

经皮置入静脉瓣膜支架治疗深静脉反流的实验与临床研究

卢伟 Dusan Pavcnik 李彦豪

【摘要】 目的 探讨经皮置入生物双瓣静脉瓣膜(BVV)支架在治疗深静脉反流中的效果。方法 将冻干猪小肠黏膜下层(SIS)组织缝在不锈钢或记忆合金金属框架内制成 BVV 支架,根据支架和瓣膜的不同形状,共研制 3 种不同设计的支架,分别为 BVV1、BVV2 和 BVV3 支架。成年雌性羊 31 只,分为 3 组,每组分别为 12、13 和 6 只,将 3 种 BVV 支架分别置于 3 组羊颈静脉内并跨越其天然瓣膜,顺行和逆行造影以观察静脉通畅情况及其防反流功能,并对动物随访 5 周至 6 个月。对临床上慢性静脉瓣膜功能不全(CVI)患者行 BVV1 支架(3 例)和 BVV3 支架(15 例)置入治疗,观察其防反流功能、疗效情况并随访 1~3 年。结果 实验研究中,在 12 只(24 条)、13 只(26 条)、6 只(12 条)羊颈静脉内分别置入 BVV1、BVV2 和 BVV3 支架 25、26 和 12 个,置入后观察期间瓣膜功能良好者分别为 22 个(88.0%)、24 个(92.3%)和 12 个(100%)。支架置入后病理检查,3 个月内 SIS 组织由静脉内皮覆盖,3 个月后逐渐被机体细胞取代。3 例 CVI 患者置入 BVV1 支架,术后随访 3 年,其中 2 例症状明显缓解,1 例症状无明显改善。15 例 CVI 患者置入 BVV3 支架,术后 1 和 3 个月静脉内超声显示所有瓣膜功能均良好,但术后 12 个月仅 4 例瓣膜功能良好,症状缓解,其余 11 例见瓣膜增厚、僵硬,出现不同程度反流,临床症状改善不明显。结论 经皮置入 BVV 支架是治疗 CVI 的有效方法,但内膜过度增生仍是限制瓣膜长期柔软性与远期疗效的一个重要因素。

【关键词】 静脉瓣膜; 放射学,介入性; 支架

Percutaneous placed bioprosthetic venous valve in the treatment of deep vein reflux: animal experiments and clinical trials LU Wei*, Dusan Pavcnik, LI Yan-hao.* Department of Interventional Therapy, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficiency of percutaneously placed bioprosthetic bicuspid venous valve (BVV) in the treatment of deep vein insufficiency in animal experiments and clinical trials. Methods BVV was made of two pieces of lyophilized porcine small intestinal submucosa (SIS) which were attached to a stent frame. Three kinds of BVVs (BVV1, BVV2, BVV3) was developed using different kinds of stent frames and different methods of attachment. BVV1, BVV2 and BVV3 were percutaneously placed into ovine s jugular veins acrossed the nature valves. Ascending and descending angiography were performed before and after BVVs placement. The patency of veins and the function of valves was evaluated during 5 weeks to 6 months follow-up. In clinical trial, BVV1 and BVV3 were percutaneously placed into 3 and 15 patients with chronic venous insufficiency (CVI) respectively. The patency of veins and the function of valves was also evaluated during 1 to 3 years follow-up. Results In animal experiment, BVV1, BVV2, and BVV3 were placed to 24, 26 and 12 ovine s jugular veins respectively. During 5 weeks to 6 months follow-up period, 22 (88.0%), 24(92.3%) and 12 of the BVVs exhibited good function. Endothelium of both surfaces of SIS leaflets was complete in approximately 3 months. SIS was gradually reabsorbed and replaced by the host s own cells. Three BVV1 were placed into 3 patients with CVI. At the third year s follow-up, symptoms relieved in 2 cases and no change of clinical symptoms was found in 1 patient. BVV3 were percutaneously placed into 15 patients with advanced symptomatic CVI. At one month and 3 months follow-up after BVV3 placement, all BVV3 functioned well. However, BVV3 were flexible and functioned well in only 4 cases at 1 year s follow-up. Intravascular ultrasound revealed thickened rigid cusps with valve leakage of different levels and no symptom resolved in 11 cases. Conclusions Percutaneous implantation of bioprosthetic BVV is a promising method in the treatment of CVI. Intimal hyperplasia is an important factor which damages long-term durability and flexibility.

【Key words】 Venous valve; Radiology, interventional; Stents

早在 1981 年, Dotter 教授就设想用介入方法经皮置入人工静脉瓣膜治疗下肢慢性静脉瓣膜功能不全(chronic venous insufficiency, CVI)^[1]。自 1999 年以来,美国 Dotter 介入研究所先后研制了 3 种静脉瓣膜支架,并进行了动物实验研究和小范围的临床试验,取得了阶段性的成果^[2-4]。笔者于 2006 年以博士后身份访问美国 Dotter 介入研究所,参与了其中部分研究。经颈静脉肝内门腔静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)的发明人 Risch 教授希望将其中部分结果报告给中国读者,现将其中部分内容报道如下。

资料与方法

一、人工瓣膜支架的研制

经皮置入生物双瓣静脉瓣膜(BVV)的瓣叶选用猪的小肠黏膜下层(small intestinal submucosa, SIS)组织制成(Cook Biotech, West Lafayette, IN)。SIS 组织缝在不锈钢或记忆合金的支架上,以便固定在静脉壁内,同时可以保证瓣膜瓣叶的张开状态。共设计了 3 种 BVV 支架,分别为 BVV1、BVV2 和 BVV3 支架(Cook, Bloomington, IN)。BVV1 支架为 1 个方形的不锈钢框形折叠成 2 个成角的三角形,将 SIS 组织的双瓣分别缝制在 2 个三角形的两边,两瓣相对的中间不缝合,形成瓣膜的开口,这种瓣膜支架释放后只有 4 个支撑点与静脉接触(图 1, 2)。BVV2 支架将 2 个方形支架反向连接,采用记忆合金制作,其中 1 个方形支架上缝制 SIS 组织瓣膜,增加了 4 个与静脉壁贴附的支撑点,具有更强的支撑性和稳定性(图 3)。BVV3 支架采用圆形记忆合金支架,该设计将双瓣膜相互重叠,使瓣袋明显增大,增加防反流效果,瓣袋血流速度较快,不易形成血栓(图 4)。记忆合金上有 2 个金制标记,便于调整瓣膜的朝向。3 种 BVV 支架均采用推送释放式释放器,外鞘为 11 F 的传送管,内置 9 F 的推送内芯。其释放方法同普通支架一样,释放前 15 min 注入 10 ml 生理盐水使冻干 SIS 组织湿化。

二、动物实验研究

本实验共用 31 只成年雌性羊,出生 36 ~50 周,平均为 48 周;体重 51 ~70 kg,平均为 58.5 kg。所有动物实验的原始资料均经过了美国俄勒冈卫生与科学大学(Oregon Health & Science University, USA)动物应用及管理中心的认可。所有动物术前均禁饮食,用咪达唑仑 10 ~20 mg(0.2 mg/kg)和氯胺酮 400 ~800 mg(6.0 mg/kg)静脉注射麻醉动物

后,气管插管用 2.0% ~2.5% 异戊醚持续麻醉,同时静脉注射阿托品 5 mg 减少气管分泌物。机械辅助通气给氧,检测呼吸频率和 CO₂ 饱和度。常规消毒铺巾,经双颈静脉上端和右股静脉穿刺分别插入 6 和 12 F 导管鞘(Cook Medical, Bloomington, IN)。分别经颈静脉鞘和股静脉鞘置入的 H₁ 导管(Cook Medical)行双侧颈静脉顺行和逆行造影,测量颈静脉直径和观察瓣膜的分布,评价静脉通畅性以及瓣膜功能。置入 BVV 支架并覆盖颈静脉下段其原有天然瓣膜。在 12 只羊的双侧颈静脉(其中有 1 条颈静脉内放置 2 个)内置入 25 个 BVV1 支架,13 只羊的 26 条颈静脉内置入 26 个 BVV2 支架,6 只羊的 12 条颈静脉内置入 12 个 BVV3 支架。术后立即行顺、逆行造影,评价 BVV 支架的放置状态、通畅性及其瓣膜功能。放置 BVV1 支架的动物分别于 1、3 和 6 个月行颈静脉造影随访,并造影后分别处死 2、5 和 5 只动物(利用电子随机数抽样器进行随机抽样的方法决定处死的动物),取出双侧颈静脉行病理观察;放置 BVV2 和 BVV3 支架的动物分别于 6 周和 5 周后静脉造影随访并处死,取颈静脉行病理观察。

三、临床试验研究

1. BVV1 支架: 3 例左下肢 CVI 患者,均为男性,平均年龄 47 (38 ~64) 岁。3 例均有明显的皮肤颜色改变、水肿、疼痛和静脉性跛行,其中 1 例有严重慢性皮肤溃疡。3 例均放置 BVV1 支架治疗。患者术前 2 d 开始口服华法林 5 mg/d,使国际标准比值(INR)达到 2.0 ~3.0,并调整适当的剂量维持 6 个月。在 BVV1 支架放置即刻,患者静脉注射 5000 U 肝素。采用右颈静脉入路将 BVV1 支架置入,置入前先行右侧卧位逆行静脉造影,包括 Valsalva 动作或非 Valsalva 动作造影。用测量导丝(Cook Inc, Bloomington, IN)分别测量 2 次股静脉及其远、近端的直径,支架直径应根据 Valsalva 动作时股静脉直径进行, BVV1 支架应放置在股深静脉分支下方。逆行造影评价其防反流功能。2 个月后再行造影观察,随后对患者行二维超声随访 3 年。

2. BVV3 支架: 对 15 例严重 CVI(CEAP 临床分级 C4 ~6 级^[5])的患者采用经皮股静脉内置入 BVV3 支架,其中男 6 例,女 9 例,平均年龄 60 (46 ~68) 岁。置入方法同 BVV1 支架。术前、术后 1、3 和 12 个月均行血管内超声(IVUS)、二维超声和逆行造影随访。观察项目包括静脉通畅情况、瓣膜功能、临床症状缓解及溃疡愈合情况。

结 果

一、动物实验

1. 人工瓣膜功能: BVV 支架释放后自行张开, 金属框架上的支撑点固定在静脉壁, 瓣膜像天然静脉瓣一样显示出防反流功能。在 24 条颈静脉内放置的 25 个 BVV1 支架中, 22 个(88.0%)瓣膜位置正常(居中), 3 个(12.0%)瓣膜瓣口位置倾斜。放置后即刻静脉造影显示 23 个静脉瓣通畅、瓣膜功能正常(92.0%), 2 个瓣膜倾斜的静脉中度反流(8.0%)。放置后 3 个月随访结果同术后即刻结果。放置后 6 个月随访显示 22 个(88.0%)静脉瓣通畅、瓣膜功能正常, 3 个倾斜的瓣膜可见中度反流, 其中 1 个有少量血栓形成。26 条颈静脉中 BVV2 支架均置入成功, 放置后即刻造影均显示静脉通畅、瓣膜功能正常, 但是瓣膜与静脉壁间有微小反流; 6 周后静脉造影显示所有瓣膜与静脉间的反流均消失, 24 个(92.3%)瓣膜功能良好(图 5), 2 个瓣膜功能不全。BVV3 放置后, 12 个人工瓣膜均功能良好, 5 周后复查瓣膜功能均正常。

2. 病理结果: BVV1 支架置入后 1~3 个月静脉内皮逐渐覆盖 SIS 组织的双面。大体标本和静脉纵切面显示内皮化和重塑的瓣膜与静脉壁紧密连接, 表面光滑(图 6, 7)。重塑后 SIS 组织瓣膜由新生的胶原纤维、内皮细胞、各种成纤维细胞、毛细血管和炎性细胞组成(图 8)。此后重塑过程继续进行, 其他细胞渗入、繁殖, SIS 组织完全包裹大约需 3 个月。在瓣叶的根部可见轻至中度增厚, 慢性炎性细胞在支架金属丝和 SIS 组织缝合缘增生, 增加 2 个瓣膜袋和静脉壁的密封性。SIS 组织逐渐被吸收并被宿主细胞取代。6 个月后可见少数重塑的瓣膜局部萎缩和少许钙化。

二、临床试验

1. BVV1 支架: 3 例 CVI 患者在放置 BVV1 支架前, 股总静脉造影均显示血液反流入股浅静脉、腘静脉, 其中反流入小腿静脉 2 例, 反流入股深静脉、小隐静脉 1 例。放置 BVV1 支架后造影示瓣膜功能良好 1 例, 轻度反流 1 例, 重度反流 1 例(该例比预想放置位置低 8~10 mm, 出现匹配不良)。3 例术后症状明显改善, 1 例皮肤溃疡患者 1 个月后溃疡愈合(图 9~12)。2 个月后造影随访和 1、3、6 和 12 个月的超声随访显示瓣膜功能正常 1 例, 微小反流 1 例, 中至重度反流 1 例。继续随访 3 年, 2 例症状好转, 1 例症状无改善。

2. BVV3 支架: 15 例严重 CVI 患者 BVV3 支架均放置成功, 下肢静脉瓣膜功能立即恢复。1 和 3 个月 IVUS 均未见血液反流, 但部分 BVV 瓣膜僵硬、增厚, 活动缺乏柔软性。12 个月后 IVUS 发现仅 4 例瓣膜功能良好, 症状改善; 11 例有不同程度反流, 症状无明显改善。

讨 论

CVI 是一种常见病, 在美国的患病率高达 2%^[6]。目前尚缺乏理想的治疗方法, 无论是外科或介入治疗尚未得到医师的广泛接受和应用^[7]。经皮置入人工静脉瓣膜替代治疗是目前研究的热点, 在过去的 10 多年里, 有几个人工瓣膜设计先后进入动物实验研究, 其中 2 项进入了临床研究, 这项新技术引起了介入放射、血管外科等医师的广泛关注。

人工静脉瓣可采用合成材料、生物材料制造, 需具备形状小、容易经皮血管内放置、耐磨损、形状稳定、不易促进血栓形成的特性, 同时还要有稳定防反流功能。生物材料比合成材料更有优势, SIS 组织具有快速完全的内皮化、免疫反应小、和血管壁相容性好以及具有抗感染能力等, 因此, SIS 组织被认为是制造静脉瓣膜的理想生物材料。

成年羊颈静脉直径与人股静脉直径相似, 同样存在与人股静脉数目相似的瓣膜且绝大多数瓣膜为双瓣膜, 这些瓣膜主要起到防止羊在低头进食或胸腔压力增大时血液逆流至头颈部的作用, 因此, 成年羊颈静脉是研究静脉瓣膜的理想模型^[2-4, 8]。BVV 支架释放后将瓣膜自行张开, 像天然静脉瓣一样, 顺行血流时瓣膜保持开放, 逆向血流时 2 个瓣叶则贴近关闭。置入后的瓣膜和静脉壁连为一体, 近心端 SIS 组织的游离缘和静脉壁组成瓣膜窦。支架上的小钩刺入静脉壁内起到固定作用, 防止移位。在本研究中, BVV 支架释放后能立即发挥其防反流功能, 瓣膜关闭完全, 并能抵抗一定的逆向血流。置入的 SIS 组织瓣膜可被机体细胞重塑、取代, 其表面由内皮细胞覆盖。本研究大体标本和组织学证实了内皮化和重塑的瓣膜与静脉壁紧密连接, 重塑后 SIS 组织瓣膜内由新生的胶原纤维、内皮细胞、各种成纤维细胞、毛细血管和一些炎性细胞组成, 此后其他细胞渗入、繁殖, SIS 组织逐渐被吸收并被宿主细胞取代。在瓣叶的根部可见轻至中度增厚, 慢性炎性细胞在支架金属丝和 SIS 组织缝合缘增生, 增加了 2 个瓣膜袋和静脉壁的密封性。为了明确循环

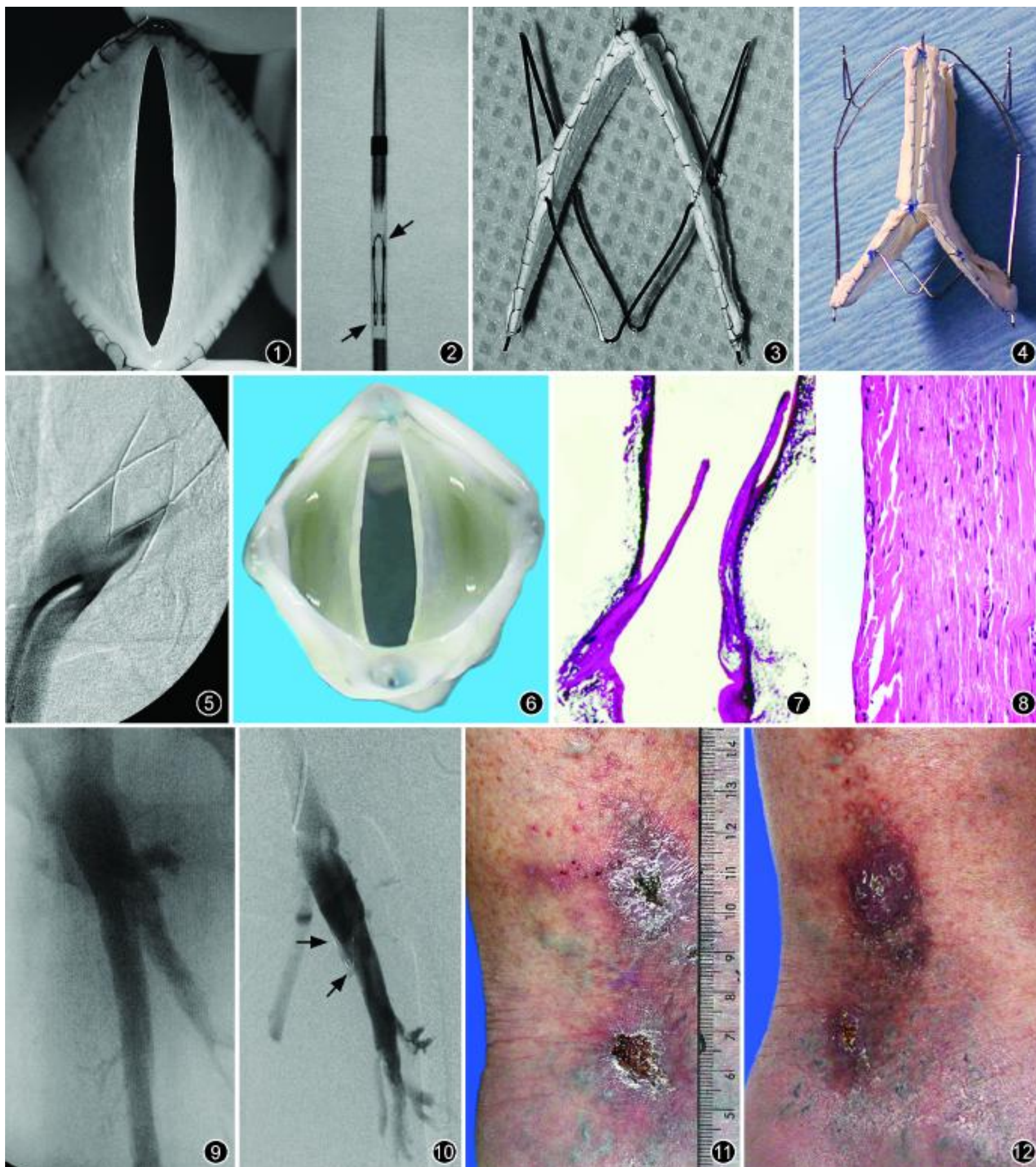


图 1 BVV1 支架的俯视图 图 2 放置于释放器中 BVV1 支架透视下的影像(瓣膜在两箭之间) 图 3 BVV2 支架体外的侧视图
 图 4 BVV3 支架体外释放后的侧视图 图 5 BVV2 支架放置后将导管置于瓣膜下逆行造影(头低足高位),提示瓣膜关闭良好,未见反流
 图 6 BVV2 支架放置 6 周后取出羊颈静脉标本,显示生物瓣膜支架与静脉壁结合完好,表面光滑 图 7 BVV1 支架置入羊颈静脉内 1 个月
 后取颈静脉纵切面显示 SIS 组织瓣叶 图 8 BVV1 支架的 SIS 组织被宿主细胞取代,其内可见宿主的纤维细胞、浆细胞以及淋巴细胞
 等,血管内皮细胞覆盖瓣叶(HE × 400) 图 9 ~12 男,39 岁,左下肢深静脉血栓后出现严重的静脉性跛行并活动性溃疡。图 9 为髓外
 静脉造影显示左股静脉和股深静脉逆行显影,重度反流(Ⅲ级),对比剂逆流入股深静脉及小腿静脉。图 10 为放置 BVV1 支架后 2 个月
 造影复查,没有发现通过瓣膜的反流(箭),股深静脉可见反流。图 11 为放置人工瓣膜支架前的活动性溃疡。图 12 为放置瓣膜支架后 1 个月
 复查,溃疡已经愈合

血液中血细胞是否参与 SIS 组织细胞重塑, 笔者前期研究将 SIS 组织放置在较大的金属框架内, 使 SIS 组织与所置入的静脉壁不直接接触, 5 周后观察 SIS 组织表面细胞覆盖及其内细胞组成情况, 结果发现循环中的细胞在 SIS 组织瓣膜表面形成细胞墙, 瓣膜内见成纤维细胞、淋巴细胞、浆细胞等^[9-10], 说明循环血细胞参与了 SIS 组织塑形重建过程。

临床上 BVV 支架主要用于治疗 CVI 患者, 包括原发性 CVI、血栓继发性 CVI、静脉瓣发育不全或未发育, 此外, 可能的适应证还包括男性精索静脉曲张、女性盆腔淤血综合征、肺动脉瓣关闭不全等^[11], 前 2 种疾病目前常用的方法为经导管硬化、钢圈栓塞或外科手术结扎^[12-14], 随着人工瓣膜技术的发展, 这 2 种疾病可能通过置入瓣膜就能达到治疗目的, 但目前仍未见相关研究报道。右室流出道狭窄时需要放置支架, 但是这时不可避免要丧失肺动脉瓣膜的功能, Boudjemline 和 Bonchoeffe^[15]报道了将牛颈静脉瓣膜支架放在右室流出道, 成功解决了肺动脉反流的问题。

BVV1 支架结构简单, 与静脉壁的接触点仅为 4 个, 不易刺激静脉内膜而致其过度增生, 但是放置后容易出现倾斜, 方形结构与圆形静脉壁匹配较差, 放置后血液容易经过 BVV 支架与静脉壁之间的缝隙倒流。本组临床研究中出现 1 例倾斜, 而导致防反流功能下降, 临床症状改善不明显。BVV2 支架设计上采用 2 个方形支架反向连接, 增加了放置后的稳定性, 明显减少了倾斜放置的可能性, 但是仍然存在经过缝隙倒流的可能性。BVV3 支架采用圆形记忆合金支架, 双瓣膜相互重叠, 使瓣袋明显增大, 有利于形成快速血流, 清除瓣袋内的血栓, 具有理想防反流效果, 动物实验和临床研究均证实了这一点^[4]。但是金属支撑器和 SIS 组织对静脉壁的长期刺激可导致内膜过度增生, 此外, 血循环中的一些细胞可黏附在 SIS 组织表面, 形成新生的胶原纤维、内皮细胞、各种成纤维细胞、毛细血管和一些炎性细胞, 虽然 SIS 组织最终被机体细胞取代, 但是过度增生的胶原和内皮细胞可使瓣膜变得增厚、僵硬, 活动度下降, 使防反流功能减退甚至丧失。因此, 如何解决内膜增生、增厚, 是最终解决人工静脉瓣远期疗效的关键所在。

志谢 感谢美国 Dotter 介入研究所 Josef R. Sch 教授在资料搜集和论文撰写中给予的帮助

参 考 文 献

- [1] Dotter CT. Interventional radiology: review of an emerging field. *Semin Roentgenol*, 1981, 16: 7-12.
- [2] Pavcnik D, Uchida B, Timmermans HA, et al. Square stent: a new self-expandable endoluminal device and its applications. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2001, 24: 207-217.
- [3] Pavcnik D, Kaufman J, Uchida B, et al. Second-generation percutaneous bioprosthetic valve: a short-term study in sheep. *J Vasc Surg*, 2004, 40: 1223-1227.
- [4] Pavcnik D, Kaufman JA, Uchida BT, et al. Significance of spatial orientation of percutaneously placed bioprosthetic venous valves in an ovine model. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16: 1511-1516.
- [5] Kistner RL, Eklof B, Masuda EM. Diagnosis of chronic venous disease of the lower extremities: the "CEAP" classification. *Mayo Clin Proc*, 1996, 71: 338-345.
- [6] Savader SJ. Peripheral and central deep venous thrombosis// Savader SJ, Trerotola SO. Venous interventional radiology with clinical perspectives. New York: Thieme, 1996: 303-336.
- [7] 王深明, 胡作军, 李松奇, 等. 深静脉瓣膜修复成形术治疗下肢慢性静脉功能不全的随机对照临床研究. *中华外科杂志*, 2005, 43: 853-856.
- [8] Pavcnik D, Uchida B, Timmermans HA, et al. Percutaneous bioprosthetic venous valve: a long-term study in sheep. *J Vasc Surg*, 2002, 35: 598-602.
- [9] Brountzos E, Pavcnik D, Uchida B, et al. Remodeling of suspended small intestinal submucosa venous valve: an experimental study in sheep to assess the host cells origin. *J Vasc Interv Radiol*, 2003, 14: 349-356.
- [10] Yavuz K, Geyik S, Pavcnik D, et al. Comparison of the endothelialization of small intestinal submucosa, dacron, and expanded polytetrafluoroethylene suspended in the thoracoabdominal aorta in the sheep. *J Vasc Interv Radiol*, 2006, 17: 873-882.
- [11] Pavcnik D, Machan L, Uchida B, et al. Percutaneous prosthetic venous valves: current state and possible applications. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2003, 6: 137-142.
- [12] Zeitler E, Jecht E, Richter EI, et al. The treatment of male infertility by selective catheterization of the spermatic vein: technique, indications, complications, results. *ROFO*, 1980, 132: 294-300.
- [13] Venbrux AC, Chang AH, Kim HS, et al. Pelvic congestion and internal iliac vein embolotherapy on menstrual cycle and clinical pelvic pain. *J Vasc Interv Radiol*, 2002, 13: 171-178.
- [14] 李龙, 曾欣巧, 桑惠君, 等. 经导管血管栓塞术对精索静脉曲张患者生育力的影响. *中华放射学杂志*, 2006, 40: 748-751.
- [15] Boudjemline Y, Bonchoeffe P. Percutaneous replacement of the pulmonary valve//Roa PS, Kern MJ. Catheter based devices. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 511-514.

(收稿日期: 2007-09-16)

(本文编辑: 张晓冬)