

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000374

Parylene 涂层封堵器治疗儿童先天性心脏病疗效观察

秦 莉, 易岂建, 李 谧, 吕铁伟, 白永红, 计晓娟, 蒲晓芳, 罗 雪

(重庆医科大学附属儿童医院心内科, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市实验室,

重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地, 重庆 400014)

【摘要】目的:探讨 Parylene 涂层封堵器(Parylene coating occluder)治疗儿童先天性心脏病(congenital heart diseases, CHD)的临床安全性、有效性及阻断镍离子释放入血的效果。**方法:**将待实施介入治疗的 CHD 患儿 23 例按照随机分组原则分为派瑞林组(A 组)及传统组(B 组), 均为北京华医圣杰医疗器械公司产品。A 组 12 例, 其中室间隔缺损(ventricular septal defects, VSD)4 例, 动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)8 例, B 组 11 例, 其中 VSD 3 例, PPA 8 例。所有患儿均由其监护人签署知情同意书。2 组均在 X 线、心脏彩超及心电图监测下完成经导管介入封堵治疗, 于术前、术后 1 d、1 月、3 月、6 月随访观察临床症状体征、肝肾功、血常规、心电图、心脏彩超、胸片及血镍浓度变化情况。**结果:**2 组介入封堵治疗均成功, 成功率均为 100%(23/23); A 组中有 1 例术后即刻有少量残余分流, 随访至术后 6 月时残余分流消失。无机械性溶血、封堵器脱落、移位、心律失常等并发症发生。随访各时间点 2 组之间在临床症状体征、肝肾功能(分别为 $P=0.819$ 、 $P=0.418$ 、 $P=0.991$ 、 $P=0.828$)、血常规(分别为 $P=0.521$ 、 $P=0.239$ 、 $P=0.088$)、心电图、心脏彩超(分别为 $P=0.249$ 、 $P=0.239$ 、 $P=0.213$ 、 $P=0.071$ 、 $P=0.397$)、胸片(P 分别为 0.537、0.114)和血液镍离子浓度($P=0.797$)方面均无统计学意义。**结论:**小儿 CHD 介入治疗中, Parylene 涂层封堵器在有效性、安全性及阻断镍离子释放入血方面与传统封堵器无显著差异。

【关键词】封堵器; 先天性心脏病; 介入治疗; 镍离子; 儿童**【中图分类号】**R725.4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-03-09

作者介绍: 秦 莉, Email: 443487841@qq.com,

研究方向: 小儿心血管疾病。

通信作者: 易岂建, Email: 1105643760@qq.com

基金项目: 重庆市卫生局资助(编号: 2012-2-084)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000374.html>

重或心脏扩大时代偿性增加, 起到维护心功能的作用^[9]。本实验在 ANP 和 BNP 的 mRNA 表达水平上, SMI 对 H9c2 细胞都具有诱导的作用, 且随着浓度的增加, 诱导作用逐渐增强。

综上所述, 本实验通过 SMI 对心肌细胞 CYP450 酶的影响研究发现, SMI 对 CYP2J3、CYP2C11、ANP 和 BNP 均有明显的上调作用, 根据相关报道 SMI 对心脏组织也有相同的调节作用, 推测 CYP2J3、CYP2C11、ANP 和 BNP 等相关分子可能是 SMI 治疗心血管疾病的靶点, 其分子机制有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 曹旭东, 丁志山, 陈建真. 参麦注射液药理及临床研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(3): 104-106.
- [2] 张红曦, 王宇光, 马增春, 等. 参麦注射液对大鼠心脏细胞色素 P450 酶的调节作用[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(4): 484-489.
- [3] 谷腾飞, 赵 明, 蒋 鹏, 等. 参麦注射液对缺血-再灌注损伤大鼠心肌 H-FABP 和血清 FFA 的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(6):

590-592.

- [4] 蒋 鹏, 赵 明, 刁玉晶, 等. 参麦注射液对心肌缺血再灌注损伤大鼠 ICAM-1 表达的影响[J]. 现代预防医学, 2011, 38(7): 134-1348.
- [5] Deng YM, Theken KN, Lee CR. Cytochrome P450 epoxigenases, soluble epoxide hydrolase, and the regulation of cardiovascular inflammation[J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 48(2): 331-341.
- [6] Kerr AJ, Raffel OC, Whalley GA, et al. Elevated B-type natriuretic peptide despite normal left ventricular function on rest and exercise-stress echocardiography in mitral regurgitation[J]. Eur Heart J, 2008, 29(3): 363-370.
- [7] Sellers KW, Sun C, Diez-Freire C, et al. Novel mechanism of brain soluble epoxide hydrolase-mediated blood pressure regulation in the spontaneously hypertensive rat[J]. FASEB J, 2005, 19(6): 626-628.
- [8] Michaelis UR, Fisslthaler B, Barbosa-Sicard E, et al. Cytochrome P450 epoxigenases 2C8 and 2C9 are implicated in hypoxia-induced endothelial cell migration and angiogenesis[J]. J Cell Sci, 2005, 118(Pt23): 5489-5498.
- [9] 赵雪燕, 杨跃进, 张 健, 等. 心力衰竭患者 N 末端 A、B 及 C 型利钠肽原与超声心动图和心功能对比分析[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(6): 486-490.

(责任编辑: 冉明会)

Efficacy of Parylene coating occluder in the treatment of children with congenital heart disease

Qin Li, Yi Qijian, Li Mi, Lyu Tiewei, Bai Yonghong, Ji Xiaojuan, Pu Xiaofang, Luo Xue

(Department of Cardiology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University, Key Laboratory of Child and Development and Disorder Co-founded by Provincial Government and Ministry Education, Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing, Chongqing International Science and Cooperation Center for Child Development and Disorder)

[Abstract]**Objective:** To explore clinical safety and efficacy of Parylene coating occluder in the treatment of children with congenital heart diseases (CHD) and in the block of nickel release into blood. **Methods:** A total of 23 patients with CHD who would done transcatheter closure were divided into parylene group (A group) and traditional group (B group). The devices of both group were supplied by Beijing Huayi Medical Equipment Company. There were 12 cases in A group, including 4 cases of ventricular septal defects (VSD) and 8 cases of patent ductus arteriosus (PDA) and there were 11 cases in B group, including 3 cases of VSD and 8 cases of PDA. All patients were informed consent form signed by his guardian. All cases in both groups completed percutaneous transcatheter closure therapy under X-ray, electrocardiography and transthoracic echocardiography, and were followed-up regarding clinical symptoms, hepatic and renal function, blood routine, echocardiography, electrocardiography, chest X-ray and nickel concentration before therapy, 1 d post therapy, 1 month post therapy, 3 months post therapy and 6 months post therapy respectively. **Results:** All treatments in both parylene group and traditional group were successful, with successful rate of 100% (23/23). Little residual shunt was observed in one case in parylene group just after the treatment but disappeared at 6 month after the treatment. No case had complications of mechanical hemolysis, devices shifting and falling off and arrhythmia. There was no significant difference between two groups in clinical symptoms and signs, hepatic and renal function ($P=0.819$, $P=0.418$, $P=0.991$, $P=0.828$), routine blood examination ($P=0.521$, $P=0.239$, $P=0.088$), echocardiography, transthoracic electrocardiography ($P=0.249$, $P=0.239$, $P=0.213$, $P=0.071$, $P=0.397$), chest X-ray ($P=0.537$ and $P=0.114$) and nickel concentration ($P=0.797$) at each follow-up time point. **Conclusion:** There is no significant difference between Parylene coating occluder and traditional occluder in effectiveness and safety in the treatment of child CHD and in the block of nickel release into blood.

[Key words] occluder; congenital heart disease; transcatheter closure; nickel; children

先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 简称先心病, 是胎儿期心脏及大血管发育异常而致的先天畸形, 是小儿最常见的心脏病, 发病率为 0.7%~0.8%^[1]。调查发现, 我国每年约出生 15 万患有 CHD 的新生儿, 各类 CHD 中又以动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA)、室间隔缺损 (ventricular septal defect, VSD) 及房间隔缺损 (atrial septal defect, ASD) 最为多见, 分别占 CHD 总数的 15%、20%、12%^[2]。与外科开胸手术相比, 经导管介入治疗因其成功率高、并发症少、住院时间短、不留疤痕等优点, 逐渐成为 CHD 患儿的首选治疗方案。自 1967 年 Porstmann^[3] 首先应用 Ivalon 泡沫栓子封堵 PDA 获得成功以来, 开启了采用经皮导管介入治疗 CHD 的先河。在临床实践过程中, 封堵器经历了不断改进与完善, 尤其是 1997 年美国 AGA 公司生产的 Amplatzer 镍钛合金封堵器^[4] 运用于临床至今, CHD 介入治疗得以快速发展。

目前, CHD 介入治疗所用封堵器是由镍钛合金

编织而成, 其含镍量高达 50.24%^[5]。近年来随着国内外学者对镍钛合金的深入研究, 发现镍及其化合物对人体具有潜在毒性^[6], 甚至具有致癌、致突变等严重影响^[7]。1987 年镍被国际癌症中心确认为第一类致癌物。针对这一问题, 许多学者开始致力于镍钛合金的表面改性研究以降低镍钛合金中的镍离子对人体的毒副作用^[8-9]。如 Lertsapcharoen 等^[10] 自制的铂金涂覆镍钛合金封堵器、深圳先健医疗器械公司生产陶瓷膜封堵器^[11-12]。Parylene 涂层是一种热塑性高分子材料, 是 20 世纪 60 年代中期美国联合碳化物公司开发的一种分子级敷型涂层材料, 是在真空腔室中单分子在基体上聚合而成, 具有良好的化学惰性、无针孔性及生物相容性, 已通过美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 认可, 可用于体内植入。本文旨在通过与传统 Parylene 涂层封堵器比较, 观察 Parylene 涂层封堵器在临床安全性、有效性及阻断镍离子释放入血等方面效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2011 年 12 月至 2012 年 8 月重庆医科大学附属儿童医院行经皮导管介入治疗并完成 6 个月临床随访的 CHD 患儿 23 例。

1.1.1 封堵器临床研究纳入标准

1.1.1.1 VSD 封堵器临床研究入选标准 纳入标准 ①年龄 2 岁以上(含 2 岁),14 岁以下,男性或者未孕女性。②临床诊断为膜周部室间隔缺损(perimembranous ventricular septal defect,PVSD),VSD 直径 3~10 mm,左向右分流,VSD 上缘距主动脉右冠瓣的距 ≥ 2 mm。③患者同时具备了外科 VSD 修补术的手术适应证。④研究者认为属于本产品的适应证者。⑤患者愿意按验证方案要求接受定期的随访评价。⑥患者同意签署《知情同意书》。

排除标准 ①VSD 合并其他需手术矫治的心内畸形者。②VSD 合并中重度肺动脉高压。③轻度以上的主动脉瓣返流及右冠瓣脱垂。④术前心电图示束支传导阻滞或其他严重心律失常。⑤1 个月内曾患活动性心内膜炎、心内赘生物、败血症、菌血症及其他全身感染性疾病者。⑥对造影剂过敏或者肾功能不全而不能耐受造影剂者。⑦抗血小板或抗凝治疗不能耐受者。⑧研究者认为不适宜采用本产品治疗者。

1.1.1.2 PDA 封堵器临床研究入选标准 纳入标准 ①年龄 2 岁以上(含 2 岁),14 岁以下,男性或者未孕女性。②临床诊断为 PDA,PDA 最窄部直径 2~14 mm,左向右分流。③患者同时具备了外科 PDA 结扎术的手术适应证。④研究者认为属于本产品的适应证者。⑤患者愿意按验证方案要求接受定期的随访评价。⑥患者同意签署《知情同意书》。

排除标准 ①PDA 合并其他需手术矫治的心内畸形者。②PDA 合并重度肺动脉高压伴双向分流。③1 个月内曾患活动性心内膜炎、心内赘生物、败血症、菌血症及其他全身感染性疾病者。④对造影剂过敏,或者肾功能不全而不能耐受造影剂者。⑤研究者认为不适宜采用本产品治疗者。

1.1.2 处理方法 入选病例术前均需进行临床体格检查、血常规、凝血功能、术前免疫全套、肝肾功、胸片、心电图、心脏彩超检查,其中凝血功能及术前免疫全套均正常。所有患儿监护人签署知情同意书。纳入患儿共 23 例,其中 VSD 7 例,PDA 16 例,男 9 例,女 14 例,按心导管介入治疗时间先后顺序随机分为派瑞林组(A 组)及传统组(B 组)。A 组植入 Parylene 涂层封堵器,共 12 例,其中 VSD 4 例,PDA 8 例,年龄 2~13(平均 5.78 ± 3.35) 岁,体质量 11~18(平均 19.5 ± 10.60) kg,住院 5~9(平均 6.58 ± 1.44) d;B 组植入传统封堵器,共 11 例,其中 VSD 3 例,PDA 8 例,年龄 2~11(平均 4.90 ± 2.53) 岁,体质量 12~26(平均 16.09 ± 4.16) kg,住院 4~9(6.18 ± 1.47) d。2 组在年龄、体质量、住院天数、性别构成差异无统计学意义。

1.2 材料

1.2.1 Parylene 涂层封堵器 由北京华医圣杰医疗器械公司研发,是在真空气相条件下沉积,由活性小分子在封堵器表面“生长”出完全敷形的聚合物薄膜涂层。Parylene 活性小分子具有良好穿透力,能在镍钛合金封堵器内部、底部、周围形成无针孔、厚度均匀的薄膜涂层,给封堵器提供一种优质的防护层,可以抵御酸碱腐蚀、对抗溶解等,具有较好的生物相容性和隔离润滑性,并且对人体血液没有影响,已经通过美国药物和食品管理界认可,可长期植入人体。

1.2.2 传统封堵器 由北京华医圣杰医疗器械有限公司生产,由形状记忆效应及自膨胀性镍钛合金编织而成。

1.2.2.1 PDA 封堵器 由具有自膨胀性的 1 个伞部及体部构成,其主动脉端伞部较粗,肺动脉端略细,似蘑菇状,整个封堵器均由镍钛合金丝编织而成呈密集网状结构,内充 3 层高分子聚合材料,可封堵各种类型 PDA。

1.2.2.2 VSD 封堵器 应用镍钛记忆合金丝织成,由位于中间的腰和其两端连接的圆盘组成,3 块聚氨基甲酸酯制成的补片分别填充于腰和 2 个圆盘内,2 个圆盘大小对称,不需要调整圆盘方向,可自行定位。

1.3 封堵方法

1.3.1 PDA 封堵术 在全麻或者局麻下,常规消毒铺巾,穿刺股动、静脉植入血管鞘,肝素化 100 U/kg,从股动脉送入猪尾巴导管,于降主动脉弓降部处行侧位造影,测量 PDA 主动脉侧和肺动脉侧大小,根据 PDA 最窄处直径选择封堵器大小,封堵器一般大于 PDA 最窄处 3~6 mm,0.25 mm 加硬导丝从股静脉侧通过 PDA 进入降主动脉,输送长鞘沿导丝送至降主动脉,封堵器在体外安装排气后从输送鞘送至降主动脉,前盘出长鞘后,固定长鞘和输送钢缆,后撤整个输送系统,当前盘靠近动脉导管主动脉面,后撤输送长鞘释放封堵器腰部,超声及造影证实封堵器位置合适,主动脉肺动脉血流通畅,无残余分流即可释放。

1.3.2 VSD 封堵术 在全麻或者局麻下,常规消毒铺巾,穿刺股动、静脉植入血管鞘并肝素化 100 U/kg,于左前斜位行左心室造影,0.32 mm 超滑导丝从股动脉-主动脉弓-左心室-VSD-右心室-右心房-股静脉建立轨道,输送长鞘沿导丝从股静脉送至左心室,封堵器在体外安装排气后从输送鞘送至左心室,前盘出长鞘后,固定长鞘和输送钢缆,后撤整个输送系统,当前盘靠近室间隔左室面,后撤输送长鞘释放封堵器后盘,超声及造影证实封堵器位置合适,对二、三尖瓣、主动脉瓣无影响,心电图正常,无残余分流即可释放。术后口服阿司匹林 3~5 mg/kg 6 月^[3]。

1.4 主要观察指标

①术前行肝肾功检查了解肝肾功能有无损害,经胸心脏超声观察缺损大小、形态,心房心室大小,心功能情况,心电图检查了解有无心律失常,胸片观察肺血、心脏大小、心胸比值。②术中行心导管造影检查测量缺损大小、右心室压力及肺动脉压力情况。③术后 1 d、1、3、6 月采用原子吸收法及电

感耦合等离子体质谱法测定血液镍离子浓度,随访血常规、肝肾功、心电图、心脏彩超、胸片情况。

1.5 数据统计

采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。行独立样本 t 检验、Wilcoxon 秩和检验及两因素重复测定分析,计数资料采用频数(构成比)、Fisher 精确概率法,等级资料转换为计量资料后采用两因素重复测量方差分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组基本情况

A 组与 B 组在性别、年龄、体质量、住院天数上差异无统计学意义(表 1)。

表 1 2 组基本情况比较(频数、 $\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of basic situation in two groups (frequency, $\bar{x} \pm s$)

	例数 (n)	男/女	年龄 (岁)	体质量 (kg)	住院天数 (d)
A 组	12	5/7	5.78 ± 3.35	19.50 ± 10.60	4.58 ± 1.44
B 组	11	4/7	4.90 ± 2.53	16.09 ± 4.16	6.18 ± 1.47
统计量		—	0.702	0.997	0.660
P 值		0.567	0.490	0.330	0.516

注:“—”代表空格

2.2 临床疗效

23 例患儿全部封堵成功,成功率 100%(23/23),其中 A 组中有 1 例患儿术后即刻有少量残余分流,术后随访 6 月,残余分流消失,其余无残余分流、封堵器移位、脱落、严重心律失常等并发症发生。术前 A 组有 8 例、B 组有 7 例患儿有活动后气促表现,术后 6 月症状均消失。

2.3 心导管资料比较

在介入治疗过程中,A 组和 B 组在缺损直径(以术中造

影测量为准)、植入封堵器直径、左右心室收缩末期压力(left/right ventricle end-systolic pressure, LVSP/RVSP)、主肺动脉压力(main pulmonary artery pressure, MPV)差异无统计学意义。见表 2、表 3。

2.4 2 组术前及术后随访指标比较

经重复测量数据的两因素多水平分析统计数据,结果显示 A 组与 B 组血肌酐(creatinine, Cr)值在术后 6 月较术前明显增加,差异具有统计学意义 ($P=0.002$);2 组谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate, AST)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)值在术前、术后 1 月、3 月、6 月差异均无统计学意义;2 组在上述资料之间差异无统计学意义,见表 4。2 组血常规中白细胞(White blood cells, WBC)、血小板(platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)比较显示 2 组间差异无统计学意义,2 组在术后 1 d、术后 6 月中 WBC 较术前增加,差异具有统计学意义($P=0.010$),术后 1 d 中 PLT 较术前明显减少,差异具有统计学意义($P=0.001$),术后 6 月中 Hb 较术前明显增加,差异具有统计学意义($P=0.000$),见表 5。2 组左心室舒张末期内径(left ventricle end-diastolic dimension, LVD)在术后 1、3、6 月较术前明显缩小,差异具有统计学意义($P=0.000$),心胸比(cardio/thoracic ratio, C/T)术后 6 月较术前相比差异无统计学意义($P=0.078$),主肺动脉内径(main pulmonary artery, MPA)在术前、术后 1 月、3 月、6 月差异均无统计学意义($P=0.247$),术后 6 月射血分数(ejection fraction, EF)较术前明显减小,差异具有统计学意义($P=0.033$),2 组在上述资料之间差异无统计学意义,见表 6。A 组术前二尖瓣中度返流 1 例,轻度返流 8 例,B 组术前二尖瓣中度返流 2 例,轻度返流 7 例,术后随访 6 月,2 组二尖瓣返流在术后 6 月较术前减轻,差异具有统计学意义($P=0.006$),2 组间比较差异无统计学意义($P=0.071$),组间与各时间点之间无交互作用($P=0.139$)。A 组术前三尖瓣中度返流 2 例,轻度返流 10 例,B 组术前三尖瓣中度返流 1 例,轻度返流 10 例,术后随访 6 月,2 组三尖瓣返流在术后术前差异无统计学意义($P=0.443$),2 组间比

表 2 2 组 PDA 心导管资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of cardiac catheterization data in patients of PDA in two groups during the operation ($\bar{x} \pm s$)

	例数(n)	缺损直径(mm)	封堵器直径(mm)	RVSP(mmHg)	MPV(mmHg)	LVSP(mmHg)
A 组	8	3.16 ± 1.77	7.25 ± 2.82	33.38 ± 9.33	36.50 ± 11.48	92.25 ± 12.36
B 组	8	1.75 ± 0.89	5.25 ± 1.83	33.88 ± 7.06	34.62 ± 6.78	91.00 ± 10.68
统计量		2.012	1.684	-0.121	0.000	0.208
P 值		0.064	0.114	0.906	1.000	0.838

表 3 2 组 VSD 心导管资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of cardiac catheterization data in patients of VSD in two groups during the operation ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	缺损直径(mm)	封堵器直径(mm)	RVSP(mmHg)	MPV(mmHg)	LVSP(mmHg)
A 组	4	3.05 ± 1.01	6.75 ± 1.26	28.75 ± 4.57	27.75 ± 4.57	88.00 ± 8.45
B 组	3	1.77 ± 0.87	4.67 ± 1.16	29.00 ± 4.24	28.50 ± 4.95	98.67 ± 15.95
t 值		1.756	2.24	-0.064	-0.185	-1.162
P 值		0.139	0.075	0.952	0.862	0.298

较差异无统计学意义($P=0.397$),组间与各时间点之间无交互作用($P=0.381$)。术后 2 组均随访心电图 6 月,均未发现房室传导阻滞、束支传导阻滞等心律失常。术前胸片提示 A 组有 10 例,B 组有 8 例提示双肺充血明显,术后 6 月复查胸片提示 2 组双肺均无明显充血,差异具有统计学意义($P=0.000$),但 2 组间差异无统计学意义($P=0.537$),组间与各时间点之间无交互作用($P=0.537$)。

2.5 2 组术前及随访时间内血液中镍离子浓度比较

术后随访 6 月发现 2 组术后 1 d 血镍浓度均明显升高,术后 1 月较前明显降低,术后 3 月及术后 6 月较前回升,2 组血镍浓度在术后 1 月、3 月较术后 1 d 明显降低,差异具有统计学意义($P=0.008$);A 组与 B 组之间差异无统计学意义($P=0.797$),见表 7。

表 4 2 组术前及随访时间内肝肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of hepatic and renal function in two groups before the operation and during the follow-up($\bar{x} \pm s$)

时间	ALT ^a (U/L)		AST ^b (U/L)		BUN ^c (mmol/L)		Cr ^d (μ mol/L)	
	A 组	B 组	A 组	B 组	A 组	B 组	A 组	B 组
术前	14.49 $\pm$ 4.01	16.83 $\pm$ 16.94	26.77 $\pm$ 8.71	4.22 $\pm$ 1.07	4.43 $\pm$ 0.66	4.22 $\pm$ 1.07	22.54 $\pm$ 3.65	23.26 $\pm$ 5.41
术后 1 月	17.18 $\pm$ 3.48	16.02 $\pm$ 6.55	30.79 $\pm$ 5.51	3.92 $\pm$ 1.24	4.04 $\pm$ 1.60	3.92 $\pm$ 1.24	22.18 $\pm$ 5.76	23.95 $\pm$ 6.09
术后 3 月	19.00 $\pm$ 15.33	16.64 $\pm$ 8.45	33.35 $\pm$ 10.89	3.37 $\pm$ 0.86	3.75 $\pm$ 0.93	3.37 $\pm$ 0.86	23.95 $\pm$ 6.39	24.46 $\pm$ 5.83
术后 6 月	20.72 $\pm$ 11.17	18.56 $\pm$ 8.93	31.40 $\pm$ 7.61	4.53 $\pm$ 1.33	3.80 $\pm$ 0.60	4.53 $\pm$ 1.33	28.46 $\pm$ 9.56	27.54 $\pm$ 4.56

注:a,不同时间点间 F 值:0.867, P 值:0.464,术后 1、3、6 月与术前比较, P 值分别为 0.661、0.484、0.152;A 组与 B 组之间 F 值:0.054, P 值:0.819;分组与时间点之间交互作用: F 值:0.349, P 值:0.790。b,不同时间点间 F 值:2.411, P 值:0.106,术后 1、3、6 月与术前比较, P 值分别为 0.650、0.055、0.126;A 组与 B 组之间 F 值:0.689, P 值:0.418;分组与时间点之间交互作用: F 值:0.862, P 值:0.430。c,不同时间点间 F 值:2.507, P 值:0.069,术后 1、3、6 月与术前比较, P 值分别为 0.320、0.243、0.243;A 组与 B 组之间 F 值:0.000, P 值:0.991;分组与时间点之间交互作用: F 值:1.396, P 值:0.260。d,不同时间点间 F 值:7.443, P 值:0.000,术后 1、3、6 月与术前比较, P 值分别为 0.906、0.388、0.002;A 组与 B 组之间 F 值:0.449, P 值:0.828;分组与时间点之间交互作用: F 值:0.403, P 值:0.751

表 5 2 组术前及随访时间内血常规比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.5 Comparison of blood routine examination in two groups before the operation and during the follow-up($\bar{x} \pm s$)

时间	WBC ^a (10^9 个/L)		PLT ^b (10^9 个/L)		Hb ^c (g/L)	
	A 组	B 组	A 组	B 组	A 组	B 组
术前	8.09 $\pm$ 1.70	7.79 $\pm$ 2.90	330.40 $\pm$ 96.19	260.10 $\pm$ 86.36	119.20 $\pm$ 11.51	117.90 $\pm$ 11.20
术后 1 d	10.07 $\pm$ 3.15	9.33 $\pm$ 2.22	256.40 $\pm$ 95.78	231.30 $\pm$ 76.20	121.20 $\pm$ 21.78	108.90 $\pm$ 7.69
术后 6 月	10.00 $\pm$ 5.76	8.75 $\pm$ 2.18	289.80 $\pm$ 106.53	263.10 $\pm$ 73.57	133.90 $\pm$ 7.62	124.20 $\pm$ 6.88

注:a,不同时间点间 F 值:4.004, P 值:0.038,术后 1 d、6 月与术前比较, P 值分别为 0.010、0.144;A 组与 B 组之间 F 值:0.428, P 值:0.521;分组与时间点之间交互作用: F 值:0.194, P 值:0.825。b,不同时间点间 F 值:7.932, P 值:0.001,术后 1 d、6 月与术前比较, P 值分别为 0.001、0.145;A 组与 B 组之间 F 值:1.194, P 值:0.289;分组与时间点之间交互作用: F 值:1.929, P 值:0.160。c,不同时间点间 F 值:12.503, P 值:0.000,术后 1 d、6 月与术前比较, P 值分别为 0.319、0.000;A 组与 B 组之间 F 值:3.249, P 值:0.088;分组与时间点之间交互作用: F 值:1.946, P 值:0.166

表 6 2 组术前及随访时间内心脏彩超及心胸比比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.6 Comparison of transthoracic echocardiography and cardio/thoracic ratio in two groups before the operation and during the follow-up($\bar{x} \pm s$)

时间	LVD ^a (mm)		MPA ^b (mm)		EF ^c (%)		C/T ^d	
	A 组	B 组	A 组	B 组	A 组	B 组	A 组	B 组
术前	41.67 $\pm$ 8.38	37.00 $\pm$ 3.92	19.11 $\pm$ 4.11	17.30 $\pm$ 2.31	68.70 $\pm$ 5.64	70.20 $\pm$ 2.05	0.54 $\pm$ 0.04	0.56 $\pm$ 0.02
术后 1 月	35.78 $\pm$ 4.24	34.70 $\pm$ 7.29	18.22 $\pm$ 3.27	16.60 $\pm$ 2.12	—	—	—	—
术后 3 月	35.00 $\pm$ 4.09	33.40 $\pm$ 4.67	18.22 $\pm$ 3.70	17.00 $\pm$ 1.83	—	—	—	—
术后 6 月	35.22 $\pm$ 5.12	33.40 $\pm$ 4.67	17.56 $\pm$ 2.46	16.60 $\pm$ 3.00	62.50 $\pm$ 6.35	68.00 $\pm$ 7.48	0.51 $\pm$ 0.05	0.53 $\pm$ 0.02

注:“—”代表空格;a,不同时间点间 F 值:13.888, P 值:0.000,术后 1、3、6 月与术前比较, P 值分别为 0.002、0.000、0.000;A 组与 B 组之间 F 值:1.422, P 值:0.249;分组与时间点之间交互作用: F 值:1.462, P 值:0.247。b,不同时间点间 F 值:1.424, P 值:0.247,术后 1、3、6 月与术前比较, P 值分别为 0.104、0.346、0.115;A 组与 B 组之间 F 值:1.492, P 值:0.239;分组与时间点之间交互作用: F 值:0.237, P 值:0.870。c,术后 6 月与术前比较, P 值为 0.033;A 组与 B 组之间 F 值:1.712, P 值:0.213;分组与时间点之间交互作用: F 值:1.288, P 值:0.277。d,术后 6 月与术前比较, P 值为 0.078;A 组与 B 组之间 F 值:2.758, P 值:0.114;分组与时间点之间交互作用: F 值:0.463, P 值:0.505

表 7 2 组术前及随访时间内血液中镍离子浓度比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)Tab.7 Comparison of nickel concentration in blood in two groups before the operation and during the follow-up ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后 1 d	术后 1 月	术后 3 月	术后 6 月
A 组	1.40 $\pm$ 1.26	3.50 $\pm$ 2.68	0.90 $\pm$ 0.41	1.74 $\pm$ 1.22	1.30 $\pm$ 0.73
B 组	0.80 $\pm$ 0.25	3.14 $\pm$ 2.22	1.38 $\pm$ 0.71	1.62 $\pm$ 0.93	2.48 $\pm$ 0.77

注:不同时间点 F 值:6.416, P 值:0.008, 术后 1 d 与术前比较, P 值为 0.010, 术后 1、3、6 月与术后 1 d 比较, P 值分别为 0.009、0.038、0.055; A 组与 B 组之间 F 值:0.069, P 值:0.797; 分组与时间点之间交互作用: F 值:1.016, P 值:0.370

3 讨 论

目前介入治疗 CHD 封堵器是由镍钛合金编织而成,具有超弹性及形状记忆功能,可反复回收和释放,生物相容性好,较以往的各种类型封堵器相比,大大的减少了并发症的发生率,得到了临床的广泛应用。但是人体是一个极其复杂的生理环境,镍钛合金封堵器植入人体后,由于体液的腐蚀作用及镍钛合金封堵器表面钝化膜较薄,镍离子释放到邻近的组织或者体液中,可能对人体造成过敏、中毒,长期作用甚至有诱发癌症的可能^[14]。Cangul 等^[15]发现镍可直接或者间接引起脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)氧化损伤,导致 DNA 单链断裂甚至基因突变,从而引起癌变。有报道在普通人群中约有 15%对镍过敏^[16],CHD 患者植入镍钛合金封堵器后亦有报道出现一系列镍过敏症状,如恶心、呕吐、胸闷等不适^[17-18],严重时甚至出现进行性重症全身皮疹^[19]、重症顽固性胸痛^[20]、心房颤动^[21],甚至心脏压塞、休克危及生命^[22],给予甲基强的松龙抗炎及氯吡格雷抗过敏^[21-23]或者取出封堵器后^[19-20]上述症状得以缓解。于是阻断镍离子释放入血、减少镍离子对人体的毒副作用成为医学材料及心血管临床专家迫切需要探索的课题。

Parylene 涂层是一种具有较好生物相容性、化学惰性及无针孔性的三防材料,具有防潮、防霉、防腐、防盐雾等抗生物腐蚀能力,且对血液没有影响,已在医疗行业得到广泛应用。Parylene 涂层封堵器采用真空技术使单分子在镍钛合金封堵器上进行涂覆,理论上可有效隔绝镍钛合金封堵器中的镍离子释放入血,防止血镍浓度过高对人体造成的不良影响且不改变镍钛合金封堵器本身效能。本组临床随机对照试验中, Parylene 涂层封堵器及传统封堵器封堵成功率均 100%, Parylene 涂层封堵器无变

形、移位, Parylene 涂层不影响镍钛合金超弹性及形状记忆效应,无房室传导阻滞等心律失常发生,对心脏传导系统无影响。血常规中 2 组术后 1 d WBC 较术前升高,可能与术后应激有关。术后 1 d PLT 均较术前降低,可能与残余分流、肺动脉压力、封堵器大小、抗凝药物应用有关^[24-25], 术后 6 月 Hb 较术前升高且位于正常高限,可能是经导管介入治疗纠正 CHD 后患儿生长发育加快促进 Hb 合成有关。两组患儿均无皮疹、胸闷、偏头痛、心包积液等镍过敏症状发生,可能与患儿为非过敏体质、血镍离子浓度低、样本量少及观察时间短有关。2 组患儿肝肾功及血常规之间无差异,提示 Parylene 涂层封堵器具有较好的生物相容性及临床安全性。Parylene 涂层封堵器同传统镍钛合金封堵器一样,可缩小左心室舒张末期内径,改善肺血及减轻瓣膜反流,无严重并发症发生,具有临床有效性及安全性^[26-28]。Ries 等^[29]在既往无镍过敏史的 67 名 CHD 成人(18~76 岁)患者体内植入 Amplatzer 封堵器,并于术前 24 h, 术后 24 h、1 月、3、12 月分别抽取血液随访血镍浓度,结果显示平均血镍浓度为 0.47、1.27、1.50、1.24、0.25 $\mu\text{g/L}$,提示植入镍钛合金封堵器后患者血镍浓度逐渐升高,并于术后 1 月达到峰值,以后逐渐下降。本临床验证以 2~14 岁儿童为研究对象,对 PDA、VSD 患儿进行介入治疗,分别植入传统封堵器及 Parylene 涂层封堵器的 2 组患儿术后 1 d 血镍浓度明显升高,考虑为术后 2 种封堵器均有镍离子释放入血,术后 1 月血镍浓度下降,可能与内膜的迅速生成包裹在封堵器表面有关。本临床验证在术后 1 d 血镍浓度最高,可能与患者年龄小有关,其相关性尚待进一步研究。2 组患者在术后随访时间内血镍浓度虽无显著性差异,可能与样本量少及随访时间短有关,但数值上术后 1 月和 6 月 A 组血镍浓度较 B 组低,提示 Parylene 涂层在一定程度上有阻断镍钛合金封堵器中镍离子释放入血趋势。A 组术后 6 月血镍浓度较术后 3 月降低,而 B 组术后 6 月血镍浓度较术前 3 月升高,虽无明显差异,可能与样本量少及随访时间短有关,但从数值上可以看出 Parylene 涂层在术后 3 月后有阻断镍离子释放入血可能。

4 结 论

在小儿 CHD 介入治疗中, Parylene 涂层封堵器在有效性、安全性上与传统封堵器无明显差异。两种封堵器阻断镍离子释放入血方面虽无显著差异,

但植入 Parylene 涂层封堵器组患者在术后 1 月、6 月血镍浓度均较植入传统封堵器组有降低趋势, Parylene 涂层在术后 3 月后有阻断镍离子释放入血可能。

由于本试验入选病例数少, 仅为临床验证课题的一部分, 且随访时间仅半年, 具有一定的局限性, 尚需增加样本量, 加强中远期随访, 才能对 Parylene 涂层封堵器治疗小儿先心病的有效性、安全性及阻断镍离子释放入血进行全面评估, 得出可靠结论。

参 考 文 献

- [1] 《中华儿科杂志》编辑委员会,《中华医学杂志》编辑委员会.先天性心脏病经导管介入治疗指南[J].中华儿科杂志,2004,42(3):234-239.
- [2] 戴汝平.我国先天性心脏病介入治疗现状及展望[J].中华心血管病杂志,2003,31(11):801-805.
- [3] Porstmann W, Wierny L, Warnke H. The closure of the patent ductus arteriosus without thoractomy: preliminary report[J]. Thoraxchir Vask Chir, 1967, 15(2): 199-203.
- [4] Masura J, Gavora P, Formanek A, et al. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering amplatzer septal occluder: initial human experience[J]. Cathet Cardiovasc Diagn, 1997, 42(4): 388-393.
- [5] 张雪, 张扬, 冯翠娟, 等. 表面氧化镍钛形状记忆合金的细胞毒性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(34): 6645-6649.
- [6] Faccioni F, Franceschetti P, Cerpelloni M, et al. In vivo study on metal release from fixed orthodontic appliances and DNA damage in oral mucosa cells[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2003, 124(6): 687-693; discussion 693-694.
- [7] Lee YW, Broday L, Costa M. Effects of nickel on DNA methyltransferase activity and genomic DNA methylation levels[J]. Mutat Res, 1998, 415(3): 213-218.
- [8] Armitage DA, Parker TL, Grant DM. Biocompatibility and hemocompatibility of surface-modified NiTi alloys[J]. J Biomed Mater Res A, 2003, 66(1): 129-137.
- [9] Michiardi A, Aparicio C, Planell JA, et al. New oxidation treatment of NiTi shape memory alloys to obtain Ni-free surfaces and to improve biocompatibility [J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2006, 77(2): 249-256.
- [10] Lertsapcharoen P, Khongphatthanayothin A, La-orkhun V, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with a self-expanding platinum-coated nitinol device[J]. J Invasive Cardiol, 2009, 21(6): 286-289.
- [11] 郑鸿, 陈良龙. 生物陶瓷涂层与裸金属封堵器治疗动脉导管未闭的即刻及长期疗效观察[J]. 福建医科大学学报, 2010, 44(5): 356-358, 366.
- [12] 方臻飞, 李丽, 沈向前, 等. 生物陶瓷膜先天性心脏病封堵器与普通镍钛合金封堵器的比较: 随机对照[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(34): 6296-6301.
- [13] 李寰, 张玉顺, 刘建平, 等. 经导管介入封堵治疗室间隔缺损的并发症及其处理[J]. 中国循环杂志, 2005, 20(3): 212-214.
- [14] Singh HR, Turner DR, Forbes TJ. Nickel allergy and the amplatzer septal occluder[J]. J Invasive Cardiol, 2004, 16(11): 681-682.
- [15] Cangul H, Broday L, Salnikow K, et al. Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis[J]. Toxicol Lett, 2002, 127(1-3): 69-75.
- [16] Marks JG Jr, Belsito DV, DeLeo VA, et al. North American contact dermatitis group patch-test results, 1998 to 2000[J]. Am J Contact Dermat, 2003, 14(2): 59-62.
- [17] Fukahara K, Minami K, Reiss N, et al. Systemic allergic reaction to the percutaneous patent foramen ovale occluder[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 125(1): 213-214.
- [18] Dasika UK, Kanter KR, Vincent R. Nickel allergy to the percutaneous patent foramen ovale occluder and subsequent systemic nickel allergy[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 126(6): 2112.
- [19] Belohlavek J, Belohlavkova S, Hlubocky J, et al. Severe allergic dermatitis after closure of foramen ovale with Amplatzer occluder[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 96(3): e57-e59.
- [20] Rabkin DG, Whitehead KJ, Michaels AD, et al. Unusual presentation of nickel allergy requiring explantation of an Amplatzer atrial septal occluder device[J]. Clin Cardiol, 2009, 32(8): E55-E57.
- [21] Lai DW, Saver JL, Araujo JA, et al. Pericarditis associated with nickel hypersensitivity to the Amplatzer occluder device: a case report [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2005, 66(3): 424-426.
- [22] Jain M, Singh S, Cadeiras M. A case of nitinol allergy causing pericardial tamponade[J]. J Invasive Cardiol, 2013, 25(9): e180-e182.
- [23] Rigatelli G, Cardaioli P, Giordan M, et al. Nickel allergy in intra-atrial shunt device-based closure patients[J]. Congenit Heart Dis, 2007, 2(6): 416-420.
- [24] Li P, Chen F, Zhao X, et al. Occurrence and clinical significance of in-hospital acquired thrombocytopenia in patients undergoing transcatheter device closure for congenital heart defect[J]. Thromb Res, 2012, 130(6): 882-888.
- [25] Zhou D, Zhang X, Pan W, et al. Decline in platelet count after percutaneous transcatheter closure of congenital heart disease[J]. Acta Cardiol, 2013, 68(4): 373-379.
- [26] Wang L, Cao S, Li J, et al. Transcatheter closure of congenital perimembranous ventricular septal defect in children using symmetric occluders: an 8-year multiinstitutional experience[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 94(2): 592-598.
- [27] Yang J, Yang L, Wan Y, et al. Transcatheter device closure of perimembranous ventricular septal defects: mid-term outcomes[J]. Eur Heart J, 2010, 31(18): 2238-2245.
- [28] Parra-Bravo JR, Cruz-Ramírez A, Toxqui-Terán A, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus using the Amplatzer duct occluder in children: initial and one-year results[J]. Arch Cardiol Mex, 2009, 79(2): 114-120.
- [29] Ries MW, Kampmann C, Rupprecht HJ, et al. Nickel release after implantation of the Amplatzer occluder[J]. Am Heart J, 2003, 145(4): 737-741.

(责任编辑: 关蕴良)