

植入式心室辅助装置的研究进展

管翔 陈志远 李庆国

【摘要】 心脏移植是终末期心力衰竭治疗的金标准,但移植供体稀缺。植入式心室辅助装置能够替代部分或全部心脏功能,实现心脏移植前的过渡支持(BTT)、过渡到恢复(bridge-to-recovery)或再定(bridge-to-decision)和永久替代治疗(DT),从而改善患者预后。不同装置的设备原理、治疗效果和引起的并发症均存在差异。近年来我国心室辅助装置发展迅速,多款设备已进入临床试验阶段。该文介绍国内外植入式心室辅助装置的应用与研究现状。

【关键词】 心力衰竭;心室辅助装置;磁悬浮

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.02.004

心力衰竭是危害人类健康的重要公共卫生问题^[1-2]。中国心力衰竭患者注册登记研究(China-HF)^[3]对 13 687 例患者的分析结果显示,心力衰竭住院病死率为 4.1%。尽管药物等治疗能够逆转心肌重构,改善患者症状^[4],但对于终末期心力衰竭,心脏移植仍是治疗金标准。2016 年全国心脏移植 388 例,远远小于需求量,植入式心室辅助装置(VAD)作为心脏移植前的过渡支持(BTT)、过渡到恢复(bridge-to-recovery)或再定(bridge-to-decision)和永久替代治疗(DT),能显著提高终末期心力衰竭患者的生存率和生活质量^[5]。

1 HeartMate II (HM II)

HM II 是第二代连续血流轴流泵,血泵长 7 cm,体积约 63 cm³,质量约 370 g。HM II 在 100 mmHg 的后负荷下可产生 10 L/min 的流量。HM II 产品官方网站显示,截至 2018 年 5 月,HM II 的使用量已超过 26 600 例。

国际机械循环辅助协会(INTERMACS)注册中心的临床数据显示,植入 HM II 的患者 1 年生存率为 80%,2 年生存率为 69%^[6]。随着连续血流心室辅助装置(CFVAD)的使用,搏动血流心室辅助装置(PFVAD)相关严重不良事件如设备故障、出血、感染、神经功能障碍等的发生率均显著下降^[7]。

HM II 叶轮与血液直接接触,因此采用红宝石轴承以利于散热,最大限度地减少血细胞的破坏。

装置管道接头和血液接触面由钛微珠涂覆,以增加血液相容性,但是泵血栓仍是关注点^[8]。2014 年的一项研究指出,HM II 植入后 3 个月泵血栓发生率从 2.2%上升到 8.4%^[9]。泵血栓在不同移植中心的发生率差异较大,前瞻性、多中心、非随机的 PREVENT 试验^[10]发现通过标准化管理,如提高抗凝标准(国际标准化比值由 1.5~2.0 升高至 2.0~3.0)、围手术期肝素桥接疗法、植入技术改进等,可降低 6 个月泵内血栓的风险(1.8%对 8.9%, $P < 0.01$),降低 6 个月可疑血栓形成、溶血和缺血性脑卒中的综合风险(5.7%对 17.7%, $P < 0.01$)。

2 HeartWare(HVAD)

HVAD 是液力悬浮植入式 CFVAD 离心泵。不同于完全磁悬浮的主动磁控,液力悬浮是通过叶轮旋转后的液体推力产生轴向约束来实现叶轮的无磨损悬浮,提高了血泵的可靠性,减少了对血细胞的破坏^[11]。HVAD 质量为 160 g,直径 50 mm,厚度 23.7 mm,较小的设备体积使 HVAD 能够在不使用体外循环的情况下进行微创植入^[12-13]。HVAD 转速为 2 000~3 000 转/min,可产生 10 L/min 以上的流量。

多中心 ENDURANCE 试验^[14]随机分配 450 例患者接受 HVAD 或 HM II 治疗,主要复合终点为存活 2 年且无致残性脑卒中或无二次手术替换/移除故障设备。与 HM II 相比,HVAD 在上述复合终点的非劣效性得到了证实。该研究显示,HM II 与较高的机械故障率相关(16.2%对 8.8%),但 HVAD 与卒中(29.7%对 12.1%)、右心衰(38.5%

对 26.8%)、败血症(23.6%对 15.4%)的发生有关,其中脑卒中多发生在植入后的前 6 个月,此后发生率逐渐下降。后续研究发现,90 mmHg 以上的平均动脉血压与卒中风险有关,因此除了设备本身,术后早期的处理可能会影响与设备相关的卒中风险。

3 HeartMate 3(HM3)

HM3 属于第三代磁悬浮 CFVAD 离心泵,血泵转子为完全主动磁力悬浮,其悬浮和旋转驱动都是由同一个定子完成的。血泵运转时不断测量永磁体在转子中的位置,通过控制驱动线圈和悬浮线圈中的电流,可以主动控制转子的径向位置和转速^[15]。HM3 于 2017 年通过美国食品药品监督管理局(FDA)认证用于 BTT 治疗,2018 年开始用于 DT 治疗^[16]。血泵直径 55 mm,厚度 33 mm,质量 200 g,安装于心包腔内,流入道的引流管经心尖插入左心室,流出道灌注管与升主动脉吻合以实现左心室辅助。

HM3 的工作转速在 3 000~9 000 转/min,其内置的人工脉冲模式每 2 秒改变转子速度 1 次,这种人工脉冲能防止泵内出现停滞区域,降低泵血栓形成的风险,从而保证正常的主动脉瓣功能。另外,该装置通过钛微球内衬涂覆血液接触面来提高血液相容性^[17-18]。血管性血友病因子(vWF)是支持血小板功能的重要因素,CFVAD 被认为与 vWF 的降解有关。NetukaI 等^[19]测定患者植入 HM3 和

HMⅡ辅助前后不同时段 的 vWF,结果显示 HM3 组未被降解的 vWF 比例较高(71.94%对 31.16%, $P=0.001$),HM3 独特的结构设计能够减少对血细胞的破坏。

前瞻性、多中心、随机对照的 MOMENTUM3 试验^[20]纳入 1 028 例终末期难治性心力衰竭患者,随机植入 HM3 和 HMⅡ以评价 HM3 的安全性与效果,主要复合终点是存活 2 年且无致残性脑卒中或无二次手术替换/移除故障设备,次要终点是 2 年内泵更换。2 年随访结果显示,离心泵组有 397 例(76.9%)患者没有发生主要复合终点事件,轴流泵组为 332 例(64.8%)患者($RR=0.84$,95%CI:0.78~0.91, P 均 <0.001);HM3 组次要终点事件显著低于 HMⅡ组(2.3%对 11.3%, $RR=0.21$,95%CI:0.11~0.38, P 均 <0.001);HM3 组卒中风险降低了 58%,大出血风险及胃肠道出血风险降低了 36%。与 HMⅡ相比,HM3 在出现泵故障后再次手术的需求、出血和卒中的风险显著降低。

4 我国心室辅助装置研究进展

1965 年,上海第二医学院研发出我国第一个 VAD。1978 年,我国召开第一次人工心脏会议,推动了心室辅助治疗的研究;同年,北京医学科学院在国内首先报道自制搏动泵进行山羊左心室辅助动物实验,实验动物存活 11 d。1990 年,罗征祥等^[21]开始研制气动隔膜泵-罗叶泵。我国近年来 VAD 的研发进展见表 1。

表 1 近年来我国心室辅助装置研发进展

装置类型	研发单位	所处阶段
搏动泵(罗叶泵)	广东省人民医院	1998—2013 年,临床试验 23 例
轴流泵(FW-Ⅱ)	阜外心血管病医院	2011—2013 年,临床试验 5 例
离心泵(Everheart)	重庆永仁心医疗器械公司	截至 2019 年 6 月,已植入 18 例
轴流泵	久安人工心脏科技开发有限公司	临床试验 5 例
全磁悬浮离心泵(CH-VAD)	苏州同心医疗器械有限公司	2017—2018 年,人体植入 4 例,2019 年 3 月进入临床试验
磁液悬浮离心泵(HeartCon)	天津泰达国际心血管病医院	截至 2019 年 3 月 19 日,临床试验 2 例
轴流泵(FW-Ⅲ)	阜外心血管病医院	动物试验

4.1 ChinaHeart VAD(CH-VAD)

CH-VAD 是苏州同心医疗器械有限公司自主研发的第三代磁悬浮离心泵^[22],直径 50 mm,厚度 26 mm,质量仅 186 g。体外实验显示,CH-VAD 在最高转速 4 500 转/min(压力差为 100 mmHg)时可提供 11 L/min 的流量支持^[23]。

体外溶血实验测得 CH-VAD 的标准化溶血指

数(NIH)为 0.000 1 mg/100 L^[24]。在动物试验中,将泵植入 6 只绵羊体内辅助 35 d,结果显示 CH-VAD 具有良好的可靠性和血液相容性,辅助过程中没有与器械植入相关的缺血或栓塞的证据^[25]。

CH-VAD 于 2017 年 6 月完成了 4 例人体植入,患者年龄为 23~46 岁,其中 2 例扩张型心肌病(DCM)患者分别于辅助第 116、193 天成功移除设

备,1 例 DCM 患者至 2018 年 11 月 23 日已辅助 515 d,1 例心肌炎患者辅助 34 d 后死亡,分析死亡原因与装置无关。2019 年 3 月,CH-VAD 进入临床试验,截至 2019 年 6 月,已完成 4 例临床试验。

4.2 FW-II

FW-II 型轴流 VAD 是由阜外医院于 2003 年开始研发,用于体外 2 周左右的短期辅助。血泵材料为钛合金,支撑转子的滚动轴承由红宝石制成以降低产热。流量为 2~7 L/min,质量 190 g,最大外径 32 mm,长度 70 mm。体外实验表明,流量为 4.5 L/min 时,NIH 为 (0.043 ± 0.024) g/100 L^[26]。动物实验证实,FW-II 轴流泵短期辅助能够通过增加全身器官灌注和减少心肌细胞凋亡,提高心源性休克患者的生存率^[27]。

2011 年,我国食品药品监督管理局(NMPA)批准对 FW-II 泵进行临床试验,选择行冠状动脉旁路移植和室间隔穿孔修补术后撤除体外循环困难的 5 例重症冠状动脉粥样硬化性心脏病患者,平均支持时间为 (24.0 ± 2.6) h,转速 7 000~9 000 转/min,流量 1.9~3.0 L/min。除 1 例患者术后第 7 天死于急性肾功能衰竭,其余 4 例均存活至出院,预后良好。辅助期间患者平均动脉压(MAP)、心指数(CI)明显增加,外周血管阻力(SVR)显著下降^[28]。

目前,长期植入型 FW-III 型轴流泵正在动物实验阶段,尺寸较 FW-II 型血泵明显缩小,以适应长期植入需求。处于研发阶段的还有 FW 全磁悬浮轴流泵^[29],磁悬浮技术的应用有望进一步增加轴流泵的血液相容性。

4.3 永仁心(EVAHEART I)

EVAHEART 是日本早稻田大学、东京女子医科大学、太阳医疗研究所和日本产业技术研究所共同研发的离心式血泵,由纯钛制成,质量为 420 g,叶轮直径 40 mm,正常转速为 1 800~2 400 转/min,最大流量 10~15 L/min。EVAHEART 机械密封的实现取决于控制器内存储的纯水密封系统(CSU)和摩擦性能良好的陶瓷材料的应用,CSU 通过经皮驱动装置将水循环到血泵内,达到消除杂质、润滑轴承、散热等效果^[30]。平缓的流量压力曲线使得血泵能够配合患者心率供血,形成脉动血流^[31-32]。

永仁心 EVAHEART I 于 2017 年 8 月获得 NMPA 颁发的国内首家植入式左室辅助系统临床试验批件,拟完成 17 例临床试验。2019 年 8 月 26 日

正式获 NMPA 注册上市批准,成为国内首款获批的人工心脏产品。

EVAHEART I 需要较厚的泵壳来安装螺丝螺栓总成,以顺应植入型心室辅助装置小型化趋势,EVAHEART 2 通过压装替代螺钉总成使得泵壳更薄,减小了 30% 的泵质量与 26% 的泵体积^[33]。虽然泵体积减小,但 EVAHEART 2 所有的血液接触表面和血液通道尺寸都保持不变,因此泵性能曲线保持不变^[31]。EVAHEART I 的心室内引流管突入心室腔,在管外壁与心室壁之间容易形成血栓,EVAHEART 2 采用不突入心室腔的具有双缝合环的心室内引流管(DTC),降低了脑卒中风险,减少了心室内引流管导致的室间隔偏移的发生率^[33]。

5 总结与展望

机械辅助循环装置发展至今,PFVAD 到 CFVAD 的演变,容积泵到磁悬浮泵的换代,使设备在体积不断缩小的同时,耐久性和安全性得到了提升。临床研究表明,HM3 安全性明显优于 HM II 和 HVAD^[20,34]。CFVAD 替代 PFVAD 的最大优势是增加了设备稳定性及血液相容性,尤其是磁悬浮设备的研发应用进一步降低了血细胞破坏及血栓风险。植入 CFVAD 的患者 1 年及 2 年的平均生存率达到 79% 与 70%,接近心脏移植^[35]。在心脏移植供体严重缺乏的现状下,全球每年实际植入 LVAD 的患者仅有 2 500 例^[36],主要原因可能是 VAD 并发症较多。

根据 2018 年国际心肺移植学会年度报告,心室辅助治疗主要并发症包括感染、出血、神经功能障碍、呼吸衰竭、器械故障等^[37]。设备相关感染十分常见,并且会造成严重的不良结果^[36]。现阶段植入式 VAD 采用的经皮传输导线可能是细菌感染的主要通路,如果实现透皮能源传输,就能实现 VAD 的完全植入,从而减少感染风险。另外,无论何种心室辅助装置,应用前后的医疗管理策略对于降低设备相关并发症至关重要,如选择合适的手术植入路径、严格控制血压、优化抗凝和抗血小板治疗方案等。虽然 CFVAD 较 PFVAD 增加了设备稳定性及血液相容性,但是 CFVAD 降低了血管的搏动性,这一改变增加了消化道出血、右心衰、主动脉瓣关闭不全等风险,未来实现永久植入还需进一步研发更具生物相容性的装置。近年来我国 VAD 的研发取得了突破性进展,国产装置的有效性和安全性在临床试验中得到了验证,这不仅使心力衰竭患者获

益,也增强了国产设备的竞争力。未来国产装置的研发尚需进行多学科整合,做好设备安全性评价,并开展前瞻性注册登记研究。

参 考 文 献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2014》概要[J]. 中国循环杂志, 2015, 34(7):617-622.
- [2] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso AA, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2019, 139 (10): e56-e528.
- [3] Zhang YH, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China; results from the China heart failure (China-HF) registry[J]. J Card Fail, 2017, 23 (12):868-875.
- [4] Sunagawa G, Koprivanac M, Karimov JH, et al. Current status of mechanical circulatory support for treatment of advanced end-stage heart failure; successes, shortcomings and needs[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2017, 15(5): 377-387.
- [5] Becnel M, Krim SR. Left ventricular assist devices in the treatment of advanced heart failure[J]. JAAPA, 2019, 32 (5):41-46.
- [6] Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Interagency registry for mechanically assisted circulatory support (INTERMACS) analysis of pump thrombosis in the HeartMate II left ventricular assist device[J]. J Heart Lung Transplant, 2014, 33(1):12-22.
- [7] Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Second INTERMACS annual report; more than 1,000 primary left ventricular assist device implants [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(1):1-10.
- [8] Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Pump thrombosis in the Thoratec HeartMate II device; an update analysis of the INTERMACS Registry[J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(12):1515-1526.
- [9] Starling RC, Moazami N, Silvestry SC, et al. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis [J]. N Engl J Med, 2014, 370(1):33-40.
- [10] Maltais S, Kilic A, Nathan S, et al. PREVENTion of HeartMate II pump thrombosis through clinical management; the PREVENT multi-center study[J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36(1):1-12.
- [11] Tuzun E, Roberts K, Cohn WE, et al. In vivo evaluation of the HeartWare centrifugal ventricular assist device[J]. Texas Heart Institute Journal, 2007, 34(4):406-411.
- [12] Hanke JS, Rojas SV, Avsar M, et al. HeartWare left ventricular assist device for the treatment of advanced heart failure[J]. Future Cardiol, 2016, 12(1):17-26.
- [13] Bienia S, Feider A, Griaudz R, et al. CASE 13-2016 minimally invasive left ventricular assist device insertion without cardiopulmonary bypass[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2016, 30(6):1716-1726.
- [14] Rogers JG, Pagani FD, Tatrooles AJ, et al. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure[J]. N Engl J Med, 2017, 376(5):451-460.
- [15] Bourque K, Cotter C, Dague C, et al. Design rationale and preclinical evaluation of the HeartMate 3 left ventricular assist system for hemocompatibility[J]. ASAIO J, 2016, 62 (4):375-383.
- [16] Kassi M, Hannawi B, Trachtenberg B. Recent advances in heart failure[J]. Curr Opin Cardiol, 2018, 33(2):249-256.
- [17] Heatley G, Sood P, Goldstein D, et al. Clinical trial design and rationale of the Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) investigational device exemption clinical study protocol[J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(4):528-536.
- [18] Mehra MR, Naka Y, Uriel N, et al. A fully magnetically levitated circulatory pump for advanced heart failure[J]. N Engl J Med, 2017, 376(5):440-450.
- [19] Netuka I, Kvasnicka T, Kvasnicka J, et al. Evaluation of von willebrand factor with a fully magnetically levitated centrifugal continuous-flow left ventricular assist device in advanced heart failure[J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(7):860-867.
- [20] Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al. A fully magnetically levitated left ventricular assist device-final report[J]. N Engl J Med, 2019, 380(17):1618-1627.
- [21] 武文芳, 吴兵. 人工心脏的历史及研究进展[J]. 中国医学装备, 2008, 5(3):55-58.
- [22] 吴文广, 陈琛, 马云善, 等. 磁悬浮人工心脏驱动电机的优化设计[J]. 微特电机, 2012, 40(4):7-9.
- [23] 徐创业, 蔺婉燕, 吴广辉, 等. ChinaHeart 心室辅助装置溶血性能研究[J]. 中国医疗设备, 2012, 27(11):46-49.
- [24] Zayat R, Moza A, Grottke O, et al. In vitro comparison of the hemocompatibility of two centrifugal left ventricular assist devices [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 157 (2): 591-599.
- [25] 张冬, 杨伯清, 陈海波, 等. CH-VAD 左心辅助装置动物体内实验研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2016, 35(6): 705-711.
- [26] Wu Y, Zhu LF, Luo Y. Development and current clinical application of ventricular assist devices in China [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2017, 18(11):934-945.
- [27] 陈海波, 周建业, 孙寒松, 等. FW-II 轴流泵短期辅助治疗心源性休克的临床前评价[J]. 中国循环杂志, 2013(z1):175.
- [28] 胡盛寿, 孙寒松, 李立环, 等. FW-II 轴流泵短期辅助治疗急性左心衰初步临床评价[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2014, 30(10):599-602.
- [29] 李国荣, 朱晓东, 唐跃, 等. FW 全悬浮轴流泵研制[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(z1):88.
- [30] Yamazaki K, Saito S, Kihara S, et al. Completely pulsatile

high flow circulatory support with a constant-speed centrifugal blood pump: mechanisms and early clinical observations[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 55(4): 158-162.

- [31] Saito S, Yamazaki K, Nishinaka T, et al. Post-approval study of a highly pulsed, low-shear-rate, continuous-flow, left ventricular assist device, EVAHEART: a Japanese multicenter study using J-MACS [J]. J Heart Lung Transplant, 2014, 33(6):599-608.
- [32] Kitano T, Iwasaki K. Long-term durability test for the left ventricular assist system EVAHEART under the physiologic pulsatile load[J]. ASAIO J, 2018, 64(2):168-174.
- [33] Motomura T, Tuzun E, Yamazaki K, et al. Preclinical evaluation of the EVAHEART 2 centrifugal left ventricular assist device in bovines [J]. ASAIO J, 2019, 65 (8): 845-854.
- [34] Suarez-Pierre A, Lui C, Zhou X, et al. Early outcomes after

heart transplantation in recipients bridged with a HeartMate 3 device[J]. Ann Thorac Surg, 2019, 108(2): 467-473.

- [35] Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, et al. Eighth annual INTERMACS report: special focus on framing the impact of adverse events[J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36(10): 1080-1086.
- [36] Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting [J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(12):1495-1504.
- [37] Kirklin JK, Xie R, Cowger J, et al. Second annual report from the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry[J]. J Heart Lung Transplant, 2018, 37 (6): 685-691.

(收稿:2019-08-08 修回:2019-12-22)

(本文编辑:胡晓静)

共同
战“疫”
【工作场所篇】

勤通风 常清洁
戴口罩 少聚集
手勤洗 别大意