

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

心室輔助器血栓形成之探討與改進

The Study and Improvement of Thrombosis in Ventricular Assist Device

計畫編號：NSC 88-2314-B-002-037-M08

執行期限：87年8月1日至88年7月31日

主持人：徐久忠 臺大獸醫學系

一、中文摘要

利用體外循環系統測試左心室輔助器(LVAD)在不同轉速、壓力下的水流量，將其換以牛血後仍可繼續運轉以供進行測試。新鮮收集的牛血以 0.5IU/mL Heparin 添加後進行 LVAD 的體外測試，其可見到多處的血栓形成，但其與活體實驗的血栓形成部位稍有差異，其可能導因於體外循環系統沒有類似心臟收縮舒張壓的生理變化，及 Heparin 在體外循環時不會被代謝，因此宜加改進以使體外循環系統測試效果與活體測試相同。LVAD 系統加以改善後取消 upper housing 和 lower housing 之間隔及 upper housing 底座的死角，但由於 Heparin 添加無法改善，而仍有血栓形成，因此針對消除血栓形成，pump 的設計仍得繼續進行改善。活體實驗小牛可存活 148 天，顯示 LVAD 設計、手術方式、術後照顧經驗等均愈趨成熟，在血栓形成問題逐漸改善之下，希望臨床應用到心臟病患的時日早早到來。

關鍵詞：左心室輔助器、體外循環、血栓形成

Abstract

By using *in vitro* circulation system, left ventricular assist device (LVAD) could be tested with different rpm, pressure and flow volume. After replaced with bovine

blood LVAD still could be tested *in vitro*. Heparin with concentration of 0.5 IU/mL was added into blood for LVAD *in vitro* test. Although thrombosis could be found within LVAD after *in vitro* test, the position of thrombosis were not 100% identical to those of *in vivo* test. The absence of systolic and diastolic pressure in LVAD test system and Heparin could not be degraded in testing system were the major causes and need to be improved in the future study. After removal of the septum between upper housing and lower housing, and improvement of the corner of bottom, thrombosis still could be observed. Heparin could not be added into the LVAD was the major cause. Calf survived until Day 148 within *in vivo* study this year, which means that the design of LVAD, surgical procedure, and the experience of after-care were pretty mature. After the improvement of thrombosis getting better, the clinical application will come soon.

Keywords: Left Ventricular Assist Device, *In Vitro* Circulating System, Thrombosis

二、緣由與目的

左心室輔助器在心臟外科、化工、醫工、獸醫各方面專家學者的整合研究之下，其所使用的離心型pump在重量、驅動方式、低溶血性、手術方式、接管形式及

位置等均在不斷的改善，牛隻存活時間最長可達到129天。針對前一年度病理探討結果，在實驗中牛隻的出血及感染問題，均逐漸加以改善，使得實驗進展更為順利，但最重要的血栓問題仍然存在。LVAD的設計乃利用磁偶合原理來使pump的扇葉（impeller）轉動以驅動血流，由於其內留有隙縫以利轉動，但此隙縫會致血液靜滯（stagnation）而有利於血液的凝固，雖然有Heparin 添加，但因效果不大仍易形成血栓（thrombus），當小形血栓形成經由Aorta進入全身血流，致在體內形成栓子（Embolus），而有機會產生器官梗塞，導致器官功能障礙。這些形成的血栓若太大，尚會影響到內磁鐵的轉動而直接影響到LVAD輸送血流的功能。因此如何探討改善LVAD本身的設計，為本年度的重要工作。

每次LVAD動物實驗均需要花費大量人力、經費和設備，並且健康的實驗牛隻難以求得，因此動物實驗進展速度緩慢，加上每次遇有新的問題出現需要改進時，為維持各種狀況的穩定性，不敢輕易更動LVAD的設計，在此狀況下若能發展一套in vitro 的方式供LVAD進行體外測試，將可加快LVAD的改進速度，早日達到臨床應用的目的。LVAD在使用前常設計一套體外系統以供測試其在不同轉速(rpm)及壓力(mmHg)下的運轉能力，若將其換為血液並將凝血時間加以控制，則有可能用來進行LVAD的血液體外循環測試。本年度期望建立LVAD體外循環測試系統，以探討改進LVAD血栓形成的可行途徑，並在進行動物實驗時繼續病理檢驗探討，以瞭解LVAD實驗進展所遇到的各項問題，做為改善的依據。

三、結果與討論

1. LVAD 體外循環測試系統的建立

將 LVAD 出口入口各接上 PVC tubing，遠端接一儲血容器，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)。每個 LVAD 的馬達使用前經此方法以水進行測試後再使用，測試馬達轉速範圍由 1500-4000rpm，壓力由 100-250mmHg，水流量可達 1-9 l/min，在換以牛血以後其仍可繼續運轉。

2. LVAD 體外循環測試血栓之形成

新鮮收集的牛血先在試管內測試體外循環時 Heparin 的適當添加劑量，得知 0.5IU/mL 濃度的 Heparin 添加於血液中可維持四小時後才凝固，再採取 450ml 血液 150ml saline 和 Heparin 的添加後進行 LVAD 體外循環測試，測試後因四小時未見明顯的血栓形成而延長運轉時間，最後實驗結束時可在 LVAD tubing 入口和出口處見到血栓，扇葉間和葉輪軸心處也可見到血栓，在 lower housing 內也可見到血栓形成，另在 tubing 的內壁也可見到薄層的血栓構造，由此得知此體外測試系統可見到血栓的形成。

3. LVAD 系統的改善測試

LVAD 會在 lower housing 內形成血栓，其乃因 upper housing 血液滲入 lower housing 致之，在 lower housing 雖有 Heparin 的添加，但效果一直不好，另在 upper housing 的底座周圍也易形成血栓，故試圖將 upper housing 和 lower housing 之間間隔取消，而扇葉的下端由上凹改為下凸，而 upper housing 底座也配合扇葉下緣改為下凹形狀，期使此處的血液靜滯減少，以測試此處血栓形成的改善效果。於小牛實驗進行後發現在 lower housing 內仍會形成血栓，顯然此單項設計改變的效果有限。究其原因乃 Heparin 的添加管線因 pump 設計改變而無法進行添加，Heparin 的添加一旦停止，原來 lower housing 容易血液靜滯的地方立刻有血栓形成，因此仍得重新設計 Heparin 的添加管線，才能探討出真正的血栓改善情形。

4. 小牛 LVAD 活體實驗結果

小牛經手術接上 LVAD 後進行存活試

驗，由於實驗累積各項經驗，故小牛活體實驗情況良好，牛隻存活至 148 天，將近五個月，此顯示國產 LVAD 已經具備臨床短期應用的能力。在實驗中收集各項檢驗資料加以分析，換下的 LVAD pump 也加以仔細檢查，針對血栓形成部位及原因加以分析探討。牛隻死亡後的病理檢查顯示最後死於惡體質、嚴重貧血、腎臟功能衰竭、肺臟充血、呼吸困難等，並在多處器官和血管內見到梗塞及血栓形成，並且在二尖瓣上見到肉芽腫導致閉鎖不全的情形發生，因此血栓形成仍然是動物死亡的主要原因，也是 LVAD 設計有待解決的主要問題。

LVAD 在運轉中可由 tubing 外面看到其內血液的流動，透過透明的 tubing 可觀察到血液運行的情形，初期可見到血流穩定向前且有高低血壓的存在，一段時間後可見到血流會有一前(前進)一後(後退)的現象，基本上 LVAD pump 的運轉乃是連續的持續運轉，血流應該是一直向前，不應該有此前進後退的現象，此種血流的後退現象可能是由於 LVAD pump 的馬達運轉功能逐漸降低，並於心臟舒張期出現，嚴重時其會導致血流變慢甚至向後迴流的現象，若遇到 tubing 不順甚至打折，血液向後迴流的現象會更易形成，此現象與 LVAD 內部及 tubing 內血液靜滯及形成血栓可能有極大的關連，但此點乃以前所未觀察到的現象，因此要完全改善血栓形成的問題，此現象必需仔細探討，以瞭解其主要的形成原因，影響 LVAD 功能的程度，與血栓形成的關連，並設法加以改善之。

四、計畫成果自評

本年度實驗證實 LVAD 體外循環系統可以建立，以測試 LVAD 的功能，但其似乎無法達到與原先動物實驗完全相同的結果，其雖可見到血栓形成，但發生部位並不完全一致，故如何修正該系統使其運轉能與動物活體實驗情況一致，才有其實用效果，因此下列數點仍有待繼續努力：

1. 體外循環系統的 tubing 系統宜設出有

高低壓力的狀況，使體外循環時 LVAD pump 面對的血流類似心臟的收縮舒張狀態，才易真正測試出 LVAD pump 的功能。

2. 體外循環系統的 Heparin 添加宜再減少到最低，因體外循環時 Heparin 不似體內循環般被代謝掉，其會一直維持有效濃度在系統內，以致需要較長的時間才能形成血栓，故宜加以減少到最適當量，或者以 Protamine sulfate 進行少量的添加，使其易於形成血栓，因為血栓形成部位與活體實驗是否相同為實驗探討的重點，若其部位相同，才可以體外循環方式來作為改善 LVAD 系統的依據，因此 Heparin 的添加必需符合實驗所需。

3. 新鮮牛隻血液採集不易，故體外循環系統設計若能減少血液的使用量，將可使體外循環測試實驗的進行更為方便。

4. 牛隻測試進行不易，即使使用體外循環方式可協助其 LVAD 系統的改善，但最後仍需以活體試驗來驗證之，健康牛隻平常不易獲得，且由於牛隻存活時間愈來愈長，以致每年進行牛隻試驗頭數太少，若能加入其他動物進行活體測試，將可以加速 LVAD 計劃的發展。目前本實驗室因實驗需要養有足夠的犬隻可提供其他實驗使用，若能將 LVAD 尺寸縮小，做成相同的小型 LVAD，並且以犬隻進行動物實驗，再以犬隻實驗的改善結果用到牛隻活體實驗，相信可使動物實驗進行時間縮短，而加速解決 LVAD 血栓形成的問題。

目前心臟病患等待換心者為數不少，在等待中死亡者大有人在，而國外商品化的心室輔助器價格昂貴，因此國人自行開發設計的 LVAD 實應早日應用到臨床。國科會針對此項設備已在協助我們申請專利，台大醫院也準備展開人體臨床測試，而 LVAD 的設計、手術、術後照顧經驗也愈趨成熟，相信在血栓形成問題逐漸降低之時，服務國內換心病患的時間很快就會來到。

五、參考文獻

1. Antaki JF, Butler KC, Kormos RL, Kawai

- A, Konishi H, Kerrigan JP, Borovetz HS, Maher TR, Kamenera MV, Griffith BP. In vivo evaluation of the Nimbus axial flow ventricular assist system, criteria and method. *ASAIO*, 1993; 39:M231-M236.
2. Chu SH, Wang SS, Chou NK, Qian KX. First assessment of a pulsatile impeller pump as left ventricular assist device (LVAD) in calves. *J Surg Assoc*, 1994; 27:2460-2466.
 3. Macris MP, Myers TJ, Jarvik R, Robinson JL, Fuqua JM, Parnis SM, Frazier OH. In vivo evaluation of an intraventricular electric axial flow pump for left ventricular assistance. *ASAIO*, 1994; 40:M719-M722.
 4. Qian KX, Wang SS, Lee JJ, Chou NK, Hsin JJ, Chu SH. In vivo evaluations of a pulsatile impeller pump. *Chinese J Med Biol Eng.*, 1994; 14(3):183-193.
 5. 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.
 6. Wagner WR, Jackson PC, Kormos RL, Griffith BP. Evaluation of bioprosthetic valve-associated thrombus in ventricular assist device patients. *Circulation*, 1993; 88:2023-2029.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.