



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115515536 A

(43) 申请公布日 2022. 12. 23

(21) 申请号 202180034248.8

(22) 申请日 2021.04.15

(30) 优先权数据

10202003458Y 2020.04.15 SG

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.11.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/SG2021/050212 2021.04.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/211062 EN 2021.10.21

(71) 申请人 新加坡国立大学

地址 新加坡新加坡市

申请人 国立大学医院(新加坡)私人有限公司

(74) 专利代理机构 深圳中一联合知识产权代理有限公司 44414

专利代理师 张威

(51) Int.Cl.

A61F 2/24 (2006.01)

G06T 17/00 (2006.01)

(72) 发明人 T·科菲德斯

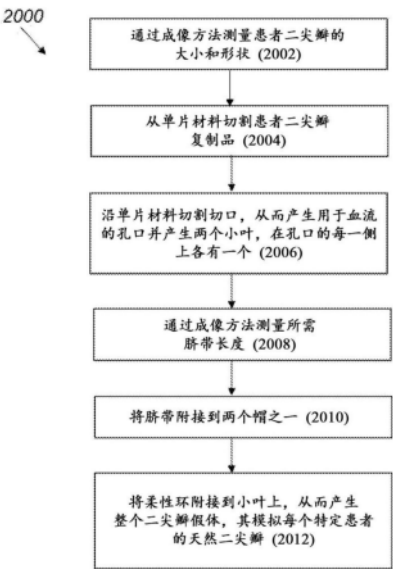
权利要求书4页 说明书29页 附图28页

(54) 发明名称

一种用于制造个性化的自然设计的二尖瓣假体的方法

(57) 摘要

提供了一种个性化的自然设计的二尖瓣假体和一种用于制造该个性化的自然设计的二尖瓣假体的方法,以精确地适合为其制造瓣膜假体的特定患者。该方法包括通过使用成像装置测量特定患者的二尖瓣的大小和形状,构建个性化的二尖瓣假体的3D模型,使用FEM方法优化3D模型,以及通过切割和连接环形环、小叶和脐带以形成个性化的假体二尖瓣来制造个性化的二尖瓣假体。



1. 一种用于制造个性化的自然设计的二尖瓣假体的方法,以精确地适合为其制造瓣膜假体的特定患者,所述方法包括:

通过使用成像装置测量所述特定患者的天然二尖瓣的大小和形状;

提供制造所述个性化的二尖瓣假体的材料的数据;

基于所述特定患者的所述天然二尖瓣的所述大小和形状以及所述材料的所述数据,构建所述个性化的二尖瓣假体的3D模型;

使用FEM方法优化所述3D模型;

以及

基于所优化的FEM模型制作所述个性化的二尖瓣假体。

2. 根据权利要求1所述的方法,还包括在所述优化操作之后使所述个性化的二尖瓣假体模型可视化。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述成像装置包括:2D或3D超声心动图、计算机断层扫描(CT)、心脏磁共振(CMR)或其任意组合。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中测量患者的天然二尖瓣的大小和形状包括测量二尖瓣相关参数,包括:环形环周长(AC)、瓣环面积(AA)、前-后(A-P)直径、前外侧-后内侧(AL-PM)直径、连合直径(C-C)、前小叶长度(AL)、后小叶长度(PL)、二尖瓣形状和腱索长度(ACL和PCL)。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,还包括收集所述特定患者的身体信息以在植入所述个性化的二尖瓣假体后预测心脏的几何形状,所述身体信息包括:身高、体重、年龄、种族和性别。

6. 一种个性化的二尖瓣假体,包括尺寸与特定患者的天然二尖瓣环相匹配的柔性环形环、尺寸与所述特定患者的天然二尖瓣叶相匹配的柔性前小叶和柔性后小叶,所述小叶连接到所述环形环,以及尺寸与所述特定患者的天然二尖瓣叶相匹配的脐带,所述脐带连接到所述柔性前小叶和所述柔性后小叶,所述脐带还被配置成将所述柔性前小叶和所述柔性后小叶与心脏的乳头肌相连接,所述个性化的二尖瓣假体由以下形成:

通过使用成像装置测量所述特定患者的天然二尖瓣的大小和形状;

提供制造所述个性化的二尖瓣假体的材料的数据;

基于所述特定患者的所述天然二尖瓣的所述大小和形状以及所述材料的所述数据,构建所述个性化的二尖瓣假体的3D模型;

使用FEM方法优化所述3D模型;和

通过将所述材料切割成所述环形环、所述柔性前小叶和所述柔性后小叶和所述脐带并将所述柔性前小叶和所述柔性后小叶连接到所述环形环上,以及将所述脐带连接到所述柔性前小叶和所述柔性后小叶来基于所优化的FEM模型制作所述个性化的二尖瓣假体。

7. 根据权利要求6所述的个性化的二尖瓣假体,其中所述个性化的二尖瓣假体还能够通过在所述优化操作后使所述个性化的二尖瓣假体模型可视化来形成。

8. 根据权利要求6或7所述的个性化的二尖瓣假体,其中所述成像装置包括:2D或3D超声心动图、计算机断层扫描(CT)、心脏磁共振(CMR)或其任意组合。

9. 根据权利要求6-8中任一项所述的个性化的二尖瓣假体,其中测量患者二尖瓣的大小和形状包括测量二尖瓣相关参数,包括:环形环周长(AC)、瓣环面积(AA)、前-后(A-P)直

径、前外侧-后内侧(AL-PM)直径、连合直径(C-C)、前小叶长度(ALL)、后小叶长度(PLL)、二尖瓣形状和腱索长度(ACL和PCL)。

10. 根据权利要求6-9中任一项所述的个性化的二尖瓣假体,还包括收集所述特定患者的身体信息以预测植入所述个性化的二尖瓣假体后心脏的几何形状,所述身体信息包括:身高、体重、年龄、种族和性别。

11. 根据权利要求9所述的个性化的二尖瓣假体,其中所述测量包括基于等式(iii)将所述环形环周长(AC)测量为作为所述前小叶的顶部边缘的前小叶环形环周长(AAC)和作为所述后小叶的顶部边缘的后小叶环形环周长(PAC)的组合:

$$AC(2) = \left[2\pi \frac{A - P \text{ 直径} - 2d}{2} + 4 \left(\frac{AL - PM \text{ 直径} - 2d}{2} - \frac{A - P \text{ 直径} - 2d}{2} \right) \right] \times (1 - \lambda)$$

进一步,其中所述环形环通过折叠或重叠所述前小叶和后小叶中的每一个的顶部边缘而形成多层加强结构。

12. 根据权利要求11所述的个性化的二尖瓣假体,其中所述前小叶和所述后小叶中的每一个的顶部边缘是直的或弯曲的,以使所述个性化的二尖瓣假体适当地配合所述特定患者的左心室的自然几何形状。

13. 根据权利要求11所述的个性化的二尖瓣假体,其中连接包括将所述前小叶的边缘与所述后小叶的边缘相连接,从而在所述前小叶和所述后小叶之间形成接合。

14. 根据权利要求6-13中任一项所述的个性化的二尖瓣假体,其中连接包括将所述柔性前小叶和所述柔性后小叶连接在一起从而形成两个连合,其中所述两个连合以锥角(δ_1)向内倾斜以形成锥形个性化的二尖瓣假体以适合所述特定患者的天然左心室。

15. 根据权利要求14所述的个性化的二尖瓣假体,其中所述锥角(δ_1)基于等式(x)由所述柔性前小叶和所述柔性后小叶的每个连合边缘的倾斜角(δ_0)确定:

$$\delta_1 = \arctan \left[\frac{2 \sin(\delta_0)}{\pi \cos(\delta_0)} \right]。$$

16. 根据权利要求6-15中任一项所述的个性化的二尖瓣假体,其中连接包括通过将前外侧连接到前外侧以及将后内侧连接到后内侧来将所述前小叶连接到所述后小叶。

17. 根据权利要求16所述的个性化的二尖瓣假体,其中将所述前小叶连接到所述后小叶包括缝合。

18. 根据权利要求13所述的个性化的二尖瓣假体,其中所述测量包括测量:基于等式(xi),所述特定患者的天然环形环的大小和形状、连合高度(CH)、倾斜角(δ_0)、前小叶长度(ALL)和后小叶长度(PLL),以及用于计算每个小叶边缘的长度的接合高度(CoaptH):

自由边缘的长度 = $\{2\pi \times (ALL \text{ (或PLL)} - CH \times \cos(\delta_0) - Coapt H + 4AAC \text{ (或PAC)} - CH \times \sin \delta_0 - ALL \text{ 或 PLL} - CH \times \cos \delta_0 - Coapt H) \div 2$ 。

19. 根据权利要求11-13中任一项所述的个性化的二尖瓣假体,其中所述加强环形环的高度在1mm至4mm之间。

20. 根据权利要求11-13中任一项所述的个性化的二尖瓣假体,其中所述加强环形环的高度在2mm至3mm之间。

21. 根据权利要求11-13中任一项所述的个性化的二尖瓣假体,其中所述环形环周长(AC)是基于等式(iii)的前-后直径(A-P)和前外侧后内侧直径(AL-PM)的函数。

22. 根据权利要求21所述的个性化的二尖瓣假体,其中测量包括在所述左心室收缩期间所述二尖瓣关闭时测量所述前-后直径(A-P)和所述前外侧后内侧直径(AL-PM)。

23. 根据权利要求11-13中任一项所述的个性化的二尖瓣假体,其中根据等式(iii)中的比率(λ)计算所述假体的环形环周长(AC)。

24. 根据权利要求6所述的个性化的二尖瓣假体,其中所述环形环是不对称的,并且进一步其中所述环形环由前小叶瓣环和后小叶瓣环的组合形成,其中前小叶环形周长(AAC)小于后小叶环形周长(PAC),AAC/PAC之间的比率(R)在49/51和30/70之间。

25. 根据权利要求24所述的个性化的二尖瓣假体,其中AAC/PAC之间的比率(R)在35/65和42/58之间。

26. 根据权利要求24所述的个性化的二尖瓣假体,其中AAC/PAC之间的比率(R)为40/60。

27. 根据权利要求24所述的个性化的二尖瓣假体,其中AAC/PAC之间的比率(R)在前小叶长度(ALL)和后小叶长度(PLL)之间。

28. 根据权利要求6-27中任一项所述的个性化的二尖瓣假体,其中构建所述个性化的二尖瓣假体的3D模型包括基于缝合位置A和B计算前小叶环形周长(AAC)和后小叶环形周长(PAC)。

29. 根据权利要求18所述的个性化的二尖瓣假体,其中构建所述个性化的二尖瓣假体的3D模型包括基于等式(viii)和(ix),基于:作为理论上的最小接合距离的(a)前-后直径(A-P);(b)ALL与PLL之间的比率(r);(c)接合深度(Cd);(d)接合高度(CoaptH);以及(e)脐带长度(Lc)来计算所述前小叶长度(ALL)和后小叶长度(PLL):

$$ALL = (A-P \text{ 直径}) \div 2 + 10 \text{ (单位: 毫米)}$$

$$PLL = (A-P \text{ 直径}) \div 2 + 5 \text{ (单位: 毫米)}。$$

30. 根据权利要求6-29中任一项所述的个性化的二尖瓣假体,其中连接包括将所述前小叶和所述后小叶连接在一起以形成所述个性化的二尖瓣假体的主体。

31. 根据权利要求6-30中任一项所述的个性化的二尖瓣假体,其中所述每个前小叶和所述每个后小叶包括两组脐带:前外侧脐带和后内侧脐带,其中所述前外侧脐带和后内侧脐带中的每一个包括三个子脐带,其中所述脐带从每一侧沿每个边缘的至少3/8均匀分布。

32. 根据权利要求31所述的个性化的二尖瓣假体,其中构建所述3D模型包括计算每个脐带的长度,其中计算每个脐带的长度基于包括以下参数的参数:小叶长度、接合高度和接合深度。

33. 根据权利要求6-32中任一项所述的个性化的二尖瓣假体,其中测量包括测量从乳头肌顶点到接合边缘的距离以表示所述假体脐带长度,还包括现场测量和将脱脂棉状脐带帽调整为其中所述脐带在每组脐带的末端被整合和合并。

34. 根据权利要求6-33中任一项所述的个性化的二尖瓣假体,其中构建所述3D模型包括为每个特定患者提供计算得到的作为用于工程绘图软件或绘图工具的输入的所述环形

环、所述前小叶、所述后小叶和所述脐带的几何形状和尺寸。

35. 根据权利要求34所述的个性化的二尖瓣假体, 其中所述工程绘图软件或绘图工具输出用于手动切割所述瓣膜假体的小叶的模板。

36. 根据权利要求34所述的个性化的二尖瓣假体, 其中所述工程绘图软件或绘图工具输出用于机器切割所述小叶的模板。

37. 根据权利要求6-36中任一项所述的个性化的二尖瓣假体, 还包括在释放以供使用之前对所述个性化的二尖瓣假体进行包装、贴标签和消毒。

38. 根据权利要求6-37中任一项所述的个性化的二尖瓣假体, 还包括在包装之前将所述个性化的二尖瓣假体组装到瓣膜支架上。

39. 根据权利要求6-38中任一项所述的个性化的二尖瓣假体, 还包括将所述个性化的二尖瓣假体植入所述特定患者体内。

一种用于制造个性化的自然设计的二尖瓣假体的方法

背景技术

[0001] 二尖瓣或左房室瓣是双尖瓣(即由两个小叶组成的瓣膜),是心脏中分隔左心房和左心室的瓣膜。在心室舒张期,二尖瓣允许血液从左心房流向左心室,同时在收缩期防止逆行流动。自然形成的二尖瓣由一个瓣环、两个小叶、心房心肌、腱索、瞳孔肌和心室心肌组成。

[0002] 二尖瓣置换术是一种旨在替换患病或无功能瓣膜的程序。在二尖瓣置换手术期间,患者的二尖瓣被移除并用假体替换。二尖瓣独特的配置对制造持久且功能正常的二尖瓣假体提出了挑战。

[0003] 生物和机械二尖瓣假体可商购。与人体二尖瓣的软组织和不对称形状相比,生物假体和机械假体都具有刚性的圆形形状。机械瓣膜的另一个缺点是血液倾向于在瓣膜的机械部件上凝结并导致瓣膜功能异常。使用机械瓣膜的患者必须服用抗凝剂,以防止瓣膜上形成血栓,从而导致中风。与机械瓣膜相比,生物瓣膜形成血栓的风险降低,但耐用性更有限,需要更频繁地更换。与机械瓣膜一样,生物瓣膜包括刚性金属骨架,并具有覆盖有硅或其他合成材料的金属环,以允许植入缝合线通过。

[0004] 目前可用的二尖瓣假体通常以不自然的圆形方式建造,并且通常由刚性材料制成。它们通常还具有三个对称的小叶,而天然人类二尖瓣仅包括两个小叶,较大的前小叶和较小的后小叶。由于其刚性和不自然的结构,这种二尖瓣假体扭曲了心脏的自然解剖结构。这些假体周围的心肌在植入手术后不能很好地恢复。假体的平均使用寿命仅为7至10年,这导致患者在其生命周期内需要进行第二次手术,有时甚至是第三次手术,这种反复使患者面临心脏直视手术的高风险。

[0005] 市售假体无法达到健康的原生人体二尖瓣的血流动力学性能。这导致左心室大量能量损失、随着时间的推移显着应变,最后导致心力衰竭和其他不良现象。

[0006] 一些其他可用的二尖瓣假体可以通过加强同种移植物形成,如美国专利号6,074,417中所述,这意味着医生需要扫描各种尺寸的瓣膜,以便为每个患者找到最佳匹配,同时牺牲瓣膜将被取出的动物。如美国专利号5,415,667中所述,可通过将多个心包层彼此缝合来形成其他可用的二尖瓣假体,这可能导致存在多条缝合线的区域中的凝结。

[0007] 其他形式的心房室瓣,包括二尖瓣,在美国专利号6,358,277中公开,其中将膜材料模板缝合到患者的二尖瓣环上。这种瓣膜具有高且形状不自然的瓣环,使假体瓣膜的周边体积庞大并像项圈一样凸起。此外,模板以标准大小提供,然后必须修剪以适应患者。

发明内容

[0008] 提供了一种用于制造个性化的自然设计的二尖瓣假体的方法,该二尖瓣假体精确地适合个体患者并发挥作用。具体而言,该方法包括一系列操作或程序,从接收定制/个性化的二尖瓣假体订单开始,诊断成像和分析成像结果,通过使用经过验证的算法量化瓣膜假体的几何形状和尺寸,根据接受患者的个性化的几何形状和尺寸,并组装成适合每个特定患者的解剖结构和临床状况的个性化的瓣膜假体,并进一步将个性化的瓣膜假体包装和

消毒成最终的二尖瓣假体,送至植入特定患者并将个性化的假体二尖瓣植入患者体内来产生瓣膜。

[0009] 提供了一种用于制造个性化的自然设计的二尖瓣假体的方法,以精确地适合为其制造瓣膜假体的特定患者。该方法可以包括:通过使用成像方法测量特定患者的天然二尖瓣的大小和形状,基于经过验证的算法计算每个特定患者的环形环、前小叶、后小叶和脐带的几何形状和尺寸,并切割和连接环形环、前小叶、后小叶和脐带,从而形成个性化的假体二尖瓣。

[0010] 根据一些实施方式,成像方法可以包括:2D或3D超声心动图、计算机断层扫描(CT)、心脏磁共振(CMR)或其任意组合。

[0011] 根据一些实施方式,测量患者的天然二尖瓣的大小和形状可以包括测量二尖瓣相关参数,这些参数可以包括:环形环周长(AC)、瓣环面积(AA)、前-后(A-P)直径、前外侧-后内侧(AL-PM)直径、连合直径(C-C)、前小叶长度(ALL)、后小叶长度(PLL)、二尖瓣形状和腱索长度(ACL和PCL)。

[0012] 根据一些实施方式,该方法还可以包括收集特定患者的身体信息,以便在计算过程中使用,以预测心脏瓣膜功能改善后植入心脏的几何形状,所述身体信息包括:身高、体重、年龄、种族和性别。

[0013] 一种个性化的二尖瓣假体,包括尺寸与特定患者的天然二尖瓣环相匹配的柔性环形环、尺寸与特定患者的天然二尖瓣叶相匹配的柔性前小叶和柔性后小叶,以及尺寸与特定患者的天然二尖瓣叶相匹配的连接到环形环的小叶和脐带,提供与心脏乳头肌相连接的脐带。个性化的二尖瓣假体可以通过以下方式形成:

通过使用成像方法测量特定患者的天然二尖瓣的大小和形状;

根据经过验证的算法计算每个特定患者的环形环、小叶和脐带的几何形状和尺寸;以及

切割和连接环形环、小叶和脐带,从而形成个性化的假体二尖瓣。

[0014] 根据一些实施方式,成像方法可以包括:2D或3D超声心动图、计算机断层扫描(CT)、心脏磁共振(CMR)或其任何组合。

[0015] 根据一些实施方式,测量患者二尖瓣的大小和形状可以包括测量二尖瓣相关参数,这些参数可以包括:环形环周长(AC)、瓣环面积(AA)、前-后(A-P)直径、前外侧-后内侧(AL-PM)直径、连合直径(C-C)、前小叶长度(ALL)、后小叶长度(PLL)、二尖瓣形状和腱索长度(ACL和PCL)。

[0016] 根据一些实施方式,个性化的二尖瓣假体还可以通过收集特定患者的身体信息,以便在计算过程中使用,以预测心脏瓣膜功能改善后植入心脏的几何形状来形成,所述身体信息包括:身高、体重、年龄、种族和性别。

[0017] 根据一些实施方式,计算可以包括基于以下等式(iii)将环形环周长(AC)计算为作为前小叶的顶部边缘的前小叶环形环周长(AAC)和作为后小叶的顶部边缘的后小叶环形环周长(PAC)的组合。根据一些实施方式,可以通过折叠或重叠前小叶和后小叶中的每一个的顶部边缘将环形环形成多层加强结构。

[0018] 根据一些实施方式,前小叶和后小叶中的每一个的顶部边缘可以是直的或弯曲的,以便个性化的二尖瓣假体适当地配合特定患者的左心室的自然几何形状。

[0019] 根据一些实施方式,连接可以包括将前小叶的边缘与后小叶的边缘相连接,从而在前小叶和后小叶之间形成接合。根据一些实施方式,接合可以通过控制瓣膜孔口的尺寸来控制个性化的二尖瓣假体的功能和性能,从而影响经二尖瓣压力梯度。

[0020] 根据一些实施方式,连接可以包括将两个小叶连接在一起,从而形成两个连合,其中两个连合以锥角(δ_l)向内倾斜,以对个性化的二尖瓣假体的主体形成轻微锥形,以适当地适合特定患者的每个形状和轮廓的天然左心室。

[0021] 根据一些实施方式,锥角(δ_l)可以基于等式(x)由两个小叶的每个连合边缘的倾斜角(δ_o)确定。

[0022] 根据一些实施方式,连接可以包括通过将前外侧连接到前外侧以及将后内侧连接到后内侧来将前小叶连接到后小叶。

[0023] 根据一些实施方式,可以通过缝合将前小叶连接到后小叶。

[0024] 根据一些实施方式,测量可以包括测量:基于以下等式(xi),特定患者的天然环形环的大小和形状、连合高度(CH)、倾斜角(δ_o)、前小叶长度(ALL)和后小叶长度(PLL),以及用于计算每个小叶边缘的长度的接合高度(CoaptH)。

[0025] 根据一些实施方式,加强环形环的高度可以在1mm至4mm之间。

[0026] 根据一些实施方式,加强环形环的高度可以在2mm至3mm之间。

[0027] 根据一些实施方式,环形环周长(AC)可以是基于以下等式(iii)的前-后直径(A-P)和前外侧后内侧直径(AL-PM)的函数。

[0028] 根据一些实施方式,可以在左心室收缩期间二尖瓣关闭时测量前-后直径(A-P)和前外侧后内侧直径(AL-PM)。

[0029] 根据一些实施方式,计算假体的环形环周长(AC)可以基于临床手术期间保存的天然小叶的环形环宽度(d)。

[0030] 根据一些实施方式,计算假体的环形环周长(AC)可以基于等式(iii)中的比率(λ)。

[0031] 根据一些实施方式,环形环可以是不对称的。根据一些实施方式,环形环可以由前瓣环和后瓣环的组合形成,由此前小叶环形周长(AAC)可以小于后小叶环形周长(PAC),并且AAC/PAC之间的比率(R)可以在49/51和30/70之间。

[0032] 根据一些实施方式,AAC/PAC之间的比率(R)可以在35/65和42/58之间。

[0033] 根据一些实施方式,AAC/PAC之间的比率(R)可以是40/60。

[0034] 根据一些实施方式,AAC/PAC之间的比率(R)可以在前小叶长度(ALL)和后小叶长度(PLL)之间,并且对于确保假体瓣膜正确打开和闭合可能是至关重要的。

[0035] 根据一些实施方式,计算可以包括分别基于等式(viii)和(ix),基于:作为理论上的最小接合距离的(a)前-后直径(A-P), (b) AL与PL之间的比率(r), (c) 接合深度(Cd), (d) 接合高度(CoaptH)以及(e)脐带长度(Lc)来计算前小叶长度(ALL)和后小叶长度(PLL)。

[0036] 根据一些实施方式,连接可以包括将两个小叶连接在一起以形成个性化的二尖瓣假体的主体。

[0037] 根据一些实施方式,每个前小叶和每个后小叶可以包括两组脐带:前外侧脐带和后内侧脐带。根据一些实施方式,前外侧脐带和后内侧脐带中的每一个可以包括三个子脐带,由此脐带从每一端沿每个边缘的至少3/8均匀分布。

[0038] 根据一些实施方式,计算可以包括计算每个脐带的长度以确保个性化的二尖瓣假体正确打开和闭合,由此计算每个脐带的长度基于几个参数,包括:小叶长度、接合高度和接合深度。

[0039] 根据一些实施方式,测量可以包括测量从乳头肌顶点到接合边缘的距离以表示假体脐带长度,还包括现场测量和将脱脂棉状脐带帽调整为其中脐带在每组脐带的末端被整合和合并。

[0040] 根据一些实施方式,个性化的二尖瓣假体还可以通过为每个特定患者实施计算得到的作为用于工程绘图软件或绘图工具的输入的环形环、前小叶、后小叶和脐带的几何形状和尺寸来形成。

[0041] 根据一些实施方式,工程绘图软件或绘图工具可以输出用于手动切割瓣膜假体小叶的模板。

[0042] 根据一些实施方式,工程绘图软件或绘图工具可以输出用于机器切割小叶的模板。

[0043] 根据一些实施方式,个性化的二尖瓣假体还可以通过在释放以供使用之前对个性化的二尖瓣假体进行包装、贴标签和消毒来形成。

[0044] 根据一些实施方式,个性化的二尖瓣假体还可以通过在包装之前将个性化的二尖瓣假体组装到瓣膜支架上来形成。

[0045] 根据一些实施方式,个性化的二尖瓣假体还可以通过将个性化的二尖瓣假体植入特定患者体内来形成。

[0046] 提供了一种设计成类似于患者的天然二尖瓣的假体瓣膜。两个柔性小叶和一个不对称且柔性环可以在心动周期中随着心肌的自然变形而移动。与患者的天然腱索类似的脐带包含在假体瓣膜中,以模拟血液回流到心房的自然预防,并在收缩期为左心室提供支撑。

[0047] 根据一些实施方式,要移植到心脏中的二尖瓣假体包括:

不对称环,该不对称环的尺寸模拟患者的天然二尖瓣环,该不对称环由向瓣膜外侧滚动到自身上的柔性材料构成;

前柔性小叶和后柔性小叶,前小叶和后小叶悬挂在不对称环上并且被配置成基本上彼此接合;

前小叶和后小叶形状中的每一个都被配置成模拟天然二尖瓣的形状,由此前小叶和后小叶形成孔口,血液通过该孔口沿一个方向流动;和

至少两组脐带,每组脐带在第一端连接到前小叶或后小叶并且在第二端连接到帽中,帽被配置成在帽的另一端连接到心脏的乳头肌上。

[0048] 根据一些实施方式,二尖瓣假体还可以包括接合表面,接合表面连续前小叶和后小叶中的每一个并附接到每组脐带,接合表面配置成增强二尖瓣假体的密封。

[0049] 根据一些实施方式,不对称环还可以包括构造成盘绕线圈结构的至少两股线。

[0050] 根据一些实施方式,不对称环可以包括折叠在一起以提供弹性的两层材料和提供结构稳定性的第三层。

[0051] 根据一些实施方式,不对称环可以包括两层牛心包;和提供强度的第三层甘氨酸或脯氨酸。

[0052] 根据一些实施方式,这些层可以通过缝合钉、胶水或其任何组合连接在一起。

[0053] 根据一些实施方式,不对称环、前柔性小叶和后柔性小叶、至少两个脐带、帽或其任何组合可以由牛心包制成。

[0054] 根据一些实施方式,小叶形状可以延长1-5mm,以实现更好的接合和脐带连接。

[0055] 根据一些实施方式,小叶形状可以沿前柔性小叶和后柔性小叶长度的一半设计成半圆形方式,使得两个小叶在接合时形成“S”形密封。

[0056] 根据一些实施方式,二尖瓣还可以包括至少一个次级脐带;其中至少一个次级脐带可以在一端附接到后小叶的中间部分,而在另一端附接到初级脐带的中间部分。

[0057] 根据一些实施方式,至少两组脐带可以附接到帽的开口,该开口位于帽的中间。

[0058] 根据一些实施方式,至少两组脐带中的每组脐带可以附接到前小叶或后小叶的中间部分,从而模拟自然发生的二尖瓣。

[0059] 根据一些实施方式,前小叶和后小叶可以由单个单元制成,连接到不对称环并附接到至少两组脐带。

[0060] 根据一些实施方式,二尖瓣还可以包括在一端连接到前柔性小叶并且在另一端连接到至少两组脐带的延伸部,并且被配置成允许前柔性小叶和后柔性小叶之间的接合。

[0061] 根据一些实施方式,要移植到心脏中的二尖瓣假体可以包括:

不对称环,其尺寸模拟患者的天然二尖瓣环;不对称环由柔性材料构成,其朝瓣膜外侧滚动到自身上;

两个小叶,其悬挂在不对称环上,所述小叶构造在切口的相对两侧,所述切口沿与构成不对称环的材料相似的材料制成,其中所述切口形成孔口,血液沿一个方向流过该孔口;

至少两组脐带,每组脐带在第一端连接到两个小叶中的一个,并在第二端连接成束;和

帽,将在帽的一端连接到至少两组脐带,并被配置成在帽的另一端缝合到心脏的乳头肌上。

[0062] 根据一些实施方式,每组脐带通过被配置成允许两个小叶之间接合的延伸部附接到两个小叶中的一个。

[0063] 根据一些实施方式,制造二尖瓣假体的方法可以包括:

通过成像方法测量患者二尖瓣的大小和形状;

从单片材料切割受试者二尖瓣的复制品;

沿单片材料切开切口,从而形成用于血流的孔口和两个小叶,孔口的每一侧各有一个;

通过成像方法测量所需脐带的长度;

将脐带连接到两个帽中的一个;和

将柔性环连接到小叶上,从而形成完整的二尖瓣假体,模拟特定患者的天然二尖瓣。

[0064] 根据一些实施方式,可以在测量受试者二尖瓣的大小和形状的同时测量所需脐带的长度。

[0065] 根据一些实施方式,该方法还可以包括在将脐带附接到两个帽中的一个之前将延伸部附接到两个小叶中的每一个以携带脐带。

[0066] 提供了一种用于制造个性化的自然设计的二尖瓣假体的方法,以精确地适合为其制造瓣膜假体的特定患者。该方法可以包括:

通过使用成像装置测量特定患者的天然二尖瓣的大小和形状,提供制造个性化的二尖瓣假体的材料的数据,

基于特定患者的天然二尖瓣的大小和形状以及材料的数据,构建个性化的二尖瓣假体的3D模型,

使用FEM方法优化3D模型,以及

基于所优化的FEM模型制作个性化的二尖瓣假体。

[0067] 根据一些实施方式,该方法还可以包括在优化操作之后可视化个性化的二尖瓣假体模型。

[0068] 根据一些实施方式,所述成像装置可以包括:2D或3D超声心动图、计算机断层扫描(CT)、心脏磁共振(CMR)或其任何组合。

[0069] 根据一些实施方式,测量患者的天然二尖瓣的大小和形状包括测量二尖瓣相关参数,包括:环形环周长(AC)、瓣环面积(AA)、前-后(A-P)直径、前外侧-后内侧(AL-PM)直径、连合直径(C-C)、前小叶长度(ALL)、后小叶长度(PLL)、二尖瓣形状和腱索长度(ACL和PCL)。

[0070] 根据一些实施方式,该方法还包括收集特定患者的身体信息以预测植入个性化的二尖瓣假体后心脏的几何形状,所述身体信息包括:身高、体重、年龄、种族和性别。

[0071] 在一些实施方式中,提供了一种个性化的二尖瓣假体。个性化的二尖瓣假体可以包括尺寸与特定患者的天然二尖瓣环相匹配的柔性环形环、尺寸与特定患者的天然二尖瓣叶相匹配的柔性前小叶和柔性后小叶、连接到环形环的所述小叶,以及尺寸与特定患者的天然二尖瓣叶相匹配的脐带,所述脐带连接到柔性前小叶和柔性后小叶,所述脐带还被配置成将柔性前小叶和柔性后小叶与心脏的乳头肌相连接。在一些实施方式中,个性化的二尖瓣假体可以通过以下方式形成:

通过使用成像装置测量特定患者的天然二尖瓣的大小和形状;

提供制造个性化的二尖瓣假体的材料的数据;

基于特定患者的天然二尖瓣的大小和形状以及材料的数据,构建个性化的二尖瓣假体的3D模型;

使用FEM方法优化3D模型;

以及

通过将材料切割成环形环、柔性前小叶和柔性后小叶以及脐带并将柔性前小叶和柔性后小叶连接到环形环上,以及将脐带连接到柔性前小叶和柔性后小叶来基于优化的FEM模型制作个性化的二尖瓣假体。在一些实施方式中,个性化的假体二尖瓣可以任选地进一步通过包括在制造操作之前可视化个性化的二尖瓣假体模型来形成。

[0072] 根据一些实施方式,成像装置包括:2D或3D超声心动图、计算机断层扫描(CT)、心脏磁共振(CMR)或其任何组合。

[0073] 根据一些实施方式,测量患者二尖瓣的大小和形状包括测量二尖瓣相关参数,包括:环形环周长(AC)、瓣环面积(AA)、前-后(A-P)直径、前外侧-后内侧(AL-PM)直径、连合直径(C-C)、前小叶长度(ALL)、后小叶长度(PLL)、二尖瓣形状和腱索长度(ACL和PCL)。

[0074] 根据一些实施方式,个性化的假体二尖瓣还可以通过收集特定患者的身体信息以

预测植入个性化的二尖瓣假体后心脏的几何形状来形成,所述身体信息包括:身高、体重、年龄、种族和性别。

[0075] 根据一些实施方式,测量包括基于等式 (iii) 将环形环周长 (AC) 测量为作为前小叶的顶部边缘的前小叶环形环周长 (AAC) 和作为后小叶的顶部边缘的后小叶环形环周长 (PAC) 的组合。

[0076] 根据一些实施方式,环形环通过折叠或重叠前小叶和后小叶中的每一个的顶部边缘而形成多层加强结构。

[0077] 根据一些实施方式,前小叶和后小叶中的每一个的顶部边缘是直的或弯曲的,以便将个性化的二尖瓣假体适当地配合到特定患者的左心室的自然几何形状。

[0078] 根据一些实施方式,连接包括将前小叶的边缘与后小叶的边缘接合,从而在前小叶和后小叶之间形成接合。

[0079] 根据一些实施方式,连接包括将柔性前小叶和柔性后小叶连接在一起,从而形成两个连合,其中这两个连合以锥角 (δ_1) 向内倾斜以形成锥形个性化的二尖瓣假体以适合特定患者的原生左心室。

[0080] 根据一些实施方式,锥角 (δ_1) 基于等式 (x) 由柔性前小叶和柔性后小叶的每个连合边缘的倾斜角 (δ_0) 确定。

[0081] 根据一些实施方式,连接包括通过将前外侧连接到前外侧并且将后内侧连接到后内侧来将前小叶连接到后小叶。

[0082] 根据一些实施方式,将前小叶连接到后小叶包括缝合。

[0083] 根据一些实施方式,测量包括基于等式 (xi), 测量:特定患者的天然环形环的大小和形状、连合高度 (CH)、倾斜角 (δ_0)、前小叶长度 (ALL) 和后小叶长度 (PLL), 以及用于计算每个小叶边缘的长度的接合高度 (CoaptH)。

[0084] 根据一些实施方式,加强环形环的高度在1mm至4mm之间。

[0085] 根据一些实施方式,加强环形环的高度在2mm至3mm之间。

[0086] 根据一些实施方式,基于等式 (iii), 环形环周长 (AC) 是前-后直径 (A-P) 和前外侧后内侧直径 (AL-PM) 的函数。

[0087] 根据一些实施方式,测量包括在左心室收缩期间当二尖瓣闭合时测量前-后直径 (A-P) 和前外侧后内侧直径 (AL-PM)。

[0088] 根据一些实施方式,计算假体的环形环周长 (AC) 基于等式 (iii) 中的比率 (λ)。

[0089] 根据一些实施方式,环形环是不对称的,并且其中所述环形环进一步由前小叶环和后小叶环的组合形成,其中前小叶环形周长 (AAC) 小于后小叶环形周长 (PAC), AAC/PAC之间的比率 (R) 在49/51和30/70之间。

[0090] 根据一些实施方式, AAC/PAC之间的比率 (R) 在35/65和42/58之间。

[0091] 根据一些实施方式, AAC/PAC之间的比率 (R) 为40/60。

[0092] 根据一些实施方式, AAC/PAC之间的比率 (R) 在前小叶长度 (ALL) 和后小叶长度 (PLL) 之间。

[0093] 根据一些实施方式,构建个性化的二尖瓣假体的3D模型包括基于缝合位置A和B计算前小叶环形周长 (AAC) 和后小叶环形周长 (PAC)。

[0094] 根据一些实施方式,构建个性化的二尖瓣假体的3D模型包括基于等式 (viii) 和

(ix), 基于: (a) 作为理论上的最小接合距离的前-后直径 (A-P); (b) ALL与PLL之间的比率 (r); (c) 接合深度 (Cd); (d) 接合高度 (CoaptH); 以及 (e) 脐带长度 (Lc) 来计算前小叶长度 (ALL) 和后小叶长度 (PLL)。

[0095] 根据一些实施方式, 连接包括将前小叶和后小叶连接在一起以形成个性化的二尖瓣假体的主体。

[0096] 根据一些实施方式, 每个前小叶和每个后小叶包括两组脐带: 前外侧脐带和后内侧脐带, 其中每个前外侧脐带和后内侧脐带包括三个子脐带, 其中脐带是从每侧沿每条边的至少3/8均匀分布。

[0097] 根据一些实施方式, 构建3D模型包括计算每个脐带的长度, 其中计算每个脐带的长度基于包括以下参数的参数: 小叶长度、接合高度和接合深度。

[0098] 根据一些实施方式, 测量包括测量从乳头肌顶点到接合边缘的距离以表示假体脐带长度, 还包括现场测量和将脱脂棉状脐带帽调整为其中脐带在每组脐带的末端被整合和合并。

[0099] 根据一些实施方式, 构建3D模型包括为每个特定患者提供计算得到的作为用于工程绘图软件或绘图工具的输入的环形环、前小叶、后小叶和脐带的几何形状和尺寸。

[0100] 根据一些实施方式, 工程绘图软件或绘图工具输出用于手动切割瓣膜假体的小叶的模板。

[0101] 根据一些实施方式, 工程绘图软件或绘图工具输出用于机器切割小叶的模板。

[0102] 根据一些实施方式, 该方法还可以包括在释放以供使用之前对个性化的二尖瓣假体进行包装、贴标签和消毒。

[0103] 根据一些实施方式, 该方法还可以包括在包装之前将个性化的二尖瓣假体组装到瓣膜支架上。

[0104] 根据一些实施方式, 该方法还可以包括将个性化的二尖瓣假体植入特定患者。

附图说明

[0105] 图1A和1B是本发明实施方式的示意图。图1A描绘了根据本公开的一些实施方式的处于打开位置的假体二尖瓣并且显示了在附接到小叶之前的腱索。图1B描绘了根据本公开的一些实施方式的处于闭合位置的假体二尖瓣并且显示了附接到小叶之后的腱索;

[0106] 图2是根据本公开的一些实施方式的植入心脏的本发明实施方式的示意图;

[0107] 图3是根据本公开的一些实施方式的在3D CT图像分析软件中的二尖瓣区域的3D重建的图像;

[0108] 图4是根据本公开的一些实施方式的3D打印瓣膜模具和猪心包二尖瓣小叶的照片;

[0109] 图5是根据本公开的一些实施方式的在体外测试中的假体瓣膜的照片;

[0110] 图6A至图6B分别是根据本公开的一些实施方式的假体二尖瓣的前小叶和后小叶的侧视图的示意图, 以及小叶在彼此接合时的俯视图;

[0111] 图6C是根据本公开的实施方案的从左心房向下看向左心室的二尖瓣假体的上视图的示意图 (在舒张期, 当瓣膜打开以允许血液进入左心室时);

[0112] 图6D是根据本公开的实施方案的包括前小叶和后小叶的单片材料的示意图;

[0113] 图7A至图7B是根据本公开的实施方式的用于将脐带连接到心脏乳头肌的帽以及具有附接到脐带的两个帽的二尖瓣假体的示意图；

[0114] 图8A至图8B分别是根据本公开的一些实施方式的脐带相对于小叶的可能位置的示意图,以及当附接到小叶时脐带的横截面；

[0115] 图9A至图9B分别是根据本公开的一些实施方式的具有附接的两个小叶的假体二尖瓣的示意图,该假体二尖瓣采用具有弯曲(椭圆体/液滴)配置的替代设计,以扩大接合表面,以及可能的接合表面配置；

[0116] 图10是根据本公开的一些实施方式的从2D或3D超声心动图图像导出的患者二尖瓣的测量副本的示意图；

[0117] 图11是根据本公开的一些实施方式的形成双叶假体的示意图；

[0118] 图12是根据本公开的一些实施方式的沿着小叶部分形成的开口的示意图；

[0119] 图13是根据本公开的一些实施方式的患者左心腔或心室的超声心动图或MRI扫描的示意图；

[0120] 图14A至图14B分别是根据本公开的一些实施方式的患者左心室在舒张期和收缩期的示意图；

[0121] 图15A至图15B分别是根据本公开的一些实施方式的附接到前小叶和后小叶的延伸部的示意图；

[0122] 图16A至图16B分别是根据本公开的一些实施方式的在舒张期和收缩期具有延伸部和附接脐带的二尖瓣假体的侧视图的示意图；

[0123] 图17是根据本公开的一些实施方式的将不对称柔性环附接到瓣膜假体的周边以模拟天然瓣环的示意图；

[0124] 图18A至图18B分别是根据本公开的一些实施方式的在环在其上滚动之前和之后插入到滚动的瓣膜环中的弹性材料的示意图；

[0125] 图19是示出根据本公开的一些实施方式的用于制造二尖瓣假体的方法的示意性流程图；

[0126] 图20A是示出根据本公开的一些实施方式的用于制造个性化的二尖瓣假体的方法的示意图；

[0127] 图20B是示出根据本公开的一些实施方式的用于制造个性化的二尖瓣假体的方法的示意性流程图；

[0128] 图21A是根据本公开的一些实施方式的在临床实践中去除天然二尖瓣时保留的环形瓣膜边缘的示意图；

[0129] 图21B是根据本公开的一些实施方式的用于计算瓣膜假体的环形环周长(AC)的椭圆形环模型的示意图,其中AL-PM直径作为长轴并且A-P直径作为短轴；

[0130] 图22A至图22C分别是根据本公开的一些实施方式的前小叶的示例设计、后小叶的示例设计和示例设计二尖瓣假体组件的示意图；

[0131] 图22D是根据本公开的一些实施方式的指示两个乳头肌的环模型的示意图；

[0132] 图22E至图22F是根据本公开的一些实施方式的定制的前小叶和后小叶模型的示意图；

[0133] 图23A至图23B是根据本公开的一些实施方式的小叶(前部或后部)的两个示例的

示意图,示出了小叶自由边缘的理论长度;

[0134] 图23C是根据本公开的一些实施方式的当假体的小叶接合时相互影响的多个参数的关系的示意图;

[0135] 图23D是示出根据本公开的一些实施方式的使用FEM定制二尖瓣设计方法的示意性流程图;

[0136] 图24A至图24B分别是根据本公开的一些实施方式的二尖瓣小叶接合的侧视图和透视图的示意图;

[0137] 图25是植入根据本公开的方法制造的个性化的自然设计的二尖瓣假体的羊心脏的超声心动图的照片;和

[0138] 图26A至图26B分别是根据本公开的一些实施方式的后小叶和前小叶的示意图;

[0139] 图27是根据本公开的一些实施方式的假体二尖瓣的最终定制的3D模型的示意图;

[0140] 图28是根据本公开的一些实施方式的定制的假体二尖瓣模型的FEM模拟优化结果的示意图;

[0141] 图29A至图29B分别是根据本公开的一些实施方式的处于打开和闭合配置的流体动力试验室内的假体二尖瓣的示意图;

[0142] 图30是定制的假体二尖瓣在其植入猪心脏之后的闭合配置期间的超声心动图;以及

[0143] 图31是植入定制的假体二尖瓣之后猪心脏的血压梯度。

[0144] 从以下对本发明的示例性实施方式的更具体的描述中,前述内容将是容易理解的,如附图中所示,其中相同的附图标记在不同视图中指代相同的部分。附图不一定按比例绘制;相反,重点放在说明本发明的实施方式上。

具体实施方式

[0145] 本发明的二尖瓣假体显示在图1A和图1B中。二尖瓣假体100具有类似于天然人二尖瓣的生理形状。二尖瓣假体包括柔性的、不对称的环1和两个柔性的、膜状的小叶2,它们悬挂在不对称的环1上。二尖瓣假体还包括两组模拟心脏腱索的脐带3。每组脐带3被配置成在一端附接至小叶2的边缘和/或主体,并在另一端汇聚成固定帽8。固定帽8被配置成缝合到左心室的乳头肌上。

[0146] 二尖瓣100显示为未附接到图1A中的小叶2以及附接在图1B中的小叶2的脐带3。脐带3可以在手术前附接到小叶2,或者它们可以在手术期间附接。例如,脐带3和小叶2之间的附件9可以是缝合线或者它们可以是整体设计的。二尖瓣100在图1A中显示为打开状态,并在图1B中显示为闭合状态。在闭合状态下,小叶2显示为接合。

[0147] 图2示出了植入心脏的二尖瓣100。二尖瓣100被示为植入天然二尖瓣环12的位置,一侧靠近主动脉瓣6,主动脉根部7在此处与左心室连接,而另一侧靠着相对的心室壁5。显示的脐带3附接到乳头肌4。

[0148] 可以在对患者心脏进行超声检查后定制柔性环1。特别地,可以执行三维超声心动图研究以获得详细的解剖测量和/或呈现患者心脏的三维模型,从该模型可以产生定制的或个性化的二尖瓣。小叶2和脐带3也可以基于对象的天然二尖瓣和周围解剖结构的超声成像进行定制。定制的/个性化的二尖瓣也可以从提供三维信息的其他成像方式获得的数据

中产生,包括心脏CT和心脏MRI。因此,可以选择或设计本发明的二尖瓣假体以匹配患者的特定解剖结构。

[0149] 柔性环1可以由例如弹性瓣环成形环形成。小叶2可以由天然材料或生物相容性复合材料形成,其可以抵抗凝血并且功能类似于患者的天然前小叶和后小叶。提供至少两组脐带,在第一端附接到两个小叶中的一个,在第二端附接到乳头肌,其功能类似于患者的天然腱索。脐带3将小叶2拴在患者的乳头肌上,在整个心动周期中为左心室壁提供支撑,并防止小叶打开进入心腔。

[0150] 包括柔性环1、小叶2和脐带3的二尖瓣假体100的外观和行为类似于健康的天然二尖瓣。此外,本发明的二尖瓣假体可以用天然材料生产并且可以避免包含异物,例如脱脂棉。同种移植材料和/或复合材料,包括同种移植、异种移植和/或自体移植材料的各种组合,可用于制造柔性环、小叶、脐带和帽。形成瓣环和小叶的材料可以包括但不限于人、牛或猪心包、脱细胞生物假体材料、与细胞结合的编织可生物降解聚合物和细胞外材料。可生物降解的天然聚合物可以包括但不限于纤维蛋白、胶原蛋白、壳聚糖、明胶、透明质酸及其类似材料。可以用细胞和细胞外基质材料浸润的可生物降解的合成聚合物支架可以包括但不限于聚(L-丙交酯)、聚乙交酯、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚(己内酯)、聚原酸酯、聚(二恶烷酮)、聚(酸酐)、聚(碳酸三亚甲基酯)、聚磷腈及其类似材料。柔性环可以进一步定制,为患者提供个性化的灵活性或刚性。此外,二尖瓣假体的一些组件,包括脐带3,可以在术中由患者的自体心包形成。

[0151] 例如,二尖瓣假体可以由患者自己的心包膜制成。或者,二尖瓣假体可以由异种材料(例如,动物组织,如现有瓣膜)制成,通过组织工程在其上施加一层患者自身培养的细胞。

[0152] 人工瓣膜经常用戊二醛固定,戊二醛是一种已知的毒素,可促进再生。本发明的二尖瓣假体可以通过基于非戊二醛的方法来固定,例如染料介导的光固定。本发明的二尖瓣也可以通过使用可选的交联剂,例如环氧化合物、碳二亚胺、二缩水甘油、罗伊氏菌素(reuterin)、京尼平(genipin)、二苯基磷酰叠氮化物、酰基叠氮化物和氰胺,或通过物理方法,例如紫外线和脱水来固定。

[0153] 二尖瓣假体或假体的一些组件可以使用生物材料通过生物三维(3D)打印直接生产。或者,二尖瓣假体或假体的一些组件可以使用由三维打印构建的模板或模具,基于从术前执行的三维成像获得的详细尺寸来生产。

[0154] 还提供了一种植入二尖瓣假体的方法。在植入之前,获得患者的超声心动图研究(或其他成像研究)。通过成像研究,测量心腔大小和运动。患者二尖瓣环、小叶和脐带的详细尺寸也从采集的图像中测量。此外,可以呈现要更换的瓣膜的三维描绘。根据患者天然瓣膜的测量和三维建模,可以产生与针对现有病理进行校正的患者天然二尖瓣紧密匹配的二尖瓣假体。

[0155] 可以使用例如经食道超声心动图(TEE)探头或经胸超声心动图(TTE)探头进行三维超声心动图研究。可以使用诸如eSieValves.TM之类的软件对二尖瓣的各个部分进行三维和四维建模和测量。(Siemens Medical Solutions USA, Inc., Malvern, Pa.)。相关测量可以包括瓣环的外径和内径、环状面积、三角间距离和通信间距离,以及沿前小叶和后小叶的各个轴的长度。

[0156] 此外,或可替代地,二尖瓣的三维研究可以通过计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)进行。例如,如图3所示,使用CT成像(SOMATOM.RTM.Definition Flash,Siemens Healthcare,Erlangen,Germany)获得猪心脏的3D重建,心脏的二尖瓣区域在图像的右侧可见。可以使用图像分析软件对二尖瓣区域进行分割,并获得相关测量值。

[0157] 二尖瓣假体可以完全为患者定制,每个组件(例如,环、小叶、脐带、帽)被制造成具有与患者的天然瓣膜相匹配的尺寸。例如,如图4所示,基于成像瓣膜的3D重建创建二尖瓣的3D打印模具。图4所示的3D打印瓣膜在心动周期的舒张期或开放期建模。基于3D模具的假体瓣膜也显示在图4中。模具可引导猪心包切入小叶和腱索附着部位。备选地,预制二尖瓣或二尖瓣的预制组件可以被选择用于在形状和尺寸上最接近患者的天然瓣膜或天然瓣膜组件的植入。

[0158] 图5示出了在体外测试系统中缝合的假体瓣膜原型的图像。显示的瓣膜原型被缝合到外植的整个心脏上。盐水丸剂通过管子注入心脏的左心室,主动脉被夹住以容纳左心室中的盐水并产生压力。例如,可以在连接到注入管线的压力计上监测注入压力。然后可以监测生理压力下瓣膜原型(例如,没有反流和瓣膜小叶脱垂)的能力。可以在左心室收缩并且在天然瓣膜关闭的收缩压下测量或监测瓣膜的能力。

[0159] 图6A至图6B分别是根据本公开的一些实施方式的假体二尖瓣的二尖瓣前小叶和后小叶以及当这些小叶相互接合时的示意图。根据图6A和6B,假体二尖瓣可以是假体二尖瓣600。根据一些实施方式,瓣膜600可以包括两个小叶,例如,二尖瓣前小叶602A和二尖瓣后小叶602P。二尖瓣后小叶602P和前小叶602A中的每一个可以分别在手术前设计和创建为单体壳(单件),以基于患者心脏的横截面图像适合患者的特定生理学和解剖学。从患者自己的心脏进行的测量可用于确定每个小叶的例如602A、602P的长度、宽度和高度,使得每个小叶与患者的天然小叶基本相同。每个小叶可以成形为包括腱索(例如,腱索604、606、608、610)和附加材料,以便形成环部分(例如,前环部分601A和后环部分601P)。如下文进一步描述的,外科医生可以确定腱索的长度以适合患者。小叶可以使用刀或剪刀从单片材料上切割下来,并且可以在二尖瓣置换手术期间由外科医生缝合以形成类似于患者天然二尖瓣的二尖瓣。

[0160] 例如,前小叶(AL)高度可能约为30mm,AL长度可能约为45mm,后小叶(PL)高度可能约为15mm,并且后小叶长度可能约为60mm。如图6A所示,医学界将630A称为前小叶602A的高度,将630P称为后小叶602P的高度,而每个小叶的长度称为小叶周长的部分,例如,632A是指前小叶602A的长度,并且632P是指后小叶602P的长度。

[0161] 根据一些实施方式,从相同或不同的材料片分别切割小叶602A和602P中的每一个,以及分别切割环部分601A和601P中的每一个,可以减轻正在准备用于植入的假体二尖瓣的人(例如,外科医生)的负担。将小叶切割为两个单独的部分以及将环部分切割为两个单独的部分,并将小叶附接到环上并进一步将脐带附接到每个小叶上,与小叶和脐带从作为单个单元的单片材料上切割相比,缩短了准备时间和进行植入假体瓣膜的手术过程所需的时间。由于在切割小叶和每个脐带时需要高精度,同时保持小叶部分之间的连接和脐带部分完好无损,因此将小叶和脐带作为单个单元切割并植入单件假体比本文公开的方法更复杂且更耗时。

[0162] 在一些实施方式中,环部分601A和601P中的每一个通过滚动每个小叶后侧而形

成,使得每个小叶后侧折叠或滚动到其自身上(例如,滚动的前部分605A和滚动的后部分605P),朝向瓣膜600的外侧。根据该实施方式,每个小叶的后端的尺寸可以增加5-10mm的附加材料,当将小叶的后端滚动到其自身上时可以使用该附加材料以形成环部分(例如,二尖瓣前小叶中的环部分601A和二尖瓣后小叶中的环部分601P)。将环(或每个环部分601A和601P)向瓣膜600的外侧滚动或折叠到其自身上可有助于避免在瓣膜600的内侧形成凝块,并且如果要形成凝块,它们只会出现在环或环部分的折叠或滚动区域的瓣膜600的外侧上,这对瓣膜600的有效操作造成损害的风险较小。根据一些附加实施方式,环(或每个环部分601A和601P)可以通过附加材料条带(未示出)进一步加强,例如合适的生物医学纤维或聚合物。这样的条带可以由制造瓣膜600的材料片制成,并且其尺寸被设计成装配在每个环部分601A、601P内。优选地,这样的条带具有1-3mm的宽度和10-20mm的长度。当每个环部分601A、601P被卷起时,这样的材料条带可以被添加到瓣膜600,所述条带被放置在每个环部分601A、601P内。这些材料条带可以是弹性的并且可以由各种组合物制成,例如生物相容性橡胶、反冲金属丝或合成材料。

[0163] 根据图6B,小叶602A可以是半椭圆形或平凸形状,而小叶602P可以具有平凹形状。在一些实施方式中,瓣膜600可以包括至少两组脐带。在一些实施方式中,至少两组脐带中的每组脐带附接到相应小叶的中间部分,从而模拟天然二尖瓣。例如,在一些实施方式中,小叶602A可以包括至少一组脐带603A,其可在小叶602A的一端连接到小叶602A的中间部分,该小叶602A的一端通常与其中环部分601A连接到小叶602A的端部相对。在一些实施方式中,至少一组脐带603A可以包括至少两个脐带子集,例如,脐带子集604和脐带子集606。根据一些实施方式,这些脐带子集604和606间隔开,使得在两个脐带子集之间保持约3-5毫米的间隙,以实现更有效的接合。脐带子集604和606之间的间隙还用于在小叶上产生更均匀的张力分布,并潜在地减少磨损。这些脐带子集604和606可以连接到不同且单独的帽,以用于将脐带子集连接到心脏的乳头肌,如将参照图7A-7B详细解释的。

[0164] 在一些实施方式中,小叶602P可以包括至少一组脐带603P,其可在小叶602P的一端连接到小叶602P的中间部分,该小叶602P的一端通常与其中环部分601P连接到小叶602P的端部相对。

[0165] 在一些实施方式中,至少一组脐带603P可以包括至少两个脐带子集,例如,脐带子集608和脐带子集610。这些脐带子集608和610间隔开,使得在两个脐带子集之间保持约5-8毫米的间隙,以实现更有效的接合。这些脐带子集608和610可以连接到不同且单独的帽,以用于将脐带子集连接到心脏的乳头肌,如将参照图7A至图7B详细解释的。

[0166] 在一些实施方式中,脐带603A和/或脐带603P的宽度可以在1mm到2mm之间,尽管可以实施其他宽度。在一些实施方式中,二尖瓣后小叶602P可以在一侧连接到不对称环的环部分601P。一旦环部分601A例如通过缝合线、紧固件等附接到环部分601P,就可以形成完整的不对称且柔性的环。

[0167] 根据一些实施方式,二尖瓣前小叶634A中的节间距离可以在8-10mm之间。在一些实施方式中,二尖瓣后小叶634A中的节间距离可以在10-15mm之间。在一些实施方式中,在连合区域中的前小叶和后小叶之间的节间距离,标注为距离636和/或638可以在5-7mm之间。

[0168] 根据一些实施方式,并且如图6B所示,前小叶602A可以连接到后小叶602P,并且环

部分601A可以连接到环部分601P以构造假体二尖瓣600。一旦小叶602A被连接到小叶602P,在小叶602A和小叶602P之间产生的孔口620可以使血液沿一个方向流动,即,从左心房到左心室。因此,在小叶602A和小叶602P之间产生的孔口620可以被配置成阻止回流,即,从左心室到左心房。小叶602A、小叶602P和这些小叶以某种接合彼此连接的方式,以及环部分601A和环部分601P可以被配置成模拟天然人二尖瓣的形状、大小和因此的功能。具体地,环部分601A可以被配置成模拟前瓣环,而环部分601P可以被配置成模拟天然二尖瓣的后瓣环。在一些实施方式中,每个小叶可以包括位于环部分和脐带之间的延伸大约1-5mm的形状,以便允许两个小叶之间更好的接合和更好的脐带附接到每个小叶。

[0169] 在一些实施方式中,前小叶602A可以包括至少两个脐带子集,例如,脐带子集604和脐带子集606,它们可以在小叶602A的不同端连接到小叶602A。在一些实施方式中,后小叶602P可以包括至少两个脐带子集,例如脐带子集608和脐带子集610,它们可以连接在小叶602P的不同端。与天然二尖瓣一样,脐带应连接到心脏的乳头肌。更具体地,在天然人二尖瓣中,每个脐带子集附接到乳头肌的不同区域。因此,假体瓣膜600可以包括每个小叶的至少两个脐带子集,由此每个脐带子集将附接到不同的乳头肌区域,以便紧密模拟天然二尖瓣的构造和操作。如将关于图6C和图7A至图7B解释的那样,每个脐带子集可以通过帽连接到乳头肌,以确保任何脐带子集和乳头肌之间容易但足够稳定和持久的附接。每个脐带子集(例如,604、606、608和610)中的脐带数量可以不同或相同。在一些实施方式中,每个脐带子集可以包括至少两个脐带。

[0170] 图6C是根据本公开的实施方式的从左心房向下看向左心室的二尖瓣假体的上视图的示意图。根据图6C,后小叶602P可以通过连接线(例如,缝合线609)连接到前小叶602A。在一些实施方式中,环部分601A可以连接到环部分601P,例如沿着线609,并且可以滚动到自身上朝向瓣膜600的外侧。在一些实施方式中,前小叶602A可以包括两个脐带子集,例如子集604和606,由此这些脐带子集中的每一个可以通过单独的帽元件700连接到不同的乳头肌720。因此,后小叶602P可以包括两个脐带子集608和610,由此每个脐带子集可以通过不同的帽元件700附接到乳头肌720。例如,前部脐带604可以通过第一帽700连接到第一乳头肌720,而后部脐带608也可以通过相同的第一帽700连接到相同的第一乳头肌。类似地,前部脐带606可以通过第二帽700连接到第二乳头肌720,而后部脐带610也可以通过相同的第二帽700连接到相同的第二乳头肌。

[0171] 根据图6D,在一些实施方式中,小叶602P和602A可以从单个单体壳上切割下来,并且可以沿着缝合线609进行连接,例如缝合以形成完整的瓣膜。根据一些实施方式,脐带可以根据患者的术前扫描,根据接受者/患者的个体最佳脐带长度进行调整。

[0172] 图7A至图7B分别是根据本公开的实施方式的用于将脐带连接到心脏乳头肌的帽以及具有附接到脐带的两个帽的二尖瓣假体的示意图。在一些实施方式中,帽700在布局构型中的形状可以是弧形。在一些实施方式中,闭合构型的帽700的形状可以类似于在其顶端702具有小开口730并且在其底端704具有较宽开口的锥形的形状,由此弧的端部可以使用外科缝合线706缝合到彼此或一个在另一个之上,从而形成闭合构型。缝合线706可以在将帽700放置在瞳孔肌720的顶部之前进行。在一些实施方式中,帽700的直径可以在5mm到10mm之间,高度在5-10mm之间。根据一些实施方式,帽700可以由具有帽形状的单片材料制成,而根据其他实施方式,帽700可以由要缝合在一起的两个打开的小叶或相同材料的片制

成并立即到达乳头肌。例如,缝合线可以从帽700的两片材料的一侧开始,并穿过帽700的一部分退出,以便将帽700附接到乳头肌上,等等,直到帽700的两个部分彼此完全连接,并与心脏的乳头肌完全连接。

[0173] 根据一些实施方式,假体瓣膜600的帽700可以通过将心包(例如,来自人源、牛或猪)滚动到闭合构造来形成。在一些其他配置中,帽可以由生物医学聚合物形成。在一些实施方式中,帽700的尺寸可以是5mm或超过5mm。在一些实施方式中,假体二尖瓣的腱索可以由与小叶和/或帽的材料相同的材料制成。在一些实施方式中,腱索可以是取自相同来源的腱索,帽700、前小叶602A和后小叶602P取自例如相同的动物,例如相同的母牛,以增加与帽700、前小叶602A和后小叶602P具有相同细胞结构和同源的优点。

[0174] 一旦帽700被放置在瞳孔肌720上,诸如脐带子集604、608的脐带可以使用缝合线710连接到帽700,缝合线710可以将脐带、帽700和瞳孔肌720连接在一起。根据一些实施方式,帽开口730可以实现帽700和乳头肌720之间的良好配合,因为帽开口730使得可以将帽的形状调整为乳头肌720的形状。在一些实施方式中,帽700可以例如通过缝合线710在其一端附接到脐带子集604和608,而帽700可以例如通过缝合线706从另一端附接到心脏的乳头肌,通常帽700的相对端靠近底端704。帽700可以通过帽700的底端704的整个圆周连接到乳头肌720,但是在一些实施方式中,帽700可以通过沿帽700的底端704的圆周的特定部分连接到乳头肌720。

[0175] 根据一些实施方式,脐带可以彼此连接以形成脐带束。脐带可以作为束连接在脐带的要连接到帽700的端部(例如,脐带子集604和608的端部,连接到小叶602)。根据一些实施方式,通过帽700将脐带(例如,脐带子集604和608)连接到乳头肌720比将脐带直接连接到乳头肌720更容易,因为它需要更广泛的附接程序。例如,如果附接方法是缝合,那么将每个脐带缝合到乳头肌720上比将脐带缝合到展开的帽700和将帽700(它是一个单一的大块)缝合到乳头肌720上更复杂且耗时。由于接受本公开的假体的患者连接到心肺旁路,也通常称为心肺机,因此优选地方便地进行二尖瓣置换。

[0176] 尽管图7A仅示出了两个脐带子集604和附接到帽700的两个脐带子集608,但是应当理解的是,附加脐带可以连接到帽700。脐带子集604、608可以包括一个或多个脐带。在一些实施方式中,如图6C所示,来自二尖瓣前小叶602A的右扇区的四个脐带604和来自二尖瓣后小叶602P的左扇区的四个脐带608连接到帽700。

[0177] 在一些实施方式中,脐带子集604、606、608和610中的每一个可以沿着帽700的外侧连接到帽700。在其他实施方式中,脐带或至少一些假体瓣膜的脐带可通过开口730附接到帽700,开口730可位于帽700的中部。即,脐带可穿过开口730并可附接到帽700的内侧。

[0178] 在一些实施方式中,脐带子集604、606、608和610中的每一个可以首先彼此连接以形成束,然后可以连接到帽700。

[0179] 如图7B所示,假体二尖瓣600可以包括附接到两个小叶(例如小叶602A和602P)的柔性不对称环601。在一些实施方式中,两个小叶中的每一个可以具有附接的一组脐带,例如,脐带子集604(未示出)、606(未示出)、608和610。在一些实施方式中,根据两个小叶中的每一个,每组脐带可以附接到单个帽700,而每个帽700可以通过将脐带610的每个子集连接到它们各自的帽700而将二尖瓣假体600连接到心脏的乳头肌720。

[0180] 如上所述,根据一些实施方式,脐带子集604(未示出)、606(未示出)、608和610中

的每一个可以由与制成前小叶和后小叶的材料相同的一块材料制成。这样的脐带,每一个都可以被认为是小叶602A和602P的延伸,可以被称为初级脐带。根据一些实施方式,另外的脐带可以附接到前小叶602A和后小叶602P两者。这些次级脐带中的每一个可以由与用于构造小叶和初级脐带的材料不同且分开的材料制成。次级脐带可以被配置成将小叶602A和602P中的每一个的底侧连接到沿着初级脐带的点。沿着初级脐带的次级脐带的连接点可以是初级脐带的中部,尽管可以将沿着初级脐带的其他位置实现为连接点以便实现小叶的更好接合。次级脐带通常可以在其一端缝合到前小叶602A或后小叶602P,并且在其另一端,次级脐带可以缝合到初级脐带。当例如通过缝合线将次级脐带分别附接到前小叶602A或后小叶602P时,应避免损伤前小叶602A的外表面或后小叶602P的外表面,以防止沿着连接线(例如,缝合线)凝结。例如,当使用显微缝合线时,损伤小叶602A和602P的机会较小。次级脐带的目的是为假体瓣膜提供额外的支撑,以抵抗在收缩期施加到假体瓣膜心室侧的压力。

[0181] 图8A至图8B分别是根据本公开的一些实施方式的次级脐带相对于后小叶的可能位置以及当附接到后小叶时初级脐带和次级脐带的横截面的示意图。如图8A所示,后小叶602P可以在其后端上滚动以形成环601。在一些实施方式中,二尖瓣后小叶602P可以分成几个区域。区域812和814可以是次级脐带(例如,脐带603)可以连接到的区域。然而,沿着后小叶602P可能存在区域816,该区域816应该是无脐带的,即,不应将次级脐带连接到区域816。这是由于在心室收缩期,区域816是后小叶602P作为假体瓣膜的一部分连接到心脏后施加高压的区域。在一些实施方式中,区域816可以包括在后小叶602P的中线810的右侧大约2-5mm,以及在后小叶602P的中线810的左侧大约2-5mm。在一些实施方式中,区域816可以在后小叶602P的中线810的右侧3mm和左侧3mm。当在心室收缩期压力梯度增加时,次级脐带可以设计成有助于为后小叶602P提供额外的支撑。

[0182] 在一些实施方式中,当处于展开配置时,次级脐带603不应到达后小叶602P的区域812和814的端部。在一些实施方式中,不应将脐带连接到区域812和814的端部,它们与环601非常接近。例如,脐带可以沿着区域812和814中的任何一个沿着整个后小叶602P布局以大约20度到70度的角度相对于后小叶602P的中线810定位。除此之外,位于中线810之间并且与中线810的任一侧成约15-20度的后小叶602P的区域可以保持没有次级脐带。

[0183] 图8B示意性地示出了后二尖瓣的横截面,显示了当附接到后小叶602P时的初级脐带和次级脐带。图8B示出了初级脐带608,其由与小叶相同的材料块制成。在其一端从后小叶602P延伸的初级脐带608在其另一端附接到帽700。在一些实施方式中,初级脐带608可以彼此连接以形成束(未示出),然后可以将其连接到帽700的外侧。然后帽700可以连接到乳头肌720。

[0184] 根据一些实施方式,初级脐带608可以连接到次级脐带603,由此次级脐带603中的每一个可以在一端(例如,端部823)上连接到后小叶602P,并且沿初级脐带位于每个次级脐带603的相对端(例如,端部825)连接到接触点。根据一些实施方式,次级脐带603应该比初级脐带608厚约30-40%并且宽约30-40%。取决于所需的假体,二尖瓣后小叶(602P)的每个小叶扇区(scallop)都可以使用一到四个次级脐带。

[0185] 图9A至图9B分别是根据本公开的一些实施方式的具有附接的两个小叶的假体二尖瓣的示意图,该假体二尖瓣采用具有弯曲(椭圆体/液滴)配置的替代设计,以扩大接合表面,以及可能的接合表面配置。根据图9A,假体二尖瓣1100可以包括两个小叶,例如前小叶

1602A和后小叶1602P,由此小叶1602A和1602P中的每一个可以具有半圆形并且这两个小叶一起可以产生“阴和阳”形状。在一些实施方式中,小叶形状可以沿着每个小叶的一半长度设计成半圆形方式,使得两个小叶在接合时形成“S”形密封。

[0186] 这种独特的形状可以实现前小叶1602A和后小叶1602P之间的充分接合,特别是在区域1120处。在一些实施方式中,前小叶1602A和后小叶1602P之间可以沿着区域1120存在接合或重叠。对称地,可以有后小叶1602P和前小叶1602A(未示出)之间的相似接合或重叠区域。类似地,对于上文详述的瓣膜600,每个小叶可以包括相应的环,例如环601A和环601P,其可以通过将构成每个小叶的材料的一端滚动到其自身上而形成。

[0187] 根据图9B,在紧邻接合区域,前小叶1602A与后小叶1602P之间可能存在两种接合配置。在一些实施方式中,就假体瓣膜600而言,假体瓣膜1100可以包括两种类型的脐带:初级脐带和次级脐带。根据一些实施方式,初级脐带可以被构造为分别到前小叶1602A和后小叶1602P的延伸。即,初级脐带,例如,初级脐带1102A和1102P可以由与相应的小叶、前小叶1602A和后小叶1602P相同的一块材料构成。初级脐带1102A和/或1102P可以在一端从相应小叶的中间部分延伸并且可以在另一端连接到帽。根据一些实施方式,次级脐带,例如脐带1104P,可以仅附接到后小叶1602P上。次级脐带,例如,脐带1104P可以在一端连接到后小叶1602P的中间部分,而在另一端连接到初级脐带1102P的中间部分。根据一些实施方式,可以添加次级脐带1104P以便更好地模拟天然二尖瓣,其包括连接在后小叶和后初级脐带之间的附加较短脐带。添加次级脐带可以使后小叶承受在收缩期施加到后小叶上的压力,并在心脏周期的收缩期产生适当的小叶接合(或闭合),并进一步允许小叶在舒张期打开。

[0188] 例如,后小叶1602P可能已经将次级脐带1104P附接到小叶1602P的后边缘上。次级脐带1104P可以进一步连接到初级脐带1102P的中间部分。

[0189] 在一些实施方式中,每束脐带和/或每个脐带可以附接到帽,例如帽700,其可以将脐带连接到心脏的乳头肌。

[0190] 图10是根据本公开的一些实施方式的患者二尖瓣的测量副本的示意图。在一些实施方式中,小叶部分的长度、宽度和高度的测量值可以通过超声心动图获得,尽管可以使用其他成像方法,例如心脏CT或心脏MRI等。因此,假体二尖瓣1200的大小和形状可以基本上是患者的天然或天然二尖瓣的精确副本。

[0191] 图11示意性地示出了根据本公开的一些实施方式的双叶假体的形成。在一些实施方式中,如图12所示,瓣膜的基础,即小叶部分可以基于预期接受者的心脏的横截面图像从单片材料1210中切出。小叶部分的尺寸可以按照以1:1比例复制假体图像的方式进行切割,并且可以沿着小叶部分的中间以新月形或半圆形的形式制作切口1220,以便提供开口1230和两个小叶的定义,例如前小叶1202A和后小叶1202P,如图12所示。

[0192] 图12示意性地示出了根据本公开的一些实施方式的沿着小叶部分形成的开口。在一些实施方式中,开口或孔口1230可以在单片材料1210中形成(例如,切割),并且两个小叶1202A和1202P可以形成在开口1230的相对侧上。一旦通过切割单片材料1210形成孔口1230,两个小叶,例如前小叶1202A和后小叶1202P,可能以折叠成孔口1230的皮瓣的形式存在,因此进一步通过孔口1230产生单向血流,即从心脏的左心房到左心室。

[0193] 图13示意性地示出了根据本公开的一些实施方式的患者左心腔或心室的超声心动图或MRI扫描。在一些实施方式中,可以通过超声心动图、CT或MRI或其他成像技术对患者

的左心室1500进行成像或扫描。左心室1500的这样的图像或扫描可以提供所需患者脐带的精确或基本精确长度,从乳头肌1520的尖端到瓣叶1502A和1502P。这使得能够根据患者的解剖和生理要求制造定制的假体二尖瓣。

[0194] 图14A至图14B分别是根据本公开的一些实施方式的患者左心室在舒张期和收缩期的示意图。在一些实施方式中,如图14B所示,在收缩期的左心室,即,左心室1610,可以包括比在图14A所示的舒张期的左心室1612的瓣环直径1650更小的瓣环直径1640。当在舒张期血液流入左心室时,左心室1612可能变得充满血液,因此瓣环直径1650变大。在血液从左心室流到患者的身体血液系统以到达器官之后,血液在收缩期离开左心室1610。因此,左心室1610在收缩期的体积比左心室1612在舒张期的体积更小,这导致在收缩期的瓣环直径1640与在舒张期的瓣环直径1650相比更小。

[0195] 由于在心脏功能的反复发生阶段(即,收缩期和舒张期)重复改变它们的直径和尺寸时,瓣环和小叶1502A和1502P需要实现灵活性,因此应该清楚的是瓣环和小叶期望由弹性材料制成,就像制成天然二尖瓣的组织一样。因此,公开了一种没有支架、没有金属环和没有刚性材料的假体,并且选择用于制造小叶1502A和1502P以及环的材料需要一定量的顺应性和弹性。

[0196] 图15A至图15B分别是根据本公开的一些实施方式的附接到前小叶和后小叶的延伸部的示意图。在一些实施方式中,如图15A所示,前小叶1202A可以包括延伸部1703,其包括附加材料以扩大前小叶1202A的尺寸。延伸部1703的尺寸为大约1-5mm的长度和大致为形成前小叶的切口(例如,图11的切口1220)的宽度。在一些实施方式中,延伸部1703在一端缝合到前小叶1202A的边缘(参见图11的切口1220),并且在另一端将包括可以类似于图6A的脐带604、606的脐带1704。

[0197] 如图15B所示,后小叶1202P可以包括延伸部1709,其包括附加材料以扩大前小叶1202P的尺寸。延伸部1709的尺寸为大约1-5mm的长度和大致为形成前小叶的切口(例如,图11的切口1220)的宽度。在一些实施方式中,延伸部1709在一端缝合到前小叶1202P的边缘(参见图11的切口1220),并且在另一端将包括可以类似于图6A的脐带608、610的脐带1708。

[0198] 如图15B所示,后小叶1202P在一端(小叶端)附接有延伸部1709,在另一端附接脐带1708。脐带1708一端连接到延伸部109,另一端连接到帽1870,其在结构上可以类似于结合图7A描述的帽。前小叶1202A在一端(小叶端)附接有延伸部1703,在另一端附接有脐带1704。脐带1704一端连接到延伸部1703,另一端连接到帽1870,其在结构上可以类似于结合图7A描述的帽。

[0199] 脐带1704和1708中的每一个可以包括在本文中也描述为初级脐带的若干脐带,例如,四个初级脐带,但是可以根据每个患者的具体要求来实施任何其他数量的脐带。在一些实施方式中,脐带还可以包括如上文所述的次级脐带(未示出)。

[0200] 图16A至图16B分别是根据本公开的一些实施方式的在舒张期和收缩期具有延伸部和附接脐带的二尖瓣假体的侧视图的示意图。现在参考图16A,二尖瓣假体的侧视图显示了当心脏处于舒张期时二尖瓣假体的轮廓,并且参考图16B,二尖瓣假体在心脏处于舒张期时的侧视图。前小叶1202A和后小叶1202P彼此相距一定距离,以使血液能够通过小叶1202A和1202P之间的孔口流入左心室。延伸部1703、1709使瓣膜假体具有增强的接合轮廓。小叶1202A和1202P中的每一个可以具有附接的延伸部1703、1709,其为前小叶和后小叶提供附

加材料,在收缩期提供必要的接合,从而防止血液回流到心房并在收缩期为左心室提供支撑。

[0201] 在一些实施方式中,延伸部1703和延伸部1709被制备成具有不同尺寸(例如,长度、宽度和形状)。在一些实施方式中,脐带1704、1708可以在附接到帽1870之前通过缝合捆扎和固定在一起。

[0202] 延伸部1703和1709分别被配置成承载相应的脐带(1704、1708),这些脐带类似于天然心脏瓣膜的脐带,并且应该插入心腔并附接到心壁肌肉或乳头肌。例如,延伸部1703可以携带脐带或脐带组1704,而延伸部1709可以携带脐带或脐带组1708。至少两个脐带中的每一个可以在另一端(与连接到每个延伸部的一端相反)连接到帽1870,其被配置成将瓣膜附接到乳头肌。

[0203] 在一些实施方式中,在舒张期,如图16A所示,小叶1202A和1202P以及各自的延伸部1703和1709彼此相距一定距离,以使血液能够沿一个方向从左心房流向左心室。

[0204] 在一些实施方式中,在收缩期,如图16B所示,小叶1202A和1202P以及它们各自的延伸部1703和1709彼此非常接近,以防止血液沿相反方向(即,从左心室到左心房)的回流或渗漏。根据一些实施方式,延伸部(例如,延伸部1703和1709)提供瓣膜的必要接合或闭合,以阻止血液从左心室回流到左心房的渗漏。

[0205] 根据一些实施方式,可以切割延伸部以适合小叶边缘并测量不小于5mm的不同宽度以确保充分接合。通过缝合、胶粘、钉合或以其他方式附接到小叶边缘,延伸部将附接到小叶。

[0206] 根据一些实施方式,脐带(例如,脐带1704和1708)可以单独地附接,例如,缝合到心室壁或缝合到乳头肌,或可以捆绑在一起,例如成对、四分体、依此类推,具体取决于针对特定患者确定为最佳的设计。

[0207] 根据一些实施方式,脐带可以是不对称的。也就是说,脐带的大小可以不同,因为左心室具有两个乳头肌,并且从小叶延伸部的各个点产生的脐带可以包括不同的长度和距这些肌肉的顶部边缘的距离。因此,与其他脐带或脐带束相比,每个脐带或脐带束可以具有个性化的不同长度。这将确保假体瓣膜的完美闭合和足够的接合长度。

[0208] 在一些实施方式中,分别从小叶延伸部(例如,延伸部1703和1709)产生的脐带(例如,脐带1704和1708)可以沿着前小叶延伸部和后小叶延伸部的边缘分布,以便当瓣膜在体内移动时,沿着这些小叶的边缘均匀分布张力,从而减少假体瓣膜的磨损。

[0209] 图17是根据本公开的一些实施方式的将不对称柔性环附接到瓣膜假体的周边以模拟天然瓣环的示意图。根据一些实施方式,柔性环1901可以通过将一块细长材料滚到其自身上并将其闭合成环形,或者通过将一块中间有孔的材料滚到其自身上,朝向材料的外侧来形成。在一些实施方式中,卷环1901可以附接到二尖瓣假体1200的周边以允许手术附接,例如缝合到患者的瓣环,以允许瓣环具有更好的刚度,并且在使用弹性材料的情况下在收缩期和舒张期之间变化的心脏周期中提供更好的弹性。卷环1901可以配合初始切断瓣膜1200(图10)的周边。

[0210] 根据一些实施方式,外环加强件1901可以由包括可变弹性的弹性材料制成,以允许分别在心脏周期的舒张期和收缩期假体瓣膜的可变扩张和收缩。在一些实施方式中,环1901的弹性可以源自基于3D超声心动图研究对患者天然瓣环运动的连续研究。

[0211] 在一些实施方式中,加强件环19010可以暴露于心脏内的血液环境,或者可以卷成一个夹层来包围弹性材料,该弹性材料可以由与围绕它的小叶相同的材料制成。

[0212] 如图17所示,假体瓣膜1200可以包括脐带1704和1706,脐带1704和1706可以附接到前小叶1202A(通过或没有延伸部),以及脐带1708和1710,脐带1708和1710可以附接到后小叶1202P(通过或没有延伸部)。如图16A至图16B所示,脐带可以附接到至少两个帽,该帽被配置成将瓣膜1200附接到心脏的乳头肌,从而使得二尖瓣假体瓣膜1200能够适当地附接到患者的左心室,根据特定患者的具体解剖和生理要求。

[0213] 图18A至图18B分别是根据本公开的一些实施方式的在环在其上滚动之前和之后插入到滚动的瓣膜环中的弹性材料的示意图。根据一些实施方式,如图18A至图18B所示,瓣膜环2201可以包括添加弹性材料2205,该弹性材料2205可插入环2201内,使得环2201在弹性材料2205上滚动,并且弹性材料2205“夹在”环2201内。环2201内的弹性材料2205的添加用于为环2201提供额外的弹性,这可有助于更好地模拟天然二尖瓣的弹性特性。在一些实施方式中,弹性材料2205可以是橡胶或任何其他生物相容性合成材料。在一些实施方式中,弹性材料2205的形状类似于它所插入的环2201的形状,以便使弹性材料2205能够容易地插入环2201中。

[0214] 根据一些实施方式,如图18B所示,环2201(其可由与小叶相同的材料制成或可由附接到小叶外缘的替代材料延伸部制成)可在弹性材料2205上朝向合成瓣膜的内侧滚动,例如,朝向切口2220,该切口2220可以沿小叶部分的中部制成,呈新月形或半圆形,以便在由切口2220限定的两个小叶之间提供开口,例如,前小叶2202A和后小叶2202P。切口2220实际上是实际的二尖瓣假体孔口,血液通过该孔口从左心房流向左心室。因此,二尖瓣假体的外边缘可以包括环2201,然后连接到环2201的是小叶的主表面,例如小叶2201A和2202P,然后它们通过帽2270经由脐带(例如,脐带2204)连接到乳头肌。

[0215] 图19是示出根据本公开的一些实施方式的用于制造二尖瓣假体的方法的示意性流程图。根据一些实施方式,用于制造为每个患者定制的二尖瓣假体的方法2000可以包括操作2002,其可以包括通过成像方法测量患者二尖瓣的大小和形状。测量特定患者二尖瓣形状和大小的成像方法可以是超声心动图、心脏CT、心脏MRI和任何其他成像方法。方法2000还可以包括以1:1的比例从单片材料切割患者二尖瓣的复制品的操作2004。在一些实施方式中,方法2000可以包括沿单片材料切割切口的操作2006,从而产生用于血流的孔口并产生两个小叶,在孔口的每一侧上各有一个。方法2000可以包括通过成像方法测量所需脐带长度的操作2008,其可以类似于在操作2002中测量二尖瓣形状和大小的成像方法。

[0216] 在一些实施方式中,方法2000还可以包括将脐带附接到两个帽中的一个的操作2010,这两个帽被配置成将脐带附接到心脏的乳头肌。

[0217] 在一些实施方式中,方法2000可以包括操作2012,其可以包括将柔性环附接到小叶上,从而产生整个二尖瓣假体,其模拟每个特定患者的天然二尖瓣。

[0218] 在一些实施方式中,方法2000还可以包括可选操作,该操作可以包括将延伸部附接到两个小叶中的每一个以携带脐带,如在操作2008中测量的。这些延伸部可有助于在心脏周期的收缩期提供适当的接合和闭合。

[0219] 根据本公开的实施方式,实施用于制造个性化的自然设计的二尖瓣假体的方法的动机是期望瓣膜将比当前的瓣膜假体持续更长的时间,因为个性化的瓣膜被制造成适合每

个患者的精确的解剖尺寸和局限性。个性化的假体将比任何质量最好的假体提供更好的服务,因为它适合患者,在实施假体后允许卓越的血流动力学性能和更快或更好的心脏恢复。

[0220] 参考图20A,其是示出根据本公开的一些实施方式的用于制造个性化的二尖瓣假体的方法2020的示意图。根据方法2020,瓣膜假体不是当前实践中的现成产品。相反,在操作2022中订购个性化的二尖瓣假体之后,在操作2024中执行的远程诊断成像扫描可以用作在操作2026中个性化的二尖瓣假体尺寸的基础,从而在操作2028中为个体患者制造更准确的个性化的瓣膜假体。在一些实施方式中,方法2020可以包括在操作2030中包装和运输个性化的自然设计的二尖瓣假体以植入特定患者体内。在一些实施方式中,在制造2028之前的非常短的时间内进行扫描,以便使个性化的二尖瓣假体能够与患者完全兼容。

[0221] 现在参考图20B,其是示出根据本公开的一些实施方式的用于制造个性化的二尖瓣假体的方法2040的示意性流程图。方法2040类似于方法2020,但是可以包括不同的操作。在一些实施方式中,方法2040可以包括操作2042,其可以包括通过成像方法测量患者的天然二尖瓣的大小和形状。诊断成像技术可以是但不限于当前的成像技术,包括2D和3D超声心动图、计算机断层扫描(CT)或心脏磁共振(CMR)。

[0222] 在一些实施方式中,方法2040还可以包括操作2044,其可以包括基于经过验证的算法计算每个特定患者的二尖瓣假体的环形环、小叶和脐带的几何形状和尺寸。经过验证的算法,例如帮助定义适合每个特定患者的二尖瓣假体尺寸的计算将在下文详述。

[0223] 在一些实施方式中,方法2040可以包括操作2046,该操作2046可以包括基于计算切割和连接个性化的假体二尖瓣的所有部分,即,环形环、小叶和脐带,这可以根据每个患者的患者特定解剖结构和个人生理状况进行,从而形成个性化的二尖瓣假体。

[0224] 在一些实施方式中,方法2040可以包括操作2048,其可以包括将个性化的假体二尖瓣植入已经为其制造了个性化的二尖瓣假体的患者的心脏中。

[0225] 现在参考图21A至图21B,其示出分别根据本公开的一些实施方式的在临床实践中去除天然二尖瓣时保留的环形瓣膜边缘的示意图,以及椭圆形瓣环模型的示意图,其中AL-PM直径为长轴,A-P直径为短轴,用于计算瓣膜假体的环形环周长(AC)。

[0226] 在一些实施方式中,以下缩写用于二尖瓣假体瓣环部件:

二尖瓣环(MA);
环形环周长(AC);
前-后直径(A-P);
前外侧后内侧直径(AL-PM);
连合直径(C-C);和
环形区域(AA)。

[0227] 二尖瓣假体瓣环:

根据一些实施方式,本公开的个性化的二尖瓣假体包括尺寸与患者的天然二尖瓣环相匹配的柔性环形环。根据本公开,二尖瓣假体可以基于以下特征进行个体化或个性化。

[0228] 第一个特征是假体的环形环是在不受任何刚性框架约束的情况下制造的,因此与患者的二尖瓣环兼容。

[0229] 第二个特征是假体环形环的周长尺寸基于特定患者的诊断成像结果而个性化的,例如,如图20B的操作2022中所执行的。在一些实施方式中,在左心室收缩期二尖瓣关闭时,

假体环形环的尺寸被计算为图21A所示的前-后直径(A-P)和图21A所示的前外侧后内侧直径(AL-PM)的函数。

[0230] 第三个特征是在临床实践中去除天然二尖瓣时保留环形瓣膜边缘(图21A),并且将假体的环形环缝合到天然瓣膜边缘上;换句话说,在颈缩的天然瓣环上。可以根据等式(i)计算以环形环周长(AC)计的个性化的假体的环形环尺寸:

$$(i) AC = f(A-P \text{ 直径}, AL-PM \text{ 直径}, d)$$

借此

A-P直径为前-后直径;

AL-PM直径是前外侧后内侧直径;和

d是环形环边缘的宽度。

[0231] 基于等式(ii)使用从以AL-PM直径为长轴、A-P直径为短轴(图21B)的椭圆形瓣环导出的近似公式来计算瓣膜假体的AC(1):

$$(ii) AC(1) = 2\pi \frac{A-P \text{ 直径} - 2d}{2} + 4 \left(\frac{AL-PM \text{ 直径} - 2d}{2} - \frac{A-P \text{ 直径} - 2d}{2} \right)$$

[0232] 在一些实施方式中,与患者的天然瓣环相比,需要二尖瓣假体的环形环周长(AC)进行进一步调整,并且这种调整通常是指减小环形环周长(AC)的大小。在这些情况下,二尖瓣假体的环形环可以作为一些患有此类问题的患者的扩张瓣环的瓣环成形治疗。一方面,AC降低的比例可以在0%到20%的范围内,实际值可以优选地通过现有的临床诊断确定,或者通过大数据分析建立的数学模型或者基于与健康人群体表面积(BSA)指数值的比较,简单、更实际地确定。另一方面,当新瓣膜假体改善小叶接合时,假体植入之后瓣环重塑的趋势也需要降低AC;因此,减少的比率(λ)也取决于患者心脏恢复的潜力。综上所述,二尖瓣假体的AC(2),即个性化的二尖瓣假体的环形周长的更准确值可根据等式(iii)计算:

$$(iii) AC(2) = \left[2\pi \frac{A-P \text{ 直径} - 2d}{2} + 4 \left(\frac{AL-PM \text{ 直径} - 2d}{2} - \frac{A-P \text{ 直径} - 2d}{2} \right) \right] \times (1 - \lambda)$$

其中 λ 是AC减少的比率(从天然环形环周长到个性化的假体的环形环)。

[0233] 根据一些实施方式,当需要减少AC时,可以使用环形折叠技术。环形折叠可以是沿着瓣环均匀环形折叠,而不是通常在瓣环成形术期间实行的局部环形折叠。由于后小叶占整个二尖瓣圆周的较大部分的事实,根据本公开的实施方式的环形折叠可以更集中于后小叶瓣环。此外,人心脏的后瓣环缺乏纤维骨架,容易出现扩张、对称或不对称的情况,后瓣环会扩张,导致小叶疏离和渗漏。

[0234] 第四个特征可以基于以下事实:根据本公开的二尖瓣假体是指包括由前小叶2210(图22A)和后小叶2220(图22B)组成的两个小叶的假体瓣膜。因此,瓣膜假体的环形环也可

以包括两部分：前瓣环和后瓣环。前小叶和后小叶的顶部边缘可以按照前外侧到前外侧和后内侧到后内侧的方向接合在一起以形成二尖瓣假体的环形环2230(图22C)。也就是说，前小叶2210的前外侧附接到后小叶2220的前外侧，前小叶2210的后内侧附接到后小叶2220的后内侧。

[0235] 环形环2230可以具有加强结构并且由多层小叶材料制成。环形环2230的高度可以在1mm到4mm的范围内，更优选地可以在2mm到3mm的范围内，这可以允许临床外科医生将瓣环缝合到患者心脏的二尖瓣环。通过将前小叶和后小叶的顶部边缘折叠或重叠到它们自身上，层数可以是两到四层。在一些实施方式中，环形环可以包括用于加强环形环的手术缝合线2316。

[0236] 本公开的二尖瓣假体可以具有由前瓣环和后瓣环的组合形成的不对称环形环，所述前瓣环和后瓣环是小叶的加强的顶部边缘。这种不对称环形环的示例在图22A和图22B中示出，其中前小叶环形周长(AAC) 2212小于后小叶环形周长(PAC) 2222，并且AAC/PAC的比率(R) 可以在49/51到30/70的范围内，更多优选地从35/65到42/58。前小叶环形周长(AAC) 2212和后小叶环形周长(PAC) 2222可分别根据等式(iv)和(v)计算：

$$[0237] \quad (iv) \quad AAC = AC \times \frac{R}{1+R}$$

$$[0238] \quad (v) \quad PAC = AC \times \frac{1}{1+R}$$

[0239] 现在参考图22D和22E至图22F，它们分别示出了指示两个乳头肌的瓣环模型，以及定制的前小叶和后小叶模型。在一些实施方式中，前小叶环形周长(AAC) 和后小叶环形周长(PAC) 可以通过使用图22D中所示的新缝合位置A和B来定义。可以基于两个乳头肌PM1和PM2中的每一个的位置来选择新缝合位置A和B，这两个乳头肌PM1和PM2可以限定前小叶，例如前小叶602A(图6A) 和后小叶，例如彼此之间确定AAC和PAC的后小叶602P(图6A)。在一些实施方式中，当脐带缝合到乳头肌PM1和PM2上时，与基于其他缝合位置(例如，沿着瓣环)的假体瓣膜相比，瓣膜脐带(例如脐带604、606、608、610(图6A))、可基于新缝合位置A和B制造的前小叶和后小叶在植入后引起的变形较小。在一些实施方式中，图22E至图22F示出了在实施新缝合位置A和B之后的前小叶和后小叶模型。根据当前的瓣环模型，前小叶环形周长(AAC) 可能略长于后小叶环形周长(PAC)，这可能与图22A至图22B的公开相反，其中PAC比AAC长。当前瓣环模型中前小叶和后小叶的表面积彼此相似，因此它们可以在血压下提供适当的小叶闭合。

[0240] 二尖瓣假体小叶：

现在参考图23C，其是根据本公开的一些实施方式的当假体的小叶接合时相互影响的多个参数的关系的示意图，现在参考图24A-24B，其分别是根据本公开的一些实施方式的二尖瓣小叶接合的侧视图和透视图的示意图。根据一些实施方式，本公开的二尖瓣假体可以包括两个柔性的膜状小叶，它们从不对称的环形环2230悬挂。两个小叶在舒张周期期间打开以允许血液从左心房流到左心室，然后两个小叶紧密闭合，使通过心脏的血液在一个方向上流动，而在收缩周期期间不会通过瓣膜回流。两个小叶的尺寸对于确保假体瓣膜正确打开和闭合至关重要。

[0241] 对于健康的二尖瓣，瓣膜假体可以定制，其小叶长度从诊断成像结果中复制。然

而,对于二尖瓣功能障碍且需要更换的患者,前小叶长度(La)和后小叶长度(Lp)的测量在个体化或个性化的新瓣膜假体中既不可行也不有用。相反,前-后直径(A-P,其可称为A2P2)可用作代表小叶接合的最小距离或长度的参考。前小叶长度与后小叶长度的比率(r)可以在1/1到2/1之间变化(这是参考比率)。

[0242] 在一些实施方式中,除了前-后直径(AP)和比率(r)之外,小叶长度还受接合深度(Cd)、接合高度(CoaptH)和脐带长度(Lc)的影响。因此,前小叶长度(ALL)和后小叶长度(PLL)可以是所有上述参数的函数,如等式(vi)和(vii)所示:

[0243] (vi) $ALL = f(A-P \text{ 直径}, r, Cd, Ch, Lc)$

[0244] (vii) $PLL = f(A-P \text{ 直径}, r, Cd, Ch, Lc)$

[0245] 根据一些实施方式,当前-后直径(A-P)小于28mm时,经验公式用于计算动物模型的前小叶长度(ALL)和后小叶长度(PLL)。这些公式证明在猪或羊模型中均有效,显示低平均经二尖瓣压力梯度和可接受的小叶接合(图24)。公式(viii)和(ix)如下:

[0246] (viii) $ALL = (A-P \text{ 直径}) \div 2 + 10$ (单位:毫米)

[0247] (ix) $PLL = (A-P \text{ 直径}) \div 2 + 5$ (单位:毫米)

[0248] 在一些实施方式中,前小叶和后小叶的顶部边缘形成瓣膜假体的多层加强环形环,例如不对称环形环2230。小叶的顶部边缘可以是直的或弯曲的,即半椭圆形,以便完成的瓣膜假体更准确地贴合左心室的自然几何形状。从环形环向下,当两个小叶结合在一起时形成两个连合处,例如连合处2310和2312(图22C)。连合处向内倾斜,使瓣膜假体的主体呈轻微的锥形,从而更好地适应左心室的形状和轮廓。倾斜角(δ_0)的范围可以在5度到20度之间。锥角(δ_1)根据等式(x)由小叶连合边缘的倾斜角(δ_0)确定:

[0249] (x) $\delta_1 = \arctan \left[\frac{2 \sin(\delta_0)}{\pi \cos(\delta_0)} \right]$

[0250] 根据一些实施方式,两个小叶的倾斜角(δ_0)相等,因此两个小叶的锥角(δ_1)相等。

[0251] 根据一些实施方式,应该个体化或个性化的假体小叶的另一个元件是自由边缘。前小叶和后小叶之间的边缘对边缘接合控制假体瓣膜的功能和性能。在几何上,本发明的小叶自由边缘是半椭圆形的。自由边缘的长度可以根据等式(xi)计算:

[0252] (xi) 自由边缘的长度 = $\{2\pi \times |ALL \text{ (或PLL)} - b - CH \times \cos \delta_0 - Coapt \ H + 4a - CH \times \sin \delta_0 - ALL \text{ 或PLL} - b - CH \times \cos \delta_0 - Coapt \ H} \div 2$

[0253] 其中CH表示连合边缘2214和2216的长度,分别如图22A和22B所示。

[0254] 参数“a”和“b”是定义和形成前小叶或后小叶顶部边缘的形状所需的几何参数,前小叶或后小叶的顶部边缘弯曲为具有“a”长轴和“b”短轴的半椭圆形,如图23A所示,或者如图23B所示的直线。

[0255] 图23B是一个极端的示例,其中小叶的顶部边缘是一条直线,

“ $a = \frac{1}{2} AAC(PAC)$ ”和“b=0”,小叶的自由边缘可以根据等式(xi)计算为:

[0256] 自由边缘的长度 = $\{2\pi \times (ALL \text{ (或PLL)} - CH \times \cos(\delta_0) - Coapt \ H + 4 \frac{1}{2} AAC \text{ (或PAC)} - CH \times \sin \delta_0 - ALL \text{ 或PLL} - CH \times \cos \delta_0 - Coapt \ H} \div 2$

[0257] 根据一些实施方式,可以提供用于计算定制二尖瓣假体小叶长度的改进算法。小叶长度是影响瓣膜有效闭合和打开的关键因素。在本公开的一些实施方式中,可以使用有

限元方法 (FEM) 来优化和计算最佳的前小叶长度和后小叶长度以增加接合并减少瓣膜渗漏。在这样的实施方式中,首先引入传入牛心包数据的变化,或可以制成假体二尖瓣的任何其他材料的传入数据,例如厚度和材料特性,以计算定制的瓣膜设计。牛心包或其他材料的厚度和材料特性以及其他特性也可能影响瓣膜闭合和打开的方式。

[0258] 现在参考图23D,其是示出使用FEM定制二尖瓣设计方法的示意性流程图。根据一些实施方式,方法2300可以包括操作2320,其可以包括提供患者二尖瓣相关数据,例如,提供特定患者的天然二尖瓣的大小和形状。患者二尖瓣相关数据可以包括例如瓣环周长、瓣环直径、乳头肌位置等。方法2300还可以包括操作2330,其可以包括提供传入牛心包数据,说明所供应的(或传入)牛心包的材料特性。在一些实施方式中,可以制成假体二尖瓣的材料的传入数据,例如,传入牛心包数据可以包括,例如,牛心包厚度、诸如杨氏模量的拉伸测试数据、应力-应变曲线等。

[0259] 在一些实施方式中,方法2300可以包括操作2340,其可以包括构建假体二尖瓣的定制3D模型并基于传入牛心包数据和患者二尖瓣数据通过FEM分析对其进行优化,这两者可以用作输入。在一些实施方式中,最佳前小叶长度、最佳后小叶长度、最佳脐带宽度等可通过选择不同的前小叶长度、后小叶长度、脐带宽度和附加参数及其任何组合通过瓣膜参数研究通过FEM优化来确定。小叶变形、最大主应力、等效(von-Mises)应力、小叶接触检测区域等可用于在改变所述瓣膜参数和其他瓣膜参数时评估瓣膜性能,直到选择最佳参数以实现最佳瓣膜性能。

[0260] 在一些实施方式中,方法2300可以可选地包括操作2350,其可以包括使定制的假体二尖瓣可视化。在一些实施方式中,方法2300不需要操作2350。操作2350可以包括在制定假体二尖瓣的尺寸(例如,在操作2340期间执行的前小叶、后小叶、前周、后周、瓣环直径、前小叶高度和后小叶高度、脐带宽度等的尺寸)之后,可视化定制的假体二尖瓣的3D模型。在一些实施方式中,方法2300可以包括操作2360,该操作2360包括根据所构建的3D模型制造假体二尖瓣并且在操作2350中遵循模型的可视化。

[0261] 在一些实施方式中,在定制的假体二尖瓣设计完成、可视化和制造之后,方法2300可以包括附加操作2370,附加操作2370包括对定制的假体二尖瓣进行性能验证测试,例如,在体外流体动力室试验。

[0262] 根据一些实施方式,定制的瓣膜设计方法可以包括分别根据操作2320和2330提供患者二尖瓣参数和传入牛心包数据。下表1中提供了此类数据的一个示例。在本示例中,患者瓣膜连合直径为36mm。

[0263] 表1:患者二尖瓣数据和传入牛心包数据

患者二尖瓣参数	瓣膜[mm]
连合直径(C-C) (CC)	36.0
PM与瓣环中心线之间的距离偏移(DPM)	6.0
两个PM之间的距离(DBPM)	24.0
从PM到瓣环的Z高度(ZH)	30.0
牛心包厚度(BPTH)	0.28
牛心包杨氏模量(BPYM)	30.0MPa

[0264] 在本方法中,适合患者并且根据操作2340通过FEM参数优化实施的定制的后小叶

和前小叶参数在下表2中提供。

[0265] 表2:定制的瓣叶参数

定制的瓣叶	瓣膜[mm]
连合直径C-C (CC)	36.0
后环周长 (PAC)	51.6
前环周长 (AAC)	63.2
后小叶长度 (PLL)	25.0
前小叶长度 (ALL)	25.0

[0266] 在一些实施方式中,前小叶长度 (ALL) 和后小叶长度 (PLL) 可能受患者二尖瓣数据 (例如,连合直径、乳头肌距离等) 以及传入牛心包数据 (例如,牛心包厚度和杨氏模量) 的影响。也就是说,根据公式 (xii) 和 (xiii), ALL和PLL可以分别是上述参数以及附加参数的函数:

[0267] (xii) $ALL = f(CC, DBPM, ZH, BPTH, BPYM)$ 等)

[0268] (xiii) $PLL = f(CC, DBPM, ZH, BPTH, BPYM)$ 等)

借此

CC表示连合直径;

DBPM表示乳头肌之间的距离;

ZH表示从乳头肌到瓣环的Z高度;

BPTH表示牛心包厚度;和

BPYM表示牛心包杨氏模量。

[0269] 在一些实施方式中,可以提出经验公式来基于上述CC 36.0mm FEM相关数据计算其他患者的前小叶长度 (ALL) 和后小叶长度 (PLL)。最终的前小叶长度和后小叶长度需要通过FEM方法进行验证。在一些实施方式中, ALL和PLL可以分别通过等式 (xiv) 和 (xv) 计算:

[0270] (xiv) $ALL = (CC * DBPM * ZH * BPTH / BPYM) * \alpha$

[0271] (xv) $PLL = (CC * DBPM * ZH * BPTH / BPYM) * \beta$

借此

α 为前小叶长度放大因子,例如0.1033;和

β 是后小叶长度放大因子,例如0.1033。

[0272] 二尖瓣假体脐带:

在正常的二尖瓣中,脐带是扇形的,从乳头肌延伸并插入小叶中。根据它们连接的位置,它们分为初级、次级和三级脐带。

[0273] 本公开的二尖瓣假体仅包括附接到前小叶或后小叶的自由边缘的初级脐带。两组脐带 (图24A) 和每组中的三个脐带 (图24B) 从两端沿自由边缘的3/8均匀分布;它们是前外侧脐带和后内侧脐带。

[0274] 脐带在确保瓣膜假体的适当打开和闭合方面发挥着重要作用。与二尖瓣的其他几何特征相比,脐带,特别是脐带的长度目前在临床预诊断期间没有得到很好的研究,特别是每次瓣膜置换。脐带测量可以定义为从乳头肌的顶点到瓣环平面的距离、从乳头肌的顶点到接合边缘的距离或从乳头肌的顶点到瓣环的距离。

[0275] 为了个性化的假体脐带长度、小叶长度 (ALL或PLL)、小叶接合高度 (Coapt H)、小

叶接合深度(Cd)和从乳头肌的顶点到小叶接合边缘(Lc)的距离需要关联以确保复杂结构假体的功能。因此,前外侧脐带的长度(ACL)和后内侧脐带的长度(PCL)可以根据以下等式(xvi)和(xvii)表示为多个参数的函数:

[0276] (xvi) $ACL = f(ALL, Coapt\ H, Cd, Lc \text{ (前外侧)})$

[0277] (xvii) $PCL = f(ALL, Coapt\ H, Cd, Lc \text{ (后内侧)})$

[0278] 本公开还介绍了一种通过使用测得的乳头肌的顶点到接合边缘的距离作为假体脐带长度的简化方法,即 $ACL = Lc \text{ (前外侧)}$ 和 $PCL = Lc \text{ (后内侧)}$;从设计层面来看,每组的三个脐带将在自由端合并,并融合成类似脐带帽2240的脱脂棉(图22A和图22B)。临床外科医生可以通过执行现场测量和调整来完成二尖瓣假体的个性化的或定制的最后部分。图25是植入根据本公开的方法制造的个性化的自然设计的二尖瓣假体的羊心脏的超声心动图的照片。

[0279] 现在参考图26A至图26B,其分别是根据本公开的实施方式的后小叶和前小叶的示意图,示出脐带宽度和脐带距离。在一些实施方式中,脐带宽度(CW)和每个后小叶的脐带距离(DCPL)以及每个前小叶的脐带距离(DCAL)可以通过FEM方法确定。对于CC为36.0mm的示例,CW对于前小叶和后小叶都是3mm。在一些实施方式中,脐带宽度(CW)可以基于CC 36.0mm瓣膜通过等式(xviii)计算:

[0280] (xviii) $CW = (CC * DBPM * ZH * BPTH / BPYM) * \gamma$

借此

γ 表示脐带宽度放大因子,例如0.0124。

[0281] 在一些实施方式中,最终脐带宽度需要通过使用FEM方法进行验证。

[0282] 根据一些实施方式,后小叶脐带距离(DCPL)和前小叶脐带距离(DCAL)可取决于两个乳头肌之间的距离(DBPM)。

[0283] 图27是包括D形环形环的假体二尖瓣的最终定制的3D模型的示意图。假体二尖瓣的3D模型可以基于在操作2320中提供的患者二尖瓣数据构建,并且可以进一步基于在方法2300的操作2330中提供的传入牛心包数据。

[0284] 图28是根据方法2300的操作2340的定制的假体二尖瓣模型的FEM模拟优化结果的示意图。图28示出了处于闭合配置的假体二尖瓣的FEM模型。很明显,瓣膜模型的环形环呈D形,其类似于天然二尖瓣的环形环形状。

[0285] 在可视化定制的假体二尖瓣之后,如在操作2350中,并且在制造定制的假体二尖瓣之后,如在操作2360中,可以执行定制的假体二尖瓣的性能验证测试,如在操作2370中。图29A至图29B分别是处于打开和闭合配置的流体动力试验室内的假体二尖瓣的示意图。

[0286] 图30和图31分别是示出定制的假体二尖瓣在其植入猪心脏之后的闭合配置期间的超声心动图和植入之后猪心脏的血压梯度的图像。定制的假体二尖瓣可以以非常高效和有效的方式闭合和打开,并且不会出现任何渗漏。最大压力梯度可能是3.87mmHg,平均压力梯度可能仅为1.61mmHg,这与自然人体二尖瓣所经历的压力相似。

[0287] 上文讨论的个性化的几何形状和尺寸可以作为各种工程绘图软件或绘图工具的输入。

[0288] 图纸可以作为模板打印出来,用于手动切割瓣膜假体的小叶,例如在显微镜下手动切割。

[0289] 可以将图纸编程到加工工具中,例如激光切割机,用于比手动切割更精确和更有效地切割小叶。

[0290] 图纸也可以编程到加工工具中,以制作个性化的模具切割机或模切机,用于在比激光切割温度更低的温度下进行小叶切割,为了最大限度地减少对瓣膜假体切割材料的热影响。

[0291] 二尖瓣假体可以通过按照前外侧到前外侧和后内侧到后内侧的方向将前小叶和后小叶的瓣环和连合边缘连接在一起来形成(图22C)。将两个小叶连接在一起的一种方式可以通过用外科缝合线缝合,例如图22C中的缝合线2314。

[0292] 前述瓣膜假体在释放使用之前可进一步包装、贴标签和消毒,即植入为其制造瓣膜假体的患者体内。

[0293] 为了便于操作,上述瓣膜假体可以在包装之前组装到瓣膜支架上。

[0294] 本公开的瓣膜假体可以作为用于特定患者的个体化植入的完整产品运输或以其他方式转移。

[0295] 根据一些实施方式,任何公开的前小叶和后小叶、任何环、任何脐带(和任何脐带子集)、任何帽和/或它们的任何组合都可以由天然材料生产并且可以避免包含异物,例如脱脂棉。同种移植材料和/或复合材料,包括同种移植、异种移植和/或自体移植材料的各种组合,可进一步用于制造柔性环、小叶、脐带和帽。形成瓣膜环和小叶的材料可以包括但不限于人、牛或猪心包、脱细胞生物假体材料、与细胞结合的编织可生物降解聚合物和细胞外材料。可生物降解的天然聚合物可以包括但不限于纤维蛋白、胶原蛋白、壳聚糖、明胶、透明质酸及其类似材料。可以用细胞和细胞外基质材料浸润的可生物降解的合成聚合物支架可以包括但不限于聚(L-丙交酯)、聚乙交酯、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚(己内酯)、聚原酸酯、聚(二恶烷酮)、聚(酸酐)、聚(碳酸三亚甲基酯)、聚磷脂及其类似材料。可进一步定制柔性环,以为患者提供个性化的柔性或刚性。此外,二尖瓣假体的一些部件,包括脐带,可以在术中由患者的自体心包形成。

[0296] 根据一些实施方式,可以包括前环部分和后环部分或可制成为单个单元的任何所公开的不对称柔性环可通过将小叶的边缘滚动或折叠到自身上来形成。在其他实施方式中,柔性环可以进一步包括至少两股或两层材料,例如人、牛或猪心包,或上面列出的任何材料,由此至少两股或两层可以是盘绕、绞合、编织或环绕另一个。与仅通过将小叶的边缘滚动到自身上而形成的环相比,以盘绕线圈构造的环可以包括更大的强度,然而,盘绕环应保持其弹性。

[0297] 根据一些实施方式,环可以包括折叠在一起的两股或两层材料以提供弹性,并添加第三层以提供结构稳定性。在一些实施方式中,环可以包括由牛心包制成的两层,而第三股或第三层可以由甘氨酸或脯氨酸制成,以便为环提供强度。

[0298] 在一些实施方式中,至少两层或两股可以附接,例如,彼此缝合。在一些实施方式中,第三层可以附接,例如,缝合到环的至少两层。

[0299] 根据一些实施方式,假体二尖瓣的部件可以通过几种连接方法彼此附接或连接。例如,假体二尖瓣的部件可以通过缝合线、订书钉、胶水或任何其他附接方式彼此连接。

[0300] 在一些实施方式中,缝合线或缝线可以由不可生物降解的合成材料制成,例如尼龙(ethilon)、丙烯(聚丙烯)、Novafil、聚酯等。在一些实施方式中,缝合线或缝线可以由

不可生物降解的天然材料制成,例如手术丝或手术棉。

[0301] 在一些实施方式中,订书钉可以由生物相容性材料制成,例如不锈钢或钛。

[0302] 在一些实施方式中,胶可以由生物相容性材料制成,例如醛基胶、纤维蛋白密封剂、胶原基粘合剂、聚乙二醇聚合物(水凝胶)或氰基丙烯酸酯。

[0303] 根据一些实施方式,任何小叶、任何环、任何脐带(和任何脐带子集)和/或它们的任何组合可以基于患者的天然二尖瓣的超声成像和周围解剖结构为每个患者定制。定制的二尖瓣还可以基于其他成像模式获得的数据来生产,这些数据提供三维信息,包括超声心动图、心脏CT和心脏MRI。因此,可以选择或设计本公开的二尖瓣假体以匹配患者的特定解剖结构,从而增加患者周围组织(例如,假体周围的心肌)高度接受假体的机会。

[0304] 在为植入患者做准备时,患者的心脏被停止,这在二尖瓣手术中是常见的。在植入过程中,假体的柔性环通过缝合线固定到天然瓣环上,而乳头帽缝合到天然乳头肌上。例如,可以在每个天然乳头肌的尖端应用两条缝合线,将帽固定在肌肉上。临床医生通过在适当压力下用生理盐水填充心室腔室并检查更换的瓣膜在施加压力而关闭时的运动和能力来确保瓣膜将完全打开和闭合。植入后,在心脏闭合并恢复跳动后,用经食道超声心动图(TEE)检查瓣膜。

[0305] 如有必要,可在植入后将受试者置于抗凝药物上。鉴于用于构造本发明的二尖瓣假体的自然形状和天然材料,对于大多数患者来说,预期低剂量的抗凝药物或不使用抗凝药物。

[0306] 目前可用的生物和机械假体有几个缺点:它们含有体积庞大的异物,需要强效抗凝药物,使用寿命短,需要患者在必须更换时进行后续手术,并且不能帮助心脏植入后的有效恢复。本发明提供了优于上述生物和机械假体的几个优点。所描述的二尖瓣假体的设计与患者的天然二尖瓣更加匹配,并且由天然材料制成,预计将需要更少的患者恢复时间,提供更长的使用寿命,并减轻或省略对抗凝药物的需求。

[0307] 本文引用的所有专利、公布的申请和参考文献的教导通过引用的方式整体并入。

[0308] 虽然本发明已参照其示例实施方式进行了具体展示和描述,但本领域技术人员将理解,在不脱离所附权利要求所包含的本发明的范围的情况下,可以对形式和细节进行各种改变。

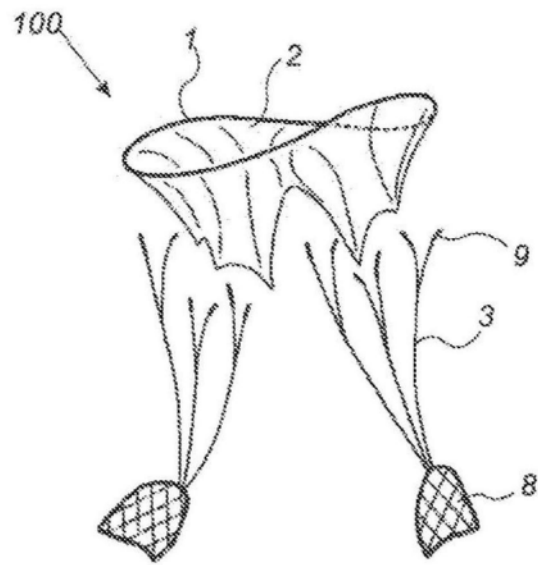


图1A

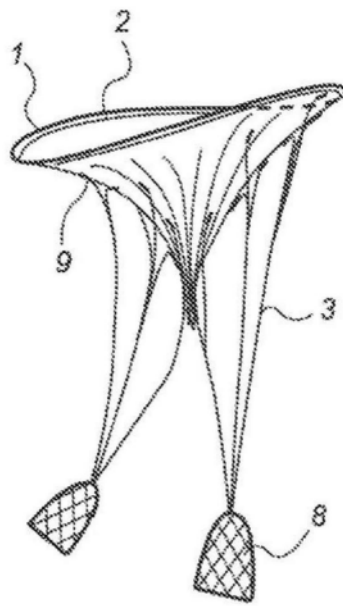


图1B

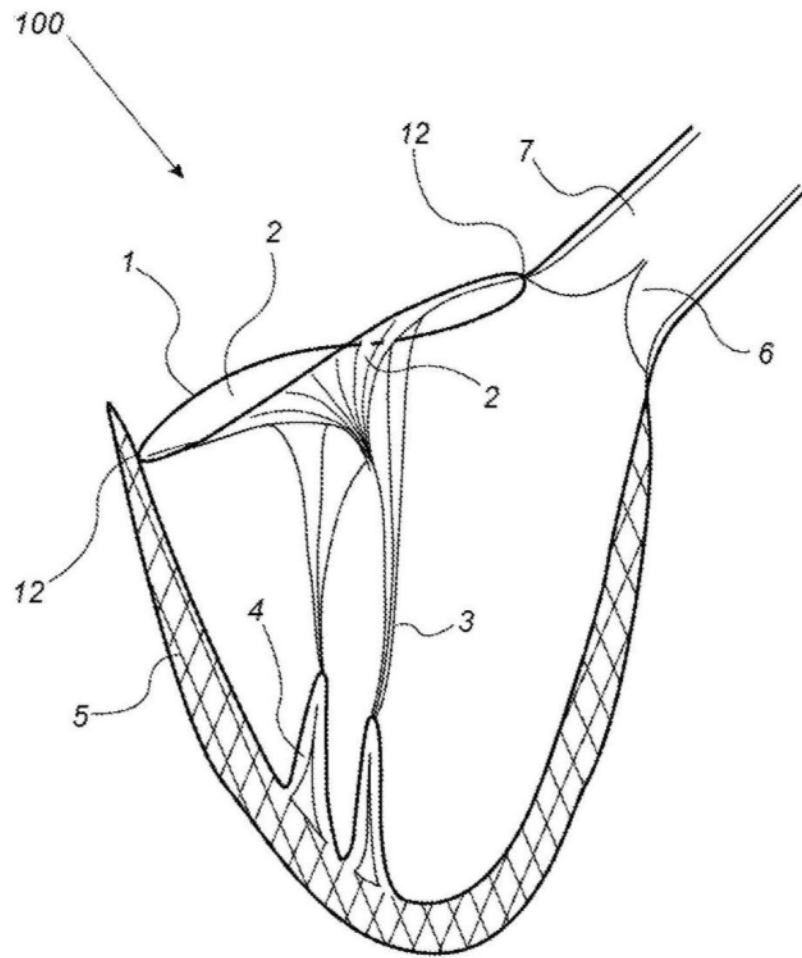


图2

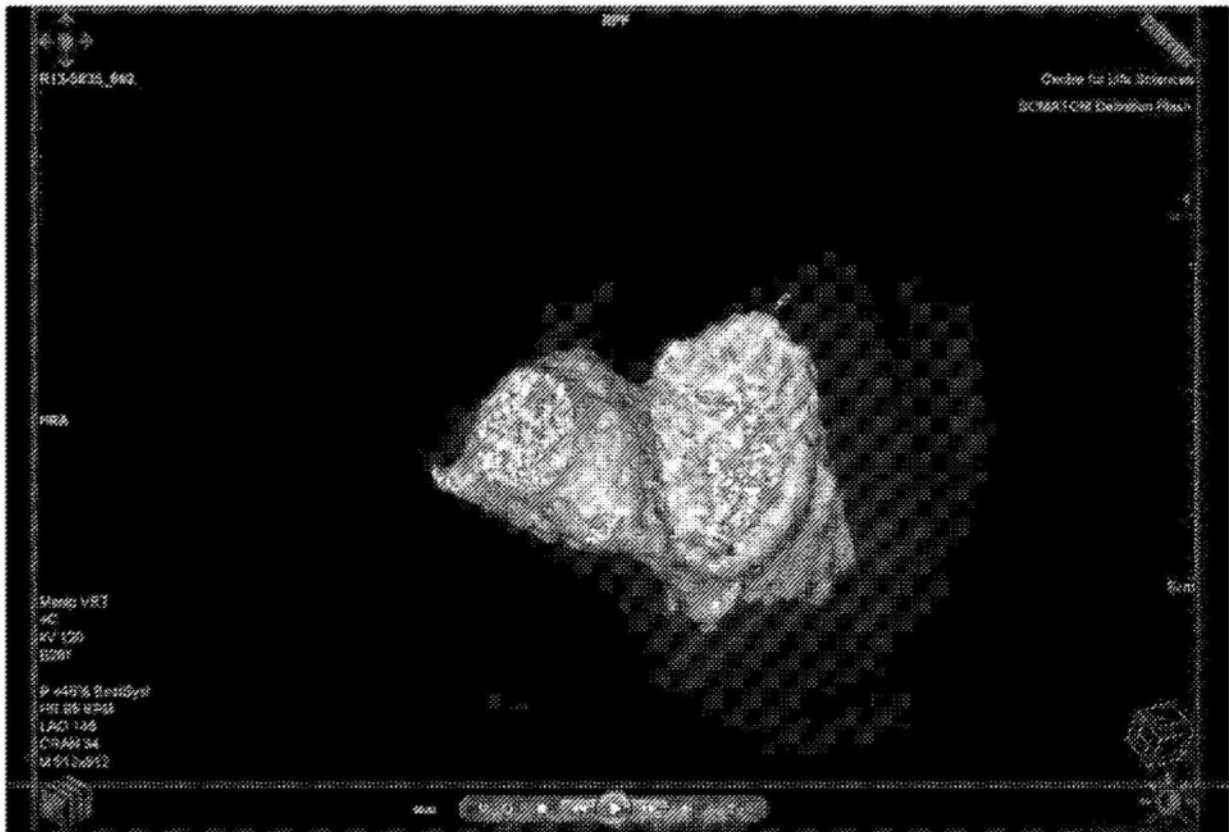


图3



图4

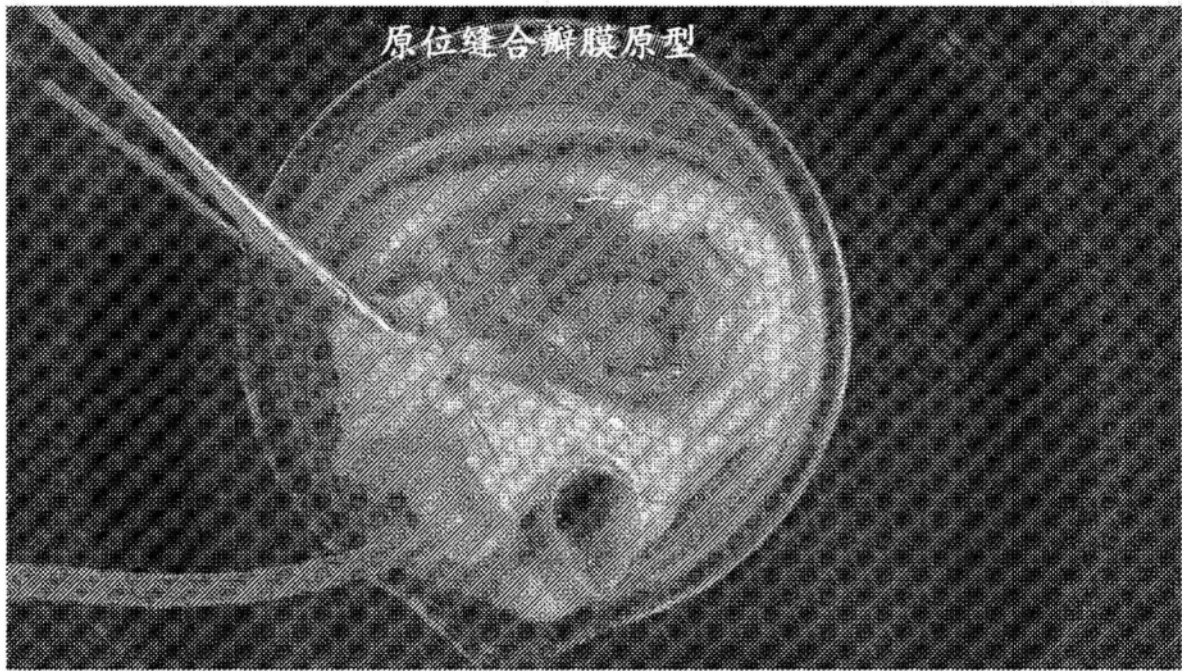


图5

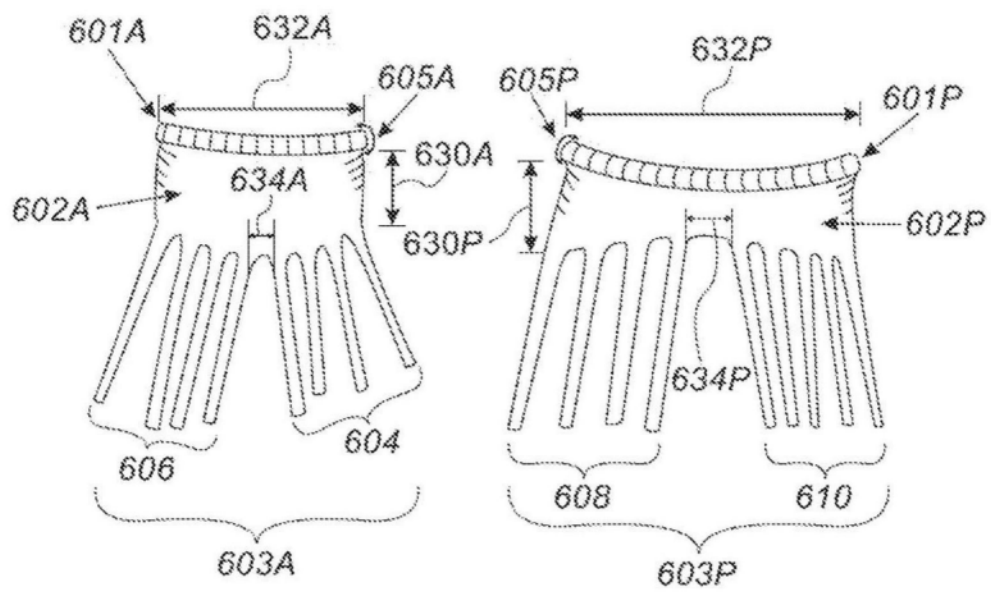


图6A

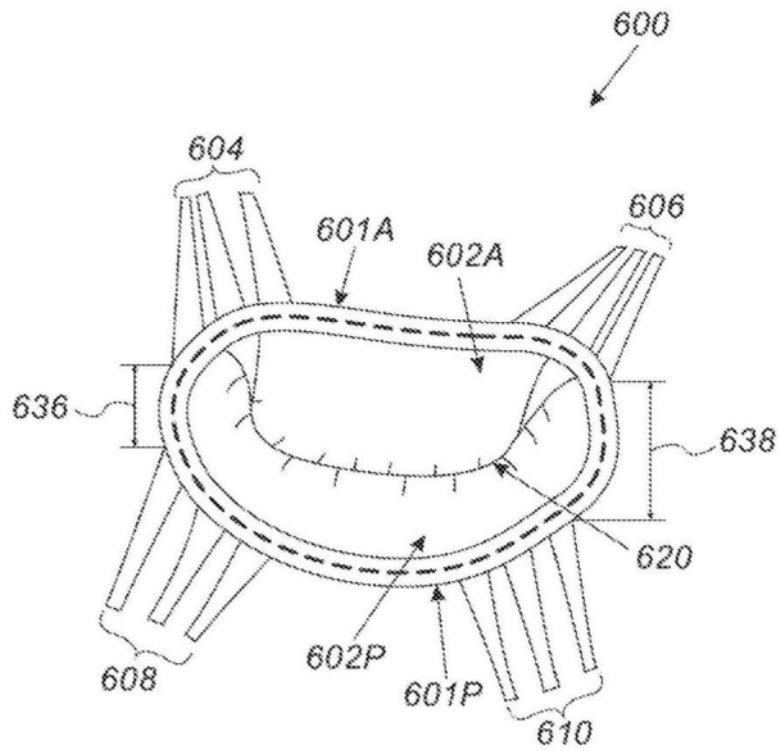


图6B

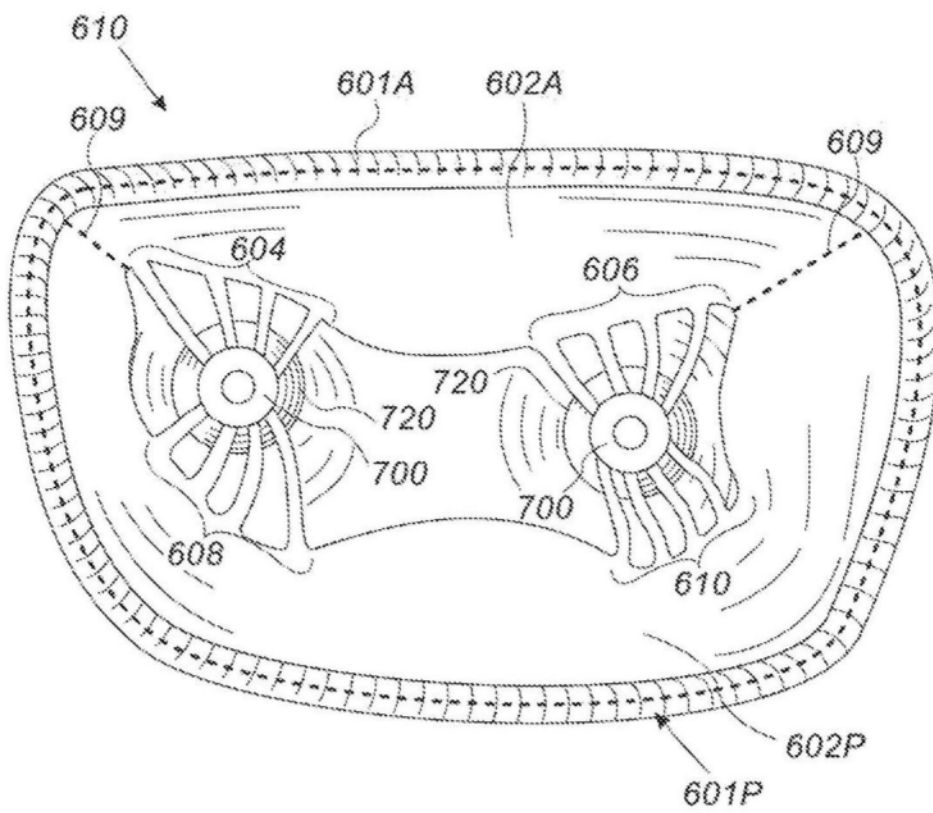


图6C

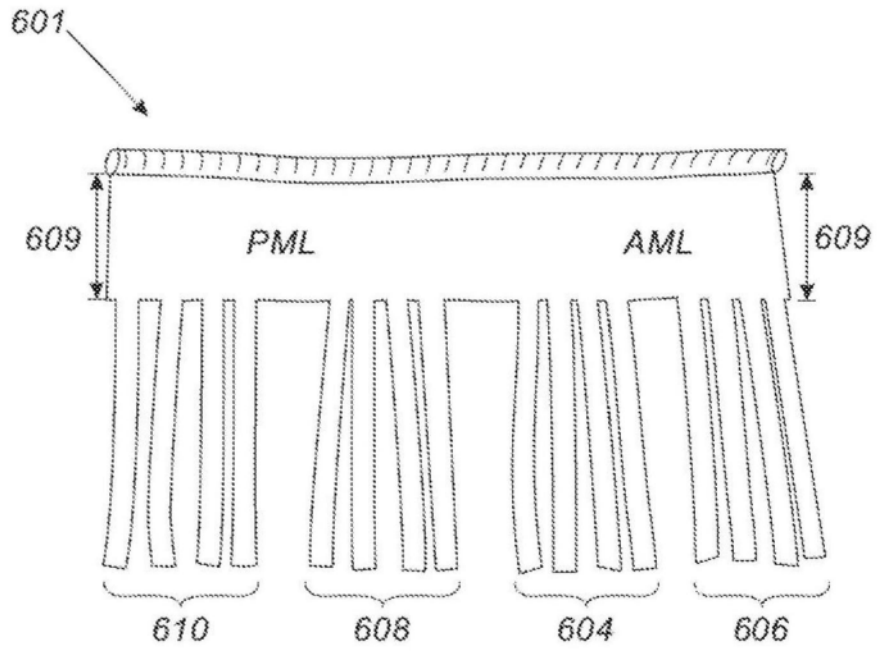


图6D

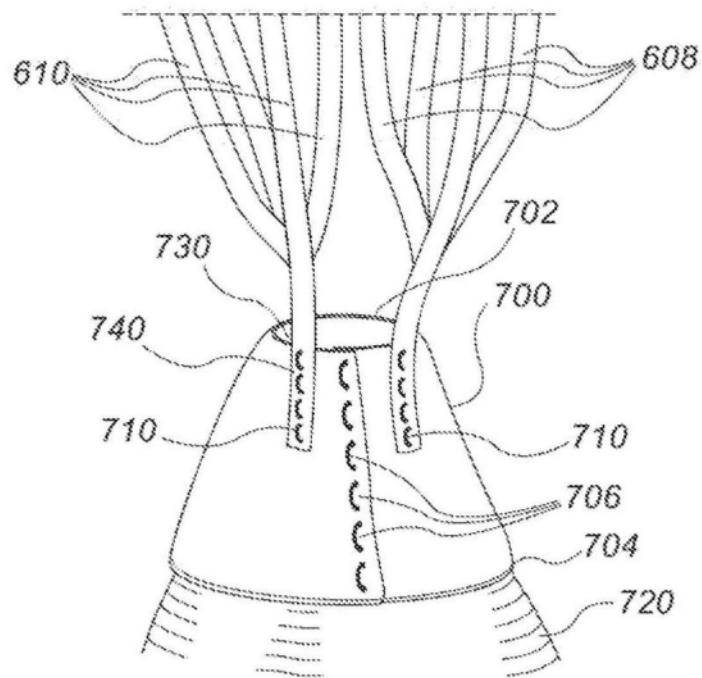


图7A

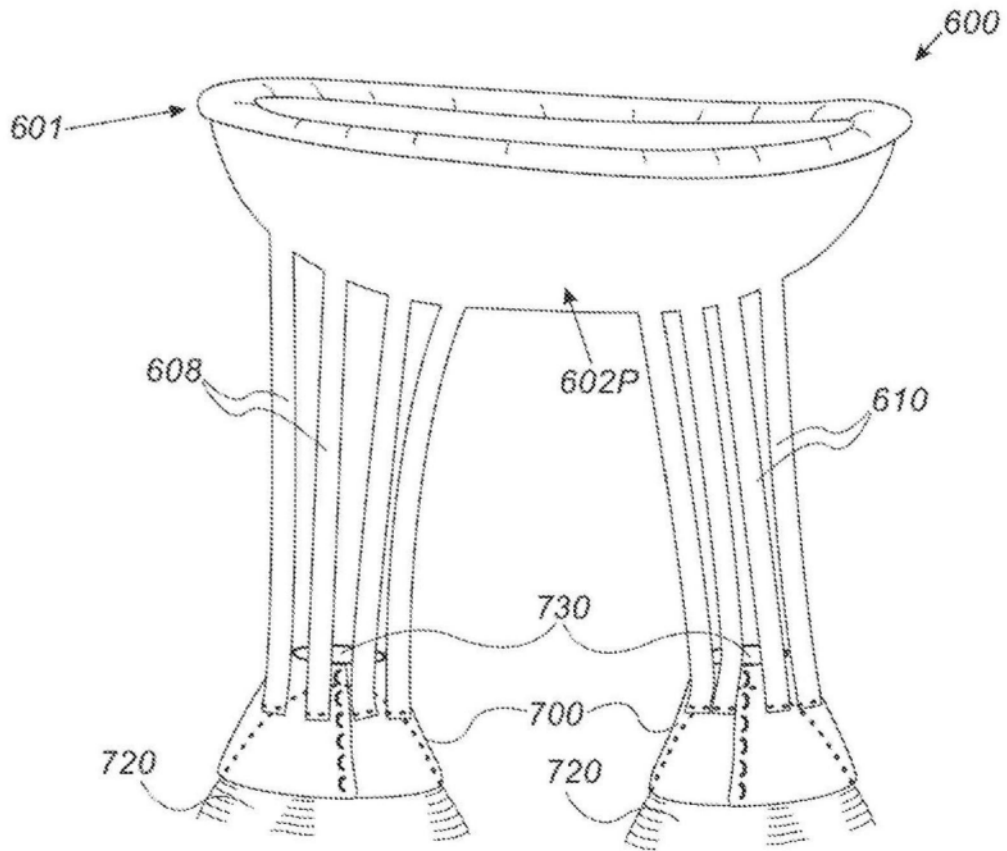


图7B

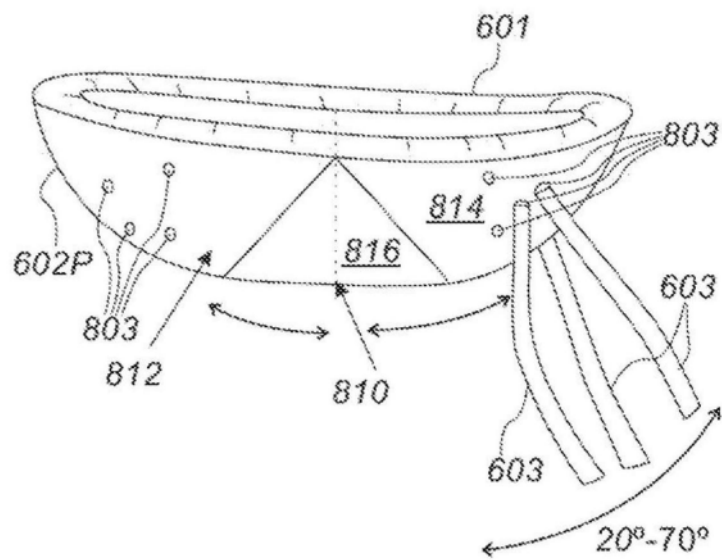


图8A

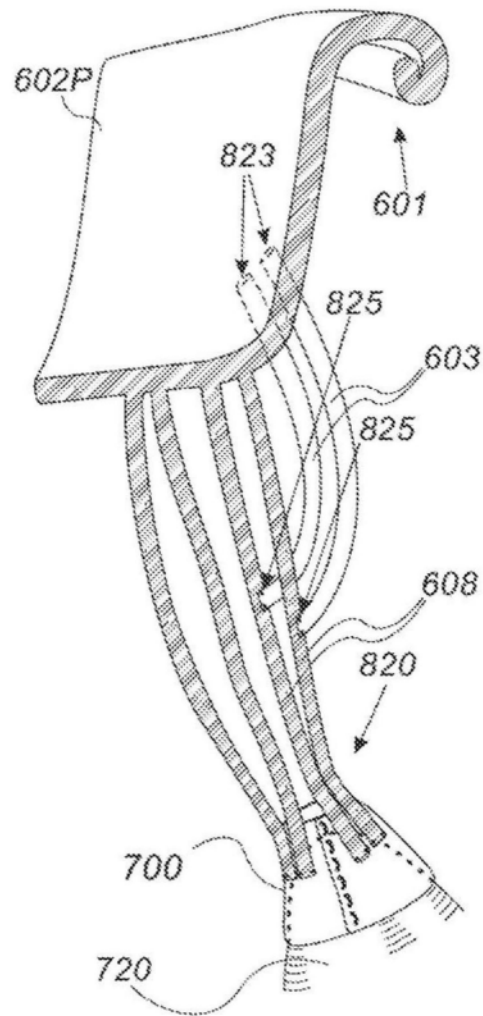


图8B

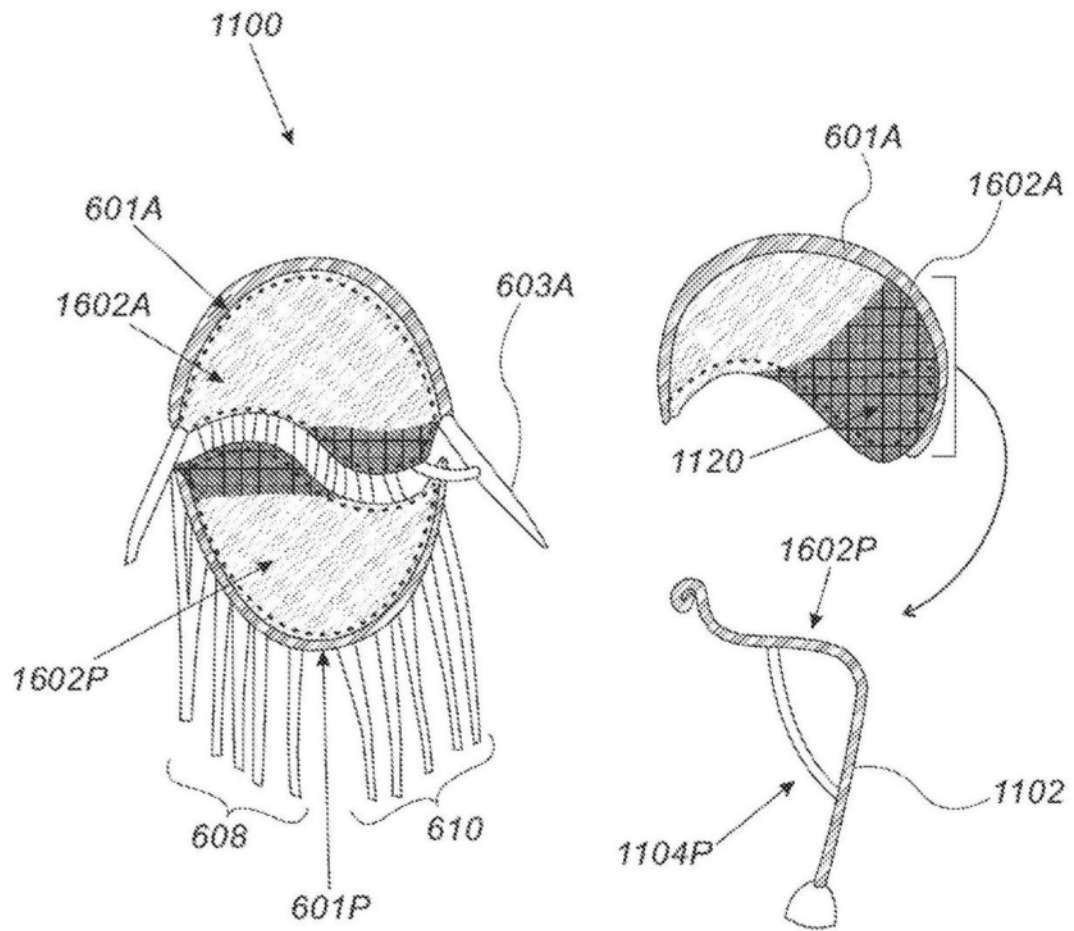


图9A

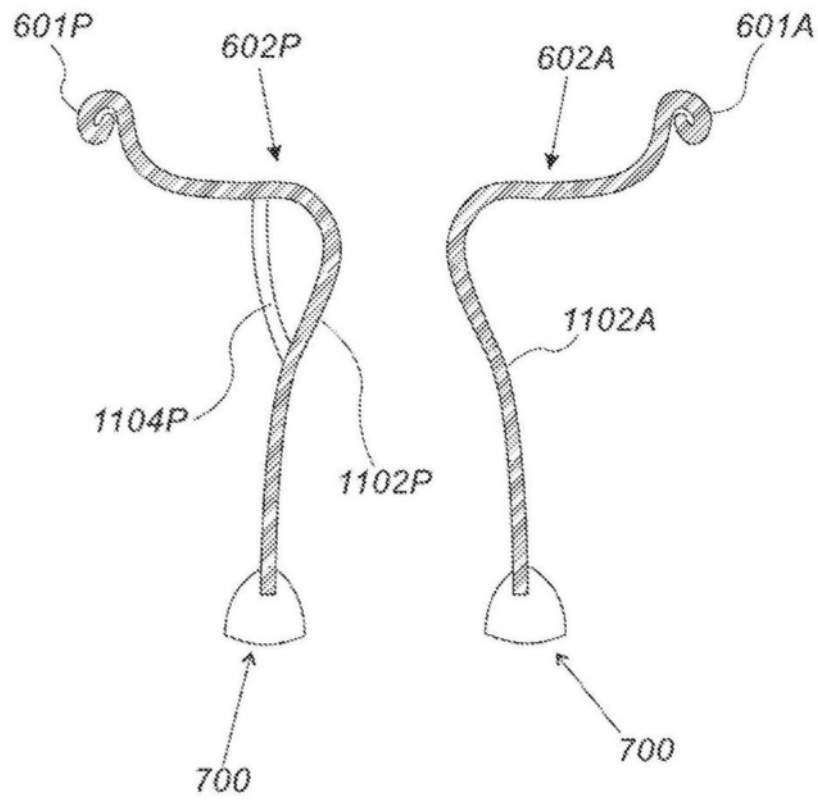


图9B

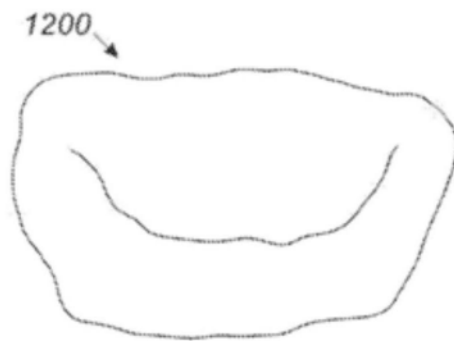


图10

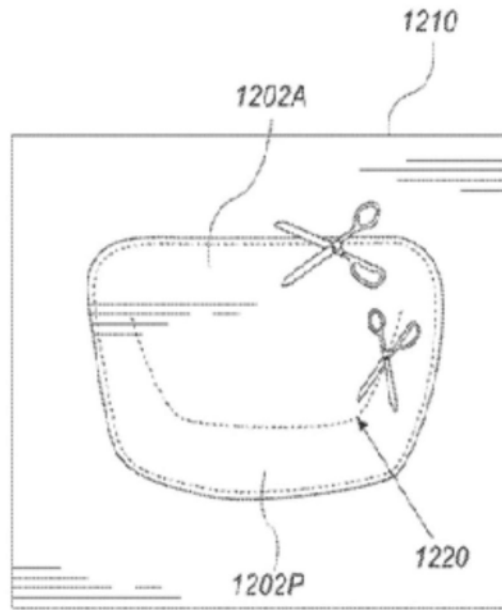


图11

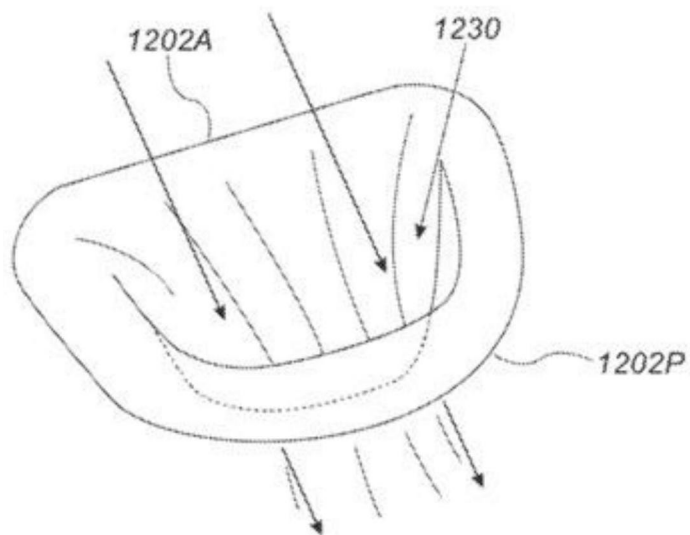


图12

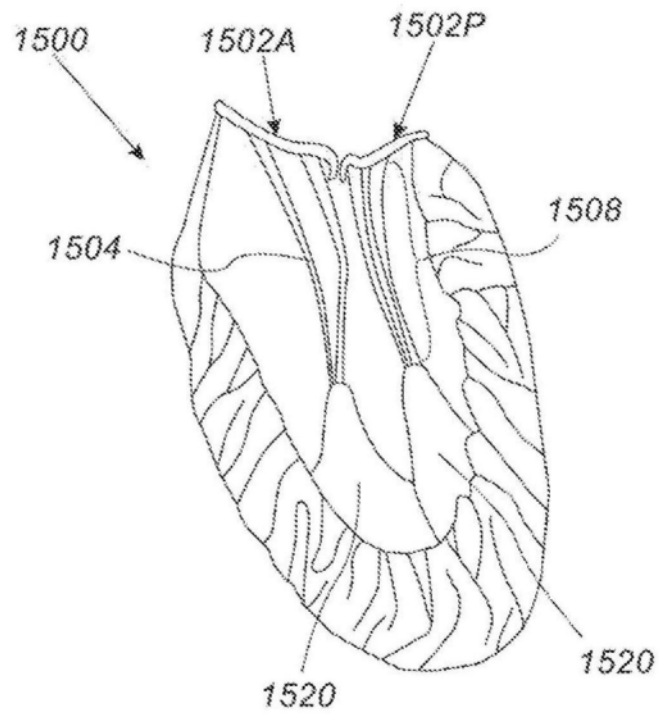


图13

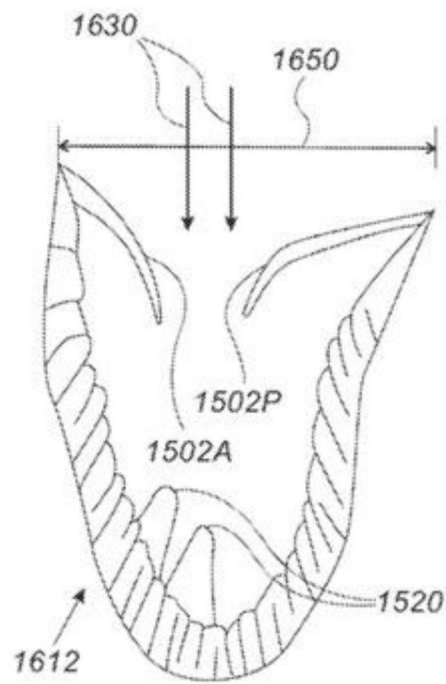


图14A

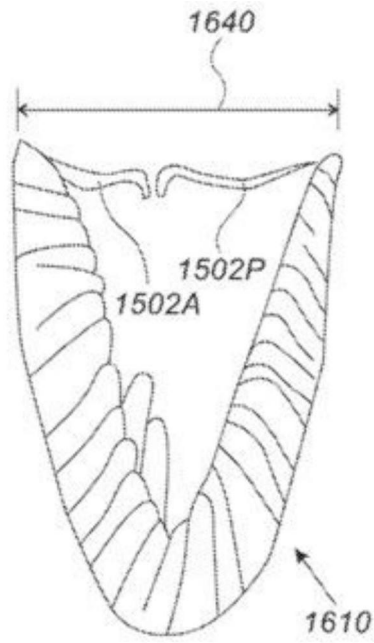


图14B

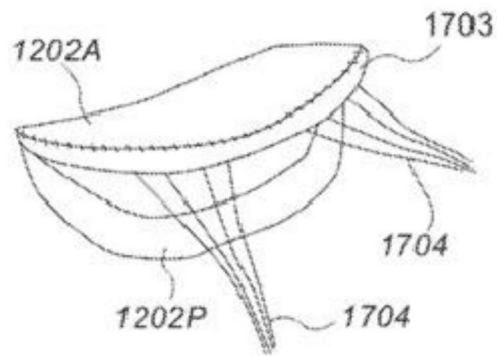


图15A

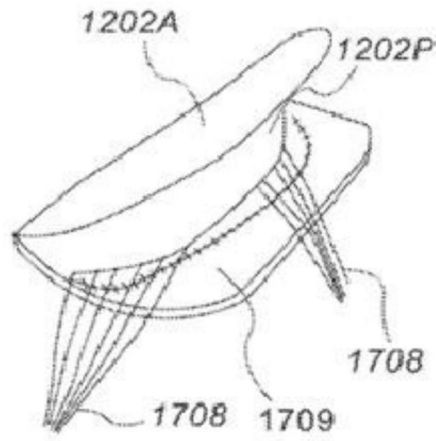


图15B

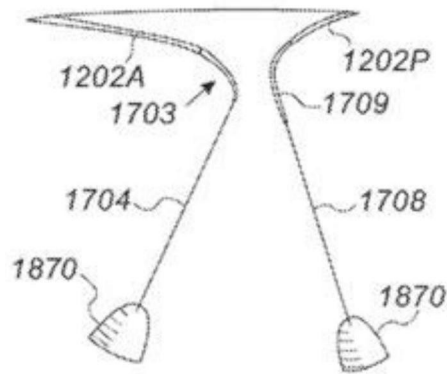


图16A

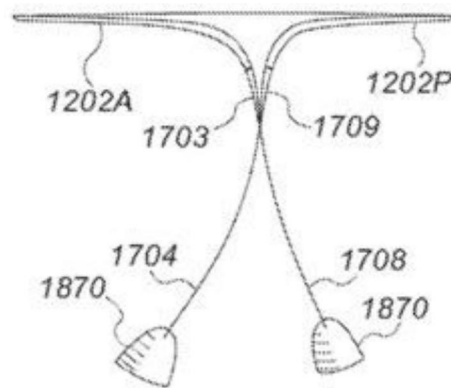


图16B

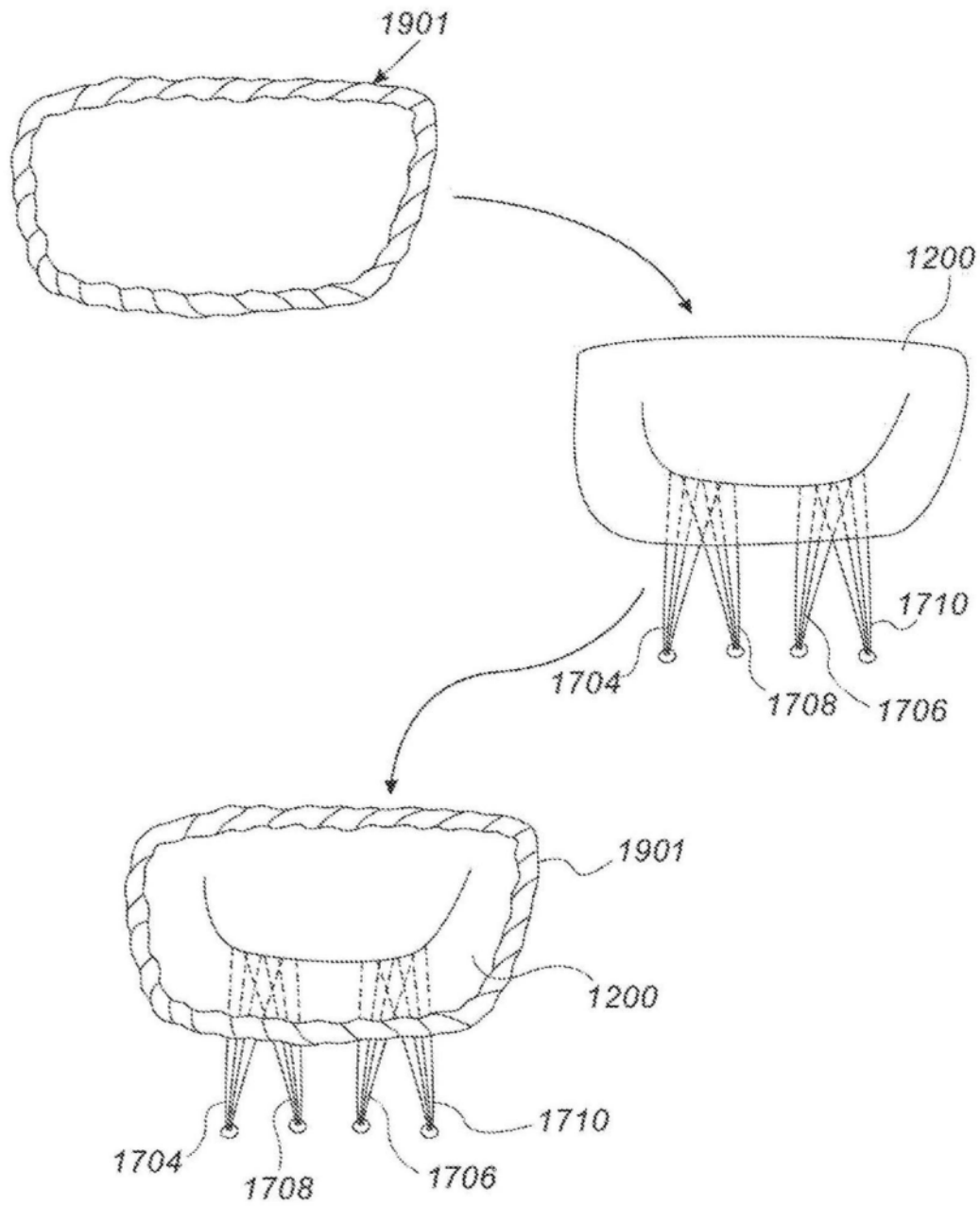


图17

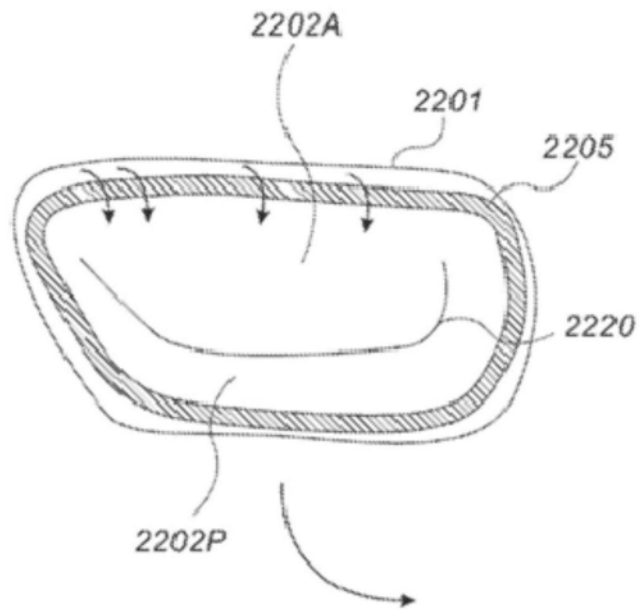


图18A

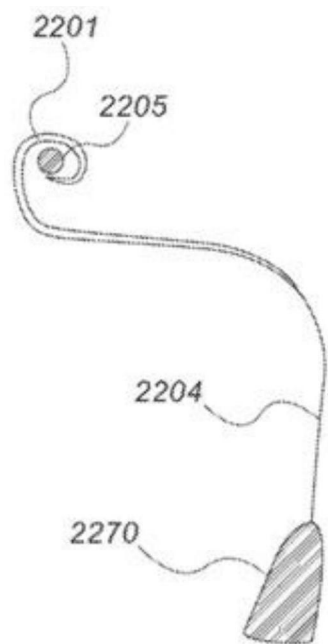


图18B

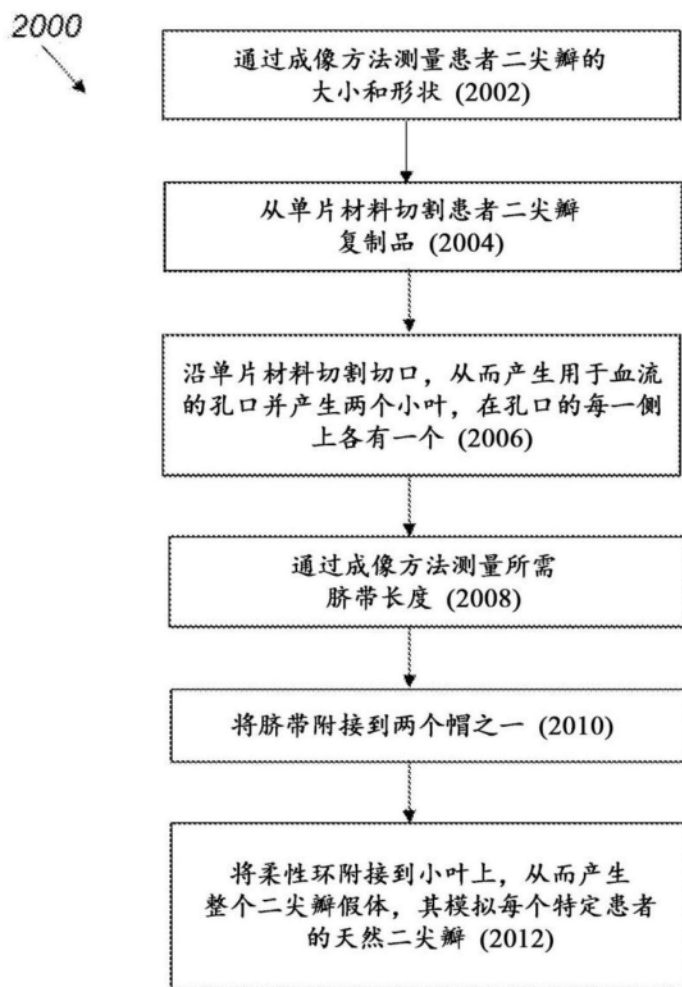


图19

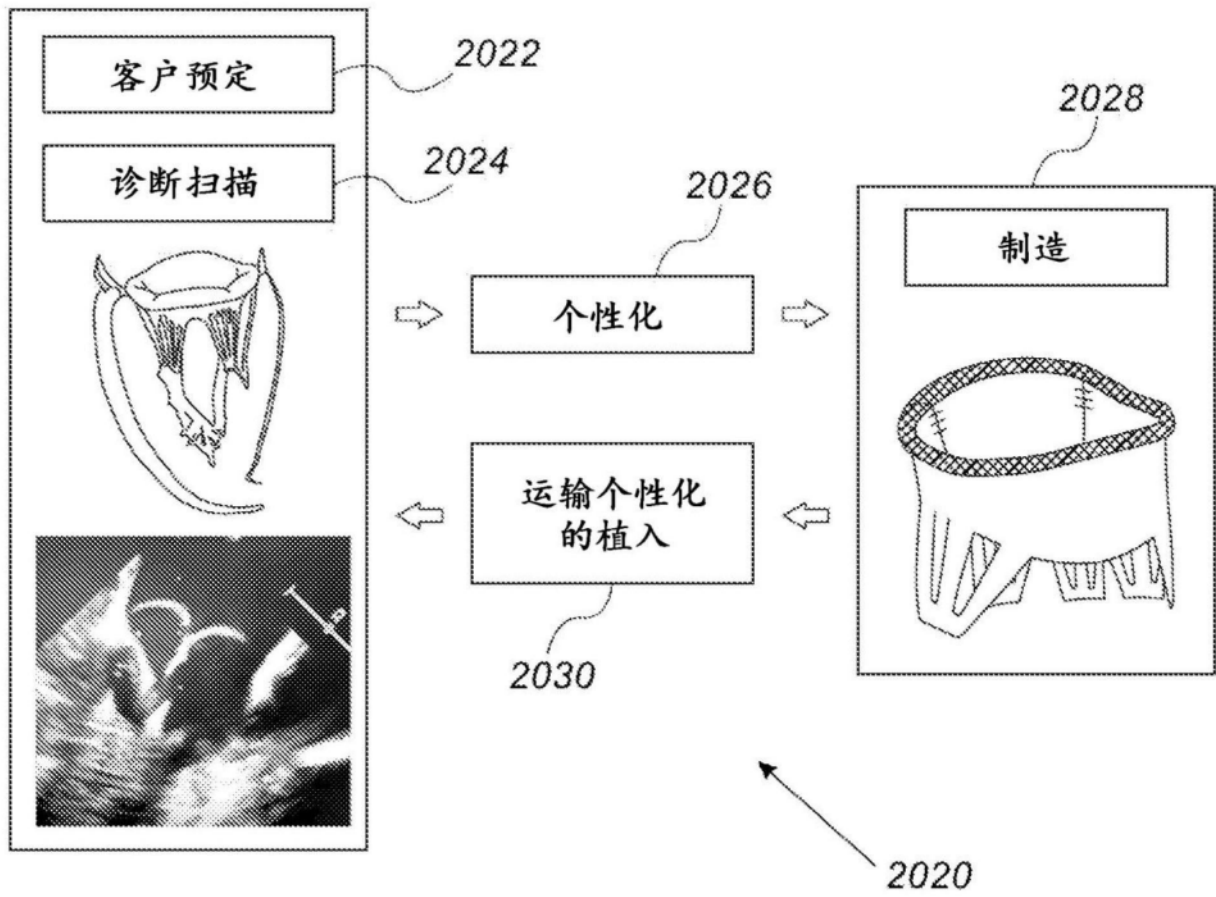


图20A

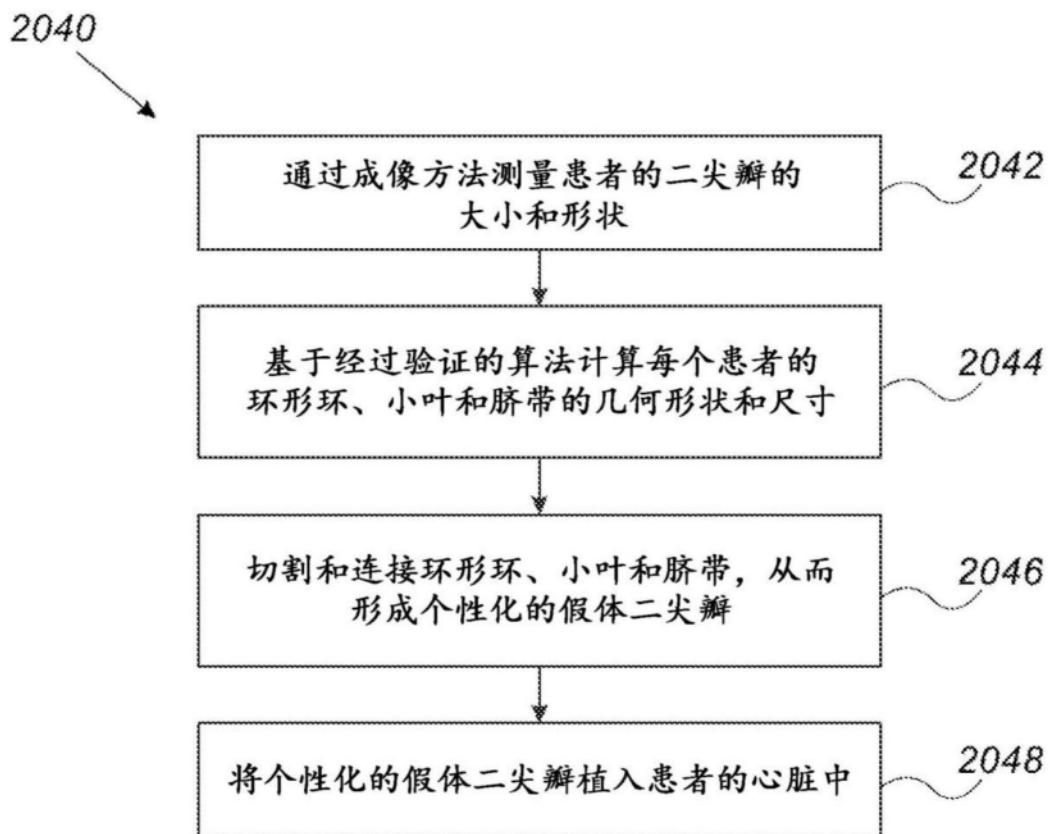


图20B

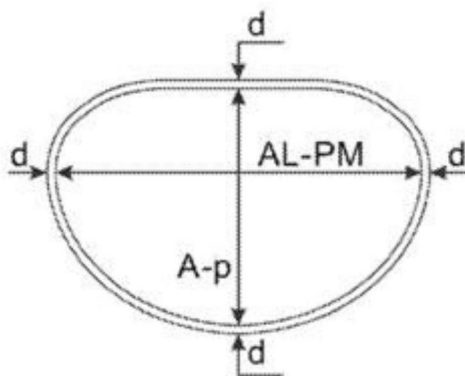


图21A

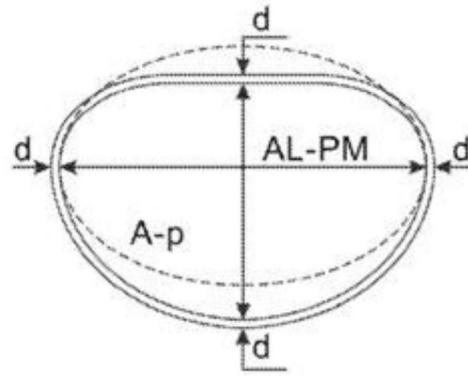


图21B

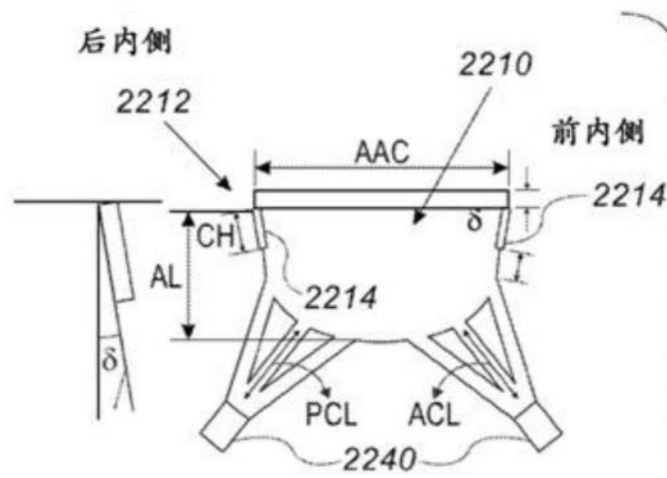


图 22A

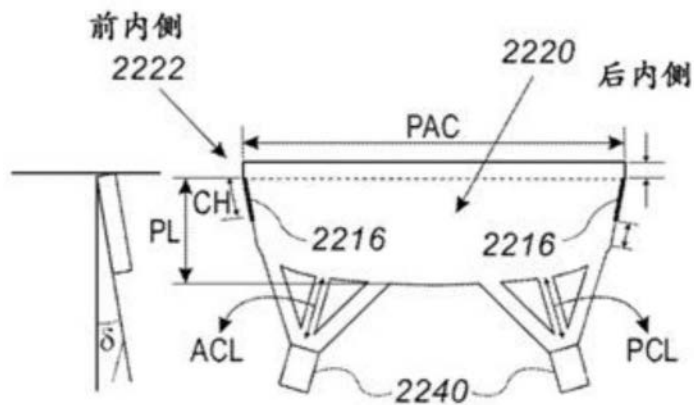


图 22B

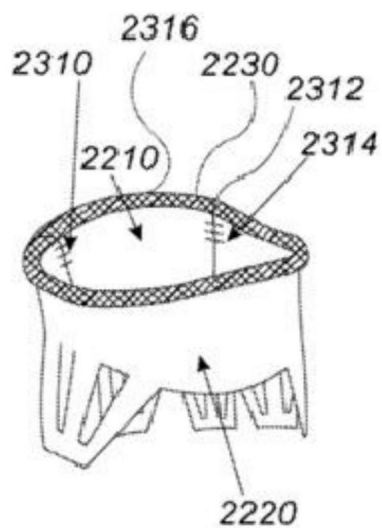


图22C

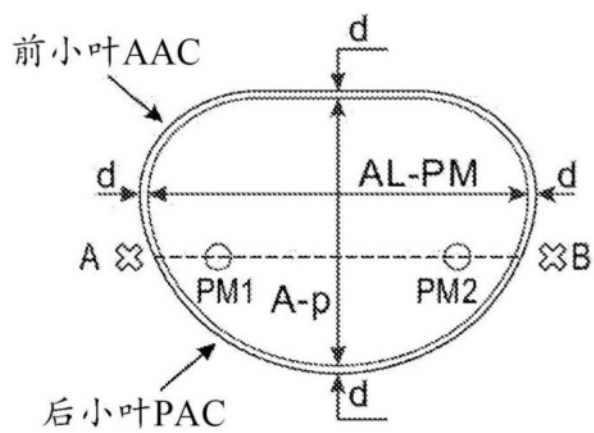


图22D

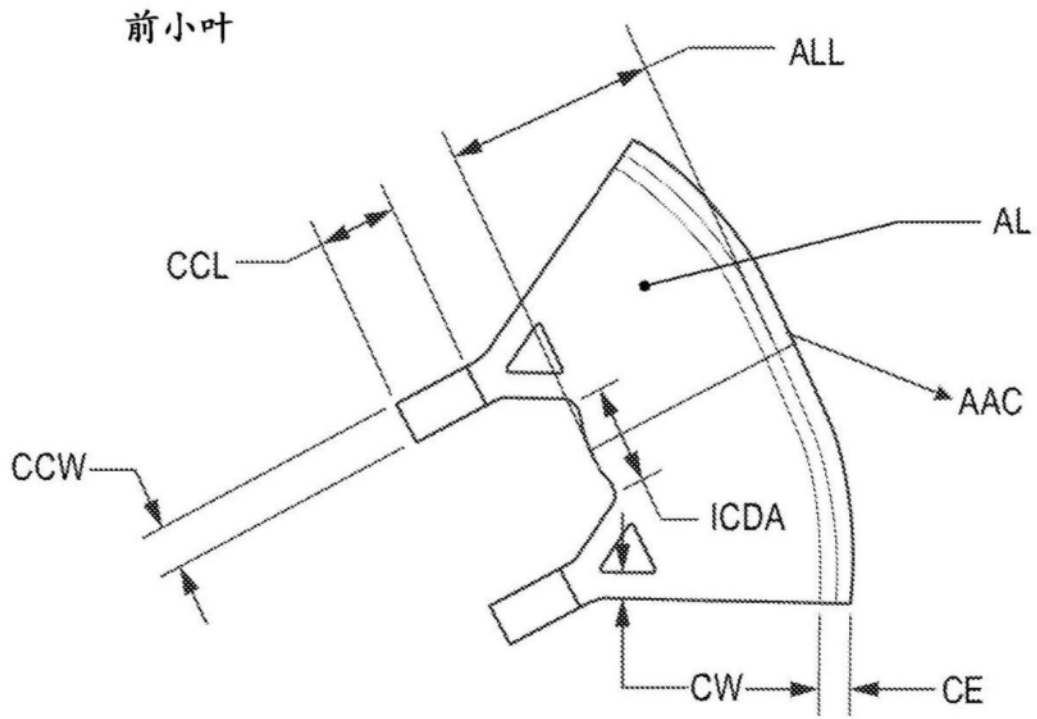


图22E

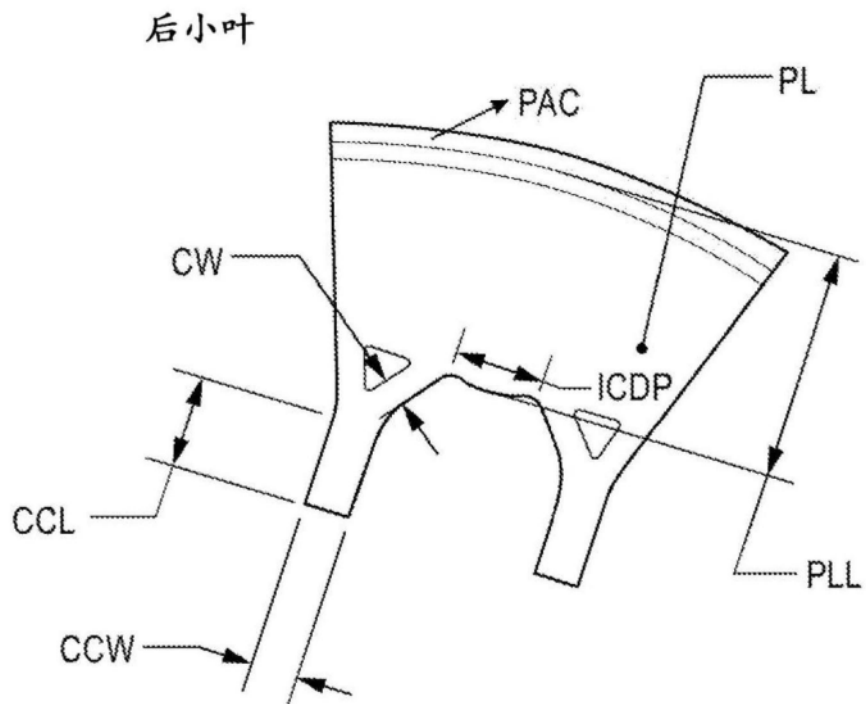


图22F

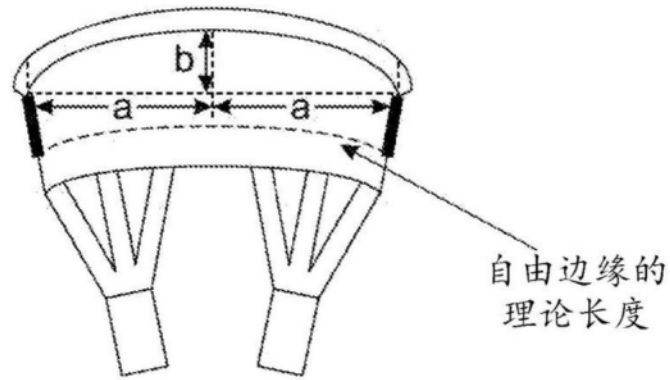


图23A

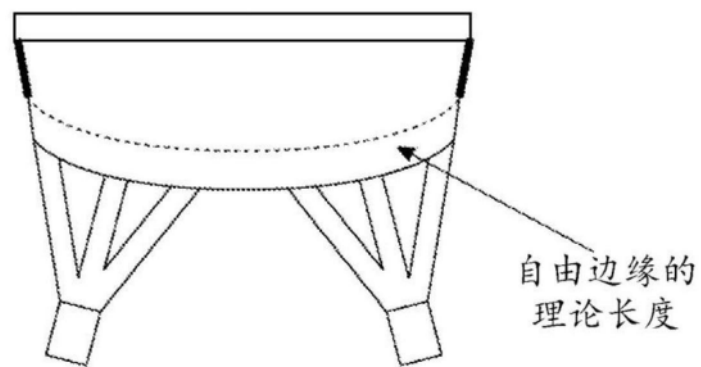


图23B

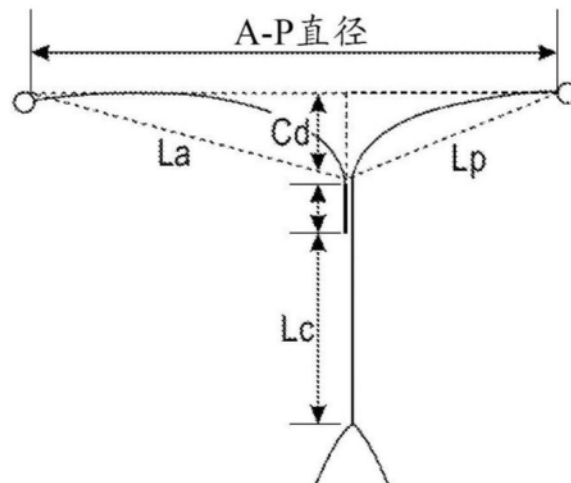


图23C

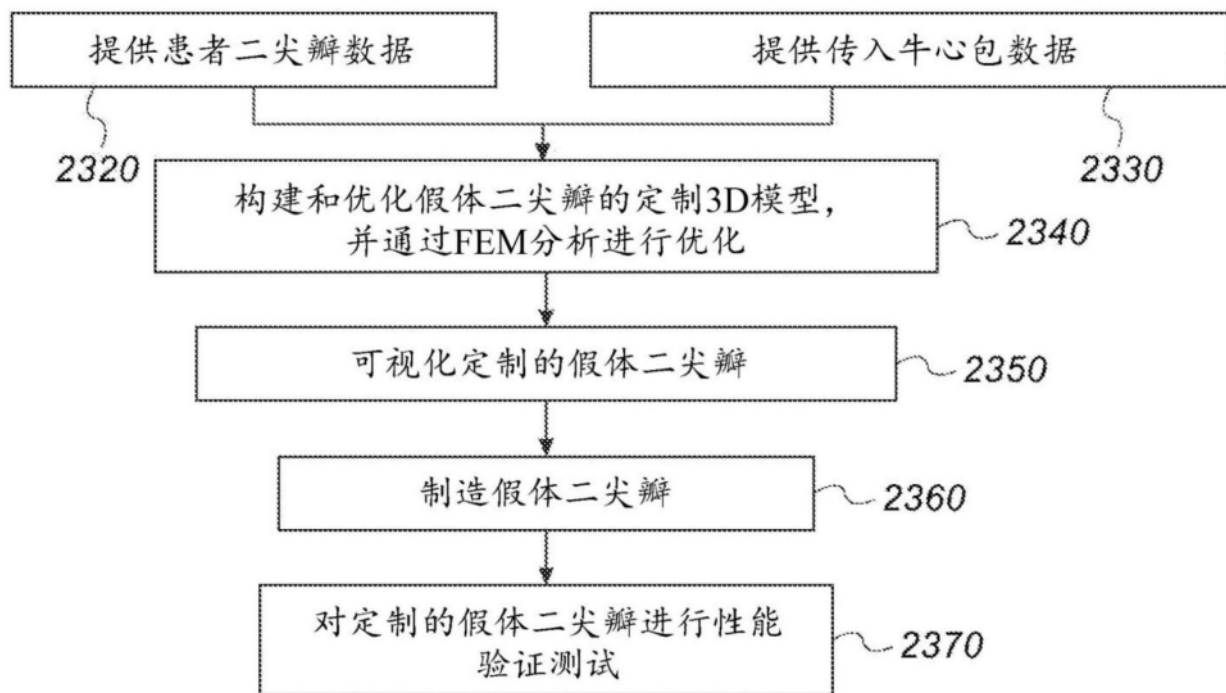


图23D

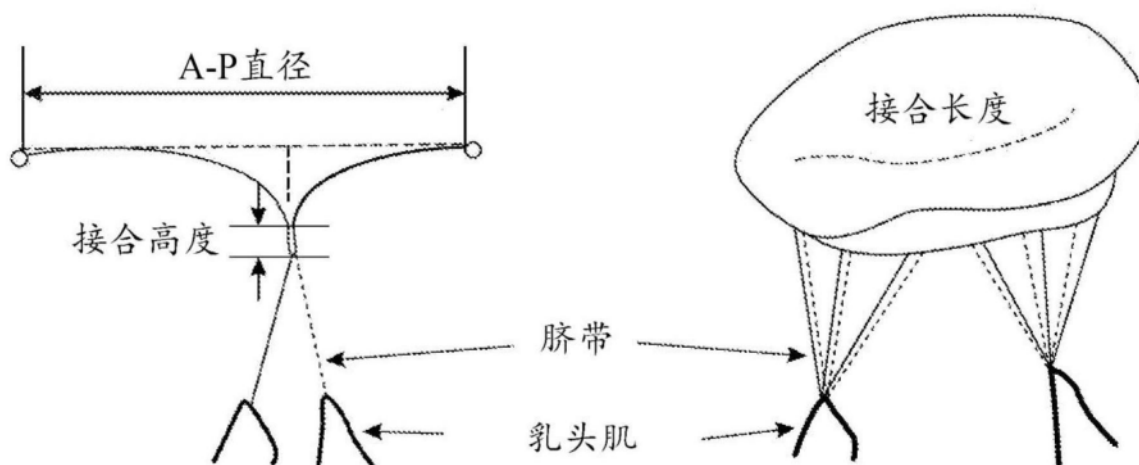


图 24A

图 24B

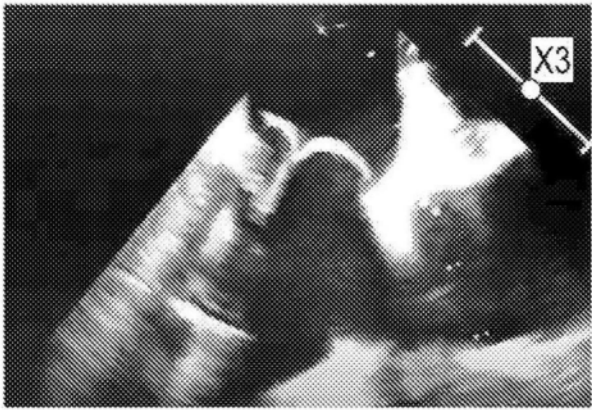


图25

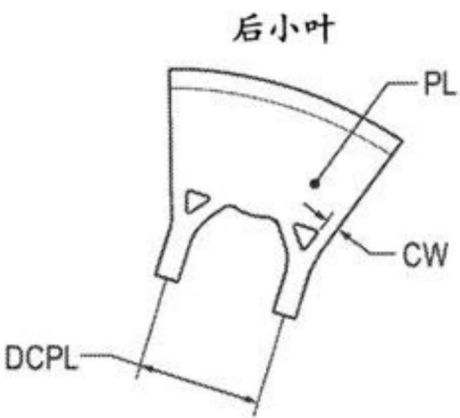


图26A

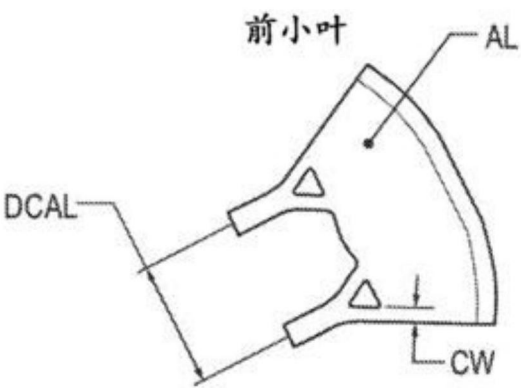


图26B

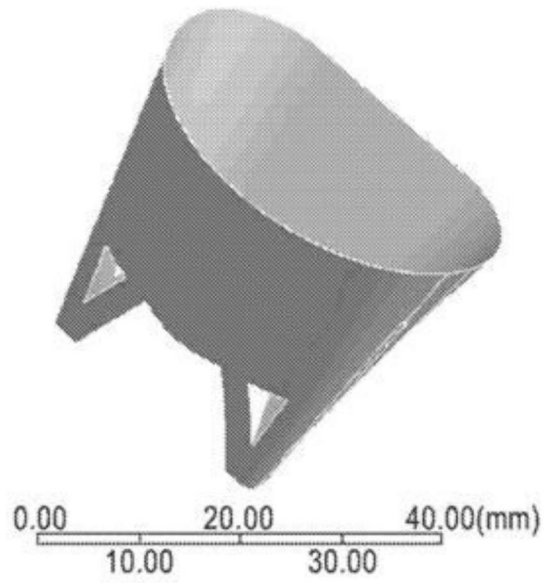


图27

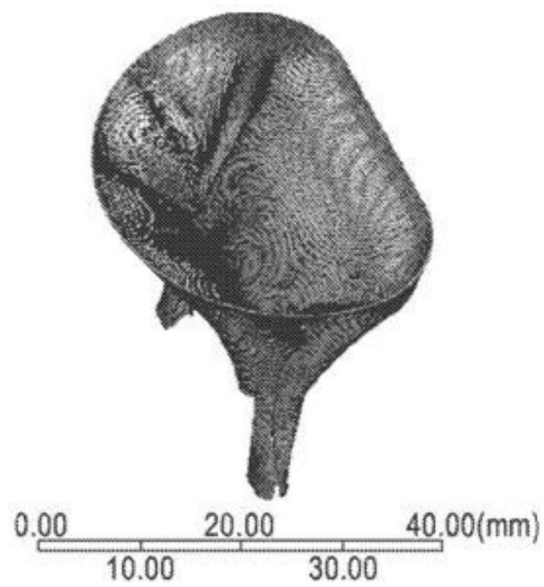


图28

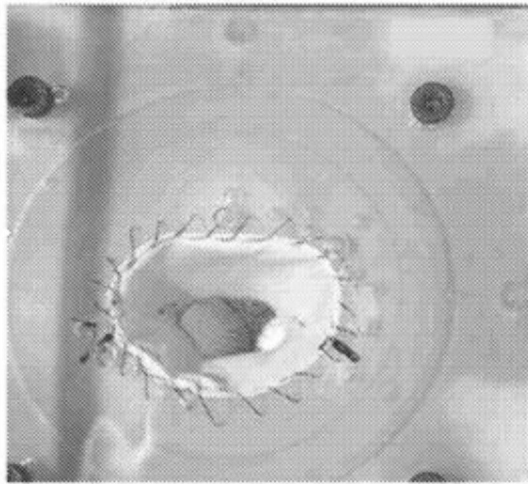


图29A

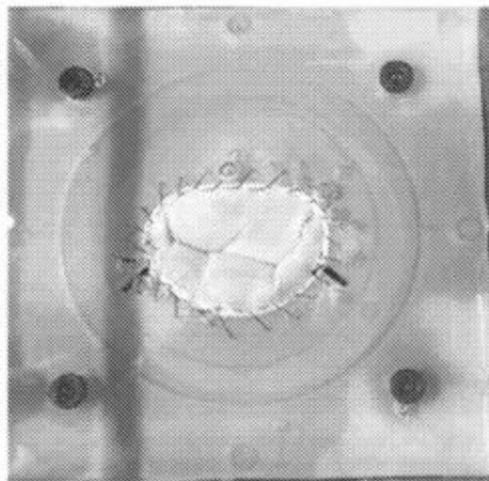


图29B

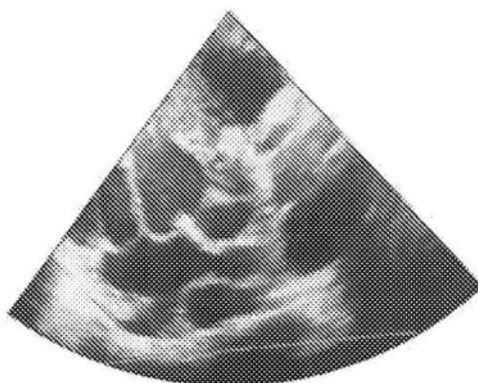


图30

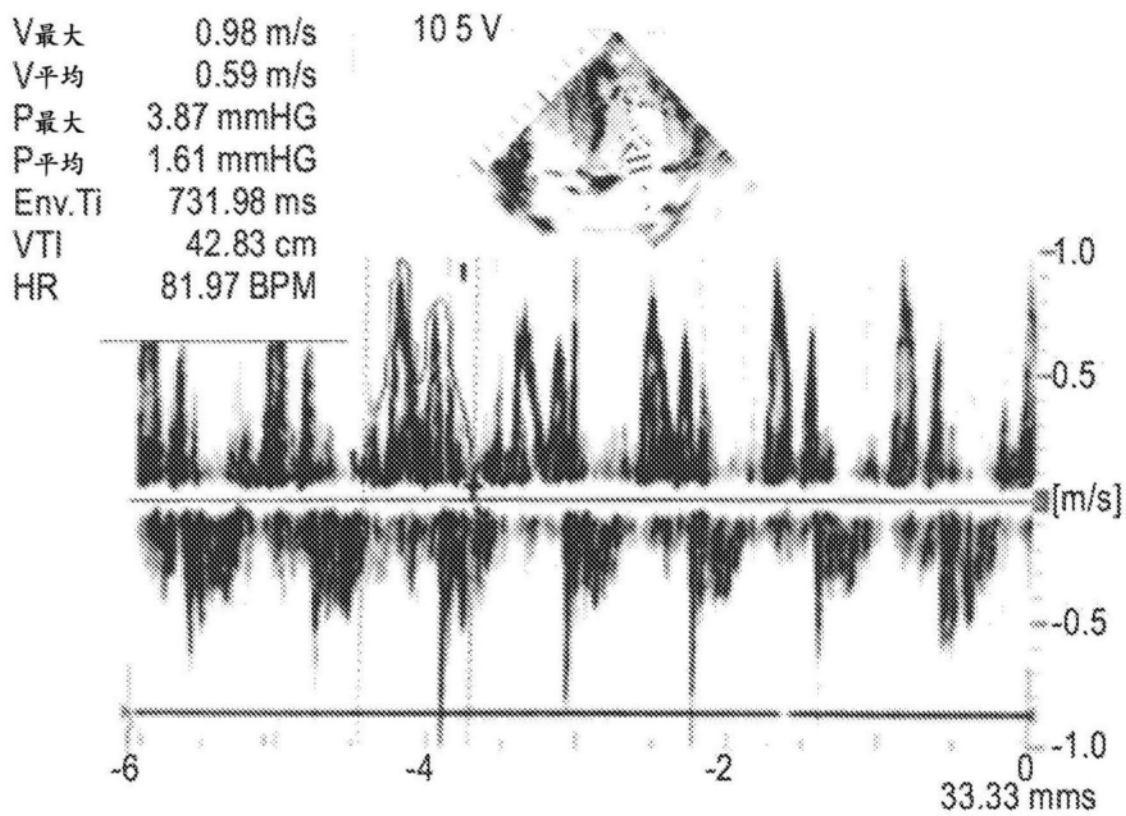


图31