

磁悬浮心室辅助装置的研究进展

朱裴欣 管翔 李庆国

【摘要】 磁悬浮心室辅助装置是治疗晚期心力衰竭的有效手段, 可以为患者提供生命支持, 争取手术机会。磁悬浮心室辅助装置分为植入式和体外式, 植入式以 HeartMate III 为代表, 体外式以 Centrimag 为代表。国产磁悬浮心室辅助装置的研发亦不断取得突破, 如 CH-VAD、HeartCon 等产品均已投入临床使用。

【关键词】 心室辅助装置; 磁悬浮; 心力衰竭

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.05.003

心力衰竭(心衰)是多种心脏疾病的终末发展阶段, 根据流行病学调查, 全世界有 6 400 万心衰患者, 其中中国至少有 890 万, 35 岁以上中国居民的心衰患病率为 1.3%^[1-2]。对于晚期心衰患者, 最有效的治疗方法是心脏移植, 但是 2015—2020 年全国心脏移植总手术量仅为 2 819 例^[3], 远少于患病人数。心室辅助装置(VAD)是终末期心衰的有效治疗手段之一, 具有辅助心脏泵血、保证脏器血供的功能, 显著提升心衰患者的生活质量和生存率^[4]。

1 VAD的历史发展

VAD 发展至今经历了 3 代产品, 第一代 VAD 为脉冲容积泵, 可以模拟心动周期, 提供持续血流, 代表产品为 HeartMate IP、HeartMate XVE、Novacor, 现已基本淘汰。第二代 VAD 为连续血流泵, 去除了脉冲容积泵所需的容量腔, 具有尺寸小、噪音低、结构精简等特点, 根据泵头工作原理可以分为轴流泵和离心泵, 代表产品为 HeartMate II (HM2), 但设备有引起血栓形成的风险^[5]。第三代 VAD 为全磁悬浮心室辅助泵, 叶轮支撑系统由机械支撑改进为磁力悬浮支撑, 从根本上消除了机械接触, 减少了摩擦产生的热量。磁悬浮系统分为不耗电的被动磁悬浮(永磁体)和主动磁悬浮(带电的磁场感应)。主动磁悬浮系统通过位置传感器和外部控制系统调节叶轮的空间位置, 保证叶轮旋转的

稳定性; 被动磁悬浮系统只能粗略调节叶轮位置, 但是有尺寸较小的优势^[6]。目前全球主流应用的第三代 VAD 为 HeartMate III (HM3)。

2 国外磁悬浮VAD研究现状

2.1 HM3

HM3 是美国 Abbott 公司开发的全磁悬浮心室辅助泵, 为心包内植入设备。HM3 采用磁悬浮转子的设计, 消除了旋转摩擦对血细胞的剪切力^[7]。更宽的血流间隙有助于减少血细胞损伤, 钛微球材质纹理覆盖的血液接触面有助于血细胞的稳定附着, 提升血液相容性。人工脉搏模式每隔 2 s 改变 1 次泵头转速以产生血流变化, 从而缓解泵头内的血液淤滞, 减少血栓形成, 同时还有助于主动脉瓣的关闭。模块化的导线设计可方便更换外部元件^[8]。

2014 年德国汉诺威医学院的 Schmitt 等^[9]实施了全球首例 HM3 植入术, 这是欧洲 HeartMate III CE Mark 临床试验的起始^[10], 该试验开展了为期 6 个月的术后随访。2014 年 9 月启动的美国 MOMENTUM III 临床试验是 1 项非盲、随机多中心大型前瞻队列研究, 对比了 HM3 和 HM2 对终末期心衰患者的疗效, 其中 HM3 组 516 例, HM2 组 512 例, 主要终点是植入后患者生存 2 年且免于脑卒中或免于二次手术。在为期 2 年的随访研究中, HM3 组到达终点率高于 HM2 组(76.9% 对 64.8%), 且 HM3 组换泵率低于 HM2 组(2.3% 对 11.3%)^[11-13]。在并发症方面, HM3 组发生脑卒中、大出血和胃肠道出血的事件数均低于 HM2 组^[11, 14], 至今未有 HM3 发生泵内血栓的报道, 美国食品药

基金项目: 江苏省科技厅重点研发技术 (BE2021749)

作者单位: 210003 南京医科大学第二附属医院心血管中心

通信作者: 李庆国, E-mail: Lqg0235062@163.com

品监督管理局 (FDA) 于 2016 年批准 HM3 用于临床。

使用 HM3 的并发症分为血液相容性相关并发症和非血液相容性相关并发症,前者包括脑卒中、黏膜出血 (尤其是胃肠道出血) 和血栓形成。HM3 会破坏血液中的血管性血友病因子 (vWF) 高分子多聚物 (HMWMs) [15-16], 可能是出血并发症的原因之一。非血液相容性相关并发症包括右心衰、心律失常、装置故障和感染 [17]。

根据 MOMENTUM 3 和 HeartMate III CE Mark 的临床试验结果, 研究人员总结了 HM3 的抗血栓形成治疗方法。传统上, 应用华法林进行抗凝治疗 (INR 2.0~3.0)、阿司匹林 (81 mg/d) 抗血小板治疗 [18]。1 项多中心、随机、双盲前瞻临床试验 ARIES HM3 正在评估将阿司匹林从抗血栓策略中移除的安全性 [19]。精细的血压管理对 VAD 的正常使用至关重要, HM3 对于后负荷十分敏感, 植入期间只能在狭窄的血压范围内正常工作, 除非患者出现低血压相关症状, 应保持平均动脉压为 80~90 mmHg [18]。同时, 应在植入期间常规监测 HM3 的参数, 并评估患者的临床状况。

2.2 HeartWare VAD (HVAD)

HVAD 采用了磁力悬浮和液力悬浮结合的技术, 减少了血液与叶轮和轴承的接触 [20-21], 其控制系统内置的泵头旋转速度管理算法, 可以减少泵头内和心室内血液淤滞。ENDURANCE 试验是 1 项多中心、随机临床试验, 纳入随机接受 HVAD 或 HM2 植入的 446 例终末期心衰患者。研究证实了 HVAD 在免于脑卒中或设备更换方面对比 HM2 的非劣效性。然而, HM2 设备故障更频繁, HVAD 有更高的脑卒中、右心衰和败血症风险 [22], 尤其是神经系统不良事件成为关注的焦点。随后进行的 ENDURANCE SUPPLEMENT 试验证明了合理的抗凝、抗血小板治疗、血压管理策略可以降低出血性脑卒中发生率 [22-23]。因此, VAD 的临床应用需要精确的血压控制和合理的抗血小板、抗凝方案。2021 年, 因 HVAD 磁悬浮泵头与内壁间隙过小, 相应地剪切力过大, 导致血栓形成及脑卒中风险大, Medtronic 公司宣布停止销售 HVAD。

2.3 Centrimag

Centrimag 是由美国 Abbott 公司开发的全世界首款体外磁悬浮心室辅助泵, 也是 FDA 唯一批准用于左心室、右心室、双心室的短期 (30 d)

循环支持系统。它由电机、磁悬浮泵头、插管、控制器组成, 全磁悬浮泵头的设计大大提高了装置的血液相容性, 同时去除了密封件、阀门等部件, 增大了血液出入的通路, 减少了血液中湍流的产生和淤滞现象, 电机及控制器可以监测泵头内转子的位置并进行实时调节, 其速度可高达 50 000 次/s, 保证了血流的稳定性。更重要的是, Centrimag 既可以单独作为心室辅助系统工作, 也可以作为体外膜肺氧合的部分模块, 为多器官衰竭患者提供心肺共同支持。

Centrimag 泵头采用聚碳酸酯涂层, 降低与血液的摩擦, 转速可在 500~5 500 转/min 间调节, 流量最高可达 10 L/min。1 项针对 Centrimag 应用于临床急性心衰患者的 meta 分析显示 [24], 其支持下的患者存活率达到 82% (95%CI: 0.7~0.92), 在统计的 22 项研究共 72 例患者中, 仅出现 3 例设备故障, 该装置的有效性和安全性得到了验证。

2.4 Corvion LVAD

Corvion LVAD 是植入式磁液悬浮左心室辅助泵, 由美国 Corvion 公司研发, 采用了自研全新叶轮, 配合特殊表面材料涂层, 能提高血液相容性。Corvion LVAD 使用了无线充电技术, 该模块包括宽约 13 mm 的小型体内植入电池、体内电力接收线圈、体外移动充电器, 体外移动充电器通过其电力输出线圈将电力转换为磁力输出, 体内电力接收线圈接受磁力后将其转换为电力为体内植入电池充电, 实现了无线充电, 彻底消除了现有 VAD 的导线相关感染问题, 但依靠这种强耦合电感式无线充电的方法限制了充电时充电器的移动, 最多只允许充电器 50 mm 的位置偏移。患者佩戴体外移动充电器时, Corvion LVAD 体内部分可持续工作 18 h, 未佩戴时, 体内部分则可独立工作 3 h。Corvion LVAD 的工作功率仅为 1.5 W, 流量可达 5 L/min, 目前该装置尚处于临床前试验阶段。

2.5 CorWave LVAD

CorWave LVAD 由法国 CorWave 公司研发, 其与众不同处是采用了全新的起伏波状膜结构, 取代了现有 VAD 的高转速高剪切力叶轮, 减少了对血细胞的破坏, 并可减少出血和凝血相关并发症。这种圆盘状波状膜共同形成 1 个流出通道, 波状膜与磁力直线驱动器连接。在泵头内部电磁线圈的磁力作用下, 驱动器的振动带动波状膜振动产生正弦振荡运动, 将血液从圆盘状波状膜的中心排出, 驱

动器以 120 次/s 的高频速率振动波状膜,模仿心脏搏动产生的血流特性,流量可达 5~6 L/min。目前该装置尚处于临床前试验阶段。

CorWave 公司还将这种波状膜技术应用到矩形膜产品 Nemo 上,该装置的泵头采用了扁平化设计,植入血管内,血液从血管进入泵头入口,被波状膜的高频正弦波推送出泵头出口,达到心室辅助的目的。

3 国内磁悬浮 VAD 研究现状

我国 VAD 的研发历史可追溯到上世纪 60 年代,现就国内第三代磁悬浮 VAD 的研发情况选取 3 款介绍。

3.1 MoyoAssist® Extra-VAD

MoyoAssist® Extra-VAD 是苏州心擎医疗技术有限公司自主开发的体外磁悬浮 VAD,类似 Centrimag,其流量可达 10 L/min,叶轮的轴向悬浮由永磁体维持,径向悬浮由电机线圈产生的电磁场维持。

1 项动物实验选取了 6 只绵羊作为动物模型,体质量 43.2~59.6 kg,以该设备体外辅助 30 d,泵转速维持在 2 000 转/min,流量维持在 1.72~2.93 L/min,活化凝血时间维持在 150~250 s。实验过程中未发生严重的溶血现象,血液相容性良好,未发生血栓栓塞、出血、感染等其他严重不良事件^[25]。

华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管中心报道了 1 例冠状动脉搭桥术后使用 MoyoAssist® Extra-VAD 治疗的患者,VAD 维持患者血流动力达 9 d,撤机后患者左室射血分数为 39%,左室舒张末期内径 4.4 cm,患者康复出院,这是国内首例体外 VAD 治疗冠状动脉搭桥术后心源性休克^[26]。目前 MoyoAssist® Extra-VAD 正在开展临床试验。

3.2 CH-VAD

CH-VAD 为苏州同心医疗有限公司开发的植入式磁悬浮 VAD,其体积约为 48 cm³,质量约 186 g,其转速最高可达 4 500 转/min(压力差为 100 mmHg),流量最高可达 11 L/min^[27],体外溶血实验测得标准溶血指数(NIH)为(0.000 7±0.000 3) g/100 L^[28],对血细胞破坏小。

1 项动物实验选取健康雄性绵羊 6 只,体质量为(60±10) kg,4 例成功植入 CH-VAD,转速维持在 2 500~3 000 转/min,流量维持在 2.5~3.5 L/min,存活时间最短 20 d,最长达 135 d^[29]。

2021 年 11 月,国家药品监督管理局正式批准 CH-VAD 上市。

3.3 HeartCon

HeartCon 是由航天泰心科技有限公司开发的植入式磁液悬浮 VAD,约 135 g,最大流量达 10 L/min^[30],全套装置还包括心室缝合环、血管保护架、经皮导线签引装置、心室打孔器、电池、控制器等硬件^[31]。动物实验选取 70~100 kg 的健康改良小尾寒羊,大部分存活时间大于 150 d^[32]。HeartCon 已于 2022 年 7 月批准上市。

4 成本效益

从医药经济学的角度考虑,新型医疗技术的推广需要综合考虑经济发展水平、推广成本以及医疗效益,常见的成本-效果分析结果指标是增量成本效果比(ICER)。根据 MOMENTUM 3 试验结果,植入 HM3 的患者因术后并发症发生率低,二次手术率或再住院率低,大大降低了出院后成本,较 HM2 降低了 51%(37 685 美元对 76 599 美元, $P<0.001$)^[33]。

5 小结

尽管 VAD 技术自问世以来已经取得了极大进步,但更多高新 VAD 仍在研发阶段。研发方向包括:(1)小型化和双心室 VAD;(2)摆脱当前经皮导线的限制和感染风险,具有无线能源和信息传输系统的全植入式 VAD;(3)儿童专用 VAD;(4)用于轻度心衰的 VAD。国产 VAD 的研发也呈蓬勃发展之势,许多关键性技术实现突破,多学科交叉、合作初见成效,国际竞争力稳步提升。

参 考 文 献

- [1] Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012–2015[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11):1329–1337.
- [2] 国家心血管病医疗质量控制中心专家委员会心力衰竭专家工作组. 2020 中国心力衰竭医疗质量控制报告[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(3):221–238.
- [3] 中国心血管健康与疾病报告 2021 编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2021》概述[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(7):577–596.
- [4] Teuteberg JJ, Cleveland JC, Cowger J, et al. The society of thoracic surgeons intermacs 2019 annual report: the changing landscape of devices and indications[J]. Ann Thorac Surg, 2020, 109(3):649–660.
- [5] Moazami N, Fukamachi K, Kobayashi M, et al. Axial and centrifugal continuous-flow rotary pumps: a translation from pump mechanics to clinical practice[J]. J Heart Lung

- Transplant, 2013, 32(1):1-11.
- [6] Chen C, Paden B, Antaki J, et al. A magnetic suspension theory and its application to the HeartQuest ventricular assist device[J]. Artif Organs, 2002, 26(11):947-951.
- [7] 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.
- [8] Farrar DJ, Bourque K, Dague CP, et al. Design features, developmental status, and experimental results with the HeartMate III centrifugal left ventricular assist system with a magnetically levitated rotor[J]. ASAIO J, 2007, 53(3):310-315.
- [9] Schmitto JD, Hanke JS, Rojas SV, et al. First implantation in man of a new magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate III)[J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(6):858-860.
- [10] Schmitto JD, Pya Y, Zimpfer D, et al. Long-term evaluation of a fully magnetically levitated circulatory support device for advanced heart failure—two-year results from the HeartMate 3 CE Mark Study[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(1):90-97.
- [11] Mehra MR, Uriel N, Naka YSF, et al. A fully magnetically levitated left ventricular assist device - final report[J]. N Engl J Med, 2019, 380(17):1618-1627.
- [12] Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device[J]. N Engl J Med, 2009, 361(23):2241-2251.
- [13] Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, et al. Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure[J]. N Engl J Med, 2018, 378(15):1386-1395.
- [14] Mehra MR, Colombo PC. Response by mehra and Colombo to letter regarding article, "comprehensive analysis of stroke in the long-term cohort of the MOMENTUM 3 study: a randomized controlled trial of the Heartmate 3 versus the Heartmate II cardiac pump"[J]. Circulation, 2019, 140(4):e165-e166.
- [15] Netuka I, Kvasnička T, Kvasnička 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.
- [16] Bansal A, Uriel N, Colombo PC, et al. Effects of a fully magnetically levitated centrifugal-flow or axial-flow left ventricular assist device on von Willebrand factor: a prospective multicenter clinical trial[J]. J Heart Lung Transplant, 2019, 38(8):806-816.
- [17] Varshney AS, DeFilippis EM, Cowger JA, et al. Trends and outcomes of left ventricular assist device therapy: JACC focus seminar[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(11):1092-1107.
- [18] Salerno CT, Hayward C, Hall S, et al. HVAD to HeartMate 3 left ventricular assist device exchange: best practices recommendations[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2022, 163(6):2120-2127.e5.
- [19] Mehra MR, Crandall DL, Gustafsson F, et al. Aspirin and left ventricular assist devices: rationale and design for the international randomized, placebo-controlled, non-inferiority Aries HM3 trial[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(7):1226-1237.
- [20] Sidhu K, Lam PH, Mehra MR. Evolving trends in mechanical circulatory support: clinical development of a fully magnetically levitated durable ventricular assist device[J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(4):223-229.
- [21] Mehra MR. Evolving disruption in left ventricular assist systems: forgiving but not yet forgettable[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(1):98-100.
- [22] Teuteberg JJ, Slaughter MS, Rogers JG, et al. The HVAD left ventricular assist device: risk factors for neurological events and risk mitigation strategies[J]. JACC Heart Fail, 2015, 3(10):818-828.
- [23] Milano CA, Rogers JG, Tatrooles AJ, et al. HVAD: the ENDURANCE supplemental trial[J]. JACC Heart Fail, 2018, 6(9):792-802.
- [24] Borisenko O, Wylie G, Payne J, et al. Thoratec CentriMag for temporary treatment of refractory cardiogenic shock or severe cardiopulmonary insufficiency: a systematic literature review and meta-analysis of observational studies[J]. ASAIO J, 2014, 60(5):487-497.
- [25] Li P, Wu T, Hsu PL, et al. 30-day in vivo study of a fully maglev extracorporeal ventricular assist device[J]. Artif Organs, 2022, 46(11):2171-2178.
- [26] Li P, Wu L, Dong N. First experience of magnetically levitated extracorporeal left ventricular assist device for cardiogenic shock in China[J]. ESC heart failure, 2022, 9(2):1471-1473.
- [27] 徐创业, 蔺嫦燕, 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.
- [28] 吴广辉, 蔺嫦燕, 徐创业, 等. 磁悬浮植入式心室辅助装置体外水力学及溶血实验[J]. 中国医疗设备, 2017, 32(1):14-17.
- [29] 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.
- [30] 许剑, 周娜, 王妍, 等. 一种微型心室辅助装置的研制[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(7):12-13.
- [31] 刘天文, 刘晓程, 韩志富, 等. 一种新型心室辅助装置植入术后抗凝治疗管理[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(7):86-91.
- [32] 许剑, 范庆麟, 朱尘琪, 等. 植入式磁液悬浮心室辅助装置的动物长期体内评价研究[J]. 中国医疗设备, 2018, 33(9):19-22, 27.
- [33] Mehra MR, Salerno C, Cleveland JC, et al. Healthcare resource use and cost implications in the MOMENTUM 3 long-term outcome study[J]. Circulation, 2018, 138(18):1923-1934.

(收稿:2022-09-19 修回:2022-12-13)

(本文编辑:丁媛媛)