

离心式磁悬浮连续流式心脏泵的研究进展

郭晨¹ 李敏¹ 吕永会¹ 张明卜¹ 王志禄¹

[提要] 连续流式左心室辅助装置可改善终末期心力衰竭患者的存活、功能状态和生活质量,但也伴随着出血、感染、神经系统并发症和主要由泵血栓所致泵故障风险的增加,极大限制了设备的适用性和持久性。第3代左心室辅助装置的新成员——离心式磁悬浮连续流式心脏泵的开发和使用,不仅可进一步提高心力衰竭患者的存活率和生活质量,还可明显避免泵血栓及其他血液相容性不良事件。本文旨在对新型离心式磁悬浮心脏泵的临床进展及面临的挑战予以综述。

[关键词] 磁悬浮;左心室辅助装置;人工心脏泵;终末期心力衰竭

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.04.002

[中图分类号] 541.6 [文献标志码] A

Advance in magnetically levitated centrifugal continuous-flow cardiac pump

GUO Chen LI Min LV Yonghui ZHANG Mingbo WANG Zhilu

(Department of Cardiology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Corresponding author: WANG Zhilu, E-mail: wangzhl@lzu.edu.cn

Summary Continuous-flow left ventricular assist devices were capable of providing meaningful increases in survival, functional capacity, and quality of life in patients with advanced heart failure, which associated with increased risk of hemorrhage, infection, neurological complication and pump malfunction mainly caused by pump thrombosis, seriously limited the applicability and durability of the devices. The new member of the third generation left ventricular assist devices—magnetically levitated centrifugal continuous-flow cardiac pump, which engineering and application not only further improved survival and quality of life in heart failure patients, but also obviously avoided pump thrombosis and other hemocompatibility-related clinical adverse events. This article focus on the latest advances of the new magnetically levitated centrifugal continuous-flow cardiac pump and the challenges that remain.

Key words magnetic levitation; left ventricular assist device; artificial cardiac pump; advanced heart failure

终末期心力衰竭是当今世界面临的共同难题,尽管心脏移植为一种有效治疗手段,但每年仅约4500例可进行心脏移植,只占15~20万例终末期心力衰竭患者的一小部分,而没有机会进行心脏移植的患者即使使用优化的心力衰竭治疗药物^[1-2],仍需忍受乏力、呼吸困难等痛苦^[3]。连续流式左心室辅助装置作为心脏移植的桥梁或终身替代治疗^[4],可改善终末期心力衰竭患者的存活、功能状态和生活质量,但也会增加出血、感染、神经系统并发症和主要由泵血栓所致泵故障的风险,其中泵血栓相关的设备持久性问题一直备受关注^[5],其导致的卒中仍是左心室辅助装置的主要并发症^[6]。从而一种旨在防止泵血栓形成的离心式磁悬浮连续流式心脏泵——HeartMate 3(Abbott,美国)应运而生。2014年6月25日, Schmitto教授及其团队于德国Hannover医学院实施首例HeartMate 3植入术^[7],随后该装置分别于2015年10月8日和2017

年8月28日获得欧盟CE(European Conformity)和美国FDA(Food and Drug Administration)认证^[8-9]。至今已有超过1000例HeartMate 3植入者^[10],其可解决机械轴承心脏泵存在的溶血和血栓问题,增加心脏泵的使用寿命和稳定性,逐渐成为大多数国家研究与应用的主流产品。本文将对第3代左心室辅助装置的新成员——HeartMate 3的最新进展及面临的挑战予以综述。

1 HeartMate 3工作原理

HeartMate 3是一种旨在克服泵血栓形成的无机械和流体轴承的小型化连续流离心式泵,主要基于3项设计原理:一是完全磁悬浮式无摩擦转子,可减少机械磨损和泵内热产生;二是宽血流通道(侧边0.5 mm,转子上下均1.0 mm),是其他装置的10~20倍,以减少血细胞破坏;三是固有模拟脉冲,其转子每2秒变速以形成固有脉冲,此脉冲与机体心跳异步,能更彻底清洗泵表面,减少泵静止,防止左室内血液停滞,保证主动脉瓣功能正常,并可能还有其他脉冲相关临床益处。此外,其内表

¹兰州大学第一医院心血管内科(兰州,730000)
通信作者:王志禄, E-mail: wangzhl@lzu.edu.cn

面采用钛微球结构,可使人工材料和血液之间形成生物屏障以减少血栓形成^[7]。以上设计理论上会限制导致出血、血栓和感染并发症的主要因素^[8]。

HeartMate 3 包括植入式血液泵、模块化驱动线、外部电源及控制组件,除控制组件外,其他外部组件与轴流式心脏泵 HeartMate II (Abbott,美国)相同^[11]。植入方式包括正中胸骨切开术和左外侧小胸廓切开术与上方半侧胸骨切开术联合的微创术,两种方式均在心肺旁路下完成^[12]。血液泵安置在心包腔,无需腹部泵囊袋,可减少外科创伤和相关出血,缩短康复时间,并减少因输血和长期重症监护所致的感染并发症^[7]。植入部件具体包括流入套管、泵壳、马达、控制电路、流出套管、弯曲减压装置及经皮导线,流入套管直径为 20 mm,一端固定于泵盖,另一端通过 cuff 缝合于近左室心尖部的心外膜上,在该 cuff 中心用一把取心刀切除心肌,流入套管通过此空心孔引入,泵被固定在 cuff 的钛环上,流出套管为直径 14 mm 密封的聚酯纤维移植植物,其远端被切至所需长度,并缝合于升主动脉,左心室的血液经流入套管被抽出并绕泵流动一圈,随后直接流向流出套管以达期望的压力和流量(最大流量可达 10 L/min)。流出套管周围的强化管是一种弯曲减压装置,可防止扭结和磨损,在植入或更换泵时,可将弯曲减压装置连接或拆卸后重连。转子的驱动和悬浮是用一个由铁杆件、护铁、铜线圈和位置传感器组成的定子来实现的,由于永磁体被铁杆件所吸引,转子被动地抵抗轴向方向上的偏移,通过测量转子中永磁体的位置及控制驱动和悬浮线圈的电流,使转子的径向位置和转速得以主动控制(转速为 3 000~9 000 r/min)。控制驱动、悬浮的电路和软件集成于泵壳中,并与定子结合,这些部件加上转子组成马达^[13],马达从一对 14 伏锂离子电池或外部交流电源中获得电力^[8]。经皮导线通过密封的通孔固定于泵壳下部,它包含三套导线(电源、地面和通讯),并通过腹壁隧道外化连接至模块化驱动线、外部电源及控制系统,如若损坏,模块化驱动线易于更换、无需手术。控制器为用户界面,主要功能包括显示和调整操作条件或模式、提供传输事件/周期日志及报警信息,并在断电时启动备用电池^[13]。

2 HeartMate 3 性能及安全性

左心室辅助装置常伴随溶血、血小板活化和血管性血友病高分子量多聚体(vWFHMWM, von Willebrand factor high-molecular-weight multimers)的裂解,导致血管性血友病综合征及凝血系统紊乱,表现为出血、血栓和卒中等不良事件,极大地限制左心室辅助装置的普及^[14]。临床前研究通过计算流体动力学模型分析、体外溶血实验、动物试验评估 HeartMate 3 血液相容性,计算流体动力学

模型显示其和 HeartMate II 暴露于 150 帕以上时,泵内剪切力为 3.3 和 11 立方米,泵表面为 134 和 604 平方米;对 6 个 HeartMate 3 装置进行溶血实验,与 HeartMate II 比较血浆游离血红蛋白和改良溶血指数,结果显示血流率 2、5、10 L/min 时,HeartMate 3 装置 6 h 平均血浆游离血红蛋白为 58、74、157 mg/dl,HeartMate II 为 112、123、353 mg/dl,改良溶血指数为 0.29、0.36、0.22;植入牛体内的 8 个 HeartMate 3 装置 60 d 测试显示其平均血流率为 5.6~6.4 L/min,无溶血、血栓形成及设备故障,表明 HeartMate 3 低水平的溶血率,并促进血液相容性^[13]。Netuka I 等^[12]在 15 个 HeartMate 3 和 11 个 HeartMate II 设备植入前和植入后第 2、7、30、45 天对患者进行血标本 vWFHMWM 的测定,结果显示 HeartMate 3 组未裂解 vWFHMWM 显著高(71.94% vs. 31.16%, $P = 0.001$),证明 HeartMate 3 与血液相容性增强有关,其可减少血浆中血液成分的破坏。

Schmitto 等^[7]2015 年报道了首个 HeartMate 3 植入案例,患者为 55 岁男性,诊断为扩张型心肌病和终末期心力衰竭,术后 6 个月结果显示出功能状态改善良好。随后多项试验证明,离心式磁悬浮心脏泵较轴流式心脏泵明显改善终末期心力衰竭患者的预后^[8,10,15-19]。

CE Mark 试验是 HeartMate 3 的首例临床试验,为前瞻性、多中心、非随机研究,用以评估其性能和安全性,共纳入 50 例患者(均植入 HeartMate 3),研究终点为 6 个月、1 年及 2 年。结果显示 6 个月时有 46 例(92%)存活,其中 44 例(88%)继续使用 HeartMate 3 支持治疗,2 例(4%)接受心脏移植,主要不良事件包括因出血再手术(14%)、驱动线感染(10%)、胃肠道出血(8%)和致残性卒中(校正的 Rankin 得分 >3)(8%),无溶血、泵血栓、泵故障和泵替换发生,纽约心功能分级、6 min 步行试验和生活质量分数持续改善^[8]。1 年结果显示 41 例(81%)存活,其中 37 例(74%)继续支持治疗,3 例(6%)进行心脏移植,1 例(2%)移除该设备,胃肠道出血率为 12%,驱动线感染率为 16%,流出套管血栓率为 2%,卒中率为 18%,无溶血、泵血栓或泵故障,6 min 步行试验从平均 273 m 增至 371 m($P < 0.0001$),生活质量分数从平均 52.7 增至 70.8($P = 0.0006$)^[15]。2 年结果显示预期和可接受的生存及不良事件发生率,无溶血、泵血栓或泵故障发生,患者的生活质量显著改善,并随时间推移而持续^[16]。

MOMENTUM 3 试验为前瞻性、多中心、随机对照试验,通过在难治性终末期左心衰竭患者中与 HeartMate II 比较非劣性、优越性来评估 HeartMate 3 的安全性、有效性。复合主要终点事件为无

致残性卒中(校正的 Rankin 评分 >3)或无需再手术来替换/移除故障设备的存活率,包括 3 阶段的结果分析:①纳入 294 例患者,评估 6 个月主要终点,证明其非劣性;②纳入 366 例患者,评估 2 年主要终点,证明其非劣性;③纳入 1 028 例患者,评估 2 年次级终点结局(预计在 2019 年发表),证明其优越性。6 个月结果显示 HeartMate 3 复合主要终点事件与 HeartMate II 相比具有明显的非劣性、优越性(86.2% : 76.8%;非劣性: $P<0.001$;优越性: $P=0.04$),在死亡和致残性卒中方面无统计学差异,但 HeartMate 3 因泵故障再手术率明显降低(0.7% : 7.7%; $P=0.002$),这也是主要终点差异的来源,HeartMate 3 无可疑/确定的泵血栓,而 HeartMate II 有 14 例(10.1%)共发生 18 例泵血栓($P<0.001$),乳酸脱氢酶在 HeartMate 3 植入后 1 个月降至基线水平,但 HeartMate II 组在 6 个月所有时间点均保持较高的水平($P<0.001$),证明了 HeartMate 3 在主要终点方面的优越性,且主要是泵血栓所致泵故障再手术率下降所致^[10]。来自该试验的探索性短期研究显示 HeartMate 3 的血液相容性不良事件率低于 HeartMate II^[17-18]。2 年结局也显示 HeartMate 3 主要终点事件方面的非劣性、优越性(79.5% : 60.2%;非劣性: $P<0.001$;优越性 $P<0.001$),差异主要源于 HeartMate 3 因设备故障再手术率低(1.6% : 7.0%, $P<0.001$),两组死亡和致残性卒中相同,但 HeartMate 3 总卒中率更低(10.1% : 19.2%; $P=0.02$),证明 HeartMate 3 在无致残性卒中和无需再手术的存活率方面明显优于 HeartMate II,此结果有益于患者支撑到心脏移植或不适合心脏移植的患者终身替代治疗^[19]。

3 HeartMate 3 面临的挑战

HeartMate 3 虽理论上可避免泵血栓形成,但在 MOMENTUM 3 试验 2 年的结果分析中,仍发现 2 例可疑泵血栓,另外 Abbott 公司 2018 年声明 HeartMate 3 流出套管扭结率为 0.72%,其作为 HeartMate 3 的并发症,在 MOMENTUM 3 试验 2 年的结果中也有报道^[19]。抗血小板聚集+抗凝治疗(INR 2.0~3.0)是左心室辅助装置植入后减少血栓形成的标准方案,尽管 HeartMate 3 是为避免泵血栓而设计,但出血风险仍存在,恰当的抗凝方案至关重要,MAGENTUM 1 试验评估了 HeartMate 3 低强度抗凝方案的安全性,共纳入 15 例,在植入后给予标准华法林(INR 2.0~3.0)+阿司匹林(100~200 mg/d)治疗,6 周后转为低强度华法林达标标准(INR 1.5~1.9)+阿司匹林(100~200 mg/d),主要终点事件为植入后至少 6 个月的无泵血栓、无致残性卒中(校正的 Rankin 评分 >3)及无大出血的存活率,6 个月主要终点为 14 例,1

例复发胃肠道出血,无血栓事件发生,证明 HeartMate 3 植入 6 个月短期低强度抗凝方案安全可行^[20],现需更大样本进一步验证。另外,MOMENTUM 3 试验的医疗资源使用和花费显示 HeartMate 3 再住院次数、时间明显少于 HeartMate II,出院后花费也少 51%,差异主要源于设备相关不良事件^[21]。尽管如此,高昂的费用仍是面临的严峻挑战,且在美国之外其他地区的经济-效益有待进一步探索。

4 结语

离心式磁悬浮心脏泵——HeartMate 3 不仅可进一步改善终末期心力衰竭患者的存活和生活质量,还可明显减少泵血栓及其他血液相容性不良事件。其将成为终末期心力衰竭患者的重要治疗手段,但仍需克服多方面挑战,如长期存活、继续消除其他并发症、更恰当的抗凝方案及更好的经济-效益比。

参考文献

- [1] 贾晨平. 心力衰竭药物治疗新进展[J]. 临床心血管病杂志,2017,33(6):601-604.
- [2] 卢永昕. 如何应用循证医学为基础的新指南优化心力衰竭的治疗?[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(2):105-107.
- [3] Miller LW, Guglin M. Patient selection for ventricular assist devices: a moving target[J]. J Am Coll Cardiol, 2013,61(12):1209-1221.
- [4] 刘英明,杨晔. 慢性心力衰竭器械治疗进展[J]. 临床心血管病杂志,2017,33(10):1018-1022.
- [5] Pinney SP, Anyanwu AC, Lala A, et al. Left ventricular assist devices for lifelong support[J]. J Am Coll Cardiol, 2017,69(23):2845-2861.
- [6] Roever L, Resende ES, Mehra MR. Vulnerable brain and ventricular assist devices[J]. Stroke, 2016, 47(11):2677-2678.
- [7] 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.
- [8] Netuka I, Sood P, Pya Y, et al. Fully magnetically levitated left ventricular assist system for treating advanced HF: a multicenter study[J]. J Am Coll Cardiol, 2015,66(23):2579-2589.
- [9] Kassi M, Hannawi B, Trachtenberg B. Recent advances in heart failure[J]. Curr Opin Cardiol, 2018,33(2):249-256.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Netuka I, Kvasnička T, Kvasnička J, et al. Evaluation

• 心脏瓣膜疾病专栏 •

人工瓣膜置换术后感染的危险因素分析及预防策略*

董柱^{1,2} 曹一秋³ 张本¹ 林钊明¹ 刘莹¹ 杨博¹ 马涛¹ 张卫达¹ 王晓武¹

[摘要] 目的:回顾性总结 444 例瓣膜置换围术期治疗效果,分析术后感染发病率、种类及相关影响因素,探究心脏瓣膜置换术后感染的主要危险因素及预防策略。方法:回顾性分析本中心 2013-07-2018-07 行心脏瓣膜置换术的患者 444 例,其中男 209 例,女 235 例,年龄(49.62±12.92)岁;根据围术期感染标准将术后患者分为感染组(71 例),非感染组(373 例),总结围手术期的各项数据及资料,采用单因素分析得出危险因素并纳入多因素 Logistic 回归以明确独立危险因素。结果:围术期死亡 7 例(1.6%),其中感染组死亡 5 例(7.0%),非感染组死亡 2 例(0.5%),两组病死率差异有统计学意义($P<0.001$)。死亡原因包括低心排综合征 5 例,多器官功能衰竭 2 例。围术期感染 71 例,感染率 15.9%,包括肺部感染 61 例(85.9%),肠道感染 3 例(4.2%),泌尿系感染 2 例(2.8%),心内膜感染 5 例(7.1%);感染组与非感染组单因素分析提示老年、男性、肥胖、糖尿病、吸烟、血脂异常、术前感染病史、术前肝肾功能异常、术前心功能、病程时限、手术时间、体外循环时间、升主动脉阻断时间、术中出血量、气管插管时间与瓣膜置换术后感染有关,而经 Logistic 回归分析进一步明确肥胖($OR:5.777;P<0.05$)、糖尿病($OR:7.071;P<0.05$)、术前感染病史($OR:29.953;P<0.01$)、术前肝肾功能异常($OR:20.546;P<0.01$)、病程 >10 年($OR:5.091;P<0.01$)、手术时间($OR:1.969;P<0.01$)、升主动脉阻断时间($OR:1.070;P<0.05$)、气管插管时间($OR:3.989;P<0.01$)为瓣膜置换术后感染的独立危险因素。ROC 曲线分析得出,气管插管时间预测瓣膜置换术后感染的效能最高。结论:明确肥胖、糖尿病、术前感染病史、术前肝肾功能异常、病程 >10 年、手术时间、升主动脉阻断时间、气管插管时间是术后感染危险因素;围手术期对患者实施综合评估和干预措施,可降低瓣膜置换术后感染风险、提高早期生存率。

[关键词] 瓣膜置换术;感染;危险因素

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.04.003

[中图分类号] R541.6 [文献标志码] A

* 基金项目:国家自然科学基金项目(No:81671885);广州市科技计划项目(No:201707010066);广州市珠江科技新星专项(No:201610010094)

¹ 中国人民解放军南部战区总医院心脏外科中心(广州,510010)

² 南方医科大学

³ 海南省人民医院心外科

通信作者:王晓武, E-mail: xzwwk_wxw@hotmail.com

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.

[13] Bourque K, Cotter C, Dague C, et al. Design rationale and pre-clinical evaluation of the HeartMate 3 left ventricular assist system for hemocompatibility [J]. ASAIO J, 2016, 62(4): 375-383.

[14] Pagani FD. Adverse event burden and mechanical circulatory support: looking toward the future [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 151(1): 10-12.

[15] Krabatsch T, Netuka I, Schmitto JD, et al. Heartmate 3 fully magnetically levitated left ventricular assist device for the treatment of advanced heart failure-1 year results from the Ce mark trial [J]. J Cardiothorac Surg, 2017, 12(1): 23-23.

[16] 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, 2018, doi:10.1002/ejhf.1284.

[17] Mehra MR. The burden of haemocompatibility with left ventricular assist systems: a complex weave [J].

Eur Heart J, 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx036.

[18] Uriel N, Colombo PC, Cleveland JC, et al. Hemocompatibility-related outcomes in the MOMENTUM 3 trial at 6 months: a randomized controlled study of a fully magnetically levitated pump in advanced heart failure [J]. Circulation, 2017, 135(21): 2003-2012.

[19] 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.

[20] Netuka I, Ivák P, Tužanová Z, et al. Evaluation of low-intensity anti-coagulation with a fully magnetically levitated centrifugal-flow circulatory pump-the MAGENTUM 1 study [J]. J Heart Lung Transplant, 2018, 37(5): 579-586.

[21] Mehra MR, Salerno C, Cleveland JC, et al. Health care resource use and cost implications in the MOMENTUM 3 Long-Term Outcome Study: A Randomized Controlled Trial of a magnetically levitated cardiac pump in advanced heart failure [J]. Circulation, 2018. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035722.

(收稿日期: 2018-08-23)