基础研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001032

全生物可降解型封堵器封堵猪房间隔缺损的实验研究

牛云鹤[1]，罗　历[1]，李勇刚[2]，计晓娟[1]，白永虹[1]，王　洪[1]，蒲晓芳[1]，刘玲娟[3]，易岂建[1]

（1. 重庆医科大学附属儿童医院心血管内科；2. 重庆医科大学附属儿童医院心胸外科；3. 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室、儿童发育疾病研究教育部重点实验室，重庆　400014）

【摘　要】目的：评估全生物可降解型房间隔缺损（atrial septal defect，ASD）封堵器封堵猪 ASD 的疗效、组织覆盖情况、降解情况及生物相容性等。**方法**：15 只小型猪经外科开胸术后在心脏超声指引下行房间隔穿刺术，并置入全生物可降解 ASD 封堵器。术后行心脏超声检查观察封堵效果并测量封堵器大小，于 1 个月、3 个月、6 个月及 9 个月各处死 3 只，大体肉眼观察组织覆盖情况并测量覆盖面积与封堵器双盘面积；苏木素-伊红染色法（hematoxylin-eosin staining，HE）观察周围组织的炎症反应，酶联免疫吸附分析（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）测定猪血清白介素-6（interleukin-6，IL-6）水平。**结果**：除了 3 只建模失败，其余 12 只均建模成功并进行了 ASD 封堵；术中及术后未出现感染、封堵器脱落等并发症。超声结果显示封堵器位置良好，无残余分流。大体解剖标本可见置入 ASD 封堵器术后 1 月新生组织部分覆盖封堵器装置表面，术后 3 个月、6 个月及 9 个月均已完全覆盖。与降解前的封堵器扇面直径比较，术后 1 个月、3 个月及 6 个月均降低（$P<0.05$），且随时间延长降低明显，差异有统计学意义（$P<0.05$）；与降解前的封堵器高度比较，除了术后 1 个月无明显差异（$P>0.05$），术后 3 个月、6 个月均降低（$P<0.05$）。与降解前封堵器双盘面积比较，术后 1 个月、3 个月、6 个月及 9 个月均降低（$P<0.05$），且随时间延长降低明显，差异有统计学意义（$P<0.05$）。术后 1 个月、3 个月封堵器周围组织炎症反应明显，在术后 6 个月、9 个月消失；术后 3 个月及 6 个月血清 IL-6 浓度较术前升高（$P<0.05$），术后 9 个月降至正常（$P>0.05$），差异有统计学意义。**结论**：全生物可降解型 ASD 封堵器在猪 ASD 模型封堵技术成功率高，组织覆盖迅速，生物相容性与降解效果良好，是一种比较理想的可降解封堵器。

【关键词】封堵器；生物可降解；房间隔缺损；聚乳酸；猪

【中图分类号】R725.4　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2016-01-28

作者介绍：牛云鹤，Email：niuyunhe1229@163.com，
研究方向：小儿心血管疾病诊治进展。

通信作者：易岂建，Email：qjyi2003@aliyun.com。

基金项目：重庆市卫生局重点资助项目（编号：2011-1-065）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161027.0931.008.html
（2016-10-27）

745.

[14] 冯明亮，周建荣，魏莲枝，等. MRP8 和亲环素 A 在喉鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2011，25(18)：834-839.

[15] Yang H，Chen J，Yang J，et al. Cyclophilin A is upregulated in small cell lung cancer and activates ERK1/2 signal[J]. Biochem Biophys Res Commun，2007，361(3)：763-767.

[16] Calhoun CC，Lu YC，Song J，et al. Knockdown endogenous CypA with siRNA in U2OS cells results in disruption of F-actin structure and alters tumor phenotype[J]. Mol Cell Biochem，2009，320(1-2)：35-43.

[17] Li M，Zhai Q，Bharadwaj U，et al. Cyclophilin A is overexpressed in human pancreatic cancer cells and stimulates cell proliferation through CD147[J]. Cancer，2006，106(10)：2284-2294.

[18] Chen X，Lin J，Kanekura T，et al. A small interfering CD147-targeting RNA inhibited the proliferation，invasiveness，and metastatic activity of malignant melanoma[J]. Cancer Res，2006，66(23)：11323-11330.

[19] Tang Y，Nakada MT，Rafferty P，et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by EMMPRIN via the PI3K-Akt signaling pathway[J]. Mol Cancer Res，2006，4(6)：371-377.

[20] Zhu C，Pan Y，He B，et al. Inhibition of CD147 gene expression via RNA interference reduces tumor cell invasion，tumorigenicity and increases chemosensitivity to cisplatin in laryngeal carcinoma Hep-2 cells[J]. Oncol Rep，2011，25(2)：425-432.

[21] Zhao P，Zhang W，Wang SJ，et al. HAb18G/CD147 promotes cell motility by regulating annexin II-activated RhoA and Rac1 signaling pathways in hepatocellular carcinoma cells[J]. Hepatology，2011，54(6)：2012-2024.

[22] Siu A，Chang J，Lee C，et al. Expression of EMMPRIN modulates mediators of tumor invasion in oral squamous cell carcinoma[J]. J Calif Dent Assoc，2013，41(11)：831-838.

（责任编辑：冉明会）

Experimental study of the fully biodegradable occluder in a swine model of atrial septal defect

Niu Yunhe[1], *Luo Li*[1], *Li Yonggang*[2], *Ji Xiaojuan*[1], *Bai Yonghong*[1], *Wang Hong*[1], *Pu Xiaofang*[1], *Liu Lingjuan*[3], *Yi Qijian*[1]

(*1. Department of Cardiovascular Medicine, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*; *2. Department of Cardiothoracic Surgery, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*; *3. China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders*)

【Abstract】***Objective***: To assess the efficacy, tissue coverage, degradation and bio-compatibility for closure of atrial septal defect (ASD) in an swine model. ***Methods***: The model of ASD was built under echocardiography's guidance after thoracotomy. Fifteen swines were involved and all swines were sacrificed at 1, 3, 6, 9 months after surgery. Doppler echocardiography was used to observe efficacy and measure diameter of occluder disc. Gross anatomy was done to assess tissue coverage and degration. Hematoxylin-eosin staining was done to observe inflammatory reaction. ELISA was used to test the level of IL-6. ***Results***: Except 3 swines died of modeling, 12 swines with ASD were built successfully and implanted with biodegradable ASD occluders. No infection or shedding of occluder was observed intra-operative and post-operative. Occluders were placed well and no residual shunt was observed by doppler echocardiography. Occluders' surface was partly covered with neointima by gross anatomy at 1 month after surgery, while totally covered at 3, 6, 9 months. Compared with that of pre-operation, diameter of occluder disc decreased at 1, 3, 6 months after surgery ($P<0.05$) and decreased significantly with the extension of time ($P<0.05$); compared with that of pre-operation, occluders' height decreased at 3 months, 6 months after surgery ($P<0.05$), however, there was little change at 1 month after surgery ($P>0.05$). Compared with that pre-operation, double disc area of occluder decreased at 1, 3, 6, 9 months after surgery ($P<0.05$) and decreased significantly with the extension of time ($P<0.05$). Compared with that pre-operation, serum IL-6 level increased at 3 months and 6 months ($P<0.05$), and declined to normal at 9 months after surgery ($P>0.05$). ***Conclusion***: With satisfactory effectiveness, bio-compatibility and degradation, the fully biodegradable ASD occluder is ideal for swine model of ASD.

【Key words】occluder; bio-degradable; atrial septal defect; polylactic acid; swine

房间隔缺损是常见的先天性心脏病之一，发病率为 0.7%~0.8%[1]。传统治疗方法是手术治疗，但具有创伤大、恢复时间长、遗留永久疤痕等缺点，目前介入封堵成为主要治疗方法。传统封堵器是美国 AGA 公司生产的 Amplatzer 封堵器[2]，由镍钛合金制成。永久存留体内，其镍钛离子释放被吸收后可能会对机体产生不利影响[3]。因此，近年来在封堵器表面膜上进行了系列改进，如将 Amplatzer 封堵器表面采用陶瓷、派瑞林覆盖[4]。但长期存于人体内，同样可能会出现一系列并发症，如瓣膜受损、晚发型细菌性心内膜炎、心脏压塞[5]等。如能研制一种可降解封堵器，这些担心都将消除，但是迄今国内外关于可降解封堵器的研究还相对较少。本实验通过将聚乳酸制成的房间隔缺损（atrial septal defect，ASD）封堵器置入动物（猪）ASD 模型，观察评估封堵器的封堵疗效、组织覆盖情况、降解情况及生物相容性，以期为临床可降解封堵器研制提供依据。

1 材料与方法

1.1 ASD 封堵器装置

封堵器及输送装置由上海形状记忆公司提供（已申请专利，专利号：CN201320160993.X），封堵器主要由聚合物支架和阻流体组成。聚合物支架由可吸收聚乳酸管材经激光切割而成。阻流体由可吸收聚乳酸类静电纺丝膜切割而成（聚乳酸静电纺丝膜厚度为 0.02~0.07 mm）。每个支架腔内有 2~4 层阻流体。封堵器的有效封堵直径 A 为（5.0 ± 0.5）mm，扇面直径 B 为（16.0 ± 1.5）mm，左盘 B 比右盘大（2.0 ± 0.5）mm，高度 H 为（11.0 ± 2.0）mm。递送鞘管是 12 F（图 1）。

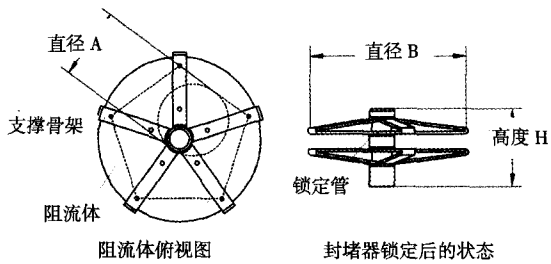


图 1 ASD 封堵器示意图

Fig.1 Sketch map of the ASD occluder

1.2 ASD 猪建模及封堵术

实验动物为 3~4 月龄小型猪，均为雄性，体质量 15.5~21.5 kg，购买自重庆市鑫宜居生态农业发展有限公司，动物编号：SCXK(渝)2012-0011。

按如下方法建立猪 ASD 模型：氯胺酮 5~10 mg/kg 肌内注射，完全麻醉后，将猪呈仰卧位固定在手术台上，心电监护，建立静脉通道，丙泊酚 0.5 mL/(kg·h)静脉泵维持麻醉；备皮，常规消毒铺巾，取胸骨正中切口，剪开心包，暴露心脏，右心耳做一荷包缝合，在心脏超声指引下，将鞘管从荷包中心穿刺进入右心房，行房间隔穿刺术。建模成功后将封堵器置于房间隔缺损处，超声确认封堵器放置良好后释放封堵器，缝合荷包，关胸，送回重庆医科大学附属儿童医院动物中心，编号：SYXK(渝)2012-0015。

1.3 术后处理及饲养

术后给予阿莫西林 25 mg/kg 拌入饲料口服，每天 2 次，共计 5 d。动物中心饲养环境温度 20~25 ℃，湿度 35%~40%，普通猪饲料，每天喂食 2 次。观察有无感染、封堵器脱落、心律失常等封堵术后相关并发症表现。

1.4 心脏超声心动图观察封堵效果及测量封堵器大小

术后 1 个月、3 个月、6 个月及 9 个月均行心脏超声检查，观察封堵器是否移位，有无残余分流，并测量封堵器大小。

1.5 大体解剖观察新生组织覆盖情况并测量覆盖面积及封堵器盘的面积

术后 1 个月、3 个月、6 个月及 9 个月分别处死 3 只，开胸，暴露心脏，剪开左右心房壁，暴露房间隔，肉眼观察封堵器表面新生组织的覆盖情况，照相，并测量其覆盖面积与封堵器盘的面积。同时剖开胸腔、腹腔，观察肺、肝等内脏器官。

1.6 扫描电镜观察封堵器周围组织

取封堵器及周围新生组织，大小：0.2 cm × 0.3 cm × 0.2 cm，置于 2.5%戊二醛中固定，送重庆医科大学电镜室，扫描电镜观察。

1.7 HE 染色观察周围组织的炎症反应

取封堵部位新生组织，大小：0.3 cm × 0.4 cm × 0.3 cm，置于 4%多聚甲醛中固定，脱水后石蜡切片，HE 染色后中性树胶封片，光学显微镜观察。

1.8 ELISA 检测血清中炎症因子白介素-6(interleukin-6，IL-6)浓度

收集猪的血清 2 mL 置于-20 ℃冰箱，采用 ELISA 试剂盒检测炎症因子 IL-6 浓度。ELISA 试剂盒采用 RayBiotech porine IL-6 ELISA 试剂盒。

1.9 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用单因素方差分析，组间比较采用 SNK-q 法。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 术后一般情况

实验猪术后精神状态好，进食正常，活动自如，未出现生活习性异常、行为异常、异常血尿及偏瘫等。

2.2 技术成功率

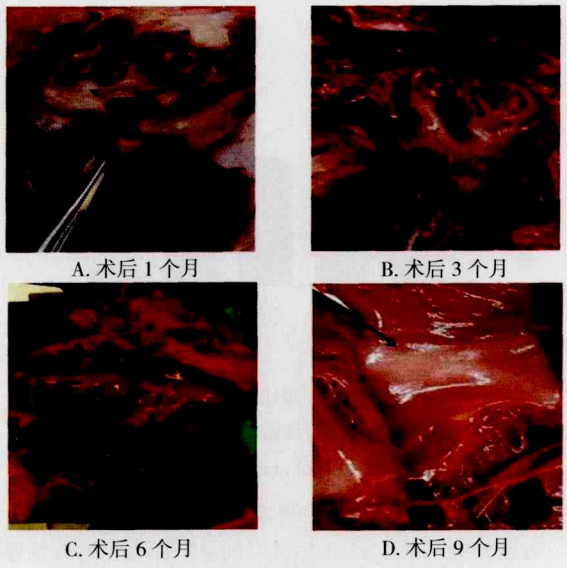
共对 12 只已经制备好 ASD 模型的实验猪进行了封堵，封堵成功率为 100%。术后均未见封堵器移位及残余分流。

2.3 心脏彩超观察封堵效果

术后 1 个月、3 个月及 6 个月对实验猪行心脏彩超检查。超声结果显示封堵器位置良好，无残余分流，其中，术后 9 个月因脂肪层太厚而放弃超声检查。

2.4 术后封堵器表面组织覆盖情况

术后各时间点大体标本肉眼观察结果(图 2)显示，术后 1 个月封堵器表面部分被新生组织覆盖，无血栓及赘生物形成，封堵器未变形；术后 3 个月，封堵器周围已完全被新生内膜组织所覆盖；术后 6 个月，封堵器已被光滑致密的内膜组织覆盖融合；术后 9 个月，肉眼观察封堵器部位的组织与周围组织完全融合。同时肉眼观察未发现肺、肝、脾、肾发生梗死。



A. 术后 1 个月　B. 术后 3 个月

C. 术后 6 个月　D. 术后 9 个月

箭头为封堵器位置组织

图 2 各时期封堵器表面新生组织覆盖情况

Fig.2 New tissue coverage of occluder at different periods

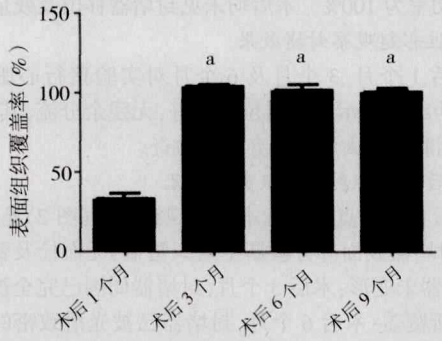
2.5 封堵器表面组织覆盖率变化

方差分析结果显示，术后各时间点封堵器表面组织覆盖率均数差异有统计学意义(F=157.744，P=0.000)。术后 1 月(n=3)组织覆盖率为(32.83 ± 5.80)%，为部分覆盖；术后 3 月(n=3)为(104.05 ± 2.47)%，术后 6 月(n=3)为(101.67 ± 6.49)%，术后 9 月(n=3)为(100.50 ± 3.10)%，为完全覆盖。与术后 1 月比较，术后 3 月、6 月、9 月均升高，差异有统计学意义(q=25.814、29.948、24.528，P 均<0.001)(图 3)。

2.6 术后封堵器双盘面积变化

方差分析结果显示，术后各时间点封堵器双盘面积均数差异有统计学意义(F=660.241，P=0.000)。术前(n=3)封堵器双盘面积为(431.00 ± 16.64) mm²，而术后 1 月(n=3)为(328.67 ± 13.92) mm²，差异有统计学意义(q=16.299，P=0.000)；术后 3 月(n=3)为(245.36 ± 7.85) mm²，与术后 1 月比较，差异有统计学意义(q=13.270，P=0.000)；术后 6 月(n=3)为(114.39 ±

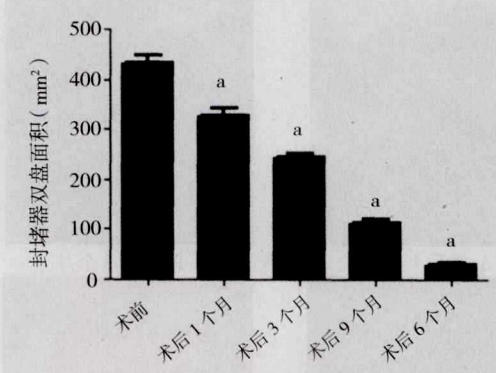
6.76）mm^2，与术后 3 月比较，差异有统计学意义（q=20.860，P=0.000）；术后 9 月（n=3）为（29.10 ± 3.63）mm^2，与术后 6 月比较，差异有统计学意义（q=13.585，P=0.000）（图 4）。



a：与术后 1 个月比较，P<0.05

图 3　各时期封堵器新生组织覆盖率

Fig.3　Tissue coverage rate at different periods



a：与前一组比较，P<0.05

图 4　各时期封堵器双盘面积大小

Fig.4　Double disc area of occluder at different periods

2.7　心脏超声心动图测量封堵器大小变化

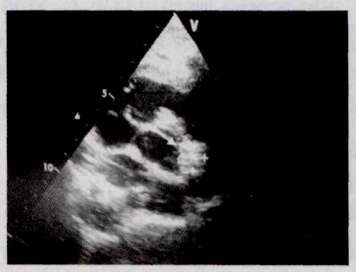
方差分析结果显示，术后各时间点扇面直径均数差异有统计学意义（F=155.483，P=0.000），高度均数差异有统计学意义（F=154.398，P=0.000）。心脏超声心动图测量封堵器的扇面直径 B 与高度 H，与术前的封堵器扇面直径 B 比较，术后 1 月、3 月及 6 月均降低，且随时间延长降低明显；与术前的封堵器高度 H 比较，除了术后 1 月高度 H 无明显变化，术后 3 月、6 月均降低。其中，术前（n=3）扇面直径 B 为（16.57 ± 0.32）mm，而术后 1 月（n=3）为（13.70 ± 0.46）mm，差异有统计学意义（q=6.953，P=0.000）；术后 3 月（n=3）为（10.13 ± 1.00）mm，与术后 1 月比较，差异有统计学意义（q=8.650，P=0.000）；术后 6 月（n=3）为（4.63 ± 0.85）mm，与术后 3 月比较，差异有统计学意义（q=13.339，P=0.000）。术前高度 H 为（11.83 ± 0.31）mm，而术后 1 月为（11.43 ± 0.76）mm，差异无统计学意义（q=1.313，P=0.380）；术后 3 月为（7.53 ± 0.57）mm，与术后 1 月比较，差异有统计学意义（q=12.804，P=0.000）；术后 6 月为（3.77 ± 0.35）mm，与术后 3 月比较，差异有统计学意义（q=12.366，P=0.000）（图 5、6）。

2.8　封堵器周围组织

术后 3 个月，封堵器清晰可见，封堵器周围被纤维组织所围绕（图 7）。



A. 术后 1 个月



B. 术后 3 个月

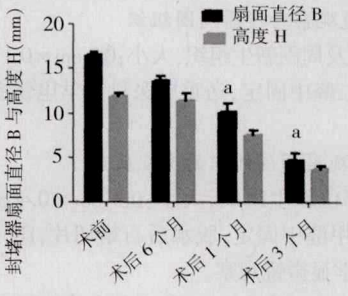


C. 术后 6 个月

箭头为封堵器

图 5　术后各时期心脏超声心动图检查结果

Fig.5　Echocardiography at different periods after occlusion



a：与前一组比较，P<0.05

图 6　术后各时期封堵器大小

Fig.6　Diameter B and height H of occluder disc at different periods after occlusion

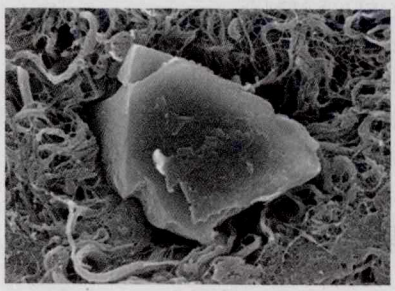
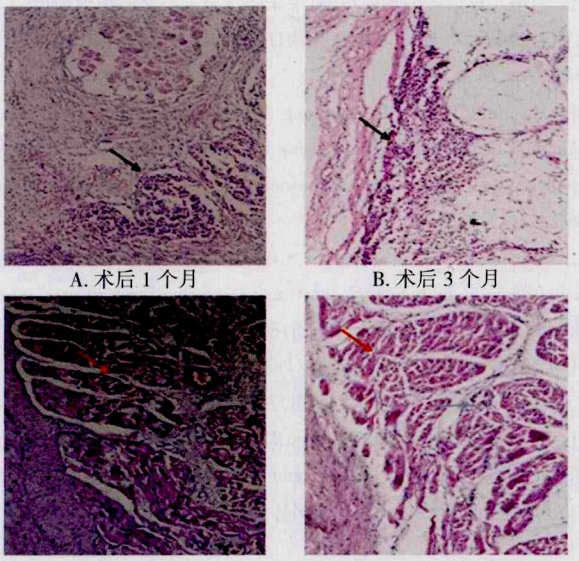


图 7　术后 3 个月封堵器的扫描电镜结果

Fig.7　SEM of the occluder at 3 months after surgery

2.9 封堵器周围组织炎症反应

术后 1 个月，封堵器周围有淋巴细胞、中性粒细胞及多核巨细胞浸润；术后 3 个月，炎症细胞较前减少；术后 6 个月，炎症反应消失，纤维细胞排列紧密；术后 9 个月，纤维细胞排列规则，如图 8 所示。各时期肺、肝、脾、肾的 HE 染色未发现异常。



A. 术后 1 个月　B. 术后 3 个月

C. 术后 6 个月　D. 术后 9 个月

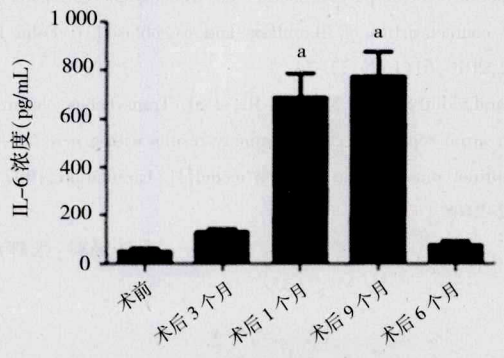
红色箭头指示纤维细胞；黑色箭头指示炎症细胞

图 8 术后各时期的 HE 染色结果（100×）

Fig.8 HE at different periods after surgery（100×）

2.10 术后外周血中的 IL-6 变化

方差分析结果显示，各组均数差异有统计学意义（F=30.481，P=0.000）。术后 3 月、6 月 IL-6 浓度较术前明显升高，术后 9 月降至正常。其中，术前（n=3）为（50.165 ± 21.921）pg/mL，而术后 1 月（n=3）为（128.859 ± 27.304）pg/mL，差异无统计学意义（q=1.223，P=0.673）；术后 3 月（n=3）为（683.513 ± 177.526）pg/mL，与术前比较，差异有统计学意义（q=9.844，P=0.000）；术后 6 月（n=3）为（773.454 ± 168.977）pg/mL，与术前比较，差异有统计学意义（q=11.242，P=0.000）；术后 9 月（n=3）为（74.954 ± 28.200）pg/mL，与术前比较，差异无统计学意义（q=0.385，P=0.791）（图 9）。



a，与术前比较，P<0.05

图 9 各时期外周血 IL-6 变化

Fig.9 Changes in serum IL-6 at different periods

3 讨 论

1976 年，millus 与 King 首次报道了经导管封堵房间隔缺损[6]。经典封堵器是美国 AGA 公司生产的 Amplatzer 封堵器，由镍钛合金编织而成，具有良好的弹性与形状记忆功能。然而，镍钛合金不可降解，终生存在于患儿体内。有研究报道部分患儿对镍离子过敏，镍离子释放于体内也可能对患儿产生不良影响，甚至发生腐蚀作用[7]。2010 年，Morgan 等[8]在文献中报道了一种新型部分可降解封堵器——BioSTAR 封堵器，由镍钛合金支架和胶原蛋白片制成，虽然胶原蛋白片在体内可完全降解，但其支架仍为金属。因此，完全可降解封堵器的研制成为国内外研究的热点，但是迄今相关研究仍相对较少。

本实验封堵器的支架与阻流体均由聚乳酸制成，作为一种新型的生物可降解材料，其来源是可再生的植物资源（如玉米）所提出的淀粉原料。淀粉原料水解得到葡萄糖，葡萄糖再与一定的菌种发酵制成高纯度的乳酸单体，最终通过化学合成方法合成一定分子量的聚乳酸。目前，聚乳酸已被广泛应用于医学高分子材料，如药物控制释放体系、骨科组织工程材料以及鼻唇沟填充物等[9]，但作为封堵器支架尚无文献报道。

聚乳酸具有良好的机械性能和形状记忆，在鞘管内可以很好地回缩，体内释放后迅速恢复原有形状。Venkatraman 等[10]研究了聚左旋乳酸（Poly-L-lactic acid，PLA）冠状动脉血管支架的性能，弹性模量为 3~4 GPa，抗张强度为 50~60 MPa，支架的支撑力为0.21~0.25 MPa，而普通的不锈钢支架的支撑力为0.20~0.22 MPa，二者相差不大。比较表明，在机械强度上 PLA 具备用于制作封堵器支架的优点。本实验的封堵操作过程均进行得较为顺利，且由超声结果可见，封堵器的封堵效果好，无残余分流。大体解剖结果除此之外，聚乳酸最大的优势是生物可降解性，在体内发生化学降解与生物浸蚀。化学降解是指聚合物主链水解断裂，导致相对分子质量降低，在体内主要引起急性炎症反应，表现为淋巴细胞、中性粒细胞及多核巨细胞的浸润，由 HE 染色结果可知，术后 1 个月、3 个月处于这一时期；生物浸蚀是指随着时间延长，炎症细胞减少，纤维组织增生填充封堵器材料，术后 6 个月、9 个月处于这一阶

段，继而封堵器小颗粒被动物体内的吞噬细胞吞噬以及酶消化后，最终生成二氧化碳与水，通过代谢排出体外。结合封堵器大小与双盘面积变化，可得出该封堵器在体内逐步降解的初步结论，这样可避免长期存在于体内而引起的一系列不良反应。另一方面，新生内膜组织在术后 3 个月已完全覆盖封堵器，而封堵器仍然存在，提示新生组织在封堵器降解之前已完全覆盖，可避免降解速度过快而造成二次分流。

生物相容性是指生命体组织对非活性材料产生反应的一种性能，可通过组织与血液相容性两方面评估。组织相容性可由封堵器的抗炎性能反应，本实验 HE 染色结果显示，炎症细胞在随访过程中逐渐减少，术后 6 个月、9 个月炎症反应消失；IL-6是重要的炎症因子之一，本实验中 IL-6 浓度在术后1、3 个月升高，结合 HE 染色结果，提示机体的炎症反应被激活；术后 6 个月 HE 染色结果提示炎症反应已消失，而 IL-6 浓度却未降至正常，可能与聚乳酸对成纤维细胞的刺激作用有关[11]，其机制有待进一步研究。IL-6 浓度在术后 9 个月降至正常，结合 HE 染色结果，提示封堵器的组织相容性较好。封堵器的血液相容性关键在于其抗血小板血栓形成，本实验中装置表面未见血栓形成，肺、肝、脾、肾的大体解剖未显示血栓形成。因此，该封堵器具有良好的生物相容性。

实验过程中心电监护未见异常，术后未出现感染、封堵器脱落等并发症，大体解剖未见装置表面血栓及赘生物形成，装置均未发生移位，显示该封堵器在封堵 ASD 动物模型的安全性。

本研究选择猪作为实验动物，是因为与犬相比，猪的心脏更接近人类，Sharafuddin 等[12]于 1997 年采用Yucatan 小型猪成功建立了继发孔房间隔缺损模型。此外，本实验考虑到猪的脂肪层较厚，采用股静脉穿刺法较困难，遂选择外科开胸术。该手术方式优点在于比较直观，缺点在于无法评估输送装置的优劣。因此，在接下来的实验中，实验动物的选择与实验方法尚需进一步探究。

本研究显示全生物可降解聚乳酸封堵器封堵猪 ASD 技术成功率高，生物相容性好，降解效果良好，具有很大的临床应用前景。

参 考 文 献

[1] 中华儿科杂志编辑委员会，中华医学杂志英文版编辑委员会.先天性心脏病经导管介入治疗指南[J]. 中华儿科杂志，2004，42(3)：234-239.

[2] Masura J，Gavora P，Formanek A，et al. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering amplatzer septal occluder：initial human experience[J]. Cathet Cardiovasc Diagn，1997，42(4)：388-393.

[3] El-Said H，Hegde S，Foerster S，et al. Device therapy for atrial septal defects in a multicenter cohort：acute outcomes and adverse events [J].Catheter Cardiovasc Interv，2015，85(2)：227-233.

[4] 秦 莉，易岂建，李 谧，等. Parylene 涂层封堵器治疗儿童先天性心脏病疗效观察[J]. 重庆医科大学学报，2014，39(10)：1403-1409.

[5] Herren T，Schwanda M，Genoni M，et al. Very late cardiac tamponade following successful transcatheter closure of an atrial septal defect with the Amplatzer septal occluder[J]. Clin Res Cardiol，2015，104(6)：530-533.

[6] King TD，Thompson SL，Steiner C，et al. Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization[J]. JAMA，1976，235(23)：2506-2509.

[7] Shabalovska SA. Surface，corrosion and biocompatibility aspects of Nitinol as an implant material[J]. Biomed Mater Eng，2002，12(1)：69-109.

[8] Morgan G，Lee KJ，Chaturvedi R，et al. A biodegradable device (BioSTAR) for atrial septal defect closure in children[J]. Catheter and Cardiovasc and Cardiovasc Interv，2010，76(2)：241-245.

[9] Sun R，Du XJ，Sun CY，et al. A block copolymer of zwitterionic polyphosphoester and polylactic acid for drug delivery[J]. Biomater Sci，2015，3(7)：1105-1113.

[10] Venkatraman S，Poh TL，Vinalia T，et al. Collapse pressures of biodegradable stents[J].Biomaterials，2003，24(12)：2105-2111.

[11] Scislowska-Czarnecka A，Pamula E，Kolaczkowska E. Impact of poly(L-lactide) versus poly(L-lactide-co-trimethylene carbonate) on biological characteristics of fibroblasts and osteoblasts[J]. Folia Biol (Krakow)，2013，61(1-2)：11-24.

[12] Sharafuddin MJ，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[J]. Circulation，1997，95(8)：2162-2168.

（责任编辑：张辉洁）