

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

台大一號心室輔助器內血栓形成機制及改進技術之探討(3/3) The Study of The Mechanism of Thrombosis and Technique for Improvement for Taita-No.1 Ventricular Assist Device

計畫編號：NSC 91-2313-B-002-296

執行期限：90 年 8 月 1 日至 91 年 7 月 31 日

主持人：徐久忠 台灣大學獸醫學系

共同主持人：朱樹勳 臺大醫院外科

邵耀華 臺大應用力學研究所

計畫參與人員：周迺寬 王水深 臺大醫院外科

一、中文摘要

台大一號心室輔助器在測試正常後，可以新鮮收集的牛血進行體外循環以探討血栓形成，實驗顯示此體外循環模式可用來進行心室輔助器血栓形成之測試，並可利用來協助活體試驗之進行。經由 20 次健康成年犬隻進行手術以開發犬模式心室輔助器實驗，小型心室輔助器的短期試驗得以成功，實驗中針對原先小牛試驗的各項問題可進行研究，並可針對血栓形成的問題進行有關改善工作。在沒有心肺機體外循環的支援下，完成五次心尖置入 inlet tube 的手術方式，由於 inlet tube 由心尖置入和由左心房通過二尖瓣置入左心室各有其優劣點，目前可依實驗需求來決定採取何種手術方式，以收取相關資料。心室輔助器的葉輪根據機翼形狀以電腦程式設計，再用電腦數位控制的機械製出更佳動態平衡的新型葉輪，其可提高心室輔助器功率達 25% 以上。心室輔助器下腔室由於血液的滲入而導致血栓在此形成，在將下腔室點滴滲入的管路改為由下腔室底座中央出來，再把上腔室底座加以改良為中央突起四週凹陷後，以 50mL/hr 的點滴速度，即可解決下腔室血液滲入的問題。下腔室取消的目的乃為解決下腔室的血栓形成問題，由於問題已經獲得解決，且此研究涉及其他複雜技術，故針對下腔室取消的問題將留待以後繼續進行探討。以電磁鐵代替永久磁鐵的可行性探討，由於電磁鐵的設計會引發新的問題，故此項研究也將留待以後繼續進行探討。

關鍵詞：心室輔助器、體外循環、犬模式、心尖置入手術、血栓形成

Abstract

By using *in vitro* circulation system, Taita No.1 left ventricular assist device (LVAD) could be tested with bovine blood and thrombosis could be studied in this system which indicated that *in vitro* circulation system could be used to test and improve the thrombosis of LVAD. The canine model of LVAD study was established successfully after 20 canine surgeries had been done. The problems met in the calf experiment were studied in the canine model and efforts had been made to solve the problem of thrombosis. The placement of inlet tube into left ventricle thru apex had been done in five dogs' surgery without the help of heart-lung machine. It was different with the surgery that the placement of inlet tube into left ventricle thru left atrium, and could be selected for study depending on different study purpose. The impeller of LVAD was designed by computerized program which was based on the wing's shape of airplane. The machine with computer numerical control was used to make a streamline impeller with poly-urethane material. The new impeller had a better dynamic balance and could increase the efficiency of LVAD more than 25%. The blood could infuse into lower housing of LVAD during animal experiment and which cause the thrombosis

in lower housing. The perfusion system in the lower housing was corrected and extended into the bottom of lower housing. The bottom of the upper housing was remodeled into convex in the center and concave on the surrounding. After that, a perfusion of 50mL/hr into lower housing could improve the thrombosis problem in the lower housing. The removal of lower housing of LVAD and the replacement of permanent magnetic with electric-magnetic were complicated and difficult, which will be studied in the near future.

Keywords: Left ventricular assist device, *In vitro* circulation, Canine Model, The placement surgery thru apex, Thrombosis,

二、緣由與目的

以國人自製的台大一號左心室輔助器(LVAD)進行小牛長期試驗，小牛最長可活到 149 天，其結果已達到國際的研究水準。在我們的研究中發現血栓形成為臨床應用面臨的主要問題之一，因此在專家群心臟外科、化工材料、血液動力學、獸醫學等的共同努力下進行各項有關研究，期解決血栓形成之問題。

由於動物實驗費時且所需經費太大，故有學者試行開發體外 (*in vitro*) 循環的方式來測試心室輔助器的功能和血栓形成的問題 (Swier et al 1989, Schima et al 1993, Tayama et al 1997)。由於以體外循環方式來進行心室輔助器測試為一節省時間經費及較易可行的方式，且若體外 (*in vitro*) 和體內 (*in vivo*) 測試結果均可在心室輔助器相同或類似部位發現血栓形成的情形，則可據以進行原先設計的改善工作，並可作為進一步臨床測試與使用的一種依據。目前我們的研究中也有類似的困境，有時沒有適當的實驗小牛，有時實驗小牛因實驗順利而存活數月，由於監測儀器設備及實驗場所空間的有限，無法數隻小牛同時進行實驗，而常使實驗進度受到阻礙。又由於小牛實驗的費時費力，若能發展犬模式的心室輔助器研究，以健康犬隻進行短期的心室輔助器試驗，可以針對牛隻心室輔助器研究中所面臨的各項問題進行特別

的研究，以改善心室輔助器之設計。又在我們的研究中，心室輔助器 inlet tube 乃由左心房經由二尖瓣進入左心室，再將血流由左心室抽出，經由 outlet tube 送回下行支大動脈，此種手術方式較安全不易出血，故行之有年，但由於 tube 通過二尖瓣易造成二尖瓣閉鎖不全的問題，時間長久後會導致肺臟充血水腫，甚至呼吸困難致死，因此手術方式的改良也是一個重點。

LVAD 試驗進行中，pump 部份一直由本實驗室負責進行血栓形成之探討，在下腔室的底座和輪軸周圍常可見到程度不等的血栓，另在上腔室底座四周死角、扇葉輪近中央部份、內壁偶發部份及血流進出口附近也都見到程度不等的血栓，這些 pump 本身內形成的血栓可能順血流而下形成 thrombo-embolism，而有機會使下游器官發生梗塞 (infarction) 的病變，其為阻礙臨床應用的一個重要問題，必須加以改善。原先心室輔助器的六片葉輪乃是以手工磨成的流線型葉輪，但葉輪間常未能達到完全的平衡，致影響心室輔助器的運轉，並進一步影響其功能，為改善此種缺失，將由應用力學研究所的專家利用電腦重新設計製造出具動態平衡的葉輪，以期改善原先手工製葉輪之缺失。因此本三年期研究計畫進行下列各項實驗工作：

1. 建立穩定的 LVAD 體外循環測試系統，以有效縮短心室輔助器的測試時間。
2. 建立犬模式心室輔助器實驗系統，以代替牛隻實驗進行有關的改善研究。
3. 心室輔助器手術方式的改良，試行由心尖置入 inlet tube，以改善二尖瓣閉鎖不全的問題，並探討對心室輔助器血流輸送的影響。
4. 心室輔助器葉輪之電腦設計製作與功能測試。
5. 心室輔助器下腔室血栓形成之改善，針對葉輪型式和 LVAD pump 內部設計進行修改，並探討其改善效果。
6. 探討取消下腔室及以電磁鐵代替永久磁鐵的可行性

三、結果與討論

1. LVAD 體外循環測試系統之建立
將 LVAD 出口入口各接上一隻 PVC

tubing(3/8")，近端並接上壓力計、轉速計、和流量計，以測定在不同壓力、不同轉速下的流量(L/min)。LVAD pump 先進行測試，測試馬達轉速範圍:1500-4000rpm，壓力:100-300mmHg，流量:1-9 L/min，在測試數小時(甚至數天)後可得知 LVAD 系統是否能夠正常運轉，能夠正常運轉的 LVAD 再進一步做血栓形成之測試。

2. LVAD 體外循環血栓形成之測試

新鮮收集的牛血以 1.0 IU/mL Heparin 添加於血液中以無菌瓶保存，每次約使用 80ml 血液置入 LVAD 體外循環系統進行測試，由於添加的 Heparin 在體外循環測試中並不會被代謝掉，因此得酌量的添加 Protamine sulfate 以中和部份的 Heparin。明顯的血栓形成需要等到 2-3 天後才會見到，實驗結束時可在 upper housing 底座四周見到一圈細的血栓，扇葉間和葉輪軸心處偶而可見到細小血栓，在 lower housing 內輪軸周圍也可見到血栓形成，由此得知此體外測試系統見到的血栓形成與活體測試的結果的確相似，而可利用來當做 LVAD 的體外測試系統。

3. 犬模式心室輔助器實驗系統之建立

選取本實驗室自行繁殖飼養體重 12-16 kgs 的健康成年犬隻進行試驗，這些犬隻從小即接受定期疾病預防注射及心絲蟲預防處理，每日供應充足飼料與飲水以及運動場的運動，以確保其健康狀況。實驗前先製作小形的心室輔助器，將葉輪縮小約 1/4(直徑由 28cm 變成 22cm)，其他 pump 和 motor 均加以縮小以符合犬隻使用。實驗犬隻術前進行健康監控(其包括血液學、血液化學等)，手術當天早上禁水禁食，經鎮靜麻醉後，接上 EKG 和股動脈插管(血壓 134/93(106))，左側前胸部剃毛消毒於 4-5 肋間打開胸腔，將下行支大動脈夾住進行 tubing 縫合(手術必須在 30 分鐘內縫合完畢以恢復下行支大動脈的血液供應)，縫合完畢再由左心房處插入並縫合另一隻 inlet tubing，經由二尖瓣進入左心室，將血流由左心室抽出，經由 outlet tube 送回下行支大動脈，當 LVAD 接好後其血流可得到穩定的血壓 124/95(101)mmHg，且 LVAD 在轉速 2000-4000rpm 時可得到 0.2-0.8 L/min 的血流量，而 side hole 測得

的壓力為 113/99(101) mmHg 左右，其與在牛隻實驗時結果相似。由此證實 LVAD 在犬身上進行實驗的情形與牛隻類似，到目前為止已進行過 20 次犬隻的心室輔助器手術實驗，其累積足夠經驗已成功建立此項犬模式實驗，並收集到許多珍貴資料，可供探討有關心室輔助器與心臟血管間的互動情形。

4. 犬心室輔助器由心尖置入 inlet tube 手術方式的建立

由於人醫心室輔助器手術很多均採用心尖置入 inlet tube 的方式，但是人醫因輸血方便而可用體外循環方式將血液引流至心肺機，再慢慢的做心尖縫合，由於動物輸血不易，故無法使用心肺機的體外循環方式來進行心尖縫合手術。在沒有體外循環的支援下，心尖縫合手術有其困難之處，在與心臟外科醫師的仔細探討下，犬隻心尖縫合手術得以進行，目前在沒有心肺機體外循環的支援下已經完成五次手術。術前先決定好 tube 在心尖縫合及 tube 出體腔的位置再開始手術，手術時將心尖抬高，用 6-8 條 6-0 Prolene with plaedge 先在心尖周圍加以縫合好，再於心尖刺一小洞後快速插入 inlet tube 二公分，將縫線與 tube 的 plaedge 網綁固定好後，tube 由劍狀軟骨下方穿過橫膈膜再由上腹壁出來，在與 LVAD pump 相連接後即可開始啟動馬達加以運轉。實驗中初步收集到有關的資料，其顯示 inlet tube 由心尖置入和由左心房通過二尖瓣進入左心室各有其優劣點，心尖置入時 pump 血流較大，但是手術中出血較多，且由於心尖有缺口而會導致血壓下降的現象，另外在實驗結束取下 inlet tube 縫合心尖時，動物較易因大出血導致休克死亡，目前可依實驗需求來決定採取何種手術方式，以收取相關資料。

5. 心室輔助器葉輪之電腦設計製作與功能測試

心室輔助器的葉輪以前用手工磨製，常因葉片間的平衡不足而影響 pump 的運轉，應力所以電腦程式(Pro-E)進行繪圖，並以血液動力學為考量，依照機翼設計原理，設計出具動態平衡的葉輪程式，該程式再輸入電腦數位控制的機械(Computer Numerical Control, CNC)，以 PU 材質加工

銑出新型葉輪，此種葉輪經 PU coating 後裝配製作心室輔助器，並進行體外循環測試，測定在不同轉速、壓力下的流量，並比較其功率，經計算後發現其流場功率比原先 pump 最少提高 25%。因此目前所有心室輔助器使用的葉輪均以此法進行設計，並做必要的改良。

6. 心室輔助器下腔室血栓形成的改善

心室輔助器運轉中，當血液由上腔室滲入下腔室後大部分血液會滯留在下腔室的底座，導致一段時間後此處形成血栓，雖然下腔室設計有台大五號和抗凝劑 (Heparin) 的點滴滲入，但效果十分不明顯，因此特設計將下腔室點滴滲入的路徑改為經由管壁再通至下腔室底座的中央出來，期以點滴的力量將滲入下腔室的血液排出下腔室，才開始時點滴速率需達到 120-150mL/hr，以致得使用大量點滴，在考慮動物本身承受點滴的能力後，再將上腔室底座加以修改成中央凸起四周凹陷，而相對應的葉輪底部也修改成類似形狀，致使上腔室血液往下腔室滲入的壓力降低，目前只要用 50mL/hr 的點滴速度就可讓上腔室血液不再滲入下腔室，使下腔室的血栓問題得以控制。

7. 探討取消下腔室及以電磁鐵代替永久磁鐵的可行性

下腔室取消所面臨的主要問題有二，即內外磁鐵的設計和葉輪的支撐，在經多方設計與討論後仍無法得到滿意的結果，由於取消下腔室主要目的為解決下腔室的血栓問題，而此問題在改善點滴滲入路徑、修改上腔室底座與葉輪下緣形狀後已得到改善，故針對下腔室取消的問題將留待以後繼續進行探討。當停電發生時馬達會停止，由於磁偶合的原理會致葉輪也立刻停止轉動，當血流在心室輔助器內無法流動就會立刻形成血栓，若改為電磁鐵則停電時葉輪不會停止仍可隨著血流繼續轉動，但是在研究 pump 血流時發現其會受到心臟收縮舒張的影響，當心臟收縮時呈現正向血流(>0 L/min)，心臟舒張時則呈現負向血流(<0 L/min)，而當 pump 轉速到達一定速率以上時，負向血流才會消失，因此若改為電磁鐵雖然停電時葉輪仍可隨著血流繼續轉動，但此時將呈現負向血流，而

且會把大動脈的血流倒抽回心臟，由於電磁鐵的設計會引發新的問題，故此項研究將留待以後繼續進行探討。

四、計畫成果自評

心室輔助器體外循環模式的建立對於 pump 正式使用前本身功率之測試為一重要應用之處，但由於真正使用時所面對的是動態收縮舒張的心臟，因此無法測定出與心臟互動時的變化。犬模式的開發為本實驗的一重要關鍵，由於犬實驗較小牛實驗易於掌控，而可於實驗中進行各種測試與探討，目前二十幾隻犬的實驗中累積了許多寶貴的經驗，對以後心室輔助器的實際應用有很大的助益，尤其是小兒心臟外科，對於以後 10-20Kg 體重的病人將是最好的實戰經驗。心尖置入 inlet tube 手術，在沒有使用心肺機體外循環的條件下得以進行，是一項重大挑戰，由臺大心臟外科周迺寬醫師執刀，實在是十分寶貴而重要的經驗，此手術的順利進行對於以探討由心房通過二尖瓣進入左心室和由心尖進入左心室的血液動力學變化提供了重要的可行途徑。解決下腔室的血栓形成問題是十分困難的工作，由於 pump 結構更改時涉及到化工材料、應用力學、心臟外科等多方的專業知識，在群體計劃研究人員不助的討論與設計製作之下，才得到初步的成果，目前此成果在心室輔助器的設計上跨了一大步，由於其解決了下腔室血液堆積、血栓形成的問題，因此申請新的專利將是目前的一項重要工作。取消下腔室的研究目前已不是十分緊迫的工作，但仍將繼續進行，期早日有可實際應用的成果出來。當初設計以電磁鐵取代永久磁鐵的研究時以為可行，但在研究心臟動態收縮舒張時才發現另有隱藏的問題存在，必須在血液逆流問題得以處理後，此項探討工作才得以繼續。本三年研究計劃基本上困難度很高，但在群體計劃中不同專業人員的努力合作下得以有所進展，實屬十分難得，爾後我們將本諸此合作精神，繼續努力下去，期待國人自製的台大心室輔助器，能早日應用到臨床，以拯救國內的心臟衰竭病患。

五、參考文獻

1. Chaus NI, Kislukhin VV, Smirnov SS, Ivanov AS, Zhidkov IL, Burtsev Pvu, Eremenko AA, Dzemeshkevich SL, Pentalos GM, Kolff WJ. Simultaneous separate assessment of the cardiac and LVAD output. *Intern J Arti Org* 1997; 20(7): 383-388.
2. Moon MR, DeAnda A, Castro LJ, Daughters GT, Ingels NB, Miller DC. Effects of mechanical left ventricular support on right ventricular diastolic function. *J heart & Lung Trans* 1997 16(4): 398-407
3. Park YH, Kim SH. Development and animal study of a pediatric ventricular assist device. *Yonsei Med J*. 1998; 39(2): 154-158.
4. Qian KX, Wang SS, Chu SH. In vivo testing of a pulsatile implantable impeller pump as a left ventricular assist device used in calves. *Perfusion*, 1995; 10:257-263.
5. Schima H, Siegl H, Mohammad SF, Huber L, Muller MR, Losert U, Thoma H, Wolner E. In vitro investigation of thrombogenesis in rotary blood pumps. *Artif Organs*. 1993; 17(7): 605-608.
6. Tayama E, Ohtsubo S, Nakazawa T, Takami Y, Niimi Y, Makinouchi K, Glueck J, Nose Y. In vitro thrombogenic evaluation of centrifugal pumps. *Artif Organs*. 1997; 21(5): 418-20.
7. Tayama E, Ohtsubo S, Nakazawa T, Takami Y, Niimi Y, Makinouchi K, Glueck J, Nose Y.. The simple in vitro thrombogenic test : modified methods for same priming pumps. *Artif Organs*. 1997; 21(12): 1305-1308.
8. Chou NK, Wang SS, Chu SH, Chen YS, Lin YH, Chang CJ, Shyu JJ, Jan GJ : Physiologic analysis of cardiac cycle in an implantable impeller centrifugal left ventricular assist device. *Artif Organs*. 2001; 25(8): 613-616..
9. Chou NK, Wang SS, Lin YH, Shyu JJ, Hsieh KH, Jan GJ, Chu SH : Development of a totally implantable pulsatile centrifugal pump as a ventricular assist device. *Artif Organs*. 2001; 25(8): 603-606.

