

但是,最引人注目的还是定位药理学干扰—即腺苷酸激酶基因治疗。这种基因引入内皮细胞后,编码一种抑制细胞生长的蛋白质,例如使PDGF受体修饰后失去功能效应,但保留与配体结合的能力。这样,只有局部的细胞受其作用,而对整体系统没有影响。

目前,美国心肺血管研究所的W. French Anderson小组正致力于此项研究。他们

实验室的血管移植物由支架成分、细胞、生长因子、生物材料(如胶原)构成,并在细胞内构建了蛋白分泌系统。经改良的这种Gore Tex人工血管植入体内后,机体把它作为一个“新器官”接受,而且还有血管和神经长入。

[Bio/Technology 1990, 8,391(英文) 王全胜译 梁伟光校]

## 心脏移植前过渡用的人工心脏

Nose Y等

采用各种人工心脏作为心脏移植前的过渡心脏结果是非常成功的。采用各种类型人工心脏的病人中大约有45%接受了心脏移植并长期生存。结果,接受TAH植入的患者中大约有40%的患者长期生存。如果我们只考虑jarvik 7型人工心脏,则患者的成活率将更高。至于脉动式VAD应用的效果比其它类型的人工心脏要好的多。接受了左心室或右心室或双心室辅助装置的所有患者中大约50%的患者能长期生存。成功的脉动系统之一是完全可植入的电驱动VAD,即Novacor系统。最常使用的非脉动泵是Biomedicus泵。此泵通常用作外科心脏手术期间的氧合器。但也用作过渡心脏。现在过渡心脏应用的总数大约400例。如果包括心切开术后的患者,非脉动泵的应用很可能超过1000例。除了Biomedicus非脉动泵和Novacor泵之外,最常用的人工心脏是气压驱动泵,例如jarvik 7 TAH和Pierce Donacky VAD。

在这些人工心脏的应用中,主要问题之一仍然是解决感染问题。为了预防感染,越来越多倾向发展可完全植入的VAD或

可完全植入的TAH。本文将回顾克利夫兰临床研究中心的人工心脏研究现状,包括可完全植入的VAD和TAH,并将评论非脉动泵用作过渡心脏的状况及叙述一下最新发展的肌肉驱动人工心脏的基本概念。

### 非脉动泵

Biomedicus泵、Sarns泵、Hemopump泵是市售的非脉动泵。这些泵当中的生物泵被许多研究组用作心肺旁路和心室辅助装置的标准部件。据报导这个泵只能用几天,然而,有些病例则能长期使用。在克利夫兰临床研究中心,我们已采用六个这样的泵作为心脏移植前的过渡心脏,其中有三个进行心脏移植的患者长期生存。循环辅助机械装置的平均使用期为11天而最长的是31天。为了避免血栓或栓塞形成需要进行抗凝。外科手术出血被控制后通常要持续给予患者IV型肝素以维持激活凝血时间在近150秒内。采用非脉动泵的另一个要点是灌注液流量要维持在比脉动泵高的水平上。一些研究者已经指出非脉动泵的有害效果。我们还报道过需要维持动物有氧代谢所需的最低灌注率在脉动泵与非

脉动泵中是不同的。通过我们在小牛体内的长期非脉动双室旁路研究,这个发现已被证实。脉动泵心脏输出量对小牛要求大约为 $75\text{ml}/\text{kg}\cdot\text{min}$ ,然而,对非脉动泵则必须将输液流保持在大约 $90\text{ml}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (右泵流)以保持右心房压在正常范围内,这一概念需要通过未来有组织的实验性研究加以评价。初步数据表明,非脉动泵需要较高流率以减少对器官功能的有害影响。然而,如果我们保持这种非脉动输液流六周或更长些,因为有可能出现,有可能减少输液流率。这已由Tsutsui博士所证实,他报道过在较高的血液流速下进行灌注六周后,外部脉搏逐渐缓慢地出现:开始产生的脉搏压是 $5\text{mmHg}$ ,但是三个月后变为在 $1.5\text{mmHg}$ 范围内。脉搏率固定每分钟跳动40次。这好像或多或少象自己的外周脉搏,即使天然心脏有纤维性颤动,周围的循环系统(血管本身)也产生这样的脉搏。这种假说是根据对数据的回溯分析得出的,并没有确定。然而,有趣的是经长期非脉动灌注之后,可产生脉动。应该对许多其它因素,特别是呼吸对脉搏形成的影响加以研究,以确认这些发现。

因为非脉动系统非常简单和便宜,如果我们能使用这种廉价系统作为过渡心脏使用一个月,就可能不需要脉动泵了。以前得到供体心脏的可能性不像这样低,大多数病例等待心脏移植不超过两周。然而,现在等待时间增加到一个月以上而有时必须等三个月。这样脉动性的人工心脏越来越具有吸引力,因为通常买到的非脉动泵不能维持这样长的等待时间。最近采用Novacor电驱动心室辅助机械装置泵表明,用这种可全植入的系统,即使这个系统需要经皮的电导线,该泵长期的临床效果将是良好的。

#### 可完全植入的心室辅助机械装置泵

克利夫兰临床研究中心的可完全植入的心室辅助机械装置系统(VAS)是建立在电液压能转换概念的基础上的。它包括微型直流无刷电动机和齿轮泵共同产生液压动力。采用液压逻辑电路控制液压液体的流动,驱动和从动磁励器将液压力转变为机械力,以及一种推板式血泵。该系统中采用的这种推板式血泵是根据与NIH的合同先期研究制的,这种气功系统已被用来维持3名心脏手术后的病人,其中1名患者等待心脏移植长达156天,然而,由于没能得到供体心脏,这名等了156天的患者最终死亡。

可植入的驱动系统是将直流无刷电动机和轴承泵组件安置在钛泵室后面,它泵出很小量的硅油来提高储液器内的压力,升高了的压力通过一个短管阀释放,此短管阀被完全充灌的泵所启动,心室充盈的情况通过利用磁力安装在推板与砂室上的霍尔效应传感器测定。在推动活塞上的从动磁励器则随着驱动磁励器的运动而运动,从而驱动了推板。

在控制和维持心室辅助机械装置泵灌注上,这种低容量、高压液压驱动系统被证明是有效的。完整系统的结构包括顺应腔,经皮能量转换器和内部蓄电池组。发动机的能量通过完整无缺的皮肤利用变换器电偶提供:一部分能量储存在内部蓄电池组,在危急的情况下为泵供电至少30~40分钟。这种能量转换器已经在小牛身上试验,最长的持续时间为196天。整个系统在小牛身上试验,自1989年9月12日起已持续了42天。

#### 可完全植入的人工心脏

克利夫兰临床中心的可完全植入的TAH泵是采用电液压左心室辅助机械装置系统技术设计的。最初提出利用两个这样的系统:一个在左胸腔,另一个在右胸

腔。然而,由于组织间隙的限制,因而又提出了用一种可植入在左背侧胸腔的TAH,它包括复动式反向驱动器,通过夹在左心室和右心室之间的电液压能转换器供电。这种TAH的独特之处是推进板成圆锥形,使得左右推板之间有空间来放置复动式驱动器并使两心室之间的中心片的厚度减至最低的程度。这种设计的优点是使左、右流入口之间的距离减少,使之具有更好的解剖学上的适合性。虽然初步设计目的是搏出量为70cc的TAH,后来减少到64cc,这一作法使泵室体积缩小,其它的设计概念包括:

A. 血液接触面通过明胶涂层生物化,最近,对于明胶的研究改善了湿明胶的贮存和灭菌的问题。

B. 内流和外流口将分别适应用人硬脑膜制成的26和22mm三叶组织瓣膜。

C. 因推板轴被驱动活塞隔离,因而泵是被动充满的。

D. 控制逻辑电路在左泵的充盈和射血中控制左泵的交替射血,利用推板霍尔传感器信号检测,分别启动左泵和右泵的射血。

E. 泵排出的体积由顺应腔内充填的空气来补偿。

F. 能量传递是利用转换电偶通过无损的皮肤进行的。

在电力系统能够使用前,这种气动型TAH开始在体外和小牛身上进行性能研究,设计了推顶形高压气动驱动器来模拟电液压系统。体外研究表明,在充气压为12mmHg时的充气时间大约为200毫秒,这表明每分钟150次的最大搏出率是可能的。在受100mmHg的后负荷作用下,最大的泵流流大约10升/分。这些数据证实了设计规格是有效的。对于体内研究,这种TAH试验性的移植和急性血流动力学

研究是在两头85~90公斤体重的小牛体内进行,发现这种TAH能够舒适地植入85公斤小牛胸腔内并且血流动力学性能是满意的。

### 肌肉驱动泵

大多数可植入的辅助装置和替换装置是利用电能的。能量的利用方式是利用能量转换器系统及短期可植入的电池。为去掉短期可植入式电池和利用其它形式的能源,在过去30年间已经考虑利用肌肉能量。kantrowitz小组的早期研究证明被膈神经所刺激的膈膜可用来有效地包裹在降主动脉和左心肌上,但遗憾的是早期研究没有证实这种类型的临床有效性,它不能维持一段长时间的适当循环,骨骼肌和隔膜的疲劳是重要问题之一。然而,最近发现骨骼肌能够用电刺激来调理成类心肌样。为了做到这点,骨骼肌需要用电刺激几周来调理,这个等待期是特别重要的。当然,外科处置后,我们所要刺激的肌肉会有一段低血流状态期。然而,经外科复苏后,肌肉即回复到正常状态。肌肉经适当调理后,我们期待它能产生适当的对人工心脏的驱动力。

在克利夫兰临床研究中心,我们已经广泛地研究了将这种类型的肌肉力量与其它一系列人工心脏结合使用的可能性。在克利夫兰临床研究中心研究制的肌肉驱动的人工心脏优点是能按自己的意愿让人工心脏起动或停止,即使我们不让人工心脏起动,也不会对生理有任何消极影响。在克利夫兰临床研究中心所进行的基础研究表明,这种肌肉驱动泵能有效地产生计数脉动效果。另外,我们还提出了一些措施,以使得在肌肉调理期间,能够启用泵的气动系统。在这一期间,气动装置驱动将维持循环。在肌肉调理完成后将终止气动装置驱动,采用骨骼肌能量做泵的驱动能。

然后拆下气动驱动管将泵植入体内。人工心脏的驱动完全由肌肉来完成。当然,还需要植入一个起搏器来刺激控制骨骼肌的神经,这里骨骼肌是指背阔肌。

### 小结

在目前,因人工心脏仅能在短时间内使用,因而这个装置主要是用作过渡心脏。然而,目的在于永久性植入并期望生存2年和具有80%可靠性的电机械心室辅助泵的使用,将会在临床上得到各种方面的应用。

正如过去多次提到的那样,15 000~30 000名患者需要某种类型心室辅助泵或可能要进行心脏移植。当前,每年心脏移植的数量在2 500的范围内。即使有更多的心脏供体,每年预计进行的心脏移植也不会超过5 000名。其余10 000~30 000

名患者则需要植入某种类型的机械装置。因为这些原因,永久性的心室辅助泵和全人工心脏就变得非常重要。如果肌肉驱动泵成为现实,就会解决现行全植入系统的一个主要问题,即驱动能源问题。当前,可充电电池只能用45分钟到1小时。利用锂盐的热电池组可利用热能来带动泵工作8~10小时。然而,经常充电以及在大部分时间内病人还必须经常与电源传输器连接是很麻烦的。如果能采用体内自产生的能量则对永久性心室辅助装置和人工心脏来说是极为有利的。随着对这种类型泵的进一步深入研究,永久性的全植入人工心脏将成为现实。

[人工脏器 1990; 1(4): 1408~1412 (英文) 田文华译 刘育校]

## 是材料还是生物材料?

Bruck S D

尽管美国食品药品监督管理局不承认生物材料(参见1976年的美国食品、药品和化妆品法的医用装置修正案),但是各种标准对于评价生产过程对植入物和医用装置性能的影响是有价值的。指南的目的在于给生产厂家提供一个对植入物和植入装置的临床前和临床评价的大体方案要求,以保证它们的安全和有效。另一方面,标准则提供了更加严格的定义和方法,以期通过对所有合理的项目的仔细评价而达到同指南一致的目的。这些项目包括本体材料的表征、生产过程、添加剂和可溶出物的作用,以及根据所处的不同生理环境而由材料组合成的各种装置。

### 定义

根据定义,生物材料即“可使用一段时期,用于治疗、加强或替代机体组织、器官或功能的体系的全部或部分物质(药物除外)。这些物质也可以是人工的或天然物质,或者是二者的复合物”。根据欧洲生物材料学会1986年所给出的另一个定义,生物材料系指“用于医用装置的与生物体系相互作用的非活性材料”这两个定义都不够严谨,因为他们忽略了宿主环境的反应和有效使用寿命。NIH研讨会所提出的较长的定义更精确一些,下面给出了修订后的定义:“生物材料系一类人工或天然材料,这类材料可单独或与药物一起作为装置的一部分,该装置用于组织或器官的治疗、增强或替代,在该装置在体