

## · 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.04.11

## 新型国产生物源性胶原涂层涤纶血管抗 血浆渗出及抗出血性能研究初探

张程, 王鹏程, 吴柯叶, 丁以群

**[摘要]:**目的 检测一种新型国产人造血管材料抗血浆渗出及抗出血性能。方法 健康的实验用藏猪 1 只, 体重 47 kg。全麻后于左侧第 4 肋间开胸, 阻断胸降主动脉, 采用双盲法将 4 款同样大小的补片分为对照组(2 种商品化补片)和实验组(2 种自研血管材料)补片随机缝至胸降主动脉的 4 个切口上, 开放胸降主动脉后, 分别测量正常血细胞比容(HCT)0.39 时三种血压状态下(收缩压 60~70 mmHg, 90~100 mmHg 及 130~145 mmHg)和血液稀释状态(HCT 0.31, 收缩压 130~145 mmHg)下补片表面渗液数据, 调控血压方法为血管活性药物+胸降主动脉部分阻断。结果 手术阻断时间: 35 min。在正常 HCT 下, 收缩压为 60~70 mmHg 时, 两个实验组渗出均少于对照 1 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 在收缩压为 90~100 mmHg 及 130~145 mmHg 时实验组与对照组渗液量无明显差异( $P > 0.05$ ); 相同血压(收缩压为 130~145 mmHg), 血液稀释状态(HCT 为 0.31)下与正常状态(HCT 为 0.39)时的补片渗液量无明显差异( $P > 0.05$ )。结论 在凝血功能正常的情况下, 新型的国产人造血管材料即刻的抗血浆渗出及抗出血性能可能优于对照 1 组; 随着自身凝血成分在人造血管内壁的附着, 不同血压、HCT 状态下, 该新型的国产人造血管材料抗血浆渗出及抗出血性能与其他两种已商品化的人造血管可能无差别; 同一血压状态下, HCT 的变化对人造血管的渗出影响不明显; 明确的结论尚需更多的实验病例验证。

**[关键词]:** 新型国产人造血管; 抗出血性能; 动物实验

### The preliminary study on the anti-plasma exudation and anti-bleeding performance of a new domestic artificial vascular material

Zhang Cheng, Wang Pengcheng, Wu Keye, Ding Yiqun

Department of Cardiothoracic Surgery, Shenzhen Children's Hospital, Guangdong Shenzhen 518038, China

Corresponding author: Ding Yiqun, Email: ikwan.ding@outlook.com

**[Abstract]: Objective** To investigate the anti-plasma exudation and anti-bleeding performance of a new type of domestic artificial vascular material. **Methods** One healthy Tibetan pig with the body weight of 47 kg was used in the experiment. After general anesthesia, the left 4th intercostal thoracotomy was performed to cross clamp the descending thoracic aorta. The 4 types of patches of the same size were divided into the control group (2 kinds of commercial patches) and the experimental group (2 kinds of self-developed vascular materials) by double-blind method, and the patches were randomly stitched to the 4 incisions of the descending thoracic aorta. After opening the descending thoracic aorta, the amount of blood exudation on the patch surface was measured under three blood pressure values (SBP 60–70 mmHg, 90–100 mmHg and 135–145 mmHg) with normal hematocrit (HCT 39%) and a state of hemodilution (HCT 31%, sBp130–145 mmHg). Blood pressure was controlled by vasoactive drugs and partial occlusion of descending thoracic aorta. **Results** The cross clamp time was 35 min. Under normal HCT and SBP of 60–70 mmHg, the exudation of the two experimental groups was less than that of the control group 1, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). When the SBP was 90–100 mmHg and 130–145 mmHg, there was no significant difference in the amount of exudation between the experimental group and the control group ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in patch exudation between the normal HCT (39%) and the hemodilution (31%) state under the same blood pressure (SBP130–145 mmHg) ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Under the condition of normal coagulation function, the immediate anti-plasma exudation and anti-bleeding properties of the new domestic artificial vascular material maybe

**基金项目:** 深圳市医学重点学科建设经费资助(SZ XK036); 深圳市三名工程基金(SZ SM201612003); 广东省医学科学技术研究基金项目(A2020204); 深圳市科创委基础研究面上项目(JCYJ20190809170811489)

**作者单位:** 518038 深圳, 广东深圳市儿童医院心胸外科

**通信作者:** 丁以群, Email: ikwan.ding@outlook.com

superior to those of the control group 1. With the attachment of coagulation components to the inner wall of the artificial blood vessel, the anti-plasma exudation and anti-bleeding performance of the new domestic artificial blood vessel material is no different from that of the other two commercialized artificial blood vessels under different conditions of blood pressure and HCT. Under the same blood pressure, the change of hematocrit has no significant effect on the exudation of the artificial blood vessels. The definite conclusion needs to be confirmed by more experimental cases.

[Key words]: Novel domestic artificial blood vessel; Anti-bleeding performance; Animal experiment

根据智研咨询发布的《2019-2025 年中国人造血管行业市场现状分析及投资前景预测报告》<sup>[1]</sup>及《2019 年中国心外科手术和体外循环数据白皮书》<sup>[2]</sup>:自 2014 年,我国大血管手术及人造血管销量呈现持续增长趋势。然而,目前国内人造血管主要依靠进口产品;且由于多种原因,我国目前人造血管出现供不应求的局面。尽快实现人造血管国产化是摆在眼前的紧迫任务。本研发团队与多家国内企业合作研发的人造血管已完成结构设计、静态仿真及样品试车。在正式生产用于动物实验的原型血管前,拟进行急性动物预实验,初步评价该人造血管材料在不同血压、血细胞比容(haematocrit, HCT)状态下的抗血浆渗漏及抗出血性能,探讨其与国际市场上已商品化的两种人造血管材料的差异。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 血管补片 4 块:分别购自 Maquet 公司、Vascutek 公司及两种自主研发的生物源性胶原涂层涤纶血管。实验动物:健康的实验用藏猪 1 只,雌雄不限,体重 40~50 kg。银蛇(广州)医疗科技有限公司提供实验场地、手术器械;吻合缝线使用美国强生 Ethicon Everpoint 6-0 (Ethicon, Cincinnati, OH)。

### 1.2 方法

**1.2.1 实验分组** 将 4 块同样大小的补片分为对照组(2 种商品化补片)和实验组(2 种自研血管材料),将 Maquet 血管定义为对照组补片 1,将 Vascutek 血管定义为对照组补片 2;将两种自主研发的生物源性胶原涂层涤纶血管定义为实验组补片 3 及实验组补片 4。将每种材料修剪成 1 片 2 cm×1.5 cm 血管补片,随机编号。在手术、称量及统计过程中,外科医生、称量人员及统计分析师均不知晓某一编号的补片所对应的生产商。

**1.2.2 动物准备** 本实验符合动物伦理和动物福利的相关要求,并严格遵循实验动物福利与 3R 原则设计。普通饮食饲养实验动物,术前禁食、禁水 8 h。给予实验动物肌注舒泰(5 mg/kg)和硫酸阿托品(0.08 mg/kg),待动物安静后备皮,在股静脉处留置静脉穿刺管、颈动脉留置动脉测压管后,行气管插

管,机械辅助通气。实时监测肢体导联心电图、血压及舌血氧饱和度。

**1.2.3 实验过程** 术者不知晓补片品牌,两名手术医生分别具备心血管外科主任医师和主治医师资格,年体外循环手术量均超过 300 台。实验藏猪右侧卧位,左胸后外侧区域碘伏消毒、铺巾;经左侧第四肋间切口开胸,显露胸部降主动脉;纵向切开降主动脉表面纵隔胸膜,游离降主动脉,长度约为 10 cm;游离并烧断肋间动脉。在游离区使用血管阻断钳分别阻断近心端和远心端;在降主动脉上做 4 个纵向切口,切口长度为 1.5 cm,切口间距 0.5 cm。修剪切口,去顶,使其在开放后呈现 1 cm×1.5 cm 破口;用 Ethicon Everpoint 6-0 Prolene (Ethicon, Cincinnati, OH)缝线将四块补片缝合,修补降主动脉缺损。开放降主动脉远心端血管阻断钳,检查吻合口处出血,修补活动性出血点;然后开放近心端血管阻断钳,用纱布压迫止血 5 min。行血气分析,将 pH 值纠正至 7.35~7.45;记录 HCT;测量 ACT,调整至正常水平。通过使用血管活性药物及部分阻断降主动脉远心端,调整收缩压至 60~70 mmHg、90~100 mmHg 及 130~145 mmHg;在三种血压状态下,在每一补片上方放置一个已经称重的棉球;3 min 后移除,称重。重复三组,记录数据。在 10 min 内快速输入林格氏液,25 ml/kg,记录 HCT,通过使用血管活性药物及部分阻断降主动脉远心端,将收缩压调整至 130~145 mmHg,重复采用上述棉球称量法记录出血量。

**1.2.4 统计学分析** 数据用 stata12 软件进行统计分析,重量变化数据为棉球置入前后质量的差值。所有数据经方差分析,  $P < 0.05$  判断差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 补片外观及针感** 补片 1 为 Maquet;补片 2 为 Vascutek;补片 3、4 为本团队采用不同工艺研发的产品。肉眼观察补片 1 薄于其他三款补片,易缝性及针感上 4 款产品无明显差异。见图 1。

**2.2 不同 HCT 及血压下棉球重量的变化** HCT 为

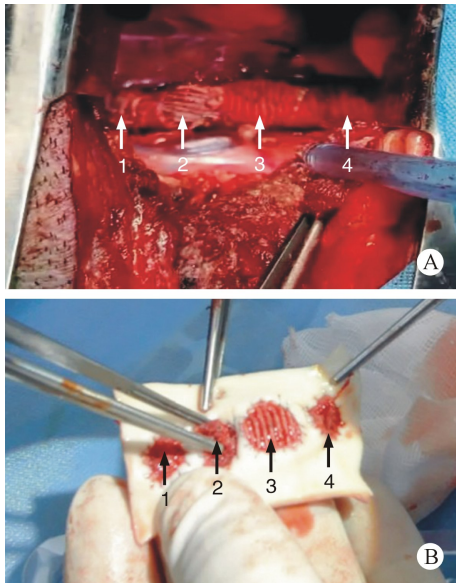


图 1 图四种不同补片动物实验观察  
注:上侧为植入后的补片,均无明显渗血;  
下侧图为实验结束后,剖开血管查看补片  
内壁情况,可见 4 块补片内表面均有纤维  
组织附着

0.39 的不同血压下及 HCT 为 0.31 的血压为 130~145 mmHg 时各补片上棉球重量变化(表 1)。HCT 为 0.39 血压为 60~70 mmHg 时,实验组棉球重量变化均小于对照组 1 ( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义。

表 1 不同 HCT 及不同血压下棉球重量变化值

项目	HCT 为 0.39 时收缩压 60~70(mmHg)				HCT 为 0.39 时收缩压 90~100(mmHg)				HCT 为 0.39 时收缩压 130~145(mmHg)				HCT 为 0.31 收缩压 130~145 mmHg			
	补片 1	补片 2	补片 3	补片 4	补片 1	补片 2	补片 3	补片 4	补片 1	补片 2	补片 3	补片 4	补片 1	补片 2	补片 3	补片 4
	$\Delta M1^*$ (mg)	47	19	2	9	21	29	8	37	31	21	0	22	42	2	5
$\Delta M2^*$ (mg)	64	24	4	19	26	12	8	45	53	-	10	38	15	4	8	49
$\Delta M3^*$ (mg)	27	20	7	15	2	24	34	71	16	5	-	57	36	6	36	-

注: \*  $\Delta M1, 2, 3$ :表示每个补片的 3 个棉球的放置于补片处吸收渗血渗液前后重量变化;-:表示重量变化值为负值,视为测量误差,按照缺失值处理

表 2 不同 HCT 及不同血压下棉球重量变化统计分析

各棉球重量比 P 值	HCT 为 0.39 时的不同收缩压(mmHg)			HCT 为 0.31 时收缩压 130~145 mmHg
	60~70	90~100	130~145	
补片 3 vs. 补片 1	0.005	1	0.576	1
补片 3 vs. 补片 2	0.42	1	1	1
补片 4 vs. 补片 1	0.025	0.096	1	1
补片 4 vs. 补片 2	1	0.197	0.721	0.053
补片 3 vs. 补片 4	1	0.1	0.334	0.253

其余各种情况下实验组棉球重量变化与对照组无明显差异,实验组间无明显差异(表 2)。在收缩压为 130~145 mmHg 时,HCT 为 0.39 和 0.31 这两种不同 HCT 时棉球重量变化无明显差异(表 3)。

表 3 4 种补片在相同血压\*不同 HCT 情况下棉球重量变化

项目	棉球重量变化均值(mg)		P 值
	HCT 0.39	HCT 0.31	
补片 1	31.0±14.2	33.3±18.6	0.827
补片 2	4.0±2.0	13.0±11.3	0.248
补片 3	8(5,36) <sup>#</sup>	5(0,10) <sup>#</sup>	0.577
补片 4	44.0±7.1	39.0±17.5	0.564

注: \*: 血压为 130~145 mmHg ;#: 补片 3 计算标准差过大,用中位数(四分位间距)表示

### 3 讨论

人造血管的研究是众多涉及多个交叉学科的前沿研究课题之一。早在 1959 年,我国就有先驱采用纺绸制作人工血管进行动物实验,实验短期通畅率为 60.7%,但并发症发生率较高,为 42.9%<sup>[3]</sup>。目前国内临床使用的血管主要依赖于进口,大口径人造血管产品主要采用膨体聚四氟乙烯和涤纶聚酯制作<sup>[4]</sup>,技术已经非常成熟,在临床上有广泛应用;小

口径的人造血管临床效果仍不理想,是研究的热点<sup>[5]</sup>。理想的人造血管要求其理化性能稳定,不退化;机械力学性能良好,具有一定的强度及柔软度;纤维网孔径适宜,易缝性良好;无明显渗血或能在较短的时间内止血,无血浆渗出;生物相容性良好,组织反应较轻,易形成血管内外膜,不易形成血栓,远期通畅率理想;尺寸多样,适应不同部位血管需要<sup>[6-8]</sup>。而抗血浆渗漏及渗血特性是临床应用的最首要要求之一。本团队所研发的 20 mm 直径聚酯编织人造血管已经通过部分理化参数的体外测试,包括血管壁渗水率及力学性能等。在拟行动物实验前,需对本血管抗血浆渗出及抗出血性能进行测试,通过动物预实验来确定检测方法的可行性,同时,通过与商品化人造血管的比较,初步评价本胶原蛋白涂层人工血管的抗血浆渗漏和抗出血性能方面是否存在显著性差异。

人工血管的抗渗血性能与其制备方法相关,目前的制备方法包括:纤维连接法、组织工程化<sup>[9]</sup>、3D 打印<sup>[10]</sup>等。在此基础上,通过制备的后处理及确切优良的缝合也可提高抗渗血性能。后处理大多通过增加涂层实现,本次实验组人工血管采用胶原蛋白涂层处理,力求改善组织相容性。实验分组采用双盲法,由第三方取 4 款人造血管修剪合适大小补片用于实验,术者不知晓补片的组别和品牌。植入操作过程顺利,各组人造血管的易缝性及针感无明显差异。实验为急性抗血浆渗出及抗出血性能实验,而不是测量补片抗血浆渗出及抗出血性能的极限实验,故在正常的凝血状态(非肝素化)下,吻合完毕后,自身凝血成分封闭人工血管空隙(均未使用细针穿刺排气),并逐渐提高血压及稀释血液后测量血浆渗出及出血情况。肉眼观察,实验组和对照组均未见明显渗液及渗出,统计数据显示:在 HCT 0.39、血压 60~70 mmHg 的状态下,实验组渗出少于对照组 1 ( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义。考虑此组实验数据为吻合完后的第一组测量数据,自身凝血成分尚未封闭人工血管腔隙,结合对照组 1 肉眼观察厚度上明显薄于其他三款补片,其渗出较多可能与此相关。随后自身凝血成分在补片内表面的累积发挥作用,在不同血压下,各组间渗出无明显差异( $P > 0.05$ )。即 4 款补片的抗出血性能相当。在收缩压为 130~145 mmHg 时不同的 HCT 的情况下,同一补片的渗出无明显差异( $P > 0.05$ ),考虑不同的 HCT 对补片的渗出影响不大。此次为非肝素化动物凝血功能正常的情况下进行的实验,肝素化、低体温等更严苛情况下补片的抗出血性能仍需进一步实验检测。

本研究不足之处:实验数据来自于一只实验动物,样本量少,可能导致统计结果无明显差异,后续研究将根据本实验结果增加样本数量,降低数据偏倚。本次研究仅测试本团队研发的新型国产人造血管材料的抗血浆及抗出血性能,拟进一步研究该产品的组织相容性、抗血栓性、长期的结构稳定性等。

综上所述,在凝血功能正常的情况下,新型的国产人造血管材料即刻的抗血浆渗出及抗出血性能优于对照 1 组;随着自身凝血成分在人造血管内壁的附着,不同血压、HCT 状态下,该新型的国产人造血管材料抗血浆渗出及抗出血性能与其他两种已商品化的人造血管无差别;同一血压状态下,HCT 的变化对人造血管的渗出影响不明显。虽然该新型的国产人造血管材料在抗血浆渗出及抗出血性能上与其他两种已商品化的人造血管无差别,甚至在即刻抗出血性能上优于对照 1 组,但其距临床应用尚远,仍需更深入的实验研究。

#### 参考文献:

- [1] 智研咨询集团. 2019-2025 年中国人造血管行业市场现状分析及投资前景预测报告[R]. <https://www.chyxx.com/research/201809/673326.html>.
- [2] 中国生物医学工程学会体外循环分会. 2019 年中国心外科手术和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志, 2020, 18(4): 193-196.
- [3] 郑宝琦, 余巽森, 郭恩覃, 等. 应用丝织物(纺绸)作为人工血管的动物实验报告[J]. 中华外科杂志, 1959, 7(7): 674-676.
- [4] Lejay A, Vento V, Kuntz S, et al. Current status on vascular substitutes[J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2020, 61(5): 538-543.
- [5] Li X, Zhao H. Mechanical and degradation properties of small-diameter vascular grafts in an in vitro biomimetic environment[J]. J Biomater Appl, 2019, 33(8): 1017-1034.
- [6] Li G, Li Y, Lan P, et al. Biodegradable weft-knitted intestinal stents: fabrication and physical changes investigation in vitro degradation[J]. J Biomed Mater Res A, 2014, 102(4): 982-990.
- [7] 冯韵迪, 吴昊, 霍云龙. 动脉血管壁主动和被动力学性能实验测量和建模分析[J]. 生物医学工程学杂志, 2020, 37(6): 939-947.
- [8] 刘泽堃, 李刚, 李毓陵, 等. 生物医用纺织人造血管的研究进展[J]. 纺织学报, 2017, 38(7): 155-163.
- [9] Germain L, Remy-Zolghadri M, Auger F. Tissue engineering of the vascular system: from capillaries to larger blood vessels[J]. Med Biol Eng Comput, 2000, 38(2): 232-240.
- [10] Jia W, Gungor-Ozkerim PS, Zhang YS, et al. Direct 3D bio-printing of perfusable vascular constructs using a blend bioink[J]. Biomaterials, 2016, 106: 58-68.

(收稿日期:2021-03-09)

(修订日期:2021-04-06)