

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

中文名稱：台大一號心室輔助器長期實驗及生物
控制的研發

英文名稱：The Development of Biological Control
and Chronic Animal Physiological Study
of in Taita No1 Ventricular Assist Device

計畫類別：整合型計畫

計畫編號：NSC-89-2314-B-002-198

執行期間：88年8月1日至89年7月31日

計畫主持人：朱樹勳

共同主持人：王水深

周迺寬

執行單位：國立台灣大學醫學院外科

中華民國八十九年十月三十一日

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

計畫編號：NSC-89-2314-B-002-198

執行期限：88年8月1日至89年7月31日

主持人：朱樹勳教授 國立台灣大學醫學院外科

共同主持人：王水深教授 國立台灣大學醫學院外科

周迺寬醫師 國立台灣大學醫學院外科

前言

本實驗團體在臨床上，應用機械性輔助系統，以外科方法治療心肌衰竭，累積不少經驗。對於末期心肌衰竭病患，當藥物仍無法維持其基本的血液循環時，或無法使用傳統的外科手術矯正時，只有心臟移植才能維持其生命。然而，等待心臟移植前，如果再次急性心衰竭時，那就需要機械性輔助器系統(Mechanical Circulatory Support)來急救。例如：主動脈氣球幫浦(Intra-aortic Balloon Pump)、心室輔助器(Ventricular Assist Device)、全人工心臟(Total Artificial Heart)以及心肺體外循環系統(Cardiopulmonary Bypass)—葉克膜體外維生系統(ECMO；Extra Corporeal Membrane Oxygenation)[圖一]等，來拯救病患渡過難關以期等到心臟移植繼續其生命。

介紹

在台灣，自民國 76 年，台大醫院由本人與王水深教授帶領移植小組開始第一例心臟移植，至今已經完成 146 例心臟移植。一年存活率百分之八十六點二五、五年存活率百分之七十四點二六^{1,2,4}。其間，又與王水深教授申請心伴型左心室輔助器(HeartMate Left Ventricular

Assist Device)[圖二]、梭拉特心室輔助器(Thoratec Ventricular assist device)³[圖三]，以及柯文哲副教授、陳益祥醫師、許榮彬醫師、周迺寬醫師組成的葉克膜維生系統急救小組及心臟移植小組，在臨床經驗累積了：六例心伴型左心室輔助器，兩例成功地平安等待到接受心臟移植，其中最長使用二百八十七天；五例梭拉特心室輔助器，三例成功地接受心臟移植⁴；而葉克膜維生系統也提供了心臟移植前後必要有效的循環輔助⁵。同時，本人致力台灣本土研製機械輔助系統，自民國 82 年起，在國科會夏漢民主委支持下，結合了大陸學者錢坤喜先生、台大化工所陳劉旺教授、機械所陳炳輝教授、電機所詹國禎教授、中原醫工所鐘次文副教授、林永生博士，開始著手研製國內的台大一號心室輔助器⁶[圖四]。

台大一號心室輔助器構造

台大一號心室輔助器為一離心型心室輔助器，與現行心伴型心室輔助器、梭拉特心室輔助器、諾華克心室輔助器(Novacor Left Ventricular Assist Device)等隔膜式心室輔助器，血液推動方式不同；與拜耳離心型幫浦(Biopump Medtronic Biomedicus Centrifugal Pump)相同，為離心型幫浦[圖五]。由於隔膜式的心室輔助器體積龐大，控制系統與驅動系統體積與重量需要推車協助才能搬運，雖然近年來電子控制與驅動裝置，也開始瘦身改造，可以使用肩帶攜帶，但其隔膜式心室輔助器控室體積龐大，對於東方人的身材不適合、手術方法及技術困難度較高。於是電子式離心型心室輔助器優點體積小、重量輕、攜帶方便、手術方式容易，對於重量較輕的亞洲人體重病患，臨床比較實際有效。而台大醫院人工心臟研究室，朝此方向努力研發台大一號心室輔助器[圖六]。其基本結構為，直徑 2.5cm、六片流線葉輪、軟質的 G 型上腔室(Upper Housing)以及硬質下腔室(Lower Housing)，利用磁偶合驅動原理，在平均 $0.2661 \pm 0.017 \text{mA}$ 及 13.55 ± 0.41 伏特的電源下，可以在小公牛長期存活實驗中提供 $2.08 \pm 0.16 \text{L/min}$ 的流量。其最特殊點是可以提供沒有脈動與脈動的血流，對紅血球的破壞很小。

台大一號心室輔助器材料

台大化工所提供了血液相容性生醫材料聚胺酯(Segmented Polyurethane)，為台大一號心室輔助器與血液直接接觸最為重要的生醫材料；心室輔助器上腔室(Upper Housing)、心室輔助器下腔室與基座(Lower Housing)以及流線型六葉輪(Impeller Blades)，初期的心室輔助器只有上腔室為聚胺酯，其他為鈦金屬所合成，質量很重，後來改成聚胺酯時，重量減輕百分之七十，其質量只有 670 克而已，便於攜帶。

鏈節式聚胺酯(Segmented Polyurethane)是優異的生醫材料⁷，經由組成成份的調整，可以有相當好的彈性、抗張度等機械性質。在上腔室使用可塑型鍊節式聚胺酯，而下腔室與葉輪使用硬直鍊節式聚胺酯。可塑鍊節式聚胺酯的 G 型上腔室，完全可以合乎流場研究，減低亂流停滯、亂流產生，與葉輪距離完全一致，灌出口、入口的流場都是平行流線，無亂流產生而形成血栓；硬質鍊節式聚胺酯的下腔室，使得內外磁場的磁偶合驅動裝置有最佳的機械支撐度，而且不影響磁場作用的效率；另外硬質鍊節聚胺酯葉輪在高轉速每分鐘三千至五千轉下不會增加血球的破壞，其與可塑性鍊節式聚胺酯的上腔室配合可以減輕高速機械張力與剪力造成血球的破壞力，以及摩擦組件造成的熱能產生，而使生物溫度上升所造成不良發炎反應，最重要的是其流量表現不比鈦金屬葉輪差。

其間，也嘗試使用其他磺酸鹽、羧酸等官能基^{9,10}，以增加生物相容性，如含有磁醯膽素的共聚物，幾丁聚醣(Chitosan)，進行仿生物惰性表面的研究，以期降低巨噬細胞、血小板吸附，以及減少蛋白質附著等體外實驗，配合小公牛長期存活實驗，找尋最佳的鍊節式聚胺酯。

台大一號心室輔助器小公牛長期存活實驗

台大一號心室輔助器其進行了 32 頭小公牛長期存活實驗平均存活 16.2 ± 26.1 天，其中超過 20 天的小公牛共有八頭，其存活時間從 21 天到 148 天。而實驗終止原因，百分之三十八為感染、多重器官衰竭最多；其次，百分之二十八為出血性休克，與手術以及術後照顧有關；再來，百分之十九為血栓形成機械故障。統計這八頭小公牛前二十天的每天血液之生化數據，其自由血色素維持在 $4.8 \pm 1.6 \text{mg/dl}$ 左右都在正常範圍值內[圖七]，代表紅血球被破壞後釋放出自

由血色素濃度不高，而其血色素維持 $8.4 \pm 1.6 \text{ mg/dl}$ [圖八]，血小板維持在 $449.76 \pm 84.2 \times 10^3/\text{ul}$ [圖九]，紅血球數目在 $6.36 \pm 1.01 \times 10^6/\text{ul}$ [圖十] 的範圍內，代表台大一號心室輔助器對血球的破壞不大，而且腎功能(BUN、CRE) [圖十一、十二] 與肝功能(LDH、GOT、GPT、T-Bil) 都維持在正常範圍內 [圖十三、十四、十五、十六]，除了死亡之前二天才會有不正常數值出現。其最後死因大部分為感染性敗血症 [表一]。

結論

離心型葉輪心室輔助器，提供沒有脈動的連續血流，在邁入二十一世紀之際，過去十年來由動物實驗結果¹¹ 得到初步滿意結果，其低噪音不需體積大的緩衝心腔室，簡單、安全、易操作。攜帶的電子驅動與控制器，使得病患早日恢復日常生活，其人體臨床實驗初步結果，已由歐洲搶先發表¹²。雖然台大一號心室輔助器仍停留在動物實驗階段，仍需努力改進其安全性、穩定性，以及血液相容性外，在民國 89 年 4 月 21 日也申請通過中華民國專利證書新型第 154105 號專利權。行政院國科學委員會也積極收集台大醫院臨床使用葉克膜維生系統及各型心室輔助器的人體實驗報告成績，以補強台大一號心室輔助器的臨床實驗結果，以期向衛生署提供人體計劃，造福末期心肌衰竭等待心臟移植病患危急時，最有效、最安全、最人性化的救命利器。

參考資料

1. Chu SH, Hsu RB, Wang SS. Heart transplantation in Asia. *Annals of Thoracic&Cardiovascular Surgery*.5(6):361-4, 1999 Dec.
2. Hsu RB, Chu SH, Chien CY, Chou NK, Chen YS, Ko WJ, Wang SS. Heart transplantation with marginal recipients and donors. *Journal of Formosan Medical Association*. 98(10):663-*7, 1999 Oct.
3. Wang SS, Chu SH, Ko WJ, Chen YS, Chou NK, Tsai CH, Lin FY. Ventricular assist as abridge

- to heart transplantation. *Transplantation Proceedings*. 30(7):3387-90, 1998 Nov.
4. Chu SH, Wang SS, Hsu RB, Chou NK, Ko WJ, Chen YS. Cardiac transplantation in Taiwan. *Transplantation Proceedings*. 30(7):3387-90, 1998 Nov.
 5. Ko WJ, Chen YS, Chou NK, Wang SS, Chu SH. Extracorporeal membrane oxygenation in the perioperative period of heart transplantation. *Journal of the Formosan Medical Association*. 96(2):83-90, 1996 Dec.
 6. Wang SS, Chu SH. Current status of heart assist and replacement in Taiwan. *Artificial Organs*. 20(12):1325-9, 1996 Dec.
 7. K. H. Hsieh, D. C. Liao, C. Y. Chen, W. Y. Chiu: Interpenetrating Polymer Networks of Polyurethane and Maleimide-terminated Polyurethane for Biomedical Applications *Polymers for Advanced Technologies*. 1996.
 8. P. C. Lee, L. W. Chen, K. H. Hsieh, Lynn L. H. Huang: Effect of hard segment of polyurethane in cell growth *Polymer International*. 1996
 9. T. T. Hsieh, K. H. Hsieh, G. P. Simon, C. Tiu, H. P. Hsu: Effect of Crosslinking Density on the Physical Properties of Interpenetrating Polymer Networks of Polyurethane and 2-Hydroxyethyl Methacrylate-terminated Polyurethane *J. Polym. Res.* 1998.
 10. T. T. Hsieh, K. H. Hsieh, G. P. Simon, C. Jiu: Polymer Networks of 2-Hydroxyethyl Methacrylate-terminated Polyurethane and Polyurethane *Polymer*. 1999.
 11. Tayama E, Olsen DB, Ohashi Y, DeBakey ME etc. The DeBakey Ventricular Assist Device. Current status in 1997. *Artificial Organs*. 23(12):1113-6, 1999.
 12. Wieselthaler GM; Schima H; Hiesmayr M; DeBakey ME etc. First Clinical Experience with the DeBakey VAD Continuous-Axial-Flow Pump for Bridge to Transplantation. *Circulation*. 101:356-359, 2000.

