号] R197.39

[文献标识码] A

doi: 10.3969/j.issn.1674-1633.2023.10.028

[文章编号] 1674-1633(2023)10-0160-05

引言

心血管疾病包括心脏或循环系统的所有疾病, 例如, 家族性高胆固醇血症、心肌病、先天性心脏病、胸主动脉瘤、冠状动脉疾病和心力衰竭等^[1]。心力衰竭是各种心血管疾病的终末期阶段, 而对于晚期心力衰竭的患者, 心脏移植是最为有效的治疗方式, 但目前捐赠心脏的数量有限, 使得许多晚期心衰患者在等待心脏源的时候死亡^[2-4]。因此, 开发新技术和探寻新方法对治疗晚期心力衰竭具有重要意义。

目前, 心血管疾病的介入治疗已经得到越来越广泛的应用, 尤其在心血管疾病方面提供了一种创伤小、手术风险低、疗效明显的治疗方法, 给患者带来了新希望^[5]。介入治疗根据是否与血液接触分为血管介入治疗和非血管介入治疗, 血管介入治疗以血管腔内操作为主, 其使用器械与血液及血管内皮直接接触, 这种方法会导致术后并发症较多, 且该方法的术中操作空间较局限, 导致手术操作本身、相关器械以及诊疗效果的可扩展程度均较小。血管介入心脏病学已广泛应用于临床, 主要包括经皮冠状动脉腔内成形术、经皮冠状动脉介入治疗和心

室辅助装置等。与血液接触的固有特性使该类装置面临出血、感染、脓毒症、右心衰竭、主动脉瓣关闭不全等问题, 限制了它们在临床上的应用^[6]。外介入治疗即非血管介入治疗, 是直接特殊的装置放置于脏器外膜处, 不与循环系统相接触, 进而不与机体的血液和体液相接触, 对疾病的状态进行干预治疗的一种方法, 同时在脏器处进行原位的治疗和监测等, 具有此类结构的装置又称为第二体腔装置。正处于临床试验阶段的心室辅助装置和心脏贴片是外介入治疗的形式, 给心血管疾病的患者带来了希望。目前, 外介入治疗已在心血管、胃食道反流等疾病中发挥作用, 取得了良好的治疗效果。研究表明, 外介入治疗在心血管疾病方面取得了重大突破, 能够避免血管介入治疗的感染率高和出血等不良作用, 如直接心室辅助装置和第二体腔装置^[7]。本文旨在简要阐述外介入治疗装置的基本理论, 以及目前取得的主要研究成果, 同时分析外介入治疗装置的未来发展趋势, 以期为此类装置的进一步研发和临床转化提供参考。

1 直接心室辅助装置

为避免与血液直接接触和提供双心室支持, 临床开发了直接心室辅助装置, 其是包裹在心外膜表面的一个

收稿日期: 2023-02-22

通信作者: 周晓辉, 副教授, 主要研究方向为主动性液压心室贴片支持给药/监测系统作用机制与临床新策略。

通信作者邮箱: zhxh@cpu.edu.cn

袖套样结构,通过限制心室的扩大来抑制进行性心室重构,或者通过辅助泵血、改变心室或主动脉内的压力来产生临床效果。近年来,直接心室辅助装置不断发展,最初的设想为通过机械压力束缚心脏,从而抑制心衰时心脏的病理性重构,改善心功能。为改善被动的心室限制,加入一个泵的结构,通过气体或者液体,主动为心脏提供支持力,改善泵血功能。最早的直接心室辅助装置是由 Acorn 公司研发的一种被动的合成生物材料构成的心室约束装置,与心外膜表面相接触,缓解心室的不良重构,在动物和临床试验中,发现能够改善扩张性心肌病和心力衰竭患者的生活质量^[8]。在这个基础上,Anstadt 等^[9]研发出 Anstadt cup,于 1965 年首次应用于临床,它能够通过外部输入的正、负气动力,使衰竭、停搏的心脏迅速恢复射血能力,改善心脏的血流动力学,不仅压缩心室产生收缩,而且能够辅助舒张心室来增强充盈。而由 ABIOMED 公司设计和制造的 Abio Booster 与 Anstadt cup 一样均为心包装置,但前者是一种可充气的袖带,形状上符合自然心脏的形状,填充的气体可实现与心脏的同步收缩与扩张^[10]。国内邬顺捷等^[11]设计了一种气动的直接心室辅助装置,由医用硅胶制成,采用刚性外壳,内膜由两个腔体构成,可以对左右心室选择性挤压。除了通过被动和主动的限制心室重构,改善心脏的血流动力学功能,2016 年,一种由银纳米线聚合物 (LE-AgNW/SBS) 组成的弹性传导电极的心外膜网,从电生理上改善了啮齿动物心肌梗死模型的心脏泵血功能,它是包裹在心外膜表面的网状结构,能够与心脏表面贴合,同时能够同步电刺激,改善心脏的收缩功能,不妨碍心室的舒张^[12]。

随着软机器人领域的不断拓展,其材料、结构和软件的迅猛发展,在生物医学领域应用越来越广泛,利用工程组织肌肉和生物材料对于组织的损伤小的特点,更能适应生物学环境。2017 年,哈佛大学的 Roche 等^[13]研发了一种软式机器人 (Soft robotic sleeve),模仿哺乳动物心脏外层两个肌肉层的方向,放置在受损心脏周围。除了实现与心脏的同步搏动外,还能够监测和记录一些生理性能参数如心率、肺动脉压和血流速率等^[14]。该装置提供了一个多功能平台来操纵心脏的机械环境,达到心脏康复的目的^[15]。

最近,一种处于临床前开发阶段的双心室辅助装置 Corlnnova,提供了更安全、更有效、更有针对性的设备,由薄膜聚氨酯气囊组成的 Corlnnova 装置位于心包内,围绕在两个心室旁,在心脏收缩期间提供与心脏运动一致的心外膜压缩,可以恢复心脏的血流动力学和运动学^[16]。Adjucor beat 装置与其类似,均为基于患者心室尺寸定制的特殊解剖结构产品,套于心脏的周围,避免

与血液的接触,同时通过给予心脏收缩力,与心脏自然的节奏同步,增强泵血功能^[17-18]。

2 第二体腔装置

目前,有研究者提出对于心力衰竭的治疗不应局限于单一的物理支持泵血作用或者药理生物学效应,对于机械辅助治疗应达到联合治疗的目的。心外膜与胸腔内其他脏器之间存在巨大的潜在腔隙。以心外膜为靶器官的“外介入”诊疗策略,即通过在体表与心外膜之间建立腔道,构建出一个既存在于机体之内,又贴附于心脏之外,并连通机体内外的人造独立空腔结构,又称为第二体腔结构,这样的结构能够将生理探测器、压力传感器和药物置于其中,从而一体化、多模式地实现以下功能:①心脏生理生化监测;②物理支持及约束的作用;③输送各种药物、细胞和生物制剂等,实现心外膜的局部给药功能。具有这种结构的装置,对于晚期心力衰竭能产生综合治疗的效果,提供物理支持、生物学效应和监测作用,是一种更有治疗性的装置,为心室辅助装置的发展提供了一种新的选择。

2.1 心脏贴片

近年来,心外膜在心血管疾病病理过程中的作用受到越来越多的关注。当心脏发生病变时,心外膜可能发生一些变化,在心脏的修复和再生中起重要作用^[19]。心脏贴片是从心外膜层面直接对心脏进行干预的一种外介入治疗方法,它是附着在心外膜表面以修复心肌梗死引起的心肌损伤的工程化材料和结构,由治疗性成分和基质支架两部分组成。心脏贴片的治疗性成分从细胞(如间充质干细胞和人类多能干细胞)到生物活性分子(包括生长因子、microRNA 和细胞外分泌体)。理想的心脏贴片有以下特点:①具有良好的生物相容性、适宜的粘附性;②具有一定的细胞外基质微环境;③具有复层结构;④具备一定的力学性能等^[20]。

一种结合心脏基质细胞的微针贴片,在宿主心肌和治疗性心脏来源的干细胞/基质细胞 (Corneal Stromal Cells, CSCs) 之间建立“通道”。这些“通道”允许 CSCs 分泌的再生因子释放到受损的心肌中,以促进心脏修复,用于治疗急性心肌梗死后的心脏再生^[21]。通常,生物组织工程贴片可以分为基于支架和无支架两类,许多支架是由天然生物材料(如胶原蛋白、纤维蛋白和藻酸盐)、天然基质胶或脱细胞心脏基质以及合成聚合物制成的^[22]。借助于工程生物材料,与细胞或者药物联合使用,心脏贴片为严重的心肌梗死和心脏衰竭提供了潜在的治疗方法^[23],它可以作为一种药物的储存库,起到缓慢、重复给药的效果,对心力衰竭起到生物学效应的治疗^[24],同时无细胞负载的心脏贴片可以提供物理压力,

改善心脏泵血功能。心脏贴片对心血管疾病具有显著的治疗效果,如减少梗死面积。尽管在心血管疾病的应用中有重要的前景,但其开创性手术的损伤值得进一步改善。

2.2 心外膜装置

心外膜装置是指植入心外膜表面,提供心脏机械刺激和生物学治疗作用的一类装置,这类装置与上述装置的不同在于提供综合治疗的同时,还能实现重复递送给药,对损害的心肌产生持续治疗的作用^[25]。一种名为 Therapi 的治疗性心外膜装置,是一种可植入的储存库系统,该装置能够通过连接到皮下端口的基于聚合物的储液器将小分子、大分子和细胞持续和重复地直接给药到心外膜。在心肌梗死啮齿动物模型中发现,与单次注射细胞和不注射细胞相比,使用心外膜储存器在4周内重复给药细胞改善了心脏的功能并抑制了心室重构^[26]。

PerMed 是上海交通大学与东华大学联合研发的一种可灌注的多功能心外膜装置,由生物降解的弹性贴片(Biodegradable Elastic Patch, BEP)、可渗透分层微通道网络(Permeable Hierarchical Microchannel Network, PHMs)和输送系统组装而成。BEP 表现出仿生的弹性和强度,为薄弱的心室壁提供有效的机械信号。仿生血管样 PHMs 具有层次化的框架、相互连接的微通道和可渗透的壁,可以用作治疗试剂的储存库,包括药物、基因和生长因子,以实现治疗药物的缓释。互补性设计在组织修复方面产生了全面的协同效应,从而能够实现心脏局部精准的治疗^[27]。该装置具有以下几个特点:①生物相容性和生物可降解性;②促进血管再生的生物学效应;③局部精准给药作用^[28]。

主动性液压心室贴附支持给药系统(Active Hydraulic Ventricular Attaching Support System, ASD)是一种完全固定在心外膜上的独立腔体结构,其主体结构是由生物相容性较好的柔性材料硅胶或者光固化中性树脂构成,为中空管道相互连通的网格样套袖结构,但是外壁(胸壁接触部分)的硬度大于内壁(贴合于心外膜的部分)的硬度,确保内部膨胀压力填充时产生与心脏正常收缩方向一致的力^[29]。ASD 装置还有一个流入和流出端,与其连接的扩展管的两端在皮下延伸至体外,能与给药系统或者泵系统相连接,同时 ASD 的内部存在吸盘样的结构,置于每个纵横相交之处,能够贴附于心脏的表面,直接将药物输送到心外膜表面,治疗心力衰竭^[30-32]。

2.3 心脏供氧装置

光合作用已被探索为氧替代的来源,可用于恢复心肌组织因冠状动脉缺血和缺氧引起的急性缺血。近年来,研究人员在心肌中注射了细长聚球藻,通过光合作用,它具有增强细胞代谢、增加急性心肌梗死期间心肌组织

氧合以及增强心室功能的作用;此外,还发现它对大鼠无毒、无致病性。这项研究证明了使用蓝藻向心肌供氧的可行性,并为心肌梗死的治疗带来了新思路^[33]。除了蓝藻治疗外,另一种很有前途的方法是使用3D组织工程支架、氧释放材料和心脏组织工程,以形成放置在心脏表面的供氧系统。作为心肌梗死外介入治疗的一种潜在策略,它可以持续可控地为心肌细胞提供氧气。一种含有碳纳米管的导电非桑蚕丝3D生物打印心脏贴片,结合了氧释放微球,除了为心肌细胞提供机械传导效应和促进心血管形成外,它还可以在植入部位释放氧以保持心肌细胞的活力^[34]。该心脏贴片通过免疫调节电位恢复心室壁结构和功能。心脏氧疗法虽然尚未实现临床转化,但为光合生物技术提供了潜在的医学应用方向。

3 总结与展望

受益于生物细胞工程、材料学科和介入学科的发展,从单一功能治疗的直接心室辅助装置到强调一体化多功能综合治疗的第二体腔装置,心血管疾病的外介入治疗在临床前研究中取得了巨大成就。针对心血管疾病的外介入治疗装置的开发,是一个多领域关联的技术工程。在材料学科和生物细胞工程方面,由于其直接植入心脏表面,对材料及工艺要求较高。所选的材料需要具备生物相容性、柔性和韧性等,这样植入后能够避免炎症反应和免疫排斥反应,在安全性上实现临床转化的可能。同时在与细胞治疗相结合方面,可以选择满足细胞生长和储存细胞的材料,能提高细胞的生存率和保留率。在介入学科方面,通过3D打印技术,这类装置的微创植入方式将能有效减少开胸手术对人体引起的大创伤性损害,同时减少感染的风险。

目前这类装置已实现物理心室贴附支持、固定与塑形作用和生物性效应治疗两个方面,未来将实现与监测方面结合的综合治疗装置,以及直接在心脏外膜测量外膜心电图和压力压强值、组织酸碱度等重要生命指标。随着传感器芯片技术越来越成熟,外介入装置将有望实现集监测心脏各类参数、机械刺激和生物药理效应3种功能于一体。目前,心脏外介入治疗装置在临床前研究取得的重大突破,其前景值得期待。未来进一步结合医学、材料学、介入治疗学和力学将实现这类装置的临床转化,以为心血管疾病的患者带来新希望。

[参考文献]

- [1] 何潇一,叶卫华,王嵘,等. 心血管疾病远程监测设备的应用现状及展望[J]. 中国医疗设备, 2018, 33(3): 115-117.
He XY, Ye WH, Wang R, et al. Application status and prospect on the remote monitoring of cardiovascular diseases

- equipment[J]. *China Med Devices*, 2018, 33(3): 115-117.
- [2] Sánchez-Enrique C, Jorde UP, González-Costello J. Heart transplant and mechanical circulatory support in patients with advanced heart failure[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017, 70(5): 371-381.
- [3] La Franca E, Iacona R, Ajello L, et al. Heart failure and mechanical circulatory assist devices[J]. *Glob J Health Sci*, 2013, 5(5): 11-19.
- [4] 何凯. IMD、脑钠肽的水平在老年慢性心力衰竭中的临床意义[J]. *中国医疗设备*, 2016, 31(6): 56-59.
He K. Clinical significance of application of serum NT-proBNP and IMD in diagnosis of elderly patients with chronic heart failure[J]. *China Med Devices*, 2016, 31(6): 56-59.
- [5] 刘洋, 吴远浩, 郑玉峰, 等. 介入器械分类及其发展趋势[J]. *中国医疗器械信息*, 2014, 20(9): 1-8.
Liu Y, Wu YH, Zheng YF, et al. The classification and development trend of interventional medical devices[J]. *China Med Device Inf*, 2014, 20(9): 1-8.
- [6] 安大伟, 杨明, 许自豪, 等. 直接心室辅助装置的研究进展与趋势[J]. *中国医疗设备*, 2016, 31(1): 31-34.
An DW, Yang M, Xu ZH, et al. Research progress and prospect of direct cardiac compression devices[J]. *China Med Devices*, 2016, 31(1): 31-34.
- [7] 韩蕾, 李国华, 周晓辉. 基于一种多功能贴附式心脏功能监测干预系统的外介入治疗策略简析[J]. *临床医学工程*, 2017, 24(1): 142-144.
Han L, Li GH, Zhou XH. Analysis on the strategy of exo-organoplasty intervention treatment based on a multifunctional attached cardiac function monitoring intervention system[J]. *Clin Med Eng*, 2017, 24(1): 142-144.
- [8] Chaudhry PA, Mishima T, Sharov VG, et al. Passive epicardial containment prevents ventricular remodeling in heart failure[J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70(4): 1275-1280.
- [9] Anstadt GL, Schiff P, Baue AE. Prolonged circulatory support by direct mechanical ventricular assistance[J]. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1966, 12(1): 72.
- [10] Kung RT, Rosenberg M. Rosenberg, heart booster: a pericardial support device[J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 68(2): 764-767.
- [11] 郭顺捷, 杨明, 黄欢, 等. 一种非血液接触式气动心室辅助装置的设计及体外测试[J]. *中国医疗器械杂志*, 2011, 35(6): 398-401.
Wu SJ, Yang M, Huang H, et al. Design and test of non-blood contacting pneumatic ventricle assistance device[J]. *Chin J Med Instrum*, 2011, 35(6): 398-401.
- [12] Park J, Choi S, Janardhan AH, et al. Electromechanical cardioplasty using a wrapped elasto-conductive epicardial mesh[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(344): 344ra86.
- [13] Roche ET, Horvath MA, Wamala I, et al. Soft robotic sleeve supports heart function[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(373): eaaf3925.
- [14] Wamala I, Roche ET, Pigula FA. The use of soft robotics in cardiovascular therapy[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2017, 15(10): 767-774.
- [15] Horvath MA, Varela CE, Dolan EB, et al. Towards alternative approaches for coupling of a soft robotic sleeve to the heart[J]. *Ann Biomed Eng*, 2018, 46(10): 1534-1547.
- [16] Hord EC, Bolch CM, Tuzun E, et al. Evaluation of the CorInnova heart assist device in an acute heart failure model[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2019, 12(2): 155-163.
- [17] Hirschvogel M, Jagschies L, Maier A, et al. An in silico twin for epicardial augmentation of the failing heart[J]. *Int J Numer Method Biomed Eng*, 2019, 35(10): e3233.
- [18] Jagschies L, Hirschvogel M, Matallo J, et al. Individualized biventricular epicardial augmentation technology in a drug-induced porcine failing heart model[J]. *ASAIO J*, 2018, 64(4): 480-488.
- [19] Cao J, Poss KD. The epicardium as a hub for heart regeneration[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(10): 631-647.
- [20] 陈思敏, 谢国平, 高亚男, 等. 组织工程材料在修复心肌损伤中的应用研究进展[J]. *中国生物医学工程学报*, 2019, 38(6): 753-758.
Chen SM, Xie GP, Gao YN, et al. Application of tissue engineered materials in the repair of myocardial injury[J]. *Chin J Biomed Eng*, 2019, 38(6): 753-758.
- [21] 林秀梅, 夏晴, 王博能, 等. 四维斑点追踪技术评价急性心肌梗死PCI术后左心功能的价值[J]. *中国医疗设备*, 2021, 36(1): 99-102.
Lin XM, Xia Q, Wang BN, et al. Evaluation of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention by four-dimensional speckle tracking imaging[J]. *China Med Devices*, 2021, 36(1): 99-102.
- [22] O'Neill HS, Gallagher LB, O'Sullivan J, et al. Biomaterial-enhanced cell and drug delivery: lessons learned in the cardiac field and future perspectives[J]. *Adv Mater*, 2016, 28(27): 5648-5661.
- [23] Lin X, Liu Y, Bai A, et al. A viscoelastic adhesive epicardial patch for treating myocardial infarction[J]. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3(8): 632-643.

- [24] Mei X, Cheng K. Recent development in therapeutic cardiac patches[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 610364.
- [25] 马长生. 心房颤动的非药物治疗[J]. *中国医疗设备*, 2009, 24(5): 1-4.
Ma CS. Non-pharmacocoeutic therapy for AF[J]. *China Med Devices*, 2009, 24(5): 1-4.
- [26] Whyte W, Roche ET, Varela CE, *et al.* Sustained release of targeted cardiac therapy with a replenishable implanted epicardial reservoir[J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(6): 416-428.
- [27] Yang Y, Lei D, Huang S, *et al.* Elastic 3D-printed hybrid polymeric scaffold improves cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(10): e1900065.
- [28] Huang S, Lei D, Yang Q, *et al.* A perfusable, multifunctional epicardial device improves cardiac function and tissue repair[J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 480-490.
- [29] Naveed M, Han L, Khan GJ, *et al.* Cardio-supportive devices (VRD & DCC device) and patches for advanced heart failure: a review, summary of state of the art and future directions[J]. *Biomed Pharm*, 2018, 102: 41-54.
- [30] Naveed M, Wenhua L, Gang W, *et al.* A novel ventricular restraint device (ASD) repetitively deliver salvia miltiorrhiza to epicardium have good curative effects in heart failure management[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 701-710.
- [31] Yasmeen S, Liao X, Khan FU, *et al.* A novel approach to devise the therapy for ventricular fibrillation by epicardial delivery of lidocaine using active hydraulic ventricular attaching support system: an experimental study in rats[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2019, 107(5): 1722-1731.
- [32] Yue S, Naveed M, Gang W, *et al.* Cardiac support device (ASD) delivers bone marrow stem cells repetitively to epicardium has promising curative effects in advanced heart failure[J]. *Biomed Microdevices*, 2018, 20(2): 40.
- [33] Cohen JE, Goldstone AB, Paulsen MJ, *et al.* An innovative biologic system for photon-powered myocardium in the ischemic heart[J]. *Sci Adv*, 2017, 3(6): e1603078.
- [34] Mehrotra S, Singh RD, Bandyopadhyay A, *et al.* Engineering microsphere-loaded non-mulberry silk-based 3D bioprinted vascularized cardiac patches with oxygen-releasing and immunomodulatory potential[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(43): 50744-50759.

本文编辑 盛伟