

封堵器对先天性心脏病封堵患者血小板功能的影响

陈林, 严华, 陈丽媛, 陆永光, 符春晖, 郑战传(钦州市第二人民医院心内科, 广西壮族自治区钦州市 535099)

文章亮点:

试验的创新在于回顾性分析房间隔缺损、室间隔缺损及动脉导管未闭患者心脏封堵器置入前后的血小板表面活化蛋白标志物变化, 发现封堵器置入后, 先天性房间隔缺损与室间隔缺损患者血小板功能活化明显, 尤以房间隔缺损更甚, 持续时间更长。

关键词:

生物材料; 材料相容性; 封堵器; 先天性心脏病; 房间隔缺损; 室间隔缺损; 动脉导管未闭; 血小板活化; 凝血敏感蛋白

主题词:

间质封堵器; 心脏病; 血小板活化; 凝血敏感蛋白类

摘要

背景: 封堵器植入先天性心脏病患者体内后会增加血小板的黏附聚集, 造成封堵器表面血栓形成。

目的: 探讨先天性心脏病封堵术后封堵器对患者血小板功能的影响。

方法: 回顾性分析 124 例先天性心脏病封堵患者的临床资料, 其中房间隔缺损组 46 例、动脉导管未闭组 43 例及室间隔缺损组 35 例, 均采用封堵器封堵。封堵前、封堵后 6 h、封堵后 24 h、封堵后 12 个月对比 3 组外周血中 CD_{62p}、CD₆₃ 和凝血酶敏感蛋白的阳性表达率。

结果与结论: 封堵前 3 组外周血中 CD_{62p}、CD₆₃ 和凝血酶敏感蛋白阳性表达率差异无显著性意义。3 组外周血中 CD_{62p}、CD₆₃ 和凝血酶敏感蛋白水平均于封堵后 6 h 达到最高值, 尤以房间隔缺损组及室间隔缺损组升高显著, 之后逐渐下降; 至 12 个月时, 动脉导管未闭组、室间隔缺损组 CD_{62p}、CD₆₃ 水平恢复至封堵前水平, 而房间隔缺损组 CD_{62p}、CD₆₃ 水平仍保持在较高水平, 并且明显高于动脉导管未闭组、室间隔缺损组 ($P < 0.05$); 3 组间不同时间点凝血酶敏感蛋白水平比较差异无显著性意义。表明封堵器植入后, 先天性房间隔缺损与室间隔缺损患者血小板功能活化明显, 尤以房间隔缺损更甚, 持续时间更长。

陈林, 严华, 陈丽媛, 陆永光, 符春晖, 郑战传. 封堵器对先天性心脏病封堵患者血小板功能的影响[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(16):2512-2518.

Occluder effects on platelet function of patients with congenital heart disease undergoing transcatheter closure

Chen Lin, Yan Hua, Chen Li-yuan, Lu Yong-guang, Fu Chun-hui, Zheng Zhan-chuan (Department of Cardiology, Second People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou 535099, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China)

Abstract

BACKGROUND: Occluder implantation in patients with congenital heart disease can increase *in vivo* platelet adhesion and aggregation, resulting in thrombosis on the occluder surface.

OBJECTIVE: To investigate the effect of the occluder on platelet function in patients with congenital heart disease undergoing transcatheter closure.

METHODS: Clinical data from 124 patients with congenital heart disease undergoing transcatheter closure were retrospectively analyzed. These patients were divided into groups of atrial septal defect in 46 cases, patent ductus arteriosus in 43 cases and ventricular septal defect in 35 cases according to the types of congenital heart disease. The positive rates for peripheral blood CD_{62p}, CD₆₃ and thrombin sensitive protein were compared before and 6 hours, 24 hours, 12 months after occluder implantation.

RESULTS AND CONCLUSION: There was no difference in the positive rates of peripheral blood CD_{62p}, CD₆₃ and thrombin sensitive protein among three groups prior to occluder implantation. Up to 6 hours after occluder implantation, the expression levels of peripheral blood CD_{62p}, CD₆₃ and thrombin sensitive protein reached peak in the three groups, especially in the patients with atrial septal defect and ventricular septal defect, then gradually decreased. After 12 months, the expression levels of CD_{62p} and CD₆₃ recovered in the patients with patent ductus arteriosus and ventricular septal defect, but still maintained a higher level in those with atrial septal defect ($P < 0.05$). The expression of thrombin sensitive protein showed no difference among the three groups at different time. These findings indicate that after occluder implantation, the platelet activation is more remarkable and lasts longer in the patients with atrial septal defect and ventricular septal defect, especially in those with ventricular septal defect.

陈林, 男, 1978 年生, 广西壮族自治区钦州市人, 2003 年广西医科大学毕业, 主治医师, 主要从事先天性心脏病、冠心病的诊治研究。

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.16.009
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2014)16-02512-07

稿件接受: 2014-02-03

Chen Lin, Attending physician, Department of Cardiology, Second People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou 535099, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Accepted: 2014-02-03

Subject headings: septal occluder device; heart diseases; platelet activation; thrombospondins

Chen L, Yan H, Chen LY, Lu YG, Fu CH, Zheng ZC. Occluder effects on platelet function of patients with congenital heart disease undergoing transcatheter closure. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(16):2512-2518.

0 引言 Introduction

房间隔缺损、动脉导管未闭及室间隔缺损是先天性心脏病患者最为常见的疾病,传统治疗方法多采用体外循环直视手术,但该手术创伤大、术后恢复慢,且手术过程中可能对患者的肺、脑部神经造成损伤。自1996年Rashkind^[1]首次对先天性心脏病进行介入手术治疗以来,在临床上获得了广泛应用,加之医疗技术水平的不断进步、手术器械的不断更新,术中Amplatzer型封堵器联合X射线检查及超声心动图技术,在先天性心脏病治疗上具有手术效果好、术后创伤小、恢复快及并发症少等特点,但临床上应当注意对封堵器移位、封堵器脱落、心率失常、心脏穿孔、心脏破裂、心脏受损、感染性内膜炎、迷走神经反射、机械性溶血及封堵器血栓形成等并发症的预防^[2-4],因而对手术器械及手术医师操作的要求较高。近几年来,随着先天性心脏病介入材料的发展,临床介入治疗范围也在进一步扩大,一些先天性心脏病的外科手术治疗慢慢被导管介入封堵治疗所取代^[5-8]。介入治疗具有患者住院时间短、创伤小、术后恢复快、疗效明显等优点,受到广大患者及其家属的认可,但是因器材本身质量问题或操作人员技术不熟悉可能会引起封堵器脱落、心律失常、瓣膜关闭不全等相关并发症^[9]。

当前,国际上普遍使用经皮置入普通镍钛合金封堵器治疗动脉导管未闭、室间隔缺损及房间隔缺损等。中国产普通镍钛合金封堵器HeartRTM的治疗效果要远远优于Amplatzer封堵器,其价格和进口封堵器相比也较低,故在国内各个医院应用较广泛。普通镍钛合金的含镍量很高,达55%左右,而过量镍则会促使人体出现过敏、中毒等不良症状,长此以往则有诱发癌症的危险^[10-13]。普通镍钛合金封堵器的表面钝化膜可以被破坏,在复杂机体内环境条件下其内部释放的镍离子促使血镍升高,进而致封堵器的组织相容性恶化^[14]。鉴于此,目前医学界的相关人员正在探索使用陶瓷材料来取代镍金属以进一步降低镍离子释放,并且生物陶瓷膜封堵技术于2006年在国外已经开始进入临床试验。这项技术是在原有镍钛合金封堵器设计的基础上,保持原来室间隔封堵器、动脉导管未闭封堵器设计外形,同时结合等离子技术,在镍钛合金表面均匀细致地包裹了一层陶瓷薄膜,使金属钛镀层和C、N、O等元素化合进一步转化形成生物涂层。所以说生物陶瓷膜封堵器CeraTM可以减少镍离子释放,降低血栓源性,进而提升耐腐蚀性,显著降低血镍的浓度,组织相容性非常好^[15-19]。文章通过应用流式细胞术检测先天性心脏病封堵器置入前后和随访12个月后血小板膜糖蛋白的变化,探讨短、中期内置入封堵器后对血小板活化影响的差异。

1 对象和方法 Subjects and methods

设计: 回顾性病例分析。

时间及地点: 选择2010年1月至2013年6月在钦州市第二人民医院心血管内科病房行先天性心脏病封堵的124例患者作为研究对象。

对象: 124例中房间隔缺损患者46例(37.1%),动脉导管未闭患者43例(34.7%),室间隔缺损患者35例(28.2%)。房间隔缺损组中男28例,女18例;年龄3-65岁,平均(15.5±9.8)岁。动脉导管未闭组中男17例,女26例;年龄3-16岁,平均(5.8±2.4)岁。室间隔缺损组中男19例,女16例;年龄3-25岁,平均(10.6±6.2)岁。3组病例在性别比例、年龄、治疗后用药剂量、手术方法、封堵器直径等各个方面无明显差异,具有可比性($P > 0.05$)。

入选标准: ①年龄在3-80岁者。②经由多普勒彩色心动图检查确诊为先天性心脏病:动脉导管未闭,在超声检查时发现动脉导管未闭却没有连续性杂音及相关临床症状,无心脏超负荷表现出的所谓“沉默型”动脉导管未闭,其中包括动脉导管未闭结扎以后残余分流。房间隔缺损,伴有右心容量负荷增加,直径为3-36 mm的继发孔型左向右分流房间隔缺损,缺损边缘到冠状静脉窦、上、下腔静脉及肺静脉的距离超过5 mm,到房室瓣的距离超过7 mm,但不合并必须外科手术治疗的其他心脏畸形、梗阻性肺动脉高压房缺。室间隔缺损,室间隔缺损上缘距主动脉右冠瓣超出2 mm,没有主动脉右冠瓣脱入室间隔缺损与主动脉瓣返流情形,并且非心脏超声处于大血管短轴五腔心切面9-12点的部位。③符合房间隔缺损、动脉导管未闭及室间隔缺损介入封堵治疗的相关适应证。

排除标准: 将不符合上述入选标准及血常规检查异常、凝血功能异常患者排除在外。

材料:

封堵器: 为由深圳先健科技公司、上海市形状记忆合金材料有限公司、北京市华医圣杰科技有限公司生产的普通镍钛合金封堵器HeartRTM,其主要由双层盘价、网状柱体、接头与阻流体等各个部分组成,伞盘金属材料主要用的是镍钛记忆合金,具有一定的自中心性,主要由45%的钛与55%的镍组成,而内部阻流材料主要用的是聚四氟乙烯,能够有效阻断血流通过。当前这种封堵器已经在临床推广使用,经过测试,其细胞毒性小,具有很好的血液与组织相容性,一旦置入人体后封堵器表面内皮化不需要再次取出。本次试验所有患者均使用相同规格与品牌的封堵器。

主要仪器和试剂: 美国Becton-Dickinson公司生产的Vantage型流式细胞仪;单克隆抗体(McAb):抗 α -颗粒膜蛋白140(CD_{62p}-FITC)McAb、抗溶酶体膜蛋白GP₅₃

(CD₆₃-PE)McAb 和抗人血小板凝血酶敏感蛋白(thrombin-sensitive protein-PE, TSP-PE)McAb 均由法国 Immunotech 公司生产。

方法:

封堵器置入方法: 术前均向患者履行告知义务, 经患者及家属充分知情同意后进行手术。①房间隔缺损封堵: 患者在局麻或者全麻下进行右侧股静脉穿刺, 经由右心导管将导引钢丝送至左上肺静脉, 后沿着导丝送入测量球囊至房间隔, 测量患者房间隔缺损直径, 依据所测得的球囊数值, 结合经胸超声心动图测得的房间隔缺损数值选择适合的封堵器, 经由X射线及经胸超声心动图引导下将封堵器释放, 后采用经胸超声心动图从多切面有效观察封堵器的形态、位置及缺损是否覆盖, 缺损周围组织是否夹于左右盘片间, 良好观察患者的心瓣膜活动是否异常, 是否出现残余分流及血液流动力学情况, 效果确切后可完全释放封堵器。②室间隔缺损封堵: 患者于全麻或者局部麻醉下进行右侧静脉、股动脉, 进行左心室造影, 确定好室间隔缺损大小、形态, 建立好良好的股动脉-左心室室间隔缺损右心室股静脉导丝通道, 后经由X射线及经胸超声心动图引导下经由股静脉途径送入封堵器, 由经胸超声心动图及左心室造影确定好封堵器大小、位置理想后, 释放封堵器。③动脉导管未闭封堵: 患者于全麻或局麻下进行右侧静脉、股动脉穿刺, 进行主动脉造影, 确定动脉导管未闭形态及大小, 经由股静脉将端侧孔导管及交换导丝送至肺动脉, 经由动脉导管未闭至降主动脉, 后在X射线及经胸超声心动图引导下经由股静脉送入封堵器, 后经由胸超声心动图及主动脉造影确定封堵器大小、位置理想后释放封堵器。除动脉导管未闭患者外, 房间隔缺损患者术后24 h内均采用普通肝素进行抗凝处理, 房间隔缺损、室间隔缺损患者术后均口服肠溶阿司匹林(拜尔公司生产)3-5 mg/kg。术后经心脏多普勒超声检查观察封堵器的位置及其周围关闭情况。

血小板悬液的制备和血小板膜受体的标记: 分别采集手术前、术后6 h、术后24 h及术后12个月早晨外周静脉血4 mL, 加入含有1%依地酸二钠(EDTA2Na)的试管中, 800 r/min离心15 min, 再取上层含血小板血浆, 3 500 r/min离心15 min, 弃上清液后加PBS, 3 000 r/min离心10 min, 洗涤2次, 用10 g/L多聚甲醛室温下固定血小板悬液30 min。再将固定后的悬液2 500 r/min离心10 min, 弃上清液, 加入抗血小板膜受体的相应荧光标记抗体, 置室温避光反应20 min, 并于4 °C冰箱内保存至少30 min。再加入PBS, 2 500 r/min离心10 min, 弃上清液, 加入1 mL PBS 将血小板悬浮, 采用流式细胞仪对血小板表面活化标志物蛋白CD_{62p}、CD₆₃和凝血酶敏感蛋白表达进行检测。

主要观察指标: 3组封堵前、封堵后6 h、封堵后24 h、封堵后12个月外周血中CD_{62p}、CD₆₃和凝血酶敏感蛋白的阳性表达率。

统计学分析: 所得数据均采用SPSS 11.0统计软件包处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 方差齐性检验相等情况下, 组内比较采用配对t检验, 组间比较采用单因素方差分析。计数资料用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 按意向性分析处理, 124例患者均进入结果分析。

2.2 基线资料比较 所有病例均完成12个月随访, 房间隔缺损与室间隔缺损按医嘱进行抗血小板治疗。3组患者年龄、性别比、封堵器置入数量等比较差异无显著性意义, 但房间隔缺损组封堵器的直径明显大于动脉导管未闭与室间隔缺损($P < 0.05$), 均无吸烟、高血压、糖尿病、高血脂、肾功能不全等疾病, 见表1。

表1 不同类型先天性心脏病患者基本情况的比较

Table 1 Comparison of general data among different groups

项目	房间隔缺损组 (n=46)	动脉导管未闭组 (n=43)	室间隔缺损组 (n=35)
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	15.5 \pm 9.8	5.8 \pm 2.4	10.6 \pm 6.2
男/女(n)	28/18	17/26	19/16
6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏(n)	0	2	0
封堵器置入数(个)	1	1	1
封堵器直径大小($\bar{x} \pm s$, mm)	26 \pm 11	10 \pm 4	8 \pm 4 ^a

表注: 与其他两组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.3 各组血小板表面活化标志物蛋白表达水平的比较 封堵器置入前3组患者3种血小板表面活化标志物的蛋白表达无明显区别, 封堵后6 h有进一步的升高, 封堵后24 h 3组均有明显回落, 封堵后12个月3组水平均又有明显下降, 动脉导管未闭组、室间隔缺损组回落至封堵前水平, 但房间隔缺损组CD_{62p}、CD₆₃表达水平仍维持相对较高水平, 具体结果见表2。

房间隔缺损组: ①CD₆₃: 封堵后6 h高于封堵前($P < 0.05$), 封堵后24 h与封堵后6 h比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 封堵后12个月低于封堵后24 h($P < 0.05$)。②CD_{62p}: 封堵后6 h高于封堵前($P < 0.05$), 封堵后24 h低于封堵后6 h($P < 0.05$), 封堵后12个月与封堵后24 h比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。③凝血酶敏感蛋白: 封堵后6 h高于封堵前($P < 0.05$), 封堵后24 h低于封堵后6 h($P < 0.05$), 封堵后12个月与封堵后24 h比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。

动脉导管未闭组: ①CD₆₃: 封堵后6 h与封堵前、封堵后24 h与封堵后6 h、封堵后12个月与封堵后24 h比较差异均无显著性意义($P > 0.05$)。②CD_{62p}: 封堵后6 h高于封堵前($P < 0.05$), 封堵后24 h与封堵后6 h、封堵后12个月与封堵后24 h比较差异均无显著性意义($P > 0.05$)。③凝血酶敏感蛋白: 封堵后6 h高于封堵前($P < 0.05$), 封堵后24 h低于封堵后6 h($P < 0.05$), 封堵后12个月低于封堵后24 h($P < 0.05$)。

室间隔缺损组: ①CD₆₃: 封堵后6 h高于封堵前($P < 0.05$), 封堵后24 h与封堵后6 h比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 封堵后12个月低于封堵后24 h($P < 0.05$)。②CD_{62p}: 封堵后6 h高于封堵前($P < 0.05$), 封堵后24 h低于封堵后6 h($P < 0.05$), 封堵后12个月低于封堵后24 h($P < 0.05$)。③凝血酶敏感蛋白: 封堵后6 h高于封堵前($P < 0.05$), 封堵后24 h低于封堵后6 h($P < 0.05$), 封堵后12个月与封堵后24 h比较差异无显著性意义($P < 0.05$)。

组间比较: ①封堵后6 h, 房间隔缺损组与动脉导管未闭组CD_{62p}、CD₆₃、凝血酶敏感蛋白表达组间两两比较差异有显著性意义, 室间隔缺损组与动脉导管未闭组CD_{62p}、CD₆₃、凝血酶敏感蛋白表达组间两两比较差异有显著性意义, 房间隔缺损组与室间隔缺损组CD_{62p}、CD₆₃、凝血酶敏感蛋白表达组间两两比较差异无显著性意义($P < 0.05$)。②封堵后24 h, 房间隔缺损组与动脉导管未闭组CD_{62p}、CD₆₃、凝血酶敏感蛋白表达组间两两比较差异有显著性意义, 室间隔缺损组与动脉导管未闭组CD_{62p}、CD₆₃、凝血酶敏感蛋白表达组间两两比较差异有

显著性意义, 房间隔缺损组与室间隔缺损组CD_{62p}、CD₆₃、凝血酶敏感蛋白表达组间两两比较差异无显著性意义($P < 0.05$)。③封堵后12个月, 房间隔缺损组与动脉导管未闭组CD_{62p}、CD₆₃、凝血酶敏感蛋白表达组间两两比较差异有显著性意义, 房间隔缺损组与室间隔缺损组CD_{62p}、CD₆₃、凝血酶敏感蛋白表达组间两两比较差异有显著性意义, 室间隔缺损组与动脉导管未闭组CD_{62p}、CD₆₃、凝血酶敏感蛋白表达组间两两比较差异无显著性意义($P < 0.05$)。

2.4 术后心脏多普勒超声检查结果及相应的典型病例图由术前心脏多普勒超声检查可知, 各组封堵器的选择具有很好的适应性和相关性, 见图1-3所示。手术成功, 在手术中监测封堵器的位置固定, 且对主动脉瓣、腔静脉、房室瓣以及肺动脉瓣、冠状静脉窦无明显影响, 没有出现残余分流、新增心包积液情况。手术后经过近12个月的随访可知: 患者封堵器稳固, 没有出现移位、脱落等不良现象, 经彩色多普勒血流检查可知没有出现残余分流情况, 疗效显著, 部分患者扩大的心腔明显回缩。

表2 不同类型先天性心脏病患者封堵器置入前后血小板表面活化标志物蛋白表达水平的比较

Table 2 Comparison of protein expression levels of surface activation markers in patients with different types of congenital heart disease before and after occluder implantation (x±s, %)

指标	房间隔缺损组(n=46)				动脉导管未闭组(n=43)				室间隔缺损组(n=35)			
	封堵前	封堵后 6 h	封堵后 24 h	封堵后 12个月	封堵前	封堵后 6 h	封堵后 24 h	封堵后 12个月	封堵前	封堵后 6 h	封堵后 24 h	封堵后 12个月
CD ₆₃	1.42±0.46	5.92±1.81	4.23±1.90	2.19±0.80	1.43±0.45	1.82±0.50	1.53±0.71	1.44±0.43	1.41±0.44	5.98±1.32	4.21±1.91	1.42±0.46
CD _{62p}	7.11±4.31	17.20±9.49	11.18±8.05	10.27±5.49	7.15±4.32	9.28±4.60	8.20±4.35	7.17±4.59	7.14±4.31	15.85±7.27	11.35±8.47	7.02±5.45
凝血酶敏感蛋白	1.31±0.52	7.44±1.92	3.12±1.45	1.15±0.36	1.32±0.53	7.51±1.90	3.14±1.40	1.20±0.56	1.33±0.53	7.33±1.82	3.27±1.65	1.12±0.48

表注: 封堵器置入前3组3种血小板表面活化标志物的蛋白表达无明显区别, 封堵后6 h有进一步的升高, 尤以房间隔缺损组与室间隔缺损组升高显著; 封堵后24 h 3组均有明显回落, 封堵后12个月3组水平又有明显下降, 动脉导管未闭组、室间隔缺损组回落至封堵前水平, 但房间隔缺损组CD_{62p}、CD₆₃表达水平仍维持相对较高水平。

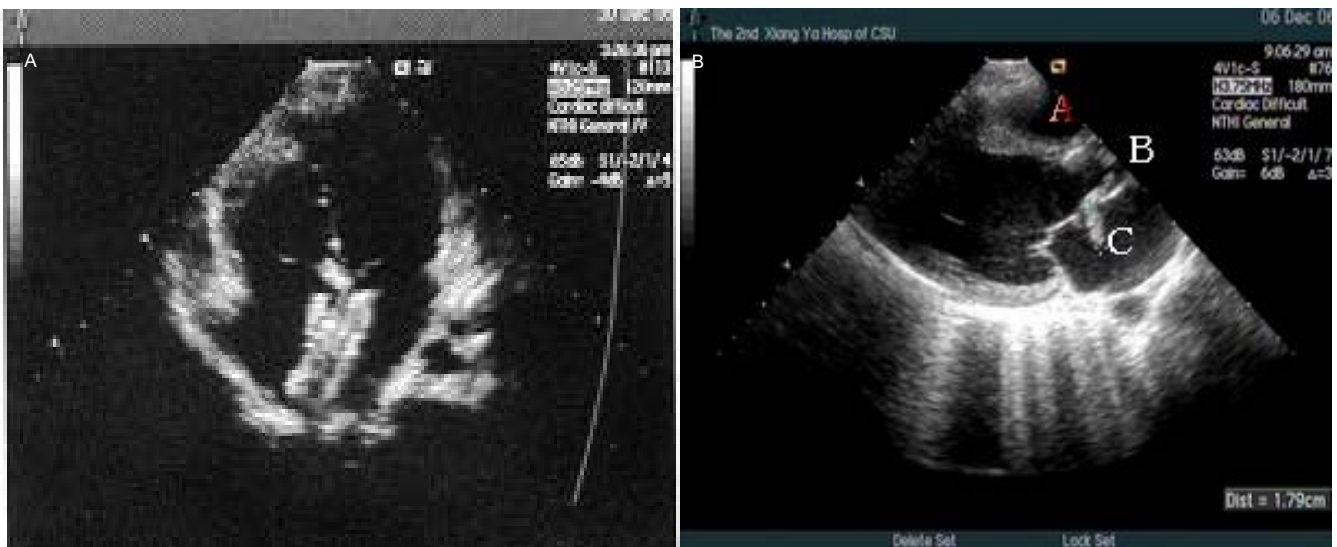


图1 心脏多普勒超声显示房间隔缺损置入封堵器后封堵器与缺损匹配良好

Figure 1 Cardiac Doppler ultrasound showed good match between the occluder and atrial septal defect

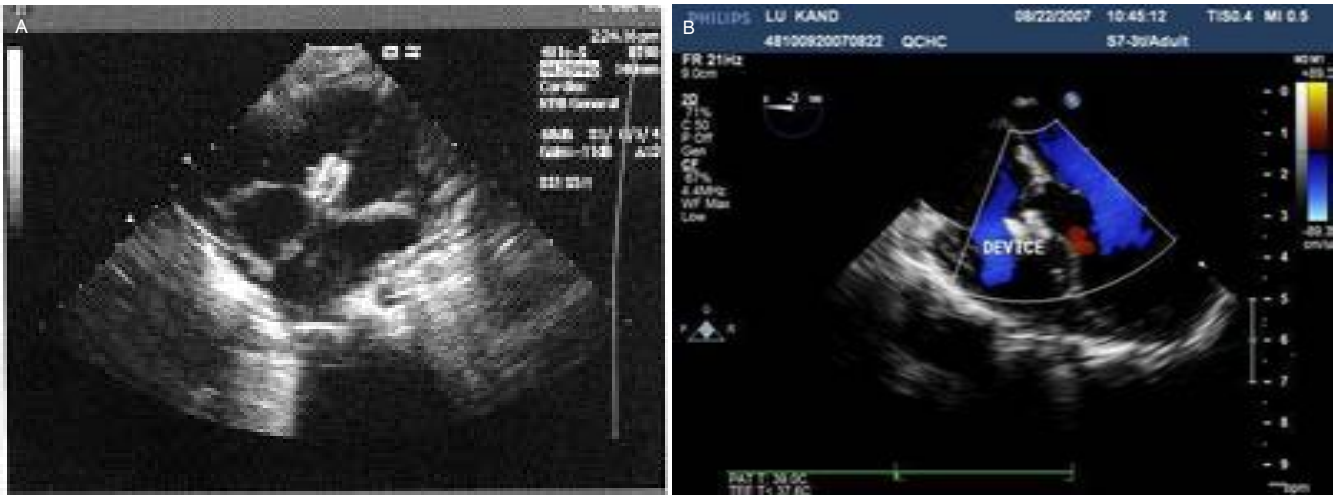


图2 心脏多普勒超声显示室间隔缺损置入封堵器后封堵器与缺损匹配良好

Figure 2 Cardiac Doppler ultrasound showed good match between the occluder and ventricular septal defect

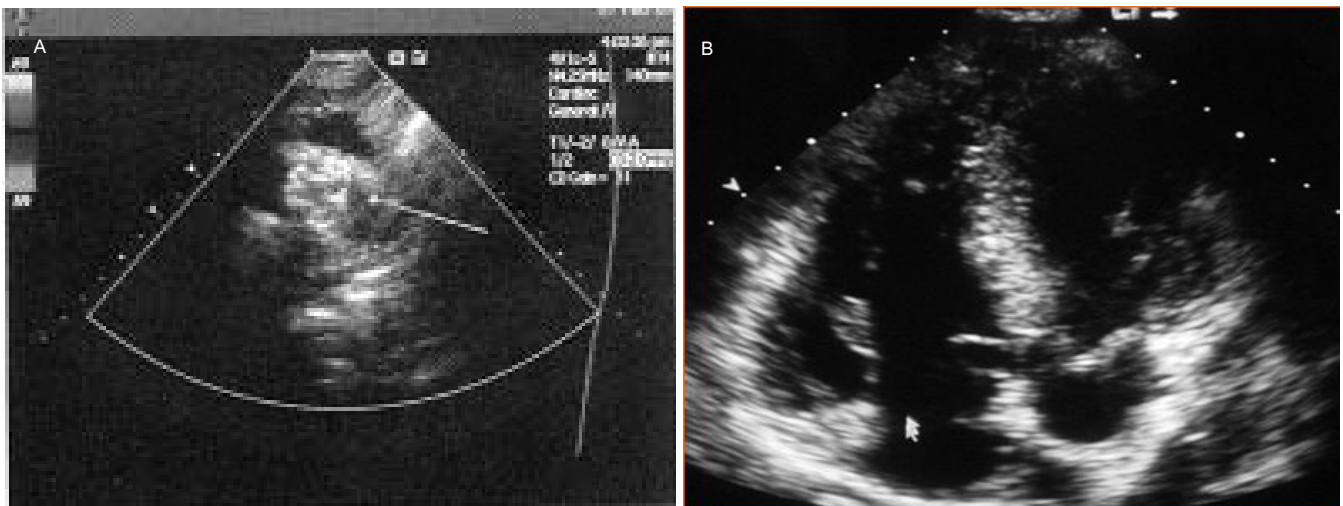


图3 心脏多普勒超声显示动脉导管未闭置入封堵器后封堵器与缺损匹配良好

Figure 3 Cardiac Doppler ultrasound showed good match between the occluder and patent ductus arteriosus

3 讨论 Discussion

血小板活化可导致血小板功能亢进, 过多活化的血小板黏附、聚集, 形成血栓。封堵器是体内的异物, 将会不断的将血小板黏附聚集, 且封堵器刚置入患者体内血小板聚集更加明显, 这也是封堵器表面血栓形成的关键环节, 因此先天性心脏病封堵后抗血小板治疗的重要性受到广泛关注^[20]。由于封堵器表面直接与血小板表面接触, 使流经此处的血小板被激活, 主要表现为存在于静息血小板胞浆内 α -颗粒膜上的糖蛋白 CD_{62p} 和溶酶体膜上的 CD_{63} 随活化血小板脱颗粒与血小板膜融合, 在血小板膜上表达成为活化小板的分子标记物, 凝血酶敏感蛋白在血小板释放 α -颗粒后, 通过 Ca^{2+} 与膜蛋白IV结合成为血小板活化的一个良好指标。利用荧光素标记血小板活化标志的单克隆抗体及流式细胞计数器可直接敏感特异地反映人体内血小板的活化程度和功能状态。也有文献提出包括 CD_{62p} 等血小板聚集试验指标还是监测阿司匹林或氯吡格雷抗血小板治疗剂量实用和有效的方法之一^[21-22]。

试验采用McAb 经流式细胞术检测表达有活化分子标记物的血小板数量, 观察3种指标的变化。结果发现, 3组术前血小板表面活化蛋白标志物无明显区别, 术后监测血小板表面活化蛋白标志物于房间隔缺损组及室间隔缺损组升高显著, 房间隔缺损指标升得最高, 持续时间长, 而动脉导管未闭组变化不明显, 这可能由于动脉导管未闭封堵器表面血流快, 血小板黏附聚集量少, 其表面形成血栓少见, 而房间隔缺损组及室间隔缺损封堵器表面积大及与血小板接触时间长, 易于表面形成血栓^[23]。另外尽管血小板活化后的血小板聚集高峰一般是活化后24 h, 但试验中术后6 h的活化水平高于24 h, 出现这种情况的原因可能为先心患者介入手术后6 h服用阿司匹林, 在24 h内开始发挥药效, 继而血小板的活化开始受到抑制, 所以术后24 h血小板的活化水平下降明显^[24]。

随着医学技术的发展, 临床上很多医生已经习惯采用封堵器治疗先天性心脏病, 且技术也逐渐成熟, 其中彩色多普勒超声心动图在手术前、手术中、手术后发挥

了非常重要的作用, 但需注意掌握介入治疗适应证, 在手术前必须严格选择病例, 因为这是决定封堵是否成功的关键所在^[25]。在房间隔缺损患者中并非所有患者都适合采用封堵治疗, 一般认为缺损直径低于36 mm, 缺损距离上腔静脉、下腔静脉与二尖瓣高于5 mm, 且心房水平左右分流或是主要以从左向右的分流, 这种类型的患者适合封堵。假如缺损直径较长、分流量大且病程长, 在使用封堵器时很容易出现夹闭不牢或夹闭房间隔缺损的不良情形。当患者缺损残缘硬度好, 并且对封堵器有充足的支撑力, 残缘距离各个血管超出5 mm时, 如果具备配合封堵术的经验进行准确测量, 那么心脏多普勒超声检查会对选择封堵器的大小具有相应的指导作用。

在房间隔缺损封堵中采用彩色超声多普勒检查有很多优势, 特别是对于嵴内型房间隔缺损的位置与大小, 缺损与肺动脉瓣、三尖瓣瓣叶和腱索之间关系的判断, 明显好于心血管造影检查。本次试验结果表明在手术中监测封堵器的位置固定, 且对主动脉瓣、腔静脉、房室瓣及肺动脉瓣、冠状静脉窦无明显影响, 没有出现残余分流、新增心包积液情况。术后经过近12个月的随访可知患者封堵器稳固, 没有出现移位、脱落等不良现象, 经彩色多普勒血流检查可知未出现残余分流情况, 疗效显著, 部分患者扩大的心腔明显回缩。在封堵房间隔缺损患者中, 残端和主动脉右冠瓣距离超出2 mm, 距离三尖瓣超出2 mm相对较安全, 但由于房间隔缺损类型很复杂, 当嵴内型和肌部室缺时指征应该更加严格, 这样才能确保手术成功。对于动脉导管未闭封堵的病例选择, 就需要更加看重超声心动图是否可以精确测出动脉导管未闭的大小, 这是实施封堵获得成功的关键。超声心动图对动脉导管未闭的诊断符合率较高, 但一些患者可能因肥胖、肺气肿等身体情况会直接影响到缺损大小的测量, 故需要将心血管造影检查和超声结果结合起来以避免出现漏诊情况^[26]。

选取病例时的一般切面: ①房间隔缺损: 大动脉短轴切面、剑下双房、四腔心切面及上下腔静脉切面等。②室间隔缺损: 进行超声检查时其关键点在于缺损大小、部位和主动脉瓣与三尖瓣的残端长度, 是否合并有其他的心脏畸形等, 同时还需要依据多普勒血流速度的检查数据评估肺动脉压力^[27]。③动脉导管未闭: 需要清楚其病理分型, 一般从大动脉短轴与胸骨上窝切面了解到动脉导管未闭的长度、内径, 肺动脉与主动脉宽度。在选择病例时需要遵照以下几点: ①房间隔缺损, 距离二、三尖瓣上下腔静脉和冠状静脉窦开口超过5 mm, 其缺损直径小于35 mm, 包括软边在内左向右分流。②室间隔缺损, 肌部或膜周围部分室间隔缺损, 直径为3-9 mm, 缺损边缘距离主动脉瓣或者三尖瓣超过2 mm, 从左向右分流, 未合并其他的心脏畸形。③动脉导管未闭, 导管内径低于10 mm, 并且患者的年龄大于6岁, 没有出现右向左分流, 也没有合并其他的心脏畸形情况。在手术中实施超声监测能够实时观察输送鞘

管与封堵器在心腔内的具体部位与状态, 尤其是当遇到X射线判断困难时, 运用多普勒彩色超声能够清晰地显示出鞘管的具体位置。当输送鞘管通过室间隔缺损口或房间隔缺损口时, 能够看到分流量是否减少, 同时在密切观察封堵器送入左心房以后, 需要进一步观察张开的左侧伞片是否紧紧贴于间隔的左侧面。在封堵器释放之前应该多切面观察封堵器是否夹在残端两侧, 其与主动脉瓣、三尖瓣及周围的关系, 并且用彩色多普勒观察是否出现分流, 然后轻轻地推拉封堵器, 如果位置固定没有移动就可以释放封堵器, 当放置结束后再观察心脏变化情况。术后的随访与疗效观察也是至关重要的, 临床经常遇到的术后并发症主要为瓣膜反流、封堵器脱落及封堵部位残余分流等^[28]。本次所有研究对象中并未出现上述并发症, 没有血栓形成, 且患者的心功能正常, 封堵器位置也正常, 由此可见术前严格依据适应证检查特别重要。尤其是嵴部和干下型的室间隔缺损, 虽然手术可成功, 但费时费力, 成功的可能性较低, 尽量不作为筛查范围。与此同时, 由于介入治疗通过下腔静脉, 故在筛查患者时应注意其静脉发育, 以最大限度避免出现上述情况。

彩色超声心动图在先天性心脏病介入封堵中发挥着不可取代的作用, 不管是在术前选择病例, 手术中引导封堵器释放, 抑或是术后随访都发挥着关键性作用。只要临床选择合适的病例, 封堵治疗方法相对简单, 从技术角度而言具有较强的可行性, 且疗效确切, 经济、无创, 能够进行反复多次检查, 可作为临床首选的评估方法。针对先天性心脏病的介入治疗, 若单采用X射线透视不能够显示出房间隔缺损、室间隔缺损封堵器置入后对周围组织、结构的影响, 而运用心脏彩色多普勒超声检查能够很好地弥补X射线的缺点, 并且两者结合能够准确可靠地引导封堵器的放置过程。当封堵器到位以后, 采用彩色超声多普勒来评价封堵效果, 有利于顺利完成封堵治疗, 进一步提升治疗的成功率, 减少并发症的发生概率。

先天性心脏病在新生儿中的发病率为0.6%-0.9%^[29], 传统的体外循环手术治疗虽然效果可靠, 但存在着手术创伤大、术后恢复慢、术后并发症多等特点, 而伴随着介入材料的不断进步、介入仪器及手术水平的不断提升, 介入治疗已被更多地应用于先天性心脏病的临床治疗中, 疗效肯定。由于房间隔缺损及室间隔缺损术后的血小板活化明显, 封堵器表面有急性血栓形成的风险。阿司匹林或氯吡格雷可显著抑制血小板活化, 降低置入封堵器表面血栓形成的发生率, 是封堵后抗血小板治疗方案用药。结果证实: 在抗血小板治疗的基础上, 术后12个月置入封堵器的房间隔缺损患者血小板活化水平仍明显高于术前, 封堵器置入对患者血小板活化的影响仍较明显。目前所提倡的12个月标准抗凝治疗是否足够, 是否需延长房间隔缺损介入治疗后的抗血小板

凝集或双联抗血小板凝集治疗时间,以及血小板活化功能检测对先天性心脏病封堵器治疗后抗血小板治疗的临床指导意义等仍须进一步的研究。

致谢: 感谢深圳先健科技公司、上海市形状记忆合金材料有限公司、北京市华医圣杰科技有限公司提供的封堵器与实验设计支持,感谢符春晖教授、陆永光博士对实验的指导,感谢苏似琳护师在手术中对先天性心脏病患者病情的观察。

作者贡献: 第一作者设计、评估实验,第二作者进行资料收集与成文,第三、四、五作者实施实验,最后第一作者审校,并且对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 患者对治疗均知情同意。

学术术语: 心脏封堵器-由超弹性镍钛合金丝编织而成,放置于心脏缺损部位的自膨胀性双伞结构的器械。

作者声明: 文章为原创作品,无抄袭剽窃,无泄密及署名和专利争议,内容及数据真实,文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. *JAMA*. 1966;196(11):991-992.
- [2] 王广义,王峙峰,郭军,等.经导管介入封堵老年继发性房间隔缺损[J].*心脏杂志*,2004,16(专刊):S71-S72.
- [3] Sarris GE, Kirvassilis G, Zavaropoulos P, et al. Surgery for complications of trans-catheter closure of atrial septal defects: a multi-institutional study from the European Congenital Heart Surgeons Association. *European Journal of Cardio-Thoracic Surg*. 2010;37(6):1285-1290.
- [4] Prsa M, Ewert P. Transcatheter closure of a patent ductus arteriosus in a preterm infant with an Amplatzer Vascular Plug IV device. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(1):108-111.
- [5] 谭大伟,朱平,李小鹰.氯吡格雷抑制血小板功能的两种检测方法比较:血小板聚集实验与血小板膜糖蛋白检测[J].*中国组织工程研究与临床康复*,2007,11(11):2021-2024.
- [6] 曾秋棠,毛晓波.先天性心脏病介入治疗的现状[J].*临床心血管病志*,2006,22(5):257-258.
- [7] 高宏,蔡振杰.婴儿先天性心脏病125例外科治疗[J].*临床和实验医学杂志*,2011,10(2):99-100.
- [8] 谢周良,苑星,杨志远.先天性心脏病三种体外循环手术美容切口的比较[J].*实用儿科临床杂志*,2002,17(5):510-511.
- [9] 郑林琼,张伟华,鲁一兵,等.动脉导管未闭封堵术后血小板减少10例临床分析[J].*中国介入心脏病学杂志*,2012,21(5):275-277.
- [10] Hamrick SEG, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010;125(5):1020-1030.
- [11] 刘俊香,刘燕,翟怀鸿.超声心动图在先天性心脏病封堵术中的应用11例分析[J].*中国误诊学杂志*,2009,9(19):4763-4764.
- [12] 王志远,金梅. Amplatzer与国产封堵器经皮介入治疗室间隔缺损的临床应用现状[J].*心肺血管病杂志*,2010,29(1):77-79.
- [13] 张贵,张德元,何伶俐,等.纳米结构Ti/TiN涂层对NiTi合金生物相容性的影响[J].*现代生物医学进展*,2009,9(13):2465-2468.
- [14] 张晓群,郭泰,芦芳.彩色多普勒血流显像技术评价先天性心脏病介入封堵术前后心脏形态及功能变化[J].*临床医药实践*,2010,19(8):570-572.
- [15] Thanopoulos BV, Eleftherakis N, Tzannos K, et al. Further experience with catheter closure of patent ductus arteriosus using the new Amplatzer duct occluder in children. *Am J Cardiol*. 2010;105(7):1005-1009.
- [16] 谢绍峰,赖昀揆,朱恒青,等.国产封堵器封堵治疗先天性心脏病106例[J].*中国组织工程研究与临床康复*,2009,13(17):3285-3288.
- [17] 卢竞前,吕云,李易.与动脉导管未闭介入封堵相关的心小板减少症三例临床分析[J].*中国介入心脏病学杂志*,2010,18(5):299-300.
- [18] 吴顺芬,陈刚.小儿先天性心脏病的治疗进展:国产封堵器的应用及评价[J].*中国组织工程研究与临床康复*,2009,13(35):6907-6910.
- [19] 许愿愿,张伟华,左明鲜,等.先天性心脏病介入治疗855例临床疗效分析[J].*昆明医学院学报*,2010,31(8):131-133.
- [20] 陈世忠,张林潮.国产封堵器介入治疗先天性心脏病80例[J].*实用心电学杂志*,2009,18(2):128-130.
- [21] 胡棘,钟志敏,钟焕清,等.应用Amplatzer封堵器介入治疗继发孔房间隔缺损199例疗效观察[J].*广东医学院学报*,2011,29(1):65.
- [22] 张黄健.介入治疗先天性心脏病52例临床分析[J].*中外医疗*,2009,28(8):36.
- [23] 郝金玲,王育林.经胸超声指导封堵器介入治疗先心病24例分析[J].*中国厂矿医学*,2009,22(1):62.
- [24] 韩琼.介入封堵治疗在先天性心脏病的应用[J].*医学信息(上旬刊)*,2011,24(7):4689-4690.
- [25] 郭维琼,钱维源,安平,等.超声协助介入封堵治疗先天性心脏病4例[J].*东南国防医药*,2009,11(3):245-246.
- [26] 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.
- [27] 万金香.经胸超声心动图在ASD、VSD、PDA介入封堵中的应用[J].*现代医药卫生*,2009,25(8):1154-1155.
- [28] 孙厉文,冯俊,常凤玲.心脏彩超监测及评价先心病介入治疗的应用价值[J].*中国实用医药*,2010,5(35):29-30.
- [29] 张云涛,郭立新,金敬琳.介入封堵在治疗室间隔缺损修补术后残余漏上的疗效[J].*心脏杂志*,2013,6(1):57-59.