

中国先天性心脏病介入治疗现状与展望



闫一鸣^{1,2,3,4}, 欧阳文斌^{1,2,3,4}, 张凤文^{1,2,3,4}, 房芳^{1,2,3,4}, 潘湘斌^{1,2,3,4}

1. 中国医学科学院北京协和医学院 国家心血管病中心阜外医院 结构性心脏病中心(北京 100037)
2. 国家卫生健康委员会心血管疾病再生医学研究重点实验室(北京 100037)
3. 中国医学科学院心血管创新器械重点实验室(北京 100037)
4. 中国医学科学院阜外医院 国家心血管疾病临床医学研究中心(北京 100037)



潘湘斌教授是结构性心脏病领域的国际知名专家,在长期从事心脏外科手术治疗的基礎上,系统学习经皮介入技术,同时掌握心脏内科及心脏外科的主要治疗技术,是能够同时完成心血管疾病经皮介入、复合技术及体外循环手术的复合型人才。现任中国医学科学院阜外医院院长助理兼结构性心脏病中心主任,担任国家区域医疗中心、云南省阜外心血管病医院执行院长,国内第 1 位心脏内、外科双博士研究生导师,国家卫健委结构性心脏病介入质量控制中心主任,全国优秀科技工作者,美国胸外科医师协会、欧洲心脏病协会、心血管介入协会及美国心脏病学院外籍资深专家。潘湘斌教授发明的“超声引导经皮介入技术”处于国际领先地位,其中 16 项技术查新为世界首创,该技术已经

发展成为一套完整的方法学,获 39 项国内外专利,已有 7 项转化为产品在国内外上市,其中世界首款超声引导导丝、完全可吸收封堵器等重大创新实现了“人无我有”的引领式突破。潘湘斌教授多次受邀作为主刀医生为国际学术会议表演示范手术,并赴法国、英国、加拿大、俄罗斯、土耳其、肯尼亚、泰国等 20 多个国家现场手术,其原创技术体系在“一带一路”建设中发挥了促进民心相通的重要作用,获世界卫生组织科技创新奖。潘湘斌教授牵头成立的国际复合技术培训基地培训了 500 余名来自亚洲、欧洲及美洲的新型心脏专科医生,带领团队编写的中文教材《无放射线经皮介入治疗结构性心脏病》被美国心脏病学院及欧洲心脏病协会专家翻译成英文。

【摘要】 先天性心脏病(先心病)介入治疗在我国已有 40 年发展历程,经历了从学习改进到自主创新的沧桑变化,见证了我国介入治疗体系从无到有,逐渐达到世界领先规模和水平的辉煌成就。随着介入治疗技术与器械的不断发展,新的理念和观点不断被我们探讨研究。本文就介入治疗技术发展及介入治疗器械发展两方面进行阐述,对我国常见先心病的介入治疗进行系统性回顾,以期为其进一步发展提供借鉴与经验。

【关键词】 先天性心脏病;介入治疗;封堵器;述评

Current situation and prospect of interventional therapy for congenital heart disease in China

YAN Yiming^{1,2,3,4}, OUYANG Wenbin^{1,2,3,4}, ZHANG Fengwen^{1,2,3,4}, FANG Fang^{1,2,3,4}, PAN Xiangbin^{1,2,3,4}

1. Department of Structural Heart Disease, National Center for Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, 100037, P. R. China
2. National Health Commission Key Laboratory of Cardiovascular Regeneration Medicine, Beijing, 100037, P. R. China
3. Key Laboratory of Innovative Cardiovascular Devices, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100037, P. R. China
4. National Clinical Research Center for Cardiovascular Diseases, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100037, P. R. China

Corresponding author: PAN Xiangbin, Email: panxiangbin@fuwaihospital.org

DOI: 10.7507/1007-4848.202205081

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费(2019PT350005); 国家自然科学基金(81970444); 北京市科技计划(Z201100005420030); 国家高层次人才特殊支持计划(2020-RSW02); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-1-065); 深圳“三名”工程项目(SZSM202011013)

通信作者: 潘湘斌, Email: panxiangbin@fuwaihospital.org

【Abstract】 Transcatheter intervention for congenital heart disease has been developed for 40 years in China, it has experienced the transition of learning to self-dependent innovation, and witnessed the intervention therapy system starting from scratch and gradually reaching the top level and gaining high achievements in the world scale. With the continuous development of interventional technology and devices, cutting-edge ideas and viewpoints are constantly discussed. This review summarized the development of intervention techniques and devices, hoping to provide some experience for the further development of transcatheter interventions for congenital heart disease.

【Key words】 Congenital heart disease; interventional therapy; occluder device; commentary

Foundation items: The Fundamental Research Funds for the Central Universities (2019PT350005); National Natural Science Foundation of China (81970444); Beijing Municipal Science and Technology Project (Z201100005420030); National High Level Talents Special Support Plan (2020-RSW02); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-065); Shenzhen Sanming Project (SZSM202011013)

先天性心脏病(先心病)是最常见的先天畸形,占有主要先天畸形的近1/3^[1]。我国现存先心病患者约200~400万,发病率从1980—1984年间的0.201%,上升至2015—2019年间的4.905%,仍然存在着较为庞大的患者群体,造成了严重的社会和经济负担^[2-3]。自早期介入导管技术的首次应用,至完全经超声引导经皮介入治疗常见先心病的推广^[4],我国先心病介入治疗在过去40年间一步步从引进学习走向了自主创新,取得了巨大的突破和傲人的成绩。

1 整体概况

据国家心血管病医疗质量控制中心发布的《2021年中国心血管病医疗质量报告》^[5],目前我国常规开展先心病介入治疗的医院(年手术量>100例)88家,2020年先心病介入治疗患者达36 528例,治疗成功率自2013年逐年上升,到2020年已达到98.74%,主要并发症发生率<1%,封堵器移位或脱落、残余分流、心律失常的发生率较2019年均不同程度的降低。各类手术实施数量由高到低依次为:房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)封堵术11 916例(42%),卵圆孔未闭封堵术5 483例(19%),动脉导管未闭封堵术4 938例(17%),室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)封堵术4 009例(14%),肺动脉瓣狭窄介入术713例(3%),其它介入治疗1 410例(5%)。在心外科、儿科、放射科和超声科等多学科的综合参与下,我国先心病介入治疗在规模和质量上均已居世界前列。但由于我国医疗水平在不同地区仍然存在较大差异,整体分布基本遵循“二八定律”,即20%的医院承担了国内80%的手术量,先心病介入治疗的区域协调发展仍然是我们未来需要改善的方向。除此之外,在介入技术和器械研发中仍然存在许多“瓶颈”问题,

医工结合、突破创新仍然是我国先心病介入发展的核心旋律。

2 介入治疗技术的发展及现状

2.1 介入治疗技术的发展

1929年,Forssmann^[6]首次将1根导管由上肢静脉插至右心房,并用X线记录下了该过程,心导管术由此诞生。与此同时,使用右侧心腔混合静脉血标本进行血氧测定以及Fick法计算心排血量的应用,为心导管术血流动力学测量打下了基础。20世纪40年代,Cournand及Richards报道了1 200例右心导管检查的经验^[7],右心导管术开始逐渐成为心血管疾病的重要检查方法,我国也于20世纪50年代在北京和上海相继开展心导管术^[8]。随着经皮介入技术的推广以及成角投照心血管造影技术、心脏超声、计算机X线体层成像、数字减影血管造影技术、二维超声和多普勒等技术的出现,诊断性心导管术逐渐开始向治疗性心导管术迈进。20世纪60年代至90年代,介入治疗覆盖了大多数常见先心病,但由于治疗器械不完备、手术方法不完善、并发症较多等原因,介入治疗未能大面积推广。1997年,Amplatz发明出镍钛合金双面伞封堵装置,极大推动了先心病介入治疗的推广进程。先心病介入治疗主要发展历程及现状见表1。

2.2 介入治疗技术的现状

我国先心病介入技术在引进西方技术的同时不断进行优化改良和创新,逐渐居于世界前列。体系规范化是取得长足进步的基础,2004—2021年,我国共发布多部先心病介入治疗指南及专家共识,结合大量临床研究进行更为细致规范的描述。2009年,原卫生部委托中国医学科学院阜外医院成立国家先心病介入质量控制中心,先后组建了30余个省级质量控制中心和培训基地,引领我国

表 1 常见先心病介入治疗技术的发展及现状

时间	术者	术式	首例概述	现况
1966	Rashkind、 Miller	房间隔造口术	使用一端带有球囊的双腔导管，通过扩张球囊撕裂房间隔达到姑息治疗完全性大动脉转位的目的 ^[9]	1982 年引入我国 ^[10] ，随着介入技术的进步现使用较少，可用于肺动脉高压合并先心病、房室瓣闭锁、室间隔完整的肺动脉瓣闭锁、完全性肺静脉异位引流等疾病的姑息治疗
1967	Porstmann	经皮动脉导管未闭封堵术	使用塑料塞封堵器治疗动脉导管未闭，开创了先心病介入封堵治疗的先河 ^[11]	1983 年引入我国 ^[12-13] ，可通过放射线下或超声引导下经股静脉和(或)股动脉对未闭导管进行封堵，逐渐成为动脉导管未闭首选治疗方法
1974	King	经皮房间隔缺损封堵术 ^[14]	首次使用双侧涤纶覆盖的不锈钢伞介入封堵房间隔缺损	可选择经股静脉或经颈静脉途径，严重并发症发生率≤1% ^[15] 。80% 的继发性孔型房间隔缺损均可通过介入封堵治疗，且在住院时间、感染率、并发症及对心功能影响方面均优于手术治疗，已成为解剖条件合适的继发性孔型房间隔缺损的首选治疗方式 ^[15-17]
1982	Kan	经皮肺动脉瓣球囊成形术	采用球囊扩张导管进行静态的扩张技术，通过球囊内加压所产生的张力使狭窄的肺动脉瓣撕裂，从而解除 PS ^[18]	1986 年引入我国 ^[19] ，适用于典型 PS、轻或中度发育不良型 PS 治疗及部分复杂性先心病伴 PS 的姑息手术，可在单纯超声引导下完成，该术式已逐渐成为 PS 的首选治疗方法，可取得与外科手术相似的治疗效果
1983	Reidy	经皮冠状动脉瘘栓塞术 ^[20]	成功使用 Becton-Dickinson 可拆卸球囊对回旋支远端动脉和瘘管进行封堵	现可使用线圈、可拆卸球囊、血管闭塞器、带膜支架、VSD 封堵器、房间隔缺损封堵器及动脉导管封堵器等对先天性主-肺侧枝、先天性肺动静脉瘘、先天性静脉侧枝等异常交通进行封堵
1988	Lock	经皮 VSD 封堵术	首次应用双面伞成功封堵 VSD ^[21]	2001 年，我国首次开展经皮 VSD 封堵术，该手术在国内迅速推广，治疗例数已居全球首位 ^[22] 。总成功率达 97.8%~97.96%，与外科治疗效果无明显差异，同时住院时间、心肌损伤、输血和恢复时间等均优于外科手术 ^[23-25] 。经导管封堵 VSD 已成为治疗残留 VSD、无法手术的 VSD 和膜周部 VSD 的一种替代方法 ^[15]
1992	Bridges	经皮 PFO 封堵术 ^[26]	最早开展与卒中再发相关 PFO 封堵的研究	PFO 与偏头痛、不明原因脑卒中和栓塞的相关性研究近年来一直是一个热点问题。西方国家共进行两轮大型随机对照试验：2012—2013 年的 CLOSURE-1、PC 和 RESPECT 试验 ^[27-29] ；以及 2017 年的 CLOSE、REDUCE 和 RESPECT 试验 ^[30-32] 认为高危 PFO 患者行封堵术较单纯药物治疗具有更好的效果。国内开展迅速，2020 年手术量已超过 5 000 台，占先心病介入治疗的 19% ^[5] ，相较于 2018 年的 9% 呈现大幅度增长 ^[33] ，总体并发症发生率为 1%~3%，术后 1 年内完全关闭的比例为 93%~96% ^[34] 。有关 PFO 合并偏头痛、脑卒中和栓塞的治疗方案目前还未得到最佳答案，仍需多中心、大样本临床研究进一步完善
1996	Amplatz	发明出适用于各种缺损的双面伞状封堵器	采用新式 Amplatz 封堵器，将镍钛合金的超弹性和形状记忆性能应用至先心病介入治疗器械中，封堵器输送鞘管直径减少至 6~8F，大大推动了先心病封堵器的研发进程 ^[35-38]	1997 年，北京阜外医院戴汝平 ^[39] 将 Amplatz 封堵器引进国内并成功用于房间隔缺损治疗，其操作安全简便，极大地提高了手术成功率，为国内介入治疗的推广起到了引领作用

PS: 肺动脉瓣狭窄; VSD: 室间隔缺损; PFO: 卵圆孔未闭

先心病介入治疗规范化快速发展。

随着介入技术的不断提高，复杂性先心病的诊断和治疗得以开展。内外科镶嵌治疗技术(杂交手术)更是成为先心病治疗的新亮点，并不断推动着介入治疗的进程。目前，我国开展的先心病镶嵌治疗有：合并体肺侧枝的法洛四联症根治术，室间隔完整的肺动脉(瓣)闭锁外科术中打孔及球囊扩张术和(或)体肺分流术，VSD 合并主动脉缩窄的球

囊扩张后 VSD 修补术，先心病根治术中合并肺动脉分支狭窄时术中球囊扩张术，左心发育不良综合征分期镶嵌治疗(Norwood I 期+Sano 术等)，小切口开胸先心病封堵术，先心病术后残余病变的处理等^[40]。除此之外，随着胎儿先心病宫内治疗在 2016 年成功开展^[41]，胎儿先心病介入治疗取得了进展性突破，标志着我国复杂先心病介入治疗达到国际先进水平。

影像学和引导方式是介入治疗的重要组成部分。传统介入治疗在 X 线下进行,通过造影剂显影可直观显示心脏解剖及导管器械位置,便于操作。随着超声技术的不断发展,超声心动图可从多个切面和角度全面评估患者术前情况。2000 年,阜外医院通过 ASD 直径测量技术研究,用“三切面超声测量法”替代“球囊测量法”,制定了经胸超声测量 ASD 直径的“标准三切面法”及流程,可安全可靠地指导封堵器直径的选择,已在临床得到广泛应用^[42]。

在介入手术中超声技术同样具有得天独厚的优势,在辅助手术操作以及评价手术效果中都扮演着不可或缺的作用。传统介入手术需要使用放射线,大部分患者需使用造影剂,存在辐射损伤、造影剂过敏等风险^[43]。在临床工作中,我们也会遇到孕妇以及器官移植术后的先心病患者,他们存在介入造影禁忌证且无法耐受传统外科手术。因此,将不需要射线和造影剂的超声技术用于介入治疗的改进成为了介入技术发展的新方向。自 1990 年起, Hellenbrand 等^[44]多名学者尝试使用经食管超声联合放射线引导下经皮 ASD 封堵术,由于术中超声定位技术难度较大,手术失败率高、并发症多,而且应用食管超声必须气管插管,与放射线引导方式相比,反而大大增加患者负担,未能推广开来。2004 年, Kardon 等^[45]尝试经胸超声心动图联合放射线引导下经皮 ASD 封堵术,但由于该项技术难度更大,超声难以清晰显示导管位置,往往需要放射线辅助才能完成治疗。

为了克服这一难点,2013 年阜外医院组建了由心内科、心外科、超声科和麻醉科医生组成的复合技术团队,将超声技术与介入技术创新式地结合起来,完成了单纯经胸超声引导下经皮介入治疗 ASD^[46],并将技术逐步应用于 VSD^[47]、动脉导管未闭^[48]、卵圆孔未闭封堵术^[49]及经皮肺动脉瓣球囊成形术^[50]中。超声引导的优势有:(1)不用开刀,无需气管插管,对患者造成的创伤更小,因此治疗对患者年龄及健康状况的要求更低;(2)无需射线和造影剂,不仅可以对特殊情况的患者起到保护作用,也可使医生免于射线危害;(3)超声引导可以做到术中实时监测,治疗中存在的问题可被及时发现并解决;(4)无需昂贵的造影设备,一台超声机和门诊手术室即可挽救患者的生命,同时也便于向基层医院以及发展中国家推广使用;(5)能实现可持续发展,超声引导技术可在瓣膜置换等领域发

挥更为重要的作用。

但超声引导对操作者的要求较高,学习曲线较长,主要是由于超声切面式工作原理完全不同于放射线的投影式工作原理,放射线强行将心脏投影到一个二维平面,虽然无法分辨心脏内部结构,但是其影像只有一个平面,所以易于确定导丝进入人体的深度;而超声提供很多个心脏切面,需要超声医生和术者密切配合,并重建心脏影像才能确定导丝导管的位置。临床工作中超声引导技术的推广对于初级年轻医生来说更为困难,为此阜外医院研发出了一系列新型超声介入引导/输送系统,包括可多弧度旋转的新型输送系统以及特殊立体结构“大腔薄边”设计的新型导管,大大提高了输送系统在心腔内被超声切面探测到的概率。研发出的首款超声引导导丝——Panna 导丝,导丝头部呈纺锤体形,通过体积变化可提高超声探测效果,前瞻性随机多中心临床研究^[51-52]证实该导丝能将年轻医师的手术成功率提高 1 倍。此外,在技术支持及器械创新的基础上,复合技术团队完善了一整套方法学,将介入技术简化为简单易懂的步骤式教程,大大提高了技术培训及应用推广的效率。法国巴黎大学 Ovaert 教授等^[53]认为,完全超声引导下介入技术将在人口众多的国家具有极大优势,而这样的培训方法将推动无放射线术式的范式转换。

多项临床研究^[49,54]结果证实,单纯超声引导可达到与传统介入方法相同的效果,国家心血管病中心报道超声引导经皮介入治疗成功率达 99%,数千例的临床实践证明该技术安全有效^[55]。2018 年,由国家卫生健康委员会国家心外介入质量控制中心专家组、国家心血管病中心医疗质量控制中心心外介入专家组共同发表《单纯超声心动图引导经皮介入技术中国专家共识》^[55],规范了手术操作步骤、治疗适应证等问题,极大地推动了超声引导技术的推广应用。2021 年,国家卫生健康委员会国家结构性心脏病介入质量控制中心发布了《常见先天性心脏病经皮介入治疗指南(2021 版)》^[34],正式将超声引导下经皮介入技术与传统介入技术一并列入指南中,这也标志着我国原创的介入技术处于世界领先水平。

随着医工联合及多领域知识的交融与碰撞,多学科联合发展是未来先心病介入治疗的主要旋律之一。2020 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)大会上,人工智能被认为是心血管领域发展的前沿,将为心血管诊断和个体化治

疗带来巨大的变革^[56]。已有学者成功将深度学习和神经网络算法应用于胎儿先心病的检测,在区分正常和异常心脏方面具有无异于专家的诊断准确度^[57-58]。虚拟现实在医学教育中的应用价值也应被重视^[59]。3D 打印和 4D 打印技术的出现也为个体化医疗提供了一种新的途径,术前 3D 打印可以更全面地了解复杂先心病患者的具体解剖结构^[60],以便更安全地实施手术;通过 4D 打印技术打印形状记忆聚合物材料在医学领域如封堵器制造中具有独特的优势。技术的终点应是更好地应用于临床,未来仍需将 3D、4D 打印与解剖、超声、影像等学科紧密结合,打造“3D、4D 打印+”技术体系,以解决更多实际临床问题。

3 介入治疗器械的发展

自先心病介入治疗技术问世以来,封堵器植入已经成为一种被广泛接受的高效治疗方法,对其进行改良创新是提高手术成功率、降低术后不良事件发生率的有效手段。封堵器主要由支撑架和阻隔膜组成,在植入后于缺损处膨开以封堵缺损处血流,1~3 个月可被自体纤维肉芽组织包裹,3~6 个月内可发生内皮化彻底封堵缺损^[61-63],之后长期存留体内。因此,其安全性及生物相容性对年轻患者至关重要。封堵器的材料应该具有以下特点:(1)框架材料在锁定装置的帮助下,可从输送鞘内自我膨胀或展开到缺损处直径状态;(2)框架材料和膜材料应该为缺损处提供足够的机械支撑,直至内皮化;(3)框架材料和膜材料应具有生物相容性,理想的封堵装置应该是可生物降解的,降解产物无毒且可完全吸收,最终可从体内排出;(4)膜可与框架一起变形;(5)可阻断血流,促进内皮形成^[64]。

为实现更好的安全性和组织相容性,封堵器材料的发展经历了从镍钛合金封堵器、涂层封堵器、部分可降解封堵器到完全可降解封堵器,其形态也从单面伞发展为双面伞,并在此基础上通过增加腰高等创新设计进一步降低了并发症发生率。

3.1 镍钛合金封堵器

3.1.1 早期封堵器 1967 年, Porstmann 最早使用的 Ivalon 封堵器由聚乙烯缩甲醛发泡制成并修剪成锥柱状或哑铃状,由于其操作时需建立动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)-静脉的钢丝轨道,所使用栓子大小取决于要闭合的导管的尺寸,并受动脉宽度的限制,无法对年龄较小的患者使用,后逐渐被弃用^[11]; Lock 先后研制了 Clamshell、

CardioSEAL、STARFlex 封堵器,通过改良解决了磁共振成像兼容性和定位及回收问题^[65-66]。1993 年, Rao 等研制出的纽扣式补片装置最早用于 PDA 封堵,改进后对 ASD、PDA、VSD 的封堵均取得成功,该装置由正、反面补片和输送系统组成,正面为方形聚氨基甲酸酯海绵片,反面补片在中央镶嵌一带孔橡胶片作为纽扣孔,中间连结一个弹性环形圈以纽扣方式固定正反补片,所用鞘管直径缩短至 6~9F,可适用于年龄及体重较小的患者^[67]。

1997 年出现的 Amplatzer 封堵器成为了国内外临床应用最广泛的封堵器。该公司(美国 AGA 公司)先后研制出了针对绝大多数常见先心病的封堵器,包括用于 PDA 封堵的 ADO^[68]、ADO II^[69];用于 ASD 封堵的 Amplatzer 筛状多孔 ASD 封堵器^[70]、用于卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)封堵的 Amplatzer PFO 封堵器^[71];以及用于 VSD 封堵的 Amplatzer VSD 肌部封堵器等。它们的支撑架均由镍钛合金丝紧密编织而成,膜材料主要为聚酯纤维,鞘管直径为 4~12F 不等。除 Amplatzer 封堵器外,近年来还发展出多种基于镍钛金属架构的封堵器如 Occlutech、Helex、Gore 封堵器等,对 ASD、PDA 和 PFO 封堵都具有较好的疗效。

3.1.2 新型镍钛合金封堵器 封堵器的大小和形状对其适用范围及术后疗效具有很大影响。最初用于 PDA 封堵的 ADO II 封堵器形状类似于 VSD 封堵器,输送鞘管直径仅为 4~5F,这种优势允许其应用于非 PDA 封堵中,同时其较好的长度和柔软度,在 VSD 合并膜部瘤的患者中可对周围组织产生较小影响,因此有学者提出可使用 ADO II 进行 VSD 封堵^[72]。2011 年北京阜外医院首先在国内施行此方法并证实了其安全性和可行性^[73]。有研究^[74]显示,ADO II 是关闭直径 5.5 mm 以下的 VSD 缺损区,尤其是动脉瘤型 VSD 和儿童患者的最佳装置。

Amplatzer 膜周部 VSD 封堵器两侧盘片呈不对称型,左室侧盘片为偏心形状,右室侧盘片为对称圆形,既往报告提示膜周部 VSD 封堵术后出现完全性房室传导阻滞的概率高达 8.2%^[75-77]。对此,我国针对 VSD 封堵器外形做出了相应的改良和创新,设计出短缘高腰的双盘对称型镍钛合金膜部 VSD 封堵器^[78-80]、细腰型 VSD 封堵器^[81]和零边偏心型封堵器^[82]并广泛应用于临床,有效降低了传导阻滞的发生率,在治疗多出口膜部瘤型 VSD 和高位 VSD,如嵴内型 VSD 及距离主动脉瓣较近(<2 mm)的膜周部 VSD 时具有较好的安全性和有效性^[83]。



但镍钛合金封堵器仍然存在以下问题：(1) 镍离子释放和金属过敏；(2) 心脏的生理生长可加速封堵器对组织的磨损，出现相关并发症（如磨蚀、穿孔、心脏压塞）；(3) 移位和栓塞；(4) 延迟内皮化；(5) ASD 封堵器阻碍经间隔的介入治疗（如二尖瓣修复术）等^[64]。因此，迫切需要开发下一代生物相容性更佳的封堵器，以最大限度地减少与金属封堵器相关的远期并发症。

3.2 涂层封堵器

针对镍离子释放问题，北京华医圣杰科技有限公司研发出经纳米氧化膜、聚对二甲苯涂层处理的新颖单瓣封堵器。聚对二甲苯是一种新型热塑性塑料，可用于制作极薄薄膜或沉积涂层，经处理后镍离子渗出浓度下降 80% 以上，耐腐蚀度提高 20 倍；同时，该封堵器由纳米芳纶包覆镍醇丝编织而成，使封堵器平均重量降低 25%，在增加腰高的同时使整个封堵器平均高度降低 4 mm，显著减轻心脏负担和对心脏周围组织的损伤，而且缩短封堵器内皮化时间。经多中心随机对照试验^[84]证实该封堵器具有较高的封堵率（96.30% ~ 98.11%）。除此之外，先健科技（深圳）有限公司研发的氮化钛涂层生物陶瓷封堵器—Cera 封堵器也被广泛应用于临床^[85]。研究^[86]发现，氮化钛涂层也可减少镍离子的释放，减弱镍离子对抗炎相关基因表达的抑制作用，并抑制镍离子对细胞凋亡相关基因表达的促进作用。同时，氮化钛涂层可明显改善表面亲水性和均匀性，有助于参与细胞黏附和其它生理活动的基因表达。多项临床研究^[87-89]结果显示，Cera 系列封堵器具有良好效果和低并发症发生率。先健公司研发的另一款氮化钛涂层封堵器—Iris FIT PFO 封堵器在临床试验中同样得到了良好的结果^[90]。综上，涂层封堵器在一定程度上减少了镍离子的释放，增加了生物相容性，是普通镍钛合金封堵器的一种良好替代品和过渡产品。

3.3 生物可降解封堵器

可降解封堵器的研制具有以下难点：(1) 可降解材料制成的框架结构塑型能力不如金属材料，被拉伸进输送鞘管送入体内后在缺损部位恢复成双伞盘结构的能力较弱，植入较困难；(2) 降解速度难以兼顾短期安全性及长期安全性的矛盾要求：完全内皮化前封堵器的过度降解会造成移位及缺损再通，这要求在 6 个月内保持一定机械稳定性，而内皮化后需要封堵器尽快完全降解以减少心脏磨蚀、新发栓塞等不良事件的发生，因此难以找到

合适材料；(3) 难以做到完全可降解：绝大多数可降解材料在放射线下不显影，研制过程中需加入金属部件标记物，封堵器的可降解部分被吸收后，其金属部件有脱落造成栓塞或磨蚀心脏的风险。近十年来，不断的材料学研究以及技术更新用于解决上述难点，找到了聚乳酸、聚己内酯等合适的可降解材料，最终在超声技术的支撑下实现了封堵器的完全可降解。

3.3.1 可降解材料 为了做到完全可降解，封堵器通过框架材料和膜材料完成了从不可降解到可生物降解的演变：支架材料从不可降解的不锈钢、钴基合金、镍钛合金发展为可生物降解的聚乳酸、聚对二甲氧杂环己酮、聚己内酯等，膜材料从不可降解的聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚四氟乙烯、膨体聚四氟乙烯演变为可生物降解的猪肠胶原蛋白、聚乳酸等。常用的可降解材料包括聚乳酸及其共聚物、丙二醇以及聚己内酯。

(1) 聚乳酸及其共聚物是最为广泛使用的生物可降解膜，也是最常见的可生物降解聚酯之一，由于其独特的性质如高拉伸强度和延展度、良好的加工性和生物相容性，在生物医学领域（如组织工程支架、缝合线和药物输送系统）得到了广泛应用^[91]。聚乳酸植入物需要 2 年以上的时间才能完全吸收，通过与其它成分共聚制备聚乳酸共聚植入物，如与聚乙交酯共聚得到聚丙交酯-乙交酯，或合成丙交酯-乙交酯-1, 3-三亚甲基碳酸酯三元共聚物可以加快降解速度^[92-94]。

(2) 丙二醇是一种具有多个重复醚-酯单元的半结晶聚合物，其植入物通常可在 6 个月左右完全吸收，降解产物主要通过尿液排出，其余通过消化或二氧化碳排出^[95]。1981 年丙二醇被美国食品药品监督管理局批准为临床应用的生物降解缝合线，当应用于封堵器时，通常使用丙二醇长丝作为编织材料。

(3) 聚己内酯是一种可生物降解聚酯，通常聚己内酯植入物在生物环境中 2 ~ 3 年后可被完全降解^[96]。由于可生物降解性、可调节的力学特性以及与其它聚合物的相容性，聚己内酯常用于各种支架、长期给药系统和封堵装置等。

3.3.2 部分可降解封堵器 可降解封堵器包括部分可降解封堵器与完全可降解封堵器。第一款生物可降解的封堵器是 BioStar 封堵器（BioSTAR occluder）^[97]，它由不可降解的框架和可吸收的胶原膜组成，保留了 STARFlex 封堵器的 MP35N 金属框

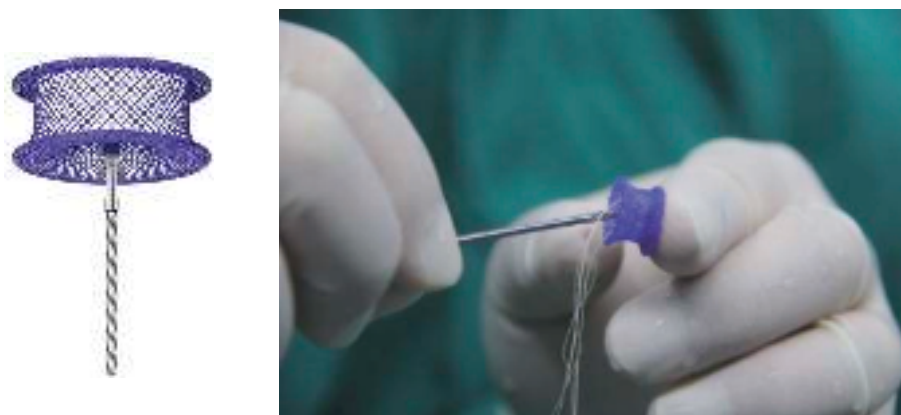


图 1 MemoSorb 完全可降解室间隔封堵器^[109]

架, 并使用可生物降解的肝素涂层猪肠 I 型胶原膜取代不可降解的聚酯膜, 装置的 90% ~ 95% 是可生物降解的^[98-99]。BioStar 封堵器适用于小中型 VSD, 并已显示出良好的早期结果^[100-101]。胶原膜在植入后 1 个月开始向心脏组织内重塑, 6 个月时明显降解, 24 个月时完全被自体组织所替代。BioStar 封堵器迈出了从不可降解封堵器到可生物降解封堵器的关键一步, 促进了可生物降解封堵器的发展。

类似的还有 CARAG 生物可吸收间隔封堵器 (Carag bioresorbable septal occluder, CBSO), 它由 2 个不可吸收的聚丙烯双盘织物组成, 通过不可吸收的缝线和 PT-IR 铂铱标记固定在一个由 8 根可吸收的聚乙交酯单丝组成的框架上。CBSO 还包括不可降解的聚醚醚酮支架和 Phynox 螺母 (由钴、铬、镍组成, 不透射线), 用于框架的固定和 X 射线显影^[102]。该封堵器的临床试验显示, 6 个月后超过 70% 的患者缺损完全闭合, 术后随访 24 个月未发现与手术或封堵器有关的重大不良事件, 无血栓形成及 ASD 再通。CBSO 的研制为完全可降解封堵器奠定了良好的基础。

3.3.3 完全可降解封堵器 近年来, 我国可吸收封堵器发展迅速, 先后开发出多款带金属标记点的完全可吸收封堵器, 使用多种方法实现安全植入: 例如台湾长庚大学研发的聚己内酯 ASD 封堵器, 其框架采用了聚己内酯辐条, 膜材料选用仿生聚乙交酯/胶原材质可明显促进细胞增殖^[103]; 由长海医院秦永文教授团队研发出的丙二醇 ASD 封堵器和丙二醇 VSD 封堵器采用了丙二醇框架和聚乳酸薄膜, 均在犬类动物实验中取得较好结果^[104-105]; 先健公司生产的 Absnow PLLA 封堵器的框架和膜材料采用左旋聚乳酸制成, 并于 2019 年完成首例人体植入, 在 30 d、3 个月和 6 个月的随访中, 无残余分

流的完全缺损闭合率分别为 60% (3/5)、80% (4/5) 和 80% (4/5)^[106]; 哈尔滨理工大学通过 4D 打印将 Fe_3O_4 磁性纳米颗粒与聚乳酸混合, 成功制备出了磁响应材料 ASD 封堵器, 使得封堵器可以在释放前折叠成较小尺寸, 植入后在交变磁场的作用下可进行自扩张, 且整个过程只需要 10 ~ 12 s, 这种特殊材料提高了临床封堵的成功率且加快了内皮化的速度^[107]。

国际上关于可吸收封堵器的研发已进行 10 余年, 由于可吸收封堵器在放射线下显影差, 不得不在其中添加金属标记物, 使其无法做到真正的完全可降解, 标记部分留存体内也为患者带来了潜在的风险, 研发一度陷入困境。阜外医院基于在超声引导介入技术领域的优势, 与上海形状记忆公司研制出无金属标记点的 SHSMA 完全可降解聚乳酸 ASD 封堵器, 可在植入 12 个月后完全内皮化, 24 个月时, 左旋聚乳酸骨架相对分子量降至原始分子质量的 9%^[108]。此外, 该团队研发的 MemoSorb 完全可降解 VSD 封堵器 (图 1) 于 2018 年完成首例人体植入^[109], 而后进行了全国多中心前瞻性随机对照临床研究, 并于 2022 年 3 月成功上市, 成为全球首款上市的拥有自主知识产权的完全可吸收封堵器。该封堵器由丙二醇单丝编织成骨架结构, 左旋聚乳酸无纺布制成阻流膜结构, 在超声下可清晰看到, 无需金属标记物, 从而真正做到完全可降解。MemoSorb 与超声引导下经皮介入技术的结合使我国先心病介入治疗正式迈入“不用开刀、不用放射线、不用造影剂、不用全身麻醉、不会残留”五不手术新时代, 标志着我国自主研发介入医疗器械达国际领先水平, 是突破技术上“卡脖子”问题、实现“弯道超车”的典型范例。这也印证了器械和治疗方式的进步必须基于创新技术的突破, 技术方法

的领先才能带来治疗方法的领先,以原创技术为引领、为核心的创新体系才是未来发展应有的旋律。

4 展望

未来,我国先心病介入治疗应在兼顾多地区协同发展的同时,加强多学科联合发展,进一步拓展复杂先心病的介入治疗,灵活运用多种影像学辅助检查手段,以实现更安全、更有效、负担更小的先心病介入治疗,为更多患者带来希望。

利益冲突:无。

作者贡献:闫一鸣参与选题设计,资料分析,文章撰写和修改,对编辑部的修改意见进行核修;欧阳文斌参与文章设计,资料分析,文章修改;张凤文、房芳参与资料分析,文章编修;潘湘斌负责选题设计及资料分析,撰写论文初稿及修改论文,对编辑部的修改意见进行核修。

参考文献

- van der Linde D, Konings EE, Slager MA, *et al.* Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(21): 2241-2247.
- Zhao L, Chen L, Yang T, *et al.* Birth prevalence of congenital heart disease in China, 1980-2019: A systematic review and meta-analysis of 617 studies. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35(7): 631-642.
- 国家心血管病中心. 中国心血管病报告 2018. 北京: 中国大百科全书出版社, 2019. 1-100.
- 潘湘斌. 超声引导经皮介入治疗结构性心脏病的探索和发展前景. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2018, 25(5): 359-361.
- 国家心血管病医疗质量控制中心. 《2021年中国心血管病医疗质量报告》概要. *中国循环杂志*, 2021, 36(11): 1041-1064.
- Forssmann W. Die sondierung des rechten herzens. *Klinische Wochenschrift*, 1929, 8(45): 2085-2087.
- Raju TN. The Nobel chronicles 1956: Werner Forssmann (1904-79); André Frédéric Cournand (1895-1988); and Dickinson Woodruff Richards, Jr (1895-1973). *Lancet*, 1999, 353(9167): 1891.
- Bougas J, Goldberg H, Musser BG. Left heart catheterization. I. Clinical methods and applications. *Am Heart J*, 1956, 52(3): 359-368.
- Rashkind WJ. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA*, 1966, 196(11): 991-992.
- 周爱卿, 王荣发, 高伟, 等. 复杂性先天性心脏病的介入治疗. *中华儿科杂志*, 2004, 42(11): 813-816.
- Porstmann W, Wierny L. Percutaneous transfemoral closure of the patent ductus arteriosus—An alternative to surgery. *Semin Roentgenol*, 1981, 16(2): 95-102.
- 钱晋卿, 谢亚藩, 沈维英, 等. 非开胸法关闭动脉导管130例报告. *中华心血管病杂志*, 1992, 20(3): 167-168.
- 钱梓静, 王舒, 钱晋卿, 等. 动脉导管未闭堵塞术18例报告. *中华放射学杂志*, 1987, 21(5): 282-285.
- King TD, Thompson SL, Steiner C, *et al.* Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization. *JAMA*, 1976, 235(23): 2506-2509.
- Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, *et al.* 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*, 2021, 42(6): 563-645.
- Vaidyanathan B, Simpson JM, Kumar RK. Transesophageal echocardiography for device closure of atrial septal defects. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(10): 1238-1242.
- Marie Valente A, Rhodes JF. Current indications and contraindications for transcatheter atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. *Am Heart J*, 2007, 153(4 Suppl): 81-84.
- Kan JS, White RI, Mitchell SE, *et al.* Percutaneous balloon valvuloplasty: A new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis. *N Engl J Med*, 1982, 307(9): 540-542.
- 毛继文, 王锦志, 齐向前, 等. 经皮球囊导管肺动脉瓣成形术血液动力学的初步结果. *临床心血管病杂志*, 1987, 3(2): 66-68.
- Reidy JF, Sowton E, Ross DN. Transcatheter occlusion of coronary to bronchial anastomosis by detachable balloon combined with coronary angioplasty at same procedure. *Br Heart J*, 1983, 49(3): 284-287.
- Lock JE, Block PC, McKay RG, *et al.* Transcatheter closure of ventricular septal defects. *Circulation*, 1988, 78(2): 361-368.
- 秦永文, 丁仲如. 室间隔缺损的介入治疗及评价. *中国医师进修杂志*, 2007, 30(1): 8-10.
- Yang J, Yang L, Yu S, *et al.* Transcatheter versus surgical closure of perimembranous ventricular septal defects in children: A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(12): 1159-1168.
- Santhanam H, Yang L, Chen Z, *et al.* A meta-analysis of transcatheter device closure of perimembranous ventricular septal defect. *Int J Cardiol*, 2018, 254: 75-83.
- Weryński P, Skorek P, Wójcik A, *et al.* Recent achievements in transcatheter closure of ventricular septal defects: A systematic review of literature and a meta-analysis. *Kardiol Pol*, 2021, 79(2): 161-169.
- Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, *et al.* Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation*, 1992, 86(6): 1902-1908.
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, *et al.* Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*, 2012, 366(11): 991-999.
- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, *et al.* Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*, 2013, 368(12): 1092-1100.
- Meier B, Kalesan B, Mattle HP, *et al.* Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*, 2013, 368(12): 1083-1091.
- Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, *et al.* Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*, 2017, 377(11): 1033-1042.
- Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, *et al.* Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*, 2017, 377(11): 1011-1021.
- Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, *et al.* Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med*, 2017, 377(11): 1022-1032.

- 33 中国心血管健康与疾病报告2019. 心肺血管病杂志, 2020, 39(10): 1157-1162.
- 34 国家卫生健康委员会国家结构性心脏病介入质量控制中心, 国家心血管病中心结构性心脏病介入质量控制中心, 中华医学学会心血管病学分会先心病经皮介入治疗指南工作组, 等. 常见先天性心脏病经皮介入治疗指南(2021版). *中华医学杂志*, 2021, 101(38): 3054-3076.
- 35 Sharafuddin MJ, Gu X, Titus JL, *et al.* Experimental evaluation of a new self-expanding patent ductus arteriosus occluder in a canine model. *J Vasc Interv Radiol*, 1996, 7(6): 877-887.
- 36 Sharafuddin MJ A, Gu X, Titus JL, *et al.* Transvenous closure of secundum atrial septal defects: Preliminary results with a new self-expanding nitinol prosthesis in a swine model. *Circulation*, 1997, 95(8): 2162-2168.
- 37 Thanopoulos BD, Laskari CV, Tsaousis GS, *et al.* Closure of atrial septal defects with the Amplatzer occlusion device: Preliminary results. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31(5): 1110-1116.
- 38 Thanopoulos BD, Tsaousis GS, Konstadopoulou GN, *et al.* Transcatheter closure of muscular ventricular septal defects with the amplatzer ventricular septal defect occluder: Initial clinical applications in children. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(5): 1395-1399.
- 39 戴汝平, 刘延玲, 张戈军, 等. 应用Amplatzer封堵器介入治疗房间隔缺损疗效评价(附60例报告). *中华心血管病杂志*, 2000, 28(2): 87.
- 40 蒋世良. 中国先天性心脏病介入治疗现状. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(4): 259-262.
- 41 庞程程, 潘微, 张智伟, 等. 房间隔完整的严重肺动脉瓣狭窄或闭锁胎心心脏介入治疗二例. *中华儿科杂志*, 2018, 56(6): 445-450.
- 42 张戈军, 戴汝平, 刘延玲, 等. 房间隔缺损直径的各种测量方法在介入治疗中应用价值. *中国介入心脏病学杂志*, 2000, 8(4): 19-22.
- 43 Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, *et al.* Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(9): 1780-1785.
- 44 Hellenbrand WE, Fahey JT, McGowan FX, *et al.* Transesophageal echocardiographic guidance of transcatheter closure of atrial septal defect. *Am J Cardiol*, 1990, 66(2): 207-213.
- 45 Kardon RE, Sokoloski MC, Levi DS, *et al.* Transthoracic echocardiographic guidance of transcatheter atrial septal defect closure. *Am J Cardiol*, 2004, 94(2): 256-260.
- 46 潘湘斌, 逢坤静, 胡盛寿, 等. 经食管超声心动图引导下介入治疗房间隔缺损幼儿的有效性和安全性. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(9): 744-746.
- 47 潘湘斌, 逢坤静, 欧阳文斌, 等. 单纯超声心动图引导下经皮房间隔缺损封堵术的应用研究. *中国循环杂志*, 2015, 30(8): 774-776.
- 48 潘湘斌, 欧阳文斌, 李守军, 等. 单纯超声心动图引导下行动脉导管未闭封堵术的安全性和有效性. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(1): 31-33.
- 49 Yang T, Butera G, Ou-Yang WB, *et al.* Percutaneous closure of patent foramen ovale under transthoracic echocardiography guidance-midterm results. *J Thorac Dis*, 2019, 11(6): 2297-2304.
- 50 潘湘斌, 胡盛寿, 欧阳文斌, 等. 单纯超声引导下经皮肺动脉瓣球囊成形术的应用研究. *中华小儿外科杂志*, 2015, 36(4): 286-288.
- 51 Kong P, Zhao G, Zhang Z, *et al.* Novel panna guide wire facilitates percutaneous and nonfluoroscopic procedure for atrial septal defect closure: A randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 2020, 13(9): e009281.
- 52 Liu Y, Guo GL, Zhang FW, *et al.* A novel wire is effective for echo-guiding percutaneous atrial septal defect closure: A preclinical study. *J Healthc Eng*, 2018, 2018: 5784567.
- 53 Ovaert C, Bonnet D, Malekzadeh-Milani S. Letter by Ovaert *et al* regarding article, "Novel panna guide wire facilitates percutaneous and nonfluoroscopic procedure for atrial septal defect closure: A randomized controlled trial". *Circ Cardiovasc Interv*, 2020, 13(11): e010121.
- 54 Wang C, Zhang F, Ouyang W, *et al.* Transcatheter closure of patent ductus arteriosus under echocardiography guidance: A randomized controlled noninferiority trial. *J Interv Cardiol*, 2020, 2020: 4357017.
- 55 国家卫生健康委员会国家心外介入质控专家组, 国家心血管病中心医疗质量控制中心心外介入专家组. 单纯超声心动图引导经皮介入技术中国专家共识. *中国循环杂志*, 2018, 33(10): 943-952.
- 56 Antoniadou C, Asselbergs FW, Vardas P. The year in cardiovascular medicine 2020: Digital health and innovation. *Eur Heart J*, 2021, 42(7): 732-739.
- 57 Arnaout R, Curran L, Zhao Y, *et al.* An ensemble of neural networks provides expert-level prenatal detection of complex congenital heart disease. *Nat Med*, 2021, 27(5): 882-891.
- 58 Morris SA, Lopez KN. Deep learning for detecting congenital heart disease in the fetus. *Nat Med*, 2021, 27(5): 764-765.
- 59 李林林, 于振坤, 樊红光, 等. 虚拟现实技术在心血管外科手术教学培训中的初步应用研究. *中国循环杂志*, 2019, 34(3): 289-294.
- 60 Vukicevic M, Mosadegh B, Min JK, *et al.* Cardiac 3D printing and its future directions. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(2): 171-184.
- 61 Sigler M, Jux C. Biocompatibility of septal defect closure devices. *Heart*, 2007, 93(4): 444-449.
- 62 Huang Y, Kong JF, Venkatraman SS. Biomaterials and design in occlusion devices for cardiac defects: A review. *Acta Biomater*, 2014, 10(3): 1088-1101.
- 63 Zahn EM, Wilson N, Cutright W, *et al.* Development and testing of the Helex septal occluder, a new expanded polytetrafluoroethylene atrial septal defect occlusion system. *Circulation*, 2001, 104(6): 711-716.
- 64 Lin C, Liu L, Liu Y, *et al.* Recent developments in next-generation occlusion devices. *Acta Biomater*, 2021, 128: 100-119.
- 65 Kaulitz R, Bertram H, Peuster M, *et al.* Transcatheter closure of atrial septal defects with the CardioSEAL occluder. *Z Kardiol*, 2002, 91(2): 169-177.
- 66 Nugent AW, Britt A, Gauvreau K, *et al.* Device closure rates of simple atrial septal defects optimized by the STARFlex device. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(3): 538-544.
- 67 Rao PS, Sideris EB, Haddad J, *et al.* Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus with adjustable buttoned device. Initial clinical experience. *Circulation*, 1993, 88(3): 1119-1126.
- 68 Majunke N, Sievert H. ASD/PFO devices: what is in the pipeline? *J Interv Cardiol*, 2007, 20(6): 517-523.
- 69 Gruenstein DH, Ebeid M, Radtke W, *et al.* Transcatheter closure



- of patent ductus arteriosus using the AMPLATZER™ duct occluder II (ADO II). *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(6): 1118-1128.
- 70 Numan M, El Sisi A, Tofeig M, *et al*. Cribriform amplatzer device closure of fenestrated atrial septal defects: Feasibility and technical aspects. *Pediatr Cardiol*, 2008, 29(3): 530-535.
- 71 Koneti NR, Penumatsa RR, Kanchi V, *et al*. Retrograde transcatheter closure of ventricular septal defects in children using the Amplatzer Duct Occluder II. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2011, 77(2): 252-259.
- 72 Koneti NR, Penumatsa RR, Kanchi V, *et al*. Retrograde transcatheter closure of ventricular septal defects in children using the Amplatzer Duct Occluder II. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011, 77(2): 252-259.
- 73 张戈军, 徐仲英, 蒋世良, 等. 第二代Amplatzer动脉导管未闭封堵器经股动脉逆行插管行室间隔缺损封堵术疗效评价. *临床荟萃*, 2015, 30(6): 601-604.
- 74 Haddad RN, Daou L, Saliba Z. Device closure of perimembranous ventricular septal defect: Choosing between amplatzer occluders. *Front Pediatr*, 2019, 7: 300.
- 75 Holzer R, de Giovanni J, Walsh KP, *et al*. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the amplatzer membranous VSD occluder: Immediate and midterm results of an international registry. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006, 68(4): 620-628.
- 76 Butera G, Carminati M, Chessa M, *et al*. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: Early and long-term results. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(12): 1189-1195.
- 77 Zuo J, Xie J, Yi W, *et al*. Results of transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect. *Am J Cardiol*, 2010, 106(7): 1034-1037.
- 78 Yang J, Yang L, Wan Y, *et al*. Transcatheter device closure of perimembranous ventricular septal defects: Mid-term outcomes. *Eur Heart J*, 2010, 31(18): 2238-2245.
- 79 李俊杰, 张智伟, 钱明阳, 等. 应用偏心型和对称型封堵器介入治疗小儿膜周部室间隔缺损的对比研究. *中国介入心脏病学杂志*, 2009, 17(6): 301-304.
- 80 秦永文, 赵仙先, 徐荣良, 等. 应用自制封堵器经导管闭合膜部室间隔缺损. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(1): 31.
- 81 袁建华. 浅谈介入治疗技术的规范化. *介入放射学杂志*, 2005, 14(4): 427-429.
- 82 秦永文, 赵仙先, 吴弘, 等. 自制非对称型室间隔缺损封堵器的初步临床应用. *介入放射学杂志*, 2004, 13(2): 101-103.
- 83 Ou-Yang WB, Li SJ, Wang SZ, *et al*. Echocardiographic guided closure of perimembranous ventricular septal defects. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(4): 1398-1402.
- 84 Yang K, Lyu JH, Hu HB, *et al*. Efficacy and safety of a parylene-coated occluder for atrial septal defect: A prospective, multicenter, randomized controlled clinical trial. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(22): 2685-2691.
- 85 Esteves CA, Solarewicz LA, Cassar R, *et al*. Occlusion of the perimembranous ventricular septal defect using CERA® devices. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 80(2): 182-187.
- 86 Lifeng Z, Yan H, Dayun Y, *et al*. The underlying biological mechanisms of biocompatibility differences between bare and TiN-coated NiTi alloys. *Biomed Mater*, 2011, 6(2): 025012.
- 87 Kaya MG, Akpek M, Celebi A, *et al*. A multicentre, comparative study of Cera septal occluder versus AMPLATZER Septal Occluder in transcatheter closure of secundum atrial septal defects. *EuroIntervention*, 2014, 10(5): 626-631.
- 88 Ulmi M, Praz F, Siontis GCM, *et al*. Propensity-score matched comparison of the cera PFO occluder with the Amplatzer PFO occluder for percutaneous closure of patent foramen ovale without echocardiographic guidance. *J Invasive Cardiol*, 2017, 29(8): 280-284.
- 89 Bhattacharjya S, Pillai LS, Doraiswamy V, *et al*. Prospective concurrent head-to-head comparison of three different types of nitinol occluder device for transcatheter closure of secundum atrial septal defects. *EuroIntervention*, 2019, 15(4): e321-e328.
- 90 Sievert K, Yu J, Bertog S, *et al*. Post-market clinical follow-up with the patent foramen ovale closure device IrisFIT (Lifetech) in patients with stroke, transient ischemic attack, or other thromboembolic events. *Cardiovasc Revasc Med*, 2021, 30: 72-75.
- 91 Ramot Y, Haim-Zada M, Domb AJ, *et al*. Biocompatibility and safety of PLA and its copolymers. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 107: 153-162.
- 92 da Silva D, Kaduri M, Poley M, *et al*. Biocompatibility, biodegradation and excretion of polylactic acid (PLA) in medical implants and theranostic systems. *Chem Eng J*, 2018, 340: 9-14.
- 93 In vitro degradation behavior of l-lactide/trimethylene carbonate/glycolide terpolymers and a composite with poly (l-lactide-co-glycolide) fibers-ScienceDirect. [2022-05-07]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391014004297>.
- 94 Middleton JC, Tipton AJ. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials*, 2000, 21(23): 2335-2346.
- 95 Goonoo N, Jeetah R, Bhaw-Luximon A, *et al*. Polydioxanone-based bio-materials for tissue engineering and drug/gene delivery applications. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 97(Pt B): 371-391.
- 96 Bartnikowski M, Dargaville T R, Ivanovski S, *et al*. Degradation mechanisms of polycaprolactone in the context of chemistry, geometry and environment. *Progress in Polymer Science*, 2019, 96: 1-20.
- 97 Jux C, Bertram H, Wohlsein P, *et al*. Interventional atrial septal defect closure using a totally bioresorbable occluder matrix: Development and preclinical evaluation of the BioSTAR device. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(1): 161-169.
- 98 Mullen MJ, Devellian CA, Jux C. BioSTAR bioabsorbable septal repair implant. *Expert Rev Med Devices*, 2007, 4(6): 781-792.
- 99 Mullen MJ, Hildick-Smith D, De Giovanni JV, *et al*. BioSTAR Evaluation Study (BEST): A prospective, multicenter, phase I clinical trial to evaluate the feasibility, efficacy, and safety of the BioSTAR bioabsorbable septal repair implant for the closure of atrial-level shunts. *Circulation*, 2006, 114(18): 1962-1967.
- 100 Morgan G, Lee KJ, Chaturvedi R, *et al*. A biodegradable device (BioSTAR) for atrial septal defect closure in children. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 76(2): 241-245.
- 101 Baspinar O, Kervancioglu M, Kilinc M, *et al*. Bioabsorbable atrial septal occluder for percutaneous closure of atrial septal defect in children. *Tex Heart Inst J*, 2012, 39(2): 184-189.
- 102 Sigler M, Söderberg B, Schmitt B, *et al*. Carag bioresorbable septal occluder (CBSO): Histopathology of experimental implants. *EuroIntervention*, 2018, 13(14): 1655-1661.

- 103 Liu SJ, Peng KM, Hsiao CY, *et al.* Novel biodegradable polycaprolactone occlusion device combining nanofibrous PLGA/collagen membrane for closure of atrial septal defect (ASD). *Ann Biomed Eng*, 2011, 39(11): 2759-2766.
- 104 Zhu YF, Huang XM, Cao J, *et al.* Animal experimental study of the fully biodegradable atrial septal defect (ASD) occluder. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 735989.
- 105 Huang XM, Zhu YF, Cao J, *et al.* Development and preclinical evaluation of a biodegradable ventricular septal defect occluder. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81(2): 324-330.
- 106 Li YF, Xie YM, Chen J, *et al.* Initial experiences with a novel biodegradable device for percutaneous closure of atrial septal defects: From preclinical study to first-in-human experience. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 95(2): 282-293.
- 107 Lin C, Lv J, Li Y, *et al.* 4D-printed biodegradable and remotely controllable shape memory occlusion devices. *Adv Funct Mater*, 2019, 29(51): 1906569.
- 108 Lu W, Ouyang W, Wang S, *et al.* A novel totally biodegradable device for effective atrial septal defect closure: A 2-year study in sheep. *J Interv Cardiol*, 2018, 31(6): 841-848.
- 109 张凤文, 孙毅, 潘湘斌, 等. 完全可降解封堵器治疗膜周部室间隔缺损两例. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2018, 25(7): 636-638.

收稿日期: 2022-05-30 修回日期: 2022-07-21
本文编辑: 刘雪梅