(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116528799 A
(43)申请公布日 2023.08.01

(21)申请号 202180074861.2
(22)申请日 2021.10.11
(30)优先权数据
63/093,019 2020.10.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.05.05
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/054443 2021.10.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/081491 EN 2022.04.21
(71)申请人 爱德华兹生命科学公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 T·J·托德 M·范纳斯特
K·B·阮 归莉琼
L·H·T·霍昂 S·V·阮 H·尚
(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
专利代理师 全璟
(51)Int.Cl.
A61F 2/24(2006.01)

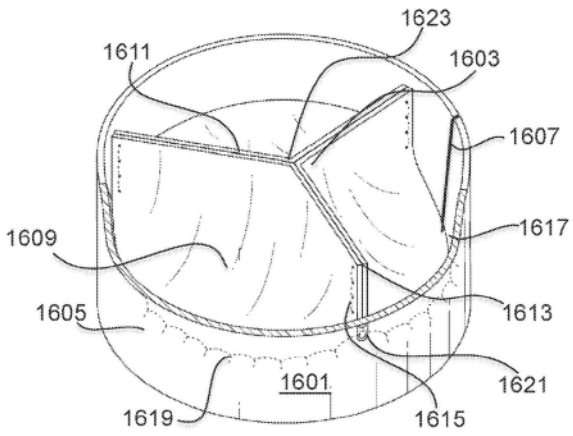
权利要求书6页 说明书16页 附图11页

(54)发明名称

基于组织的增强型心脏瓣膜

(57)摘要

提供了用于增强基于组织的心脏瓣膜的装置和方法。增强型组织瓣膜可以提供承受在脉管系统内发生的应力的结构和刚度。在一些情况下,增厚的组织提供结构或刚度。在一些情况下,在折叠的、卷起的或分层的组织内利用生物相容性填充物。在一些情况下,网与增强型组织瓣膜一起被包含,以实现进一步的强度。在一些情况下,沿基于组织的心脏瓣膜的侧壁利用网状框架。在一些情况下,在导管内提供小叶组合件,所述小叶组合件具有小叶连合处的增厚的组织。



CN 116528799 A

1.一种植入式心脏瓣膜装置,其包括:

人工心脏瓣膜,所述人工心脏瓣膜包括侧壁、一组小叶和邻接所述一组小叶的一组连合,其中所述侧壁和所述一组小叶中的每个小叶由动物组织构成;以及

增强组织结构,所述增强组织结构在所述一组小叶的基部处固定至所述侧壁,其中所述增强组织结构包括厚度大于所述侧壁或所述小叶的厚度的动物组织。

2.根据权利要求1所述的装置,其中所述侧壁和所述一组小叶是同一动物组织切块。

3.根据权利要求2所述的装置,其中所述侧壁呈圆柱形,并且所述小叶沿所述圆柱形侧壁的顶部边缘向内折叠。

4.根据权利要求1、2或3所述的装置,其中所述增强组织结构进一步包括所述增强组织结构的所述组织内的金属丝。

5.根据权利要求4所述的装置,其中所述金属丝具有卷曲到所述一组连合中的每个连合上的多个向上凸起的拐角。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的装置,其中所述增强组织结构具有环绕所述侧壁的长度。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的装置,其中所述增强组织结构被轮廓设定为沿着所述一组小叶中的每个小叶的每个尖端边缘。

8.根据权利要求7所述的装置,其中所述增强组织结构被进一步轮廓设定为向上到达所述一组连合中的每个连合。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的装置,其中所述心脏瓣膜能够承受至少约100mmHg、110mmHg、120mmHg、130mmHg、140mmHg、150mmHg、160mmHg、170mmHg或180mmHg的脉动压力。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的装置,其中所述动物组织选自:牛心包、猪心包、马心包、人心包、体外生长的人体组织和再生组织。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的装置,其中所述增强组织结构的厚度为瓣膜侧壁或所述小叶的所述组织厚度的约1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、4倍、5倍或大于5倍。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的装置,其中所述增强组织结构是已折叠以产生所述厚度的组织。

13.根据权利要求1至11中任一项所述的装置,其中所述增强组织结构是已分层的组织,其中每一层附接到其邻近层以产生所述厚度。

14.根据权利要求1至11中任一项所述的装置,其中所述增强组织结构是已填充有生物相容性填充物以产生所述厚度的组织。

15.根据权利要求1至11中任一项所述的装置,其中所述增强组织结构是已生长至较大厚度的组织。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的装置,其进一步包括基础组织结构,所述基础组织结构在所述增强组织结构下方固定至所述侧壁,其中所述基础组织结构是卷起的组织。

17.根据权利要求16所述的装置,其中所述基础组织结构具有环绕所述侧壁的长度。

18.根据权利要求16或17所述的装置,其中所述基础组织结构被轮廓设定为沿着所述增强组织结构。

19.根据权利要求16、17或18所述的装置，其中所述基础组织结构的厚度为瓣膜侧壁或所述小叶的所述组织厚度的约1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、4倍、5倍或大于5倍。

20.根据权利要求16至19中任一项所述的装置，其中所述金属丝包封在所述基础组织结构中。

21.一种用于与人工瓣膜一起使用的增强组织结构，所述增强组织结构包括：

具有长度、宽度和厚度的组织，其中所述组织沿着其长度被轮廓设定为使得轮廓与心脏瓣膜的多个小叶的多个尖端边缘和所述多个小叶的多个连合匹配。

22.根据权利要求21所述的结构，其中所述长度能够环绕所述心脏瓣膜的侧壁。

23.根据权利要求21或22所述的结构，其中所述组织经过折叠以产生所述厚度。

24.根据权利要求21或22所述的装置，其中所述组织已分层，其中每一层附接到其邻近层以产生所述厚度。

25.根据权利要求21或22所述的装置，其中所述组织填充有生物相容性填充物以产生所述厚度。

26.根据权利要求21或22所述的装置，其中所述组织生长至较大厚度。

27.根据权利要求21至26中任一项所述的装置，其中金属丝包封在所述组织内。

28.根据权利要求27所述的装置，其中所述金属丝具有能够卷曲到所述心脏瓣膜的一组连合中的每个连合上的多个向上凸起的拐角。

29.一种植入式心脏瓣膜装置，其包括：

人工心脏瓣膜，所述人工心脏瓣膜包括侧壁、一组小叶和邻接所述一组小叶的一组连合，其中所述侧壁和所述一组小叶中的每个小叶由动物组织构成；以及

网状框架，所述网状框架与所述心脏瓣膜的侧壁相关联。

30.根据权利要求29所述的装置，其中所述侧壁和所述一组小叶是同一动物组织切块。

31.根据权利要求30所述的装置，其中所述侧壁呈圆柱形，并且所述小叶沿所述圆柱形侧壁的顶部边缘向内折叠。

32.根据权利要求29、30或31所述的装置，其中所述网状框架由生物相容性金属或金属合金构成。

33.根据权利要求32所述的装置，其中所述生物相容性金属或金属合金选自由以下组成的组：镍钛诺、不锈钢、钴-铬合金、钛和钛合金。

34.根据权利要求29至33中任一项所述的装置，其中所述网状框架包封在所述侧壁的所述组织内。

35.根据权利要求34所述的装置，其中所述网状框架包封在所述侧壁的所述组织内，使得所述网状框架不被暴露。

36.根据权利要求29至33中任一项所述的装置，其中所述网状框架定位在所述组织心脏瓣膜的外部并且围绕所述瓣膜的所述侧壁。

37.根据权利要求29至33中任一项所述的装置，其中所述网状框架附接到所述心脏瓣膜的所述侧壁的外侧。

38.根据权利要求29至33中任一项所述的装置，其中所述网状框架附接到所述心脏瓣膜的所述侧壁的内侧。

39.根据权利要求29至33中任一项所述的装置，其进一步包括附接到所述侧壁的基部

的组织瓣。

40.根据权利要求39所述的装置,其中所述组织瓣被配置成对接和安放所述心脏瓣膜。

41.根据权利要求39或40所述的装置,其中所述组织瓣由动物组织构成。

42.根据权利要求29至41中任一项所述的装置,其中所述动物组织选自:牛心包、猪心包、马心包、人心包、体外生长的人体组织和再生组织。

43.根据权利要求29至42中任一项所述的装置,其进一步包括增强组织结构,所述增强组织结构在所述一组小叶的基部处固定至所述侧壁,其中所述增强组织结构包括厚度大于所述侧壁或所述小叶的厚度的厚度的动物组织。

44.根据权利要求43所述的装置,其中所述增强组织进一步包括所述组织内的金属丝。

45.根据权利要求44所述的装置,其中所述金属丝具有卷曲到所述一组连合中的每个连合上的多个向上凸起的拐角。

46.根据权利要求43、44或45所述的装置,其中所述增强组织结构的厚度为瓣膜侧壁或所述小叶的所述组织厚度的约1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、4倍、5倍或大于5倍。

47.一种植入人工瓣膜的方法,所述方法包括:

将基于组织的人工瓣膜递送至接受者体内的植入部位,其中所述基于组织的人工瓣膜包括:

侧壁、一组小叶和邻接所述一组小叶的一组连合,其中所述侧壁和所述一组小叶中的每个小叶由动物组织构成;以及

增强组织结构,所述增强组织结构在一组小叶的基部处固定至所述侧壁,其中所述增强组织结构包括厚度大于所述侧壁或所述小叶的厚度的厚度的动物组织;以及

将所述基于组织的人工瓣膜固定在所述植入部位处。

48.根据权利要求47所述的方法,其中所述基于组织的人工瓣膜是利用缝合线固定在所述植入部位处的。

49.根据权利要求47或48所述的方法,其中所述基于组织的人工瓣膜是通过经导管递送的;所述方法进一步包括:

将所述基于组织的人工瓣膜卷曲到经导管中;

通过所述经导管将所述基于组织的人工瓣膜递送至植入部位;以及

在将所述基于组织的人工瓣膜固定在所述植入部位处之前,在所述植入部位处展开和扩张所述基于组织的人工瓣膜。

50.根据权利要求49所述的方法,其中所述经导管是通过经股入路、锁骨下入路、经心尖入路或经主动脉入路递送的。

51.根据权利要求49或50所述的方法,其中利用球囊来扩张所述基于组织的人工瓣膜。

52.根据权利要求49、50或51所述的方法,其中所述基于组织的人工瓣膜进一步包括与所述心脏瓣膜的侧壁相关联的自扩张的网状框架;所述方法进一步包括:在将所述基于组织的人工瓣膜固定在所述植入部位处之前,在所述植入部位处扩张所述网状框架。

53.一种植入式心脏瓣膜装置,其包括:

导管,所述导管由动物组织形成为具有侧壁的圆柱形,所述侧壁具有内部面和外部面;以及

内部小叶组合件,所述内部小叶组合件由动物组织形成,所述内部小叶组合件包括多

个小叶，每个小叶具有尖端边缘、自由边缘和腹部；

其中每个小叶的所述尖端边缘的一部分与另一个小叶的尖端边缘的一部分连接，以形成多个连合；

其中所述小叶组合件的每个小叶的所述尖端边缘进一步与所述侧壁的内部面连接；并且

其中小叶组合件的所述自由边缘能够接合在一起。

54.根据权利要求53所述的装置，其中所述内部小叶组合件由2个、3个、4个或5个小叶组成。

55.根据权利要求53或54所述的装置，其中每个小叶的所述自由边缘的长度为所述小叶的连合之间的最小接合距离的1.1倍至2倍。

56.根据权利要求53、54或55所述的装置，其中至少一个小叶的所述尖端边缘上附接有组织套筒。

57.根据权利要求53至56中任一项所述的装置，其中所述多个连合中的至少一个连合在所述内部小叶组合件的至少一个小叶的流出面上结合有增厚的组织。

58.根据权利要求57所述的装置，其中所述增厚的问题是侧凸片或顶部凸片，所述侧凸片或顶部凸片从连合交汇点延伸并且卷起或折叠回到所述小叶的所述流出面上。

59.根据权利要求57所述的装置，其中所述增厚的组织是附接在一起并且在所述小叶的连合处附接在所述小叶的所述流出面上的组织层。

60.根据权利要求57、58或59所述的装置，其中所述增厚的组织结合有生物相容性填充物。

61.根据权利要求60所述的装置，其中所述生物相容性填充物包括镍钛诺、钴-铬、钛、不锈钢、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚氯乙烯(PVC)、聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、聚四氟乙烯(PTFE)、聚氨酯(PU)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚醚砜(PES)、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚-D-丙交酯(PDLA)、聚-4-羟基丁酸酯(P4HB)或聚己内酯(PCL)。

62.根据权利要求57至61中任一项所述的装置，其中所述增厚的组织的厚度为所述小叶的厚度的约1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、4倍或5倍。

63.根据权利要求53至62中任一项所述的装置，其中至少一个连合与所述导管壁之间的附接用刚性结构增强。

64.根据权利要求53至62中任一项所述的装置，其中至少一个连合与所述导管壁之间的附接用不透射线结构标记。

65.根据权利要求63或64所述的装置，其中所述刚性结构或所述不透射线结构是4孔条。

66.根据权利要求53至65中任一项所述的装置，其中所述内部小叶组合件在所述导管内组装成使得当被植入并起作用时，每个小叶的所述自由边缘和腹部与所述导管的内壁的接触有所减轻。

67.根据权利要求53至66中任一项所述的装置，其中所述导管由在两个相对边缘处连接以形成所述圆柱形的组织片形成。

68.根据权利要求53至67中任一项所述的装置，其中所述导管包括经分层并且连接在一起以形成增厚的导管壁的多个组织片。

69.根据权利要求53至68中任一项所述的装置,其中所述导管具有流出边缘,所述流出边缘结合有卷起的、折叠的或分层的组织以形成增厚的流出边缘。

70.根据权利要求53至69中任一项所述的装置,其中所述导管具有流入边缘,所述流入边缘结合有卷起的、折叠的或分层的组织以形成增厚的流入边缘。

71.根据权利要求68、69或70所述的装置,其中所述增厚的导管壁、所述增厚的流出边缘或所述增厚的流入边缘结合有生物相容性填充物。

72.根据权利要求53至71中任一项所述的小叶,其中所述导管具有流出边缘,所述流出边缘被轮廓设定成具有一对相邻连合之间的至少一个凹入部分。

73.一种用于在植入式心脏瓣膜装置内使用的小叶,所述小叶包括:

组织片,所述组织片具有连接的自由边缘、尖端边缘和腹部,所述尖端边缘被轮廓设定成圆形线;

其中所述自由边缘和所述尖端边缘在两个点处连接,从而形成两个拐角,所述两个拐角是连合交汇点,其中每个连合交汇点用于与至少一个其它小叶附接以形成连合;并且

其中每个连合交汇点在所述组织片的流出面上结合有增厚的组织。

74.根据权利要求73所述的小叶,其中至少一个小叶的所述尖端边缘上附接有组织套筒。

75.根据权利要求73或74所述的小叶,其中所述增厚的问题是侧凸片或顶部凸片,所述侧凸片或顶部凸片从所述连合交汇点延伸并且卷起或折叠回到所述小叶的所述流出面上。

76.根据权利要求73或74所述的小叶,其中所述增厚的组织是附接在一起并且在所述小叶的连合处附接在所述小叶的所述流出面上的组织层。

77.根据权利要求73至76中任一项所述的小叶,其中所述增厚的组织结合有生物相容性填充物。

78.根据权利要求77所述的小叶,其中所述生物相容性填充物包括镍钛诺、钴-铬、钛、不锈钢、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚氯乙烯(PVC)、聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、聚四氟乙烯(PTFE)、聚氨酯(PU)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚醚砜(PES)、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚-D-丙交酯(PDLA)、聚-4-羟基丁酸酯(P4HB)或聚己内酯(PCL)。

79.根据权利要求73至78中任一项所述的小叶,其中所述增厚的组织的厚度为所述小叶的厚度的约1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、4倍或5倍。

80.一种小叶组合件,其包括多个根据权利要求73至79中任一项所述的小叶,其中每个小叶的所述尖端边缘的一部分与另一个小叶的尖端边缘的一部分连接,以形成多个连合。

81.根据权利要求80所述的小叶组合件,其中所述多个小叶由2个、3个、4个或5个小叶组成。

82.根据权利要求80或81所述的小叶组合件,其中每个小叶的所述自由边缘的长度为所述小叶的连合之间的最小接合距离的约1.1倍至2倍。

83.一种模拟将人工瓣膜植入在模拟接受者中的方法,所述方法包括:

将基于组织的人工瓣膜递送至接受者体内的植入部位,其中所述基于组织的人工瓣膜包括:

导管,所述导管由动物组织形成为具有侧壁的圆柱形,所述侧壁具有内部面和外部面;以及

内部小叶组合件,所述内部小叶组合件由动物组织形成,所述内部小叶组合件包括多个小叶,每个小叶具有尖端边缘、自由边缘和腹部;

其中每个小叶的所述尖端边缘的一部分与另一个小叶的尖端边缘的一部分连接,以形成多个连合;

其中所述小叶组合件的每个小叶的所述尖端边缘进一步与所述侧壁的内部面连接;并且

其中小叶组合件的所述自由边缘能够接合在一起;以及

将所述基于组织的人工瓣膜固定在所述植入部位处。

84.根据权利要求83所述的方法,其中所述基于组织的人工瓣膜是利用缝合线固定在所述植入部位处的。

85.根据权利要求83或84所述的方法,其中所述基于组织的人工瓣膜是通过经导管递送的;所述方法进一步包括:

将所述基于组织的人工瓣膜卷曲到经导管中;

通过所述经导管将所述基于组织的人工瓣膜递送至植入部位;以及

在将所述基于组织的人工瓣膜固定在所述植入部位处之前,在所述植入部位处展开和扩张所述基于组织的人工瓣膜。

86.根据权利要求85所述的方法,其中所述经导管是通过经股入路、锁骨下入路、经心尖入路或经主动脉入路递送的。

87.根据权利要求85或86所述的方法,其中利用球囊来扩张所述基于组织的人工瓣膜。

基于组织的增强型心脏瓣膜

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本申请要求于2020年10月15日提交的美国申请第63/093,019号的权益,所述美国申请的全部公开内容出于所有目的通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本申请总体上涉及用于心脏瓣膜置换的基于组织的心脏瓣膜。

背景技术

[0004] 瓣膜狭窄和回流是可能使心脏瓣膜置换成为必需的几种并发症。传统的置换瓣膜由各种生物相容性金属、聚合物和动物心包组织构成。心包组织可以来源于各种动物,包含牛、猪和马。

发明内容

[0005] 本公开提供了用于植入的若干基于组织的瓣膜装置的描述。通常,为基于组织的瓣膜装置提供增强,以便承受脉管系统中,特别是其中脉动压力非常高的主动脉内的脉动压力。基于组织的瓣膜装置的增强防止和/或减轻瓣膜塌缩,并帮助维持形状。

[0006] 在用于心脏瓣膜置换的植入式装置的一实例中,假体包括侧壁、一组小叶和邻接所述一组小叶的一组连合。所述侧壁和所述一组小叶中的每个小叶由动物组织构成。增强组织结构在一组小叶的基部处固定至侧壁。所述增强组织结构包括厚度大于所述侧壁或所述小叶的厚度的厚度的动物组织。

[0007] 在用于与人工瓣膜一起使用的增强组织的一实例中,动物组织具有长度、宽度和厚度。所述组织沿着其长度被轮廓设定为使得轮廓与心脏瓣膜的多个小叶的多个尖端边缘和所述多个小叶的多个连合匹配。

[0008] 在植入式心脏瓣膜装置的一实例中,人工心脏瓣膜包括侧壁、一组小叶和邻接所述一组小叶的一组连合。所述侧壁和所述一组小叶中的每个小叶由动物组织构成。另外,网状框架与所述心脏瓣膜的侧壁相关联。

[0009] 在植入人工瓣膜的方法的一实例中,基于组织的瓣膜被递送至接受者体内的植入部位。基于组织的人工瓣膜包括侧壁、一组小叶和邻接所述一组小叶的一组连合。所述侧壁和所述一组小叶中的每个小叶由动物组织构成。增强组织结构在一组小叶的基部处固定至侧壁。所述增强组织结构包括厚度大于所述侧壁或所述小叶的厚度的厚度的动物组织。所述方法进一步包括将所述基于组织的人工瓣膜固定在所述植入部位处。

[0010] 在植入式心脏瓣膜装置的一实例中,所述瓣膜包括导管,所述导管由动物组织形成为具有侧壁的圆柱形,所述侧壁具有内部面和外部面。所述瓣膜进一步包括内部小叶组合件,所述内部小叶组合件由动物组织形成,所述内部小叶组合件包括多个小叶,每个小叶具有尖端边缘、自由边缘和腹部。每个小叶的所述尖端边缘的一部分与另一个小叶的尖端边缘的一部分连接,以形成多个连合。所述小叶组合件的每个小叶的所述尖端边缘进一步

与所述侧壁的内部面连接。小叶组合件的所述自由边缘能够接合在一起。

[0011] 在用于在植入式心脏瓣膜装置内使用的小叶的一实例中，所述小叶包括组织片，所述组织片具有连接的自由边缘、尖端边缘和腹部，所述尖端边缘被轮廓设定为呈圆形线。所述自由边缘和所述尖端边缘在两个点处连接，从而形成两个拐角，所述两个拐角是连合交汇点。每个连合交汇点用于与至少一个其它小叶附接以形成连合。每个连合交汇点在所述组织片的流出面上结合增厚的组织。

[0012] 在植入人工瓣膜的方法的一实例中，基于组织的瓣膜被递送至接受者体内的植入部位。所述基于组织的瓣膜包括导管，所述导管由动物组织形成为具有侧壁的圆柱形，所述侧壁具有内部面和外部面。所述基于组织的瓣膜进一步包括内部小叶组合件，所述内部小叶组合件由动物组织形成，所述内部小叶组合件包括多个小叶，每个小叶具有尖端边缘、自由边缘和腹部。每个小叶的所述尖端边缘的一部分与另一个小叶的尖端边缘的一部分连接，以形成多个连合。所述小叶组合件的每个小叶的所述尖端边缘进一步与所述侧壁的内部面连接。小叶组合件的所述自由边缘能够接合在一起。所述方法进一步包括将所述基于组织的人工瓣膜固定在所述植入部位处。

[0013] 本文所公开的每种方法还涵盖所述方法的一个或多个模拟，其可用于例如教导、演示、测试、装置开发和程序开发。例如，用于治疗或诊断患者的方法包含在模拟患者或接受者上执行的对应模拟方法。合适的模拟患者或人为幻影(anthhropogenic ghost)可以包含物理元件和虚拟元件的任何组合。物理元件的实例包含整个人类或动物尸体或其任何部分，包含器官系统、单个器官或组织；以及经加工的尸体、器官系统、器官或组织模拟物。虚拟元件的实例包含视觉模拟，其可以显示在屏幕上；投影在屏幕、表面、空间或体积上；以及全息图像。模拟物还可以包含另一种类型的感觉输入中的一者或多者，例如听觉刺激、触觉刺激和嗅觉刺激。

附图说明

[0014] 参考以下附图将更全面地理解说明书和权利要求，所述附图呈现为实例并且不应被解释为对本公开的范围的完整叙述。

[0015] 图1提供了具有增强组织结构的基于组织的心脏瓣膜的实例的透视图图示。

[0016] 图2提供了具有增强组织结构的基于组织的心脏瓣膜的实例的侧视图图示。

[0017] 图3提供了具有增强组织结构的基于组织的心脏瓣膜的实例的顶视图图示。

[0018] 图4提供了具有增强组织结构的基于组织的心脏瓣膜的实例的透视分解图图示。

[0019] 图5提供了具有金属丝的增强组织结构的实例的透视剖视图图示。

[0020] 图6提供了具有金属丝的增强组织结构的实例的透视分解图图示。

[0021] 图7提供了具有增强组织结构和基础组织结构的基于组织的心脏瓣膜的实例的透视图图示。

[0022] 图8提供了具有增强组织结构和基础组织结构的基于组织的心脏瓣膜的实例的透视分解图图示。

[0023] 图9提供了具有增强组织结构、金属丝网结构和基础组织附接点的基于组织的心脏瓣膜的实例的透视图图示。

[0024] 图10提供了具有增强组织结构、金属丝网结构和基础组织附接点的基于组织的心

脏瓣膜的实例的透视分解图图示。

[0025] 图11提供了具有任选的侧凸片和/或顶部突片的小叶的实例的内侧的前视正视图图示。

[0026] 图12提供了组装在一起的三个小叶的实例的透视图图示。

[0027] 图13提供了组装在一起的三个小叶的实例的俯视图图示。

[0028] 图14提供了根据实例的利用卷起的组织的两个小叶之间的附接点的透视图图示。

[0029] 图15提供了根据实例的利用卷起的组织的两个小叶之间的附接点的俯视图图示。

[0030] 图16提供了在导管内具有三个内部小叶的瓣膜的实例的透视图图示。

[0031] 图17提供了在导管内具有三个内部小叶的瓣膜的实例的透视剖视图图示。

[0032] 图18提供了在导管内具有三个内部小叶的瓣膜的实例的俯视图图示，小叶处于闭合位置。

[0033] 图19提供了在导管内具有三个内部小叶的瓣膜的实例的俯视图图示，小叶处于打开位置。

[0034] 图20提供了在导管内具有三个内部小叶的瓣膜的实例的透视图图示，导管在流入和流出边缘上具有折叠的组织。

[0035] 图21提供了在导管内具有三个内部小叶的瓣膜的实例的前视正视图图示，导管在流入和流出边缘上具有折叠的组织。

[0036] 图22提供了在导管内具有三个内部小叶的瓣膜的实例的透视图图示，导管具有多个组织层。

[0037] 图23提供了在导管内具有三个内部小叶的瓣膜的实例的透视图图示，导管在流入边缘上具有折叠的组织，并且流出边缘上的部分被去除。

[0038] 图24提供了在导管内具有三个内部小叶的瓣膜的实例的前视正视图图示，导管在流入边缘上具有折叠的组织，并且流出边缘上的部分被去除。

[0039] 图25提供了组装具有增强组织结构的基于组织的瓣膜的实例的图示。

具体实施方式

[0040] 现在转向附图，描述了向组织心脏瓣膜提供增强的支撑的装置和方法。若干装置涉及基于组织的增强型瓣膜。根据所描述的各种装置，基于组织的增强型瓣膜具有承受在脉管系统中发生的应力的坚固性和刚度，其中与收缩压和舒张压相关的力很强且具有重复性。在许多情况下，基于组织的增强型瓣膜防止和/或减轻瓣膜塌缩。在一些情况下，基于组织的增强型瓣膜在植入后维持脉管系统内的形状。

[0041] 在装置的许多变化中，基于组织的增强型瓣膜在瓣膜上的各个位置处结合增厚的组织。许多动物组织可以用于构建基于组织的增强型瓣膜，包含(但不限于)牛心包、猪心包、马心包和人体组织(例如，体外生长的人体组织)。在许多情况下，增厚的组织结合在瓣膜小叶的基部处。

[0042] 在装置的许多变化中，基于组织的增强型瓣膜结合有在导管内相关联的一组内部小叶。在若干种情况下，利用增厚的组织来增强内部小叶与导管之间的附接。在一些情况下，利用增厚的组织来增强导管壁。在一些情况下，在增厚的组织内利用填充物。

[0043] 装置的若干种变化结合有增强组织结构，所述增强组织结构进一步结合有生物相

容性金属或金属合金的网，包含(但不限于)镍钛诺、不锈钢、钴铬合金、钛和钛合金。在将金属网结合在增强组织结构内的各种装置中，网进一步为增强组织结构提供坚固性和刚度。在许多结合网的增强组织结构中，网包封在组织内，使得网不被暴露。

[0044] 在瓣膜装置的许多变化中，基于组织的瓣膜在瓣膜的侧壁内结合网状框架。在一些情况下，网状框架由生物相容性金属或金属合金构成，包含(但不限于)镍钛诺、不锈钢、钴铬合金、钛和钛合金。在于侧壁内结合网状框架的各种基于组织的瓣膜中，网状框架进一步为瓣膜提供坚固性和刚度。在于侧壁内结合网状框架的基于组织的瓣膜中，网状框架包封在侧壁的组织内，使得网状框架不被暴露。

[0045] 在利用侧壁内的网状框架的基于组织的瓣膜的若干种变化中，利用基础支架框来对接和安放瓣膜。在一些情况下，基础支架进一步为组织瓣膜提供坚固性和刚度。在许多情况下，基础支架为组织瓣膜的连合提供支撑。在一些情况下，基础支架包封在组织中。

[0046] 基于组织的瓣膜的许多变化是可扩张的，使得瓣膜可以被压实并且结合到经导管递送系统中。在一些情况下，基于组织的瓣膜以经股或经心尖方法通过经导管递送。在一些情况下，利用球囊或自扩张框在插入部位处扩张未扩张的基于组织的瓣膜。

[0047] 所描述的装置、系统和方法不应以任何方式被解释为限制性的。相反，本公开涉及各种公开的装置、系统和方法(单独和与彼此的各种组合和子组合)的所有新颖和非显而易见的特征和方面。所公开的方法、系统和装置不限于任何具体方面、特征或其组合，所公开的方法、系统和设备也不要求存在任何一个或多个具体优点或解决任何一个或多个具体问题。

[0048] 尽管为了便于呈现而以特定的顺序次序来描述所公开的方法中的一些的操作，但应当理解，除非下文所陈述的具体语言要求特定排序，否则此描述方式涵盖重新布置。例如，在一些情况下，可以重新布置或同时执行按顺序描述的操作。此外，为了简单起见，附图可能没有显示所公开的方法、系统和设备可以与其它系统、方法和设备结合使用的各种方式。

[0049] 使用组织结构增强的基于组织的心脏瓣膜

[0050] 本公开的若干装置涉及增强的基于组织的心脏瓣膜。增强组织结构可以结合在基于组织的瓣膜内，其可以提供坚固性和刚度以承受脉管系统内发生的应力，其中与收缩压和舒张压相关的力是强的并且重复的(例如，在主动脉根处)。在许多情况下，组织结构防止和/或减轻组织心脏瓣膜塌缩。在一些情况下，组织结构帮助组织心脏瓣膜在植入之后在主动脉根内维持形状。

[0051] 在图1、图2、图3和图4中分别提供了具有附接的增强组织结构103的示例性基于组织的心脏瓣膜101的透视图、侧视图、顶部视图和透视分解图。心脏瓣膜101和附接的增强组织结构103可以用作心脏瓣膜置换以治疗心脏瓣膜疾病。装置的许多变化涉及组织心脏瓣膜替换功能失调的主动脉瓣；然而，应当理解，二尖瓣、三尖瓣和肺动脉瓣也可以被替换。箭头105描绘了通过心脏瓣膜的血流。

[0052] 如在图中可以看到的，示例性基于组织的心脏瓣膜101具有三个小叶107，所述小叶由从基于组织的侧壁108延伸的组织构成。小叶在侧连合109处连接和/或邻接。在一些情况下，小叶在连合处连接在一起。可以通过任何适当的方式，包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂，在连合处完成小叶连接。通常，在基于组织的心脏瓣膜中调配两个或

三个小叶，但应当理解，小叶的数量可以变化并且仍然落入本公开的基于组织的瓣膜的各种变化内。进一步地，如可以在图1至4中看到的，瓣膜侧壁和小叶可以具有一体管状设计，这意味着小叶107和侧壁113由相同的组织切块形成。可以将组织片的两端连接以形成圆柱形侧壁，并且将小叶沿所述圆柱形侧壁的顶部边缘向内折叠。可以通过任何适当的方式，包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂，将组织片的两端连接。

[0053] 当替换主动脉瓣时，基于组织的瓣膜101可以位于主动脉根内，使得基部111位于主动脉环处，小叶的顶部位于窦管交界处，并且血流沿着箭头105(例如，从左心室进入升主动脉)延伸。

[0054] 多个基于组织的瓣膜利用动物组织形成瓣膜和/或增强组织结构。可以使用的动物组织包含(但不限于)牛心包、猪心包、马心包和人体组织(例如，移植的人心包或体外生长的人体组织)。在一些情况下，再生组织用于形成基于组织的心脏瓣膜的组织部分，包含小叶。在一些情况下，根据本领域所理解的方法，在植入之前在体外生长再生组织。关于再生心脏瓣膜组织的更详细讨论，参见本文所提供的标记为“再生组织”的章节中所描述的描述。

[0055] 在一些情况下，将基于组织的心脏瓣膜插入到主动脉根中以替换功能失调的主动脉瓣膜，其中与收缩压和舒张压相关的力很强且具有重复性。由于基于组织的心脏瓣膜通常由软组织构成，因此其缺乏足够的刚度来承受主动脉根和其它地方的强脉动压力。这种压力可以引起植入的基于组织的心脏瓣膜塌缩，从而引起巨大损坏的，并且阻止瓣膜适当地整合到主动脉根内。因此，本公开的若干基于组织的瓣膜结合有增强组织结构，其提供能够承受与主动脉根中或其它地方的血压相关联的收缩力和脉动力的结构刚度。在许多情况下，增强组织结构有助于在血压力的压力下维持基于组织的心脏瓣膜的形状和功能。

[0056] 如图1至4的实例中所描绘的，增强组织结构103可以结合到心脏瓣膜上，并且在一些情况下，组织结构103结合在小叶107的尖端边缘处。组织结构103可以具有宽度和长度。组织结构的宽度可以变化，并且在一些情况下，所述宽度介于基于组织的瓣膜的侧壁的高度的约十分之一与二分之一之间。在各种情况下，组织结构的宽度为基于组织的瓣膜的侧壁的高度的约十分之一、八分之一、六分之一、五分之一、四分之一、三分之一或二分之一。在一些情况下，组织结构的长度足够长以环绕基于组织的侧壁。在一些情况下，在环绕侧壁时，组织结构被轮廓设定为沿着每个小叶的尖端边缘并且向上到达每个小叶连合。

[0057] 增强组织结构可以为基于组织的心脏瓣膜提供刚度和支撑。在一些情况下，增强组织结构能够支撑基于组织的心脏瓣膜以承受主动脉根内的力，使得心脏瓣膜可以维持瓣膜形状。因此，在一些情况下，增强组织结构具有足够的压缩强度以防止再生心脏瓣膜由于主动脉根内的收缩力而塌缩。同样地，在一些情况下，增强组织结构具有足够的疲劳强度，使得再生心脏瓣膜能够承受与收缩和舒张相关联的脉动压力。如本领域已知的，在典型人类中主动脉根内的压力可以为大约120收缩mmHg，并且在患有严重高血压的个体中可以达到150收缩mmHg以上或甚至180收缩mmHg以上。因此，在各种情况下，基于组织的心脏瓣膜能够承受至少约100mmHg、110mmHg、120mmHg、130mmHg、140mmHg、150mmHg、160mmHg、170mmHg或180mmHg的压力。

[0058] 在若干种情况下，增强组织结构是厚度大于小叶和/或瓣膜侧壁的厚度的增厚的组织。在一些情况下，增强组织结构的厚度为小叶和/或瓣膜侧壁的组织厚度的约1.5倍、2

倍、2.5倍、3倍、4倍、5倍或大于5倍。在一些情况下，增强组织结构是已折叠以产生所述厚度的组织。在一些情况下，增强组织结构是已分层的组织，其中每一层附接到其邻近层以产生所述厚度。在一些情况下，增强组织结构是已填充有生物相容性填充物以产生所述厚度的组织。在一些情况下，增强组织结构是已生长至较大厚度的组织。

[0059] 可以将增强组织结构固定至小叶的基部和小叶连合。在一些情况下，使用缝合线将增强组织结构固定至小叶的基部。在一些实例中，用于固定增强组织结构的缝合线是生物可吸收的。在一些情况下，使用生物相容性粘合剂将增强组织结构固定至小叶的基部。

[0060] 图5和图6中分别提供了将金属丝503结合在组织内的增强组织结构501的透视剖视图和透视分解图。金属丝可以进一步向基于组织的瓣膜提供坚固性和刚度。

[0061] 金属丝可以向基于组织的心脏瓣膜的连合提供支撑。如图5和6所示，金属丝503具有三个向上凸起的(例如，在血流的方向上)的拐角505。所述拐角能够卷曲到连合(例如，小叶的邻接部分)上。因此，金属丝还可以支撑和维持连合的形状，同时仍然允许小叶发挥功能(例如，基于收缩和舒张打开和闭合瓣膜小叶)。

[0062] 在一些情况下，金属丝由生物相容性金属或金属合金构成，包含(但不限于)镍钛诺、不锈钢、钴铬合金、钛和钛合金。在一些情况下，金属丝位于增强组织结构内。在一些情况下，金属丝包封在增强组织结构内，使得线不被暴露。在一些情况下，金属丝在外部附接到增强组织结构。在一些情况下，金属丝位于增强组织结构与组织瓣膜的侧壁之间。在一些情况下，金属丝在增强组织结构与组织瓣膜的侧壁之间，使得线不被暴露。

[0063] 增强组织结构的组织可以来源于任何适当的组织来源。动物组织可以用于形成增强组织结构，包含(但不限于)牛心包、猪心包、马心包和人体组织(例如，移植的人心包或体外生长的人体组织)。在一些情况下，再生组织用于形成结合有金属丝的增强组织结构。

[0064] 可以使用缝合线将金属丝固定至增强组织结构。在一些情况下，用于固定线的缝合线是生物可吸收的。在一些情况下，使用生物相容性粘合剂将金属丝固定至增强组织结构。

[0065] 结合金属丝的增强组织结构可以在存在金属丝的情况下在体外生长，使得所述增强组织结构在金属丝周围和金属丝内生长以包围金属丝。在一些情况下，增强组织结构围绕金属丝分层并且缝合以包围金属网。在一些情况下，增强组织结构围绕金属丝折叠并且缝合以包围金属丝。在一些情况下，金属丝缝合到增强组织结构的外部部分上。

[0066] 结合基础组织结构的基于组织的心脏瓣膜

[0067] 基于组织的心脏瓣膜可以结合基础组织结构，所述基础组织结构可以在除了增强组织结构之外或没有增强组织结构的情况下被结合。基础组织结构可以相对于主动脉根内发生的应力而支撑组织瓣膜基于组织的心脏瓣膜，在主动脉根处，与收缩压和舒张压相关的力很强且具有重复性。基础组织结构可以防止和/或减轻基于组织的心脏瓣膜塌缩。基础组织结构可以帮助基于组织的心脏瓣膜在植入之后在主动脉根内维持形状。

[0068] 在若干种情况下，基础结构用于将组织瓣膜对接和安放在展开部位处。在一些情况下，基础组织结构向组织瓣膜的下端提供支撑。在一些情况下，基础组织结构提供凸起的结构以将基于组织的瓣膜固定至主动脉根的环。在一些情况下，缝合线用于将组织瓣膜的凸起的基础结构固定至主动脉根。在一些情况下，使用生物相容性粘合剂将组织瓣膜的凸起的基础结构固定至主动脉根。

[0069] 图7和图8中分别提供了基于组织的心脏瓣膜701的透视图和透视分解图，所述基于组织的心脏瓣膜结合基础组织结构703以支撑瓣膜701的侧壁705，并且提供用于附接在个体的主动脉根中的凸起的结构。在这些图中，基础组织结构703是用于提供一些周长的卷起的组织，并且附接到侧壁705。在许多实例中，基础组织结构的厚度可以变化，但应提供足够的厚度，使得其可以用于提供在个体的主动脉根内附接的方式。在一些实例中，基础组织结构703的宽度从增强组织结构707的基部延伸至组织瓣膜的流入端709附近或所述流入端处。应当理解，流入端709的边缘可以被轮廓设定成满足任何适当形状。在一些实例中，流入端的边缘呈扇形，使得所述边缘沿着轮廓基础组织结构延伸。在一些情况下，基于组织的心脏瓣膜701还由增强组织结构707支撑，所述增强组织结构在小叶711的基部处附接到心脏瓣膜。

[0070] 基础组织结构的宽度可以变化，并且在一些情况下，所述宽度介于基于组织的瓣膜的侧壁的高度的约十分之一与二分之一之间。在各种情况下，基础组织结构的宽度为基于组织的瓣膜的侧壁的高度的约十分之一、八分之一、六分之一、五分之一、四分之一、三分之一或二分之一。在一些情况下，基础结构的长度足够长，使得组织结构沿增强组织结构707的边缘定位，被轮廓设定为沿着增强组织结构。

[0071] 在一些情况下，基础组织结构是厚度大于小叶和/或瓣膜侧壁的组织厚度的增厚的组织。在一些情况下，基础组织结构的厚度为小叶和/或瓣膜侧壁的厚度的约1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、4倍、5倍或大于5倍。在一些情况下，基础组织结构结合有金属丝，如(例如)图5和6中描述的金属丝。

[0072] 动物组织可以用于形成基础组织结构。可以使用的动物组织包含(但不限于)牛心包、猪心包、马心包和人体组织(例如，移植的人心包或体外生长的人体组织)。在一些情况下，利用再生组织。在一些情况下，根据本领域所理解的方法，在植入之前在体外生长再生组织。关于再生心脏瓣膜组织的更详细讨论，参见本文所提供的标记为“再生组织”的章节中所描述的描述。

[0073] 基础组织结构可以固定至基于组织的瓣膜的侧壁。在一些情况下，使用缝合线将基础组织结构固定至基于组织的瓣膜的侧壁。在一些情况下，用于固定基础组织结构的缝合线是生物可吸收的。在一些情况下，使用生物相容性粘合剂将基础组织结构固定至侧壁的基部。

[0074] 结合金属框的基于组织的心脏瓣膜

[0075] 多个装置涉及基于组织的心脏瓣膜，所述基于组织的心脏瓣膜在心脏瓣膜的侧壁内结合网状框架。网状框架相对于主动脉根内发生的应力而支撑基于组织的瓣膜，在主动脉根处，与收缩压和舒张压相关的力很强且具有重复性。网状框架可以帮助防止和/或减轻基于组织的瓣膜的塌缩。进一步地，网状框架可以帮助基于组织的瓣膜在植入之后在主动脉根内维持形状。

[0076] 网状框架可以由生物相容性金属或金属合金构成，包含(但不限于)镍钛诺、不锈钢、钴铬合金、钛和钛合金。网状框架可以进一步向基于组织的瓣膜提供坚固性和刚度。

[0077] 网状框架可以结合在组织瓣膜的侧壁内。在一些情况下，网状框架包封在侧壁的组织内，使得网不被暴露。在一些情况下，网状框架定位在围绕瓣膜的侧壁的组织心脏瓣膜的外部。在一些情况下，网状框架附接到组织心脏瓣膜的侧壁的外侧。在一些情况下，金属

网状框架附接到组织心脏瓣膜的侧壁的内侧。在一些情况下，使用缝合线将金属网状框架固定至基于组织的瓣膜的侧壁。在一些情况下，用于固定金属网状框架的缝合线是生物可吸收的。在一些情况下，使用生物相容性粘合剂将金属网状框架固定至基于组织的瓣膜的侧壁。

[0078] 当利用固定至组织瓣膜的侧壁的网状框架时，可以利用基础支架来对接和安放组织瓣膜。基础支架可以进一步为组织瓣膜提供坚固性和刚度。基础支架可以为组织瓣膜的连合提供支撑。基础支架可以包封在组织中。

[0079] 图9和图10中分别提供了基于组织的心脏瓣膜901的透视图和透视分解图，所述基于组织的心脏瓣膜结合网状框架903以支撑瓣膜的侧壁905。在这些图中，网状框架903包封在侧壁905内，然而，网状框架可以在内部或外部附接到侧壁或邻近侧壁定位。网状框架903的高度可以变化，但在一些情况下，网状框架903的上边缘将从小叶907下方的某个点结合，并且网将延伸至组织瓣膜909的流入端。在一些情况下，网状框架903的上边缘将从小叶907的基部延伸至组织瓣膜909的流入端。在一些情况下，在基于组织的心脏瓣膜901的侧壁的基部处利用组织瓣911，所述基于组织的心脏瓣膜结合网状框架，所述网状框架可以用于帮助将基于组织的心脏瓣膜固定在个体的主动脉根内。

[0080] 组织瓣可以具有宽度和长度。组织瓣的宽度可以变化，并且在一些情况下，所述宽度介于基于组织的瓣膜的侧壁的高度的约十分之一与二分之一之间。在各种情况下，组织瓣的宽度为基于组织的瓣膜的侧壁的高度的约十分之一、八分之一、六分之一、五分之一、四分之一、三分之一或二分之一。在一些情况下，组织瓣的长度足够长，使得组织瓣环绕侧壁。在一些情况下，组织瓣沿基于组织的瓣膜侧壁的流入边缘定位，其被轮廓设定为沿着流入边缘。

[0081] 组织瓣可以来源于任何适当的组织来源。可以用于形成组织瓣的动物组织包含(但不限于)牛心包、猪心包、马心包和人体组织(例如，移植的人心包或体外生长的人体组织)。在一些情况下，再生组织用于形成组织瓣。

[0082] 金属网状框架可以固定至基于组织的瓣膜的侧壁。在一些情况下，使用缝合线将金属网状框架固定至基于组织的瓣膜的侧壁。在一些情况下，用于固定金属网状框架的缝合线是生物可吸收的。在一些情况下，使用生物相容性粘合剂将金属网状框架固定至基于组织的瓣膜。

[0083] 同样地，组织瓣可以固定至基于组织的瓣膜的侧壁。在若干种情况下，使用缝合线将组织瓣固定至基于组织的瓣膜的侧壁。在一些情况下，用于固定组织瓣的缝合线是生物可吸收的。在一些情况下，使用生物相容性粘合剂将组织瓣固定至基于组织的瓣膜。

[0084] 基于组织的心脏瓣膜901还可以由增强组织结构913支撑，所述增强组织结构在小叶907的基部处附接到心脏瓣膜。在一些情况下，增强组织结构是厚度大于小叶和/或瓣膜侧壁的组织厚度的增厚的组织。在一些情况下，增强组织结构的厚度为小叶和/或瓣膜侧壁的厚度的约1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、4倍、5倍或大于5倍。在一些情况下，增强组织结构结合有网，如(例如)图5和6中描述的网。

[0085] 组织瓣可以用于对接基于组织的瓣膜，特别是在其侧壁内或沿其侧壁结合网状框架的瓣膜。在许多情况下，网状框架的流入端可以位于组织瓣内，并且在一些情况下，网状框架固定至组织瓣。

[0086] 在一些情况下，基础支架由生物相容性金属或金属合金构成，包含(但不限于)镍钛诺、不锈钢、钴铬合金、钛和钛合金。在一些情况下，基础支架包封在组织中，使得金属不暴露于局部环境。

[0087] 具有内部小叶组合件的基于组织的瓣膜

[0088] 若干装置涉及利用轮廓适配在导管内的许多小叶组装的基于组织的心脏瓣膜。在许多情况下，将一组小叶组装在一起以形成基于组织的心脏瓣膜的小叶组成部分。任何适当数量的小叶可以用于形成瓣膜，但通常利用两个或三个小叶，模仿天然存在的心脏瓣膜。在各种情况下，瓣膜具有2个、3个、4个或5个小叶。一组小叶可以相互连接以形成尖端和连合，并且所述连合以及所述尖端的下边缘可以附接到导管的侧壁的内面，从而形成具有自由边缘的小叶，所述自由边缘能够打开和闭合以允许单向血流穿过导管并且防止回流。

[0089] 在许多情况下，用于组合件的每个小叶具有形状，所述形状具有自由边缘、中心区域(或腹状区域)、尖端区域(或基部区域)和其中每个小叶邻接另一个小叶的连合区域。小叶还具有两个侧，即流入侧和流出侧。在若干种情况下，尖端边缘是呈圆形，这可以提供期望的血流动力学表现。在一些情况下，小叶的自由边缘具有延伸的长度(比小叶的连合之间的最小距离长)，这可以允许在组织再生过程期间发生回缩(例如，植入后，当宿主组织在瓣膜结构内再生时)。在各种情况下，自由边缘的延伸长度在约1.1倍与2倍之间，并且具体地为小叶的连合之间的最小距离的约1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍或2倍。应当理解，在基于组织的瓣膜闭合时，小叶的连合之间的最小距离是闭合/接合小叶从而形成共济区所需的最小距离。

[0090] 小叶可以在小叶附接于彼此的连合处增强；和/或小叶可以在小叶附接到导管的位置，即尖端边缘处增强。在一些情况下，在连合处和/或在尖端边缘处提供增厚的组织以实现强度。在一些情况下，增厚的连合组织的厚度为小叶的厚度的约1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、4倍、5倍或大于5倍。可以利用用于提供增厚的组织的任何适当方式，包含(但不限于)使组织分层、使组织卷起或使组织折叠。在一些情况下，可以通过将填充物插入分层的、卷起的和/或折叠的组织内使组织增厚。可以利用任何合适的填充物，特别是生物相容性填充物，包含(但不限于)镍钛诺、钴-铬、钛、不锈钢、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚氯乙烯(PVC)、聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、聚四氟乙烯(PTFE)、聚氨酯(PU)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚醚砜(PES)、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚-D-丙交酯(PDLA)、聚-4-羟基丁酸酯(P4HB)以及聚己内酯(PCL)。在一些情况下，将填充物封装在生物相容性材料(例如，用PET封装的材料)内。此外，可以在小叶的流入侧上用套筒增强尖端边缘。

[0091] 本公开还涉及各种组合件和/或结构，所述组合件和/或结构在瓣膜被植入和起作用时防止和/或减轻小叶的自由边缘和腹部接触小叶所附接的导管的内壁。为了防止和/或减少接触，可以在连合处将小叶固定在一起，从而防止当血液穿过瓣膜时，小叶自由边缘的这些远端部分打开。在各种情况下，大体积结构用于阻挡小叶连合边缘的中间部分接触导管的内壁。在一些情况下，用于加强连合的增厚的组织还可以提供主体以阻挡小叶自由边缘的中心部分接触导管的内壁。

[0092] 导管可以用于容纳一组小叶以形成瓣膜。根据许多实例，导管是模拟血管结构的管状假体结构。可以利用形成为圆柱形的组织片形成导管，并且在两个相对侧边缘处连接以形成管。可以利用用于连接组织的两个侧边缘的任何适当方式，包含(但不限于)缝合线

或生物相容性粘合剂。在一些情况下，导管的壁的部分被移除超出导管壁的远侧部分的小叶。当瓣膜植入主动脉位置时，去除部分导管壁允许冠状动脉进入，但仍维持一组内部小叶与导管之间的适当连接，其可以在植入时为流出的血液进入附近的窦(例如，主动脉瓣部位处的左冠状窦和右冠状窦)创造空间。

[0093] 一组小叶可以附接到导管的内壁，从而形成单向流动瓣膜。因此，在各种情况下，每个小叶具有用于附接到内导管壁的经轮廓设定的尖端。在若干种情况下，每个小叶在连合和尖端边缘处通过附接点附接到内壁。在一些情况下，在连合处的增厚的组织有助于确保在连合附着点处附接到导管壁。在一些情况下，刚性和/或实心结构(例如，4孔金属条)在连合附接点处附接到导管的外壁，以增强小叶与导管之间的附接。外部刚性和/或坚硬结构可以通过缝合线、钉、钩和/或其它适当方式与内部连合附接点连接。

[0094] 导管的壁可以用增厚的组织(例如，比小叶组织厚的导管壁组织)来增强。在一些情况下，增厚的导管壁组织的厚度为小叶的厚度的约1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、4倍、5倍或大于5倍。导管壁可以用多个组织层增厚，所述组织层可以通过缝合线、生物相容性粘合剂、钉和/或其它适当方式附接在一起。在一些情况下，导管的流入和/或流出边缘是增厚的。可以利用用于提供增厚的组织以使流入或流出边缘增厚的任何适当方式，包含(但不限于)使组织分层、使组织卷起或使组织折叠。在一些情况下，可以通过将填充物插入分层的、卷起的和/或折叠的组织内使组织增厚。可以利用任何合适的填充物，特别是生物相容性填充物，包含(但不限于)镍钛诺、钴-铬、钛、不锈钢、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚氯乙烯(PVC)、聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、聚四氟乙烯(PTFE)、聚氨酯(PU)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚醚砜(PES)、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚-D-丙交酯(PDLA)、聚-4-羟基丁酸酯(P4HB)以及聚己内酯(PCL)。在一些情况下，将填充物封装在生物相容性材料(例如，用PET封装的材料)内。

[0095] 人工瓣膜可以包含附接在瓣膜上和/或瓣膜内的不透射线结构，其可以在利用射线照相术观察时，特别是在植入和/或检查程序期间帮助使瓣膜可视化。可以利用任何适当的不透射线结构，如(例如)金属和金属合金。在许多情况下，不透射线结构位于瓣膜结构或特征上或附近，使得可以通过射线照相术识别所述瓣膜结构或特征。例如，在一些情况下，不透射线结构位于连合连接点上或附近，使得其能够可视化。在一些情况下，利用4孔金属条来提供连合连接点的不透射线识别。用于组装瓣膜的不透射线缝合线也可以用于提供可视化。

[0096] 动物组织和/或生物相容性聚合物可以用于形成基于组织的心脏瓣膜的小叶和/或导管和/或增强组织结构，包含(但不限于)牛心包、猪心包、马心包和人体组织(例如，移植的人心包或体外生长的人体组织)。在一些情况下，再生组织用于形成基于组织的心脏瓣膜的组织部分，包含小叶和/或导管。在一些情况下，根据本领域所理解的方法，在植入之前在体外生长再生组织。关于再生心脏瓣膜组织的更详细讨论，参见本文所提供的标记为“再生组织”的章节中所描述的描述。同样，任何合适的生物相容性聚合物都可以用于形成小叶和/或导管，包含(但不限于)聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚氯乙烯(PVC)、聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、聚四氟乙烯(PTFE)、聚氨酯(PU)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚醚砜(PES)、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚-D-丙交酯(PDLA)、聚-4-羟基丁酸酯(P4HB)以及聚己内酯(PCL)。

[0097] 图11中提供了用于组装到其中流入侧可见的瓣膜中的小叶1101的实例。小叶1101具有自由边缘1103和圆形尖端边缘1105。圆形尖端边缘1105提供期望的瓣膜血流动力学表现。自由边缘的远端处是连合交汇点1115,其中小叶可以附接到另一个小叶上。

[0098] 沿着圆形尖端边缘1105的是其上附接有小叶的流入侧的任选套筒1107。套筒1107可以向圆形尖端边缘1105提供增强和/或提供更多组织以附接到圆形导管的内壁。套筒1107可以通过任何适当方式附接,包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂。在此实例中,套筒1107通过缝合线1109附接到圆形尖端边缘1105。

[0099] 小叶1101可以任选地包含组织凸片,如图11中所描绘的侧凸片1111和顶部凸片1113。如可以看到的,侧凸片1111是从在连合位置1115近侧的尖端边缘1105的一部分延伸的组织的延伸部,而顶部凸片1113是从在连合位置1115近侧的自由边缘1103的一部分延伸的组织的延伸部。组织凸片可以用于通过将组织凸片折叠或卷起到通过连合交汇点的流出面上来增强在连合交汇点1115处的小叶1101。可替代地,可以将分离的组织片层叠到小叶1101的连合1115上以提供增强。如本文所描述的,填充物可以在小叶1101的连合1115处结合在分层的、卷起的和/或折叠的组织增强内。

[0100] 图12和13提供了小叶组合件1201的流出侧的透视图,所述小叶组合件中的三个小叶组装在一起。每个小叶具有自由边缘1203和圆形尖端边缘1205,并且描绘为具有弯曲向外的圆形尖端边缘1205,如同其与圆形导管的内壁接触一样。沿每个小叶1201的圆形尖端边缘1205,任选的套筒(未示出)可以在小叶的流入侧附接在其上。

[0101] 组合件1201的三个小叶邻接,使得在自由边缘1203的远端处形成连合1209。每个小叶1201在连合1209处附接到另外两个小叶,从而形成三个小叶之间的三个附接点。如图所示,连合1209通过缝合线1211附接在一起,然而,应当理解,可以利用任何适当的附接方式,包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂。当小叶处于闭合位置时(如图12和13所描绘),每个小叶1203的自由边缘接合。尽管示出了在此特定组合件中组装在一起的三个小叶,但可以利用如本文所描述的任何数目的小叶。

[0102] 图14和15是放大至两个小叶1201邻接在一起以形成连合1209的区域的透视图和俯视图。这些图进一步描绘了在连合1211处的增强组织1213。具体地,这些图描绘了来自侧凸片的卷起的组织,但应当理解,增强组织可以分层、折叠和/或卷起,并且应当进一步理解,除了侧凸片之外或代替所述侧凸片,增强组织可以从顶部凸片提供。增强组织可以在连合1209处提供强度。增强组织可以帮助加强两个小叶1201之间的连接和/或连合1209与导管的内壁之间的连接。尽管缝合线1211示出为附接到连合1209,但应理解,可以利用任何适当的附接方式,包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂。

[0103] 图16提供了具有附接在导管(1605)内的一组内部小叶(1603)的基于组织的瓣膜1601的实例的透视图。图17提供了基于组织的瓣膜1601的剖视图,所述基于组织的瓣膜的导管1605壁的一部分被视觉地去除,使得内部小叶1603和其与导管(1605)的关联是可见的。

[0104] 在此实例中,导管1605是具有两个端部的组织片,所述两个端部邻接在一起1607以形成用于容纳所述一组内部小叶组合件1603的管状结构。可以利用任何适当方式来邻接组织片的两侧,包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂。

[0105] 将三个单独的小叶1609附接在一起以形成内部小叶组合件1603。三个小叶160)被

组装成使得自由边缘1611邻近另一个小叶的自由边缘，从而形成共接合区1623。每个小叶1609在连合1613处附接到另外两个小叶，使得形成三个小叶之间的三个附接点。如图所示，连合1613通过缝合线1615附接在一起，然而，应当理解，可以利用任何适当的附接方式，包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂。同样地，连合1613和圆形尖端边缘1617通过缝合线1619附接到导管1605的内壁，然而，应当理解，可以利用任何适当的附接方式，包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂。如在此实例中所示，4孔条1621用作刚性/坚硬结构以增强在小叶与导管壁的连合1613之间的附接。然而，应当注意，可以利用单独的缝合线或任何其它适当的刚性/坚硬结构来帮助增强此附接。连合1613也可以结合增强组织(未显示)，如分层的、卷起的和/或折叠的组织，如图14和15的描述所述。另外，圆形尖端还可以包含在小叶的流入侧上的套筒(未示出)，以帮助增强圆形尖端边缘1617与导管壁之间的附接。尽管示出了在此特定实例中组装在一起的三个小叶，但可以利用任何适当数量的小叶。

[0106] 图18和19各自提供了基于组织的瓣膜1601的流出部分的俯视图，所述瓣膜具有附接在导管1605内的内部小叶组合件1603，其中图18描绘处于闭合位置的瓣膜1601，并且图19描绘处于打开位置的瓣膜1601。三个小叶1607是邻接的，使得每个小叶在连合1613处附接到另外两个小叶。

[0107] 当瓣膜闭合时，三个小叶在共接合区1623处交汇，这防止回流血液回流穿过瓣膜1601。

[0108] 当瓣膜打开时，小叶的接合区1623分离，形成孔隙1625，所述孔隙允许血液流动穿过瓣膜。防止了小叶的自由边缘1611和腹状区域接触导管壁的内侧，这种接触可以通过利用大体积结构，如在连合1613处的增强结构来防止。

[0109] 图20和21分别以透视图和前视正视图的形式描绘了基于组织的瓣膜2001的实例。基于组织的瓣膜2001在导管2005内结合内部小叶2003。在此实例中，导管2005是具有两侧的组织片，所述两侧邻接在一起2007以形成管状结构以容纳内部小叶组合件2003。可以利用任何适当方式来邻接组织片的两侧，包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂。导管2005沿流出边缘2009和流入边缘2011结合增强组织。具体地，这些图描绘了导管2005，其中折叠的组织在这些边缘处，但是应当理解，增强组织可以分层、折叠和/或卷起。增强组织可以在流出边缘2009和/或流入边缘2011处提供强度。另外，增强组织可以帮助加强基于组织的瓣膜2001与植入部位(例如，在接受者的脉管系统内)的局部组织之间的最终连接。折叠的、卷起的和/或分层的组织可以包含生物相容性填充物，如本文所描述。

[0110] 图20和21所描述的基于组织的瓣膜2001的内部小叶组合件2003可以以与图16和17所描绘的内部小叶组合件类似的方式构造和附接。将三个单独的小叶2013组装在一起以形成一组内部小叶2003。如图所示，连合2015通过缝合线2017附接在一起，然而，应当理解，可以利用任何适当的附接方式，包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂。内部小叶组合件2003的每个小叶通过缝合线2019附接到导管2005的内壁，然而，应当理解，可以利用任何适当的附接方式，包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂。4孔条2021用作刚性/坚硬结构，以增强内部小叶2003与导管2005壁之间的附接。然而，应当注意，可以利用单独的缝合线或任何其它适当的刚性/坚硬结构来帮助增强此附接。内部小叶2003也可以结合增强组织(未显示)，如分层的、卷起的和/或折叠的组织，如图14和15的描述所述。

尽管示出了在此特定实例中组装在一起的三个小叶，但可以利用如本文所描述的任何数目的小叶。

[0111] 图22中提供了基于组织的瓣膜2201的实例，其具有内部小叶组合件2203和多层导管2205。在此实例中，导管2205是具有两个端部的两个或更多个组织片，所述两个端部邻接在一起2207以形成管状结构以容纳内部小叶组合件2203。另外，多个组织片在流出边缘2209和流入边缘2221处附接在一起。可以利用任何适当方式来邻接组织片的边缘，包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂。导管2205的分层的组织可以包含生物相容性填充物，如本文所描述。

[0112] 图22中描绘的基于组织的瓣膜2201的内部小叶组合件2203可以以与图16和17中所描绘的实例的内部小叶类似的方式构造和附接。将三个小叶2213组装在一起以形成内部小叶组合件2203。如图所示，连合2215通过缝合线2217附接在一起，然而，应当理解，可以利用任何适当的附接方式，包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂。内部小叶组合件2203通过缝合线2219附接到导管2205的内壁，然而，应当理解，可以利用任何适当的附接方式，包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂。4孔条2221用作刚性/坚硬结构，以增强内部小叶组合件2203与导管2205壁之间的附接。然而，应当注意，可以利用单独的缝合线或任何其它适当的刚性/坚硬结构来帮助增强此附接。内部小叶组合件2203也可以结合增强组织(未显示)，如分层的、卷起的和/或折叠的组织，如图14和15的描述所述。尽管示出了在此特定实例中组装在一起的三个小叶，但可以利用如本文所描述的任何数目的小叶。

[0113] 图23和24分别以透视图和前视正视图的形式描绘了基于组织的瓣膜2301的实例。基于组织的瓣膜2301在导管2305内结合内部小叶组合件2303。在此实例中，导管2305是具有两个端部的组织片，所述两个端部邻接在一起以形成管状结构以容纳内部小叶组合件2303。可以利用任何适当方式来邻接组织片的两个端部，包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂。导管2305的流出边缘2306已经形成轮廓，使得在相邻连合2315之间存在凹入部分2307。如此处所示，流出边缘2307具有沿缝合线2309延伸的弯曲轮廓，所述缝合线提供小叶尖端边缘到导管侧壁的附接，但可以利用提供凹部的任何轮廓形状。进一步地，凹入部分2307的大小可以变化。当瓣膜植入主动脉位置时，导管壁的凹入部分允许冠状动脉进入，但仍然维持一组内部小叶2303与导管2305之间的合适附接。

[0114] 在此实例中，导管2305沿和流入边缘2311结合有增强组织。具体地，这些图描绘了折叠的组织，但是应当理解，增强组织可以分层、折叠和/或卷起。增强组织可以在流入边缘2311处提供强度。另外，增强组织可以帮助加强基于组织的瓣膜2301与植入部位(例如，在接受者的脉管系统内)的局部组织之间的最终连接。折叠的、卷起的和/或分层的组织可以包含生物相容性填充物，如本文所描述。此外，可以在连合上方的流出边缘上提供增强组织。

[0115] 图23和24描绘的基于组织的瓣膜2301的内部小叶组合件2303可以以与图16和17中所描绘的实例的内部小叶类似的方式构造和附接。将三个单独的小叶2313组装在一起以形成内部小叶组合件2303。如图所示，连合2315通过缝合线2317附接在一起，然而，应当理解，可以利用任何适当的附接方式，包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂。内部小叶组合件2303通过缝合线2309附接到导管2305的内壁，然而，应当理解，可以利用任何

适当的附接方式，包含(但不限于)缝合线、钉和/或生物相容性粘合剂。4孔条2319用作刚性/坚硬结构，以增强内部小叶2303与导管2305壁之间的附接。然而，应当注意，可以利用单独的缝合线或任何其它适当的刚性/坚硬结构来帮助增强此附接。内部小叶2303也可以结合增强组织(未显示)，如分层的、卷起的和/或折叠的组织，如图14和15的描述所述。尽管示出了在此特定实例中组装在一起的三个小叶，但可以利用如本文所描述的任何数目的小叶。

[0116] 基于组织的心脏瓣膜插入动物脉管系统内以置换或辅助功能失调的瓣膜。在一些情况下，将基于组织的心脏瓣膜插入主动脉根内以替换功能失调的主动脉瓣膜，其中与收缩压和舒张压相关的力很强且具有重复性。由于基于组织的心脏瓣膜通常由软组织构成，因此这些瓣膜可能缺乏足够的刚度来承受主动脉根和其它地方的强脉动压力。因此，植入的不具有增强的基于组织的心脏瓣膜可能会塌缩，从而引起巨大的损坏，并且阻止瓣膜适当地整合到植入部位内。因此，若干种装置涉及提供增强组织结构，其提供能够承受与血压相关联的收缩力和脉动力的结构刚度。增强组织结构可以在血压力的压力下维持基于组织的心脏瓣膜的形状和功能。

[0117] 本公开的各种基于组织的增强型瓣膜具有承受脉动力的刚度和支撑，使得心脏瓣膜可以维持瓣膜形状。因此，这些基于组织的增强型瓣膜具有足够的压缩强度以防止塌缩。同样地，这些基于组织的增强型瓣膜具有足够的疲劳强度，使得其能够承受与收缩压和舒张压相关联的脉动压力。如本领域已知的，在典型人类中主动脉根内的压力可以为大约120收缩mmHg，并且在患有严重高血压的个体中可以达到150收缩mmHg以上或甚至180收缩mmHg以上。因此，基于组织的增强型心脏瓣膜能够承受至少约100mmHg、110mmHg、120mmHg、130mmHg、140mmHg、150mmHg、160mmHg、170mmHg或180mmHg的压力。

[0118] 基于组织的瓣膜的递送和可扩张性

[0119] 本文描述了将基于组织的瓣膜递送到展开部位的许多各种方法。一种方法可以在任何合适的接受者上进行，包含(但不限于)人、其它哺乳动物(例如，猪)、尸体或拟人化的幻像，如本领域所理解的。因此，递送方法包含治疗方法(例如，人类受试者的治疗)和训练和/或实践方法(例如，利用模拟人类脉管系统的拟人化幻像来执行方法)两者。递送方法包含(但不限于)心脏直视外科手术和经导管递送。

[0120] 当使用经导管递送系统时，可以利用任何适当的方法到达展开部位，包含(但不限于)经股入路、锁骨下入路、经心尖入路或经主动脉入路。含有支撑环和/或再生瓣膜的导管可以通过导丝递送至展开部位。在展开部位处，可以从导管释放支撑环和/或再生瓣膜，并且然后扩张成形式。可以利用许多扩张机构，如(例如)可充气球囊、机械扩张或利用自扩张装置。可以利用瓣膜上的特定形状设计和不透射线区来监测扩张和实施。

[0121] 基于组织的瓣膜的递送和采用可以用于各种应用中。在一些应用中，基于组织的瓣膜被递送至部位以用于瓣膜置换和/或补充。部位包含主动脉瓣、二尖瓣、三尖瓣和肺动脉瓣。

[0122] 基于组织的心脏瓣膜可以是可扩张的，使得瓣膜将以外科手术方式通过经导管植入。因此，基于组织的心脏瓣膜在植入之前呈卷曲或未扩张形式，并且在植入部位处扩张成功能形式。

[0123] 瓣膜的组织部分可以卷曲和/或折叠成未扩张或卷曲状态，使得其可以适配在经

导管内。当瓣膜结合网状框架时，网状框架伸长成未扩张形式，使得其可以适配在经导管内。当基于组织的瓣膜到达植入部位时，使用球囊或其它方式使基于组织的瓣膜，包含组织部分和网状框架(如果适用的话)扩张成其功能形式。当具有网状框架的基于组织的瓣膜到达植入部位时，可以使用自扩张网状框架使基于组织的瓣膜，包含组织部分和网状框架扩张成其功能形式。一旦扩张成其功能形式，就可以将基于组织的瓣膜植入到适当的空间中。当替换主动脉瓣时，基于组织的瓣膜应位于主动脉根内，使得基部位于主动脉环处，小叶的顶部位于窦管交界处。

[0124] 再生组织

[0125] 本文所描述的若干个基于组织的瓣膜可以由再生组织形成。用于基于组织的心脏瓣膜中的再生组织可以是如本领域所理解的再生组织的任何适当调配物。在各种情况下，再生组织是在体外调配的。在一些情况下，再生组织是自体的(例如，由要治疗的接受者的组织和或细胞产生)。在一些情况下，再生组织是同种异体的(例如，由要治疗的个体以外的来源产生)。当使用同种异体组织时，用于减轻组织的免疫反应性和/或排斥的适当措施可能是必要的。再生组织可以是去细胞化的动物组织和/或细胞外基质。

[0126] 再生组织可以被调配成使得基于再生组织的心脏瓣膜能够适应并整合在植入部位内。在许多情况下，再生组织提供支架，使得宿主组织整合并生长到天然模拟瓣膜和导管中。在一些情况下，基于再生组织的心脏瓣膜被调配成抵抗血栓和血管翳形成。在一些情况下，基于再生组织的心脏瓣膜在生物反应器系统中被“训练”，所述生物反应器系统模拟在包含主动脉根的脉管系统中发生的生理压力和机械压力。

[0127] 再生组织也可以调配在支架上，使得宿主组织与植入物整合，所述植入物生长到天然模拟心脏瓣膜和导管中。支架可以是可生物降解的，使得当植入时和/或植入后短时间，支架降解。如本领域所理解的，可以使用许多支架基质。在一些情况下，使用合成聚合物，如(例如)聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚-D-丙交酯(PDLA)、聚氨酯(PU)、聚-4-羟基丁酸酯(P4HB)和聚己内酯(PCL)。在一些情况下，使用生物基质，其可以由多种生物分子调配，所述多种生物分子包含(但不限于)胶原蛋白、纤维蛋白、透明质酸、海藻酸和壳聚糖。应当理解，可以组合和利用各种支架基质。

[0128] 多种细胞来源可以用于调配再生组织。细胞来源包含(但不限于)间充质干细胞(例如，来源于骨髓)、心脏祖细胞、内皮祖细胞、脂肪组织、血管组织、羊水来源的细胞和从多能干细胞(包含胚胎干细胞)中分化的细胞。脉管组织可以来源于外周动脉和/或脐静脉，其可以用于分离内皮细胞和肌成纤维细胞以用于再生组织调配。在一些情况下，将多能干细胞从成熟细胞(例如，成纤维细胞)诱导进入多能状态。在若干种情况下，细胞来源于要治疗的个体，这减少了与同种异体来源相关联的问题。

[0129] 基于再生组织的心脏瓣膜可以用于插入脉管系统内(例如，在主动脉根处)，以置换或辅助功能失调的瓣膜，特别是在与收缩压和舒张压相关的力非常强并且重复的情况下。基于再生组织的心脏瓣膜通常由软组织构成，并且是高度塑性的，并且可能缺乏足够的刚度来承受主动脉根和其它地方的强脉动压力。因此，新植入的再生心脏瓣膜可能会塌缩，从而引起巨大的损坏，并且阻止瓣膜适当地整合在植入部位处。因此，可以使用具有能够承受与血压相关联的收缩力和脉动力的结构刚度的基于再生组织的增强型瓣膜。增强的元件能够在来自血压的应力下维持再生心脏瓣膜的形状和功能。

[0130] 具有增强组织结构的基于组织的心脏瓣膜的组装

[0131] 图25中提供了组装具有附接的增强组织结构的基于组织的瓣膜的方法的实例。如图中所示，提供第一组织片2501以充当增强组织结构的来源。可以利用任何适当的动物组织，包含(但不限于)牛心包、猪心包、马心包或人体组织。尽管示出了矩形组织片，但是可以根据各种实例利用任何适当的形状或大小。

[0132] 如图中所示，将第一组织片2501折叠数次以形成增厚的组织结构2503。可以执行使组织结构增厚的其它方法，如(例如)将若干条组织在彼此之上分层放置，使组织生长到较厚的结构中，和/或用生物相容性填充物填充组织条。在一些情况下，金属网或其它刚性结构可以插入到增厚的组织结构内或附接到增厚的组织结构上，其可以提供进一步的结构支撑。

[0133] 在形成伸长并且增厚的组织结构2503之后，可以将其形成为之字形模式2505，并且放置到第二组织片(2507)上，使得之字形的增厚的组织结构2505处于朝向一端的状态。可以使第二组织片2507变圆成为圆柱形管，以形成基于组织的瓣膜的侧壁2509。圆柱形组织的上部部分可以缩紧和卷曲，使得许多小叶2511在小叶的基部处形成之字形的增厚的组织结构2505。可以利用缝合线和/或生物相容性粘合剂将基于组织的瓣膜的各种组件保持在一起。

[0134] 尽管上文描述了组装具有附接的增强组织结构的基于组织的瓣膜的方法的具体实例，但本领域的普通技术人员可以理解，所述过程的各种步骤可以按不同顺序执行，并且根据一些实例，某些步骤可以是任选的。因此，应当清楚的是，所述过程的各个步骤可以适当地用于特定应用的要求。此外，根据各种实例，可以利用适合给定应用的要求的用于组装基于组织的瓣膜的各种过程中的任一种。

[0135] 具有内部小叶组合件的基于组织的瓣膜的植入

[0136] 使用牛心包制备具有内部小叶组合件的基于组织的瓣膜。基于组织的瓣膜包括具有三个小叶的内部小叶组合件，每个小叶具有长度比用于接合的最小长度长的自由边缘。小叶组合件构造在基于组织的导管内，所述小叶组合件中的每个小叶的尖端边缘缝合到侧壁。基于组织的瓣膜进一步包括三个4孔条，其各自缝合到导管侧壁和连合。

[0137] 将具有内部小叶组合件的基于组织的瓣膜植入绵羊体内的主动脉内，替换天然主动脉瓣膜，其中其维持十个月直到取出以供检查。在十个月时，瓣膜完全起作用并且维持完整，几乎没有损坏迹象。所述绵羊在十个月时间段期间是健康的。这些结果表明，具有内部小叶组合件的基于组织的瓣膜是功能性和耐用的。

[0138] 等同原则

[0139] 尽管上述描述含有许多具体实例，但这些不应被解释为对本公开的范围的限制，而应解释为本公开的说明性实例。因此，本公开的范围不应由所说明的实例确定，而应由所附权利要求书及其等效物确定。

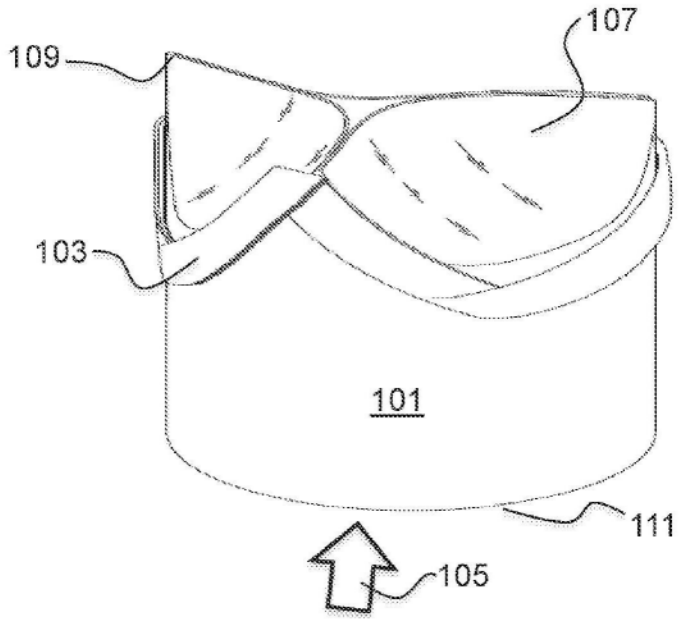


图1

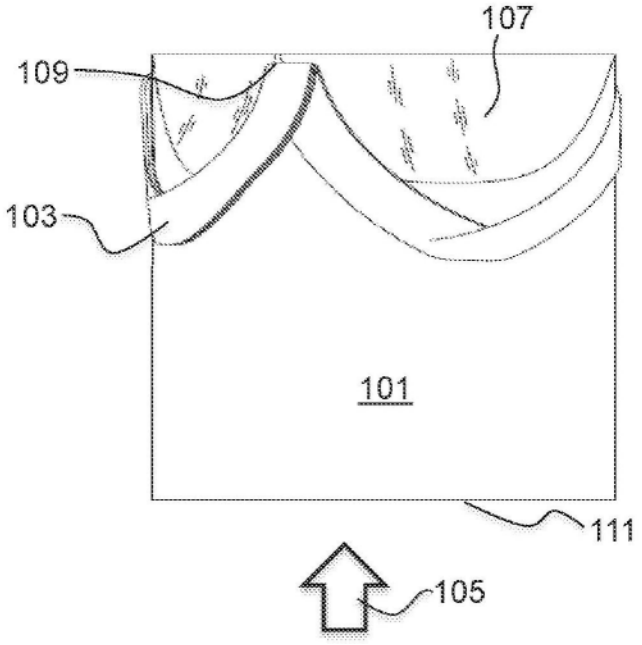


图2

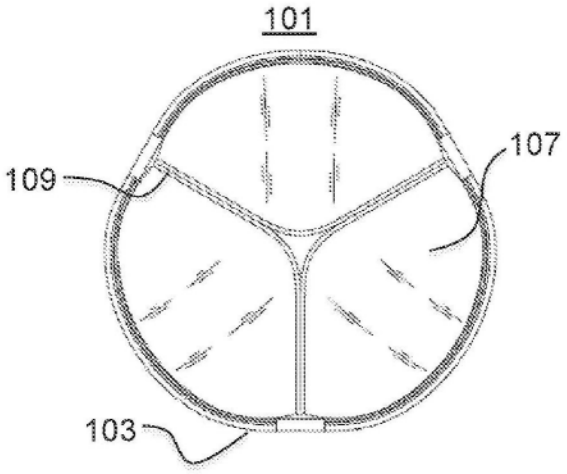


图3

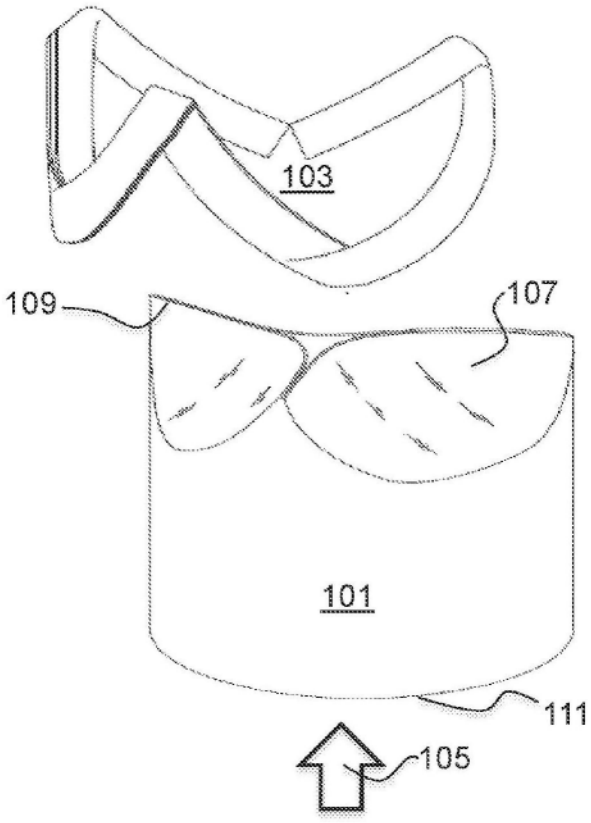


图4

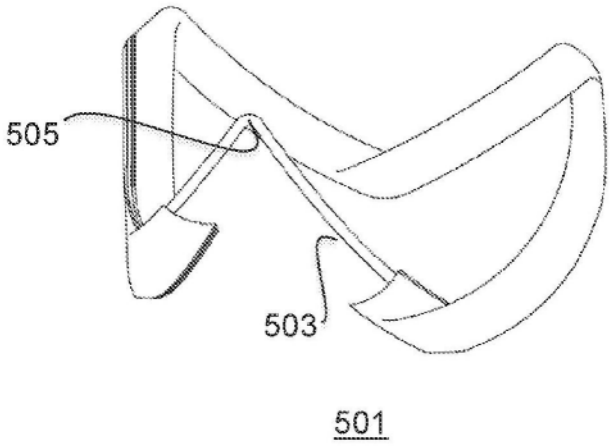


图5

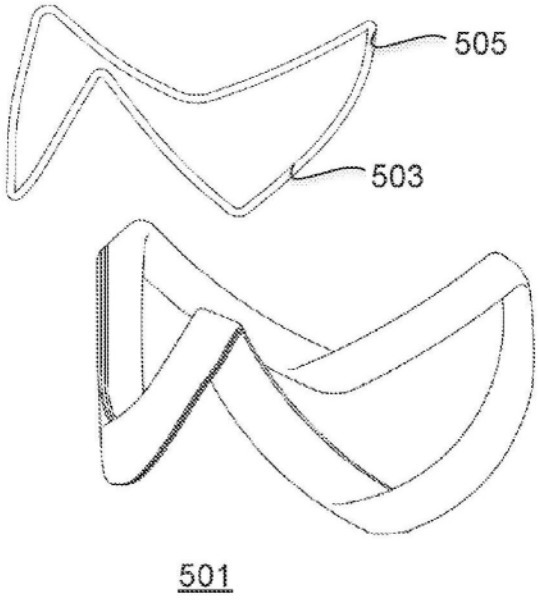


图6

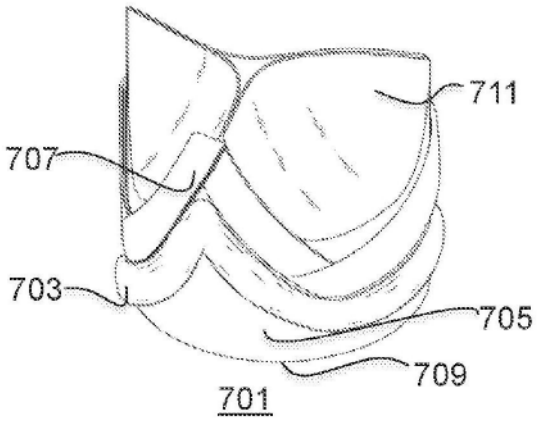

711
707
703
705
709
701

图7

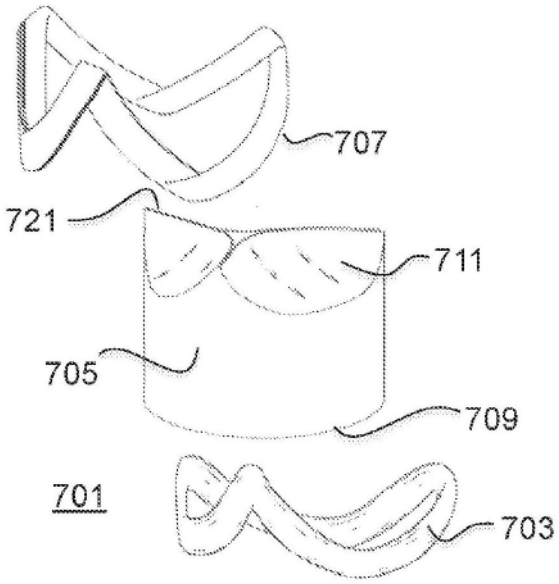

707
721
711
705
709
701
703

图8

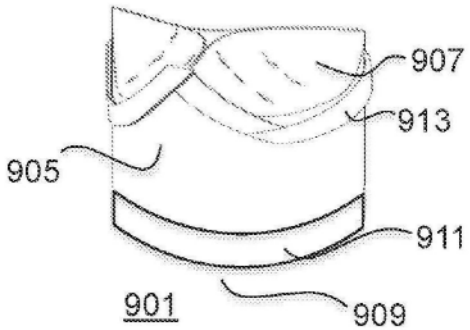

907
913
905
911
901
909

图9

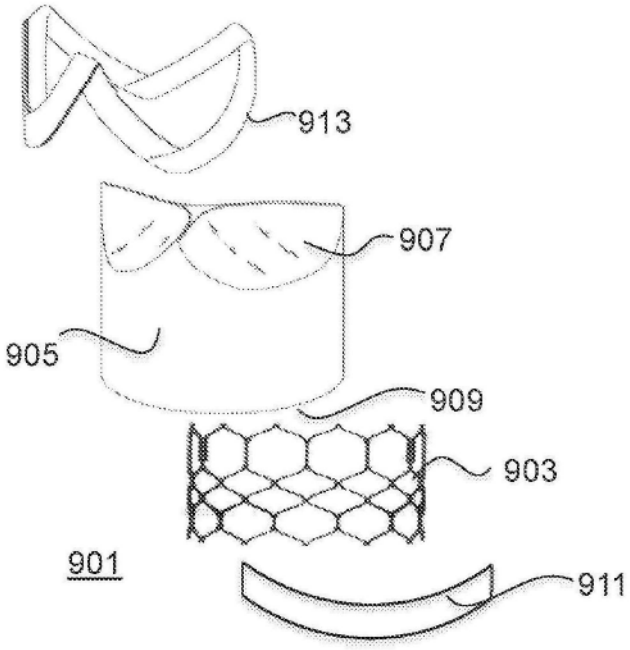


图10

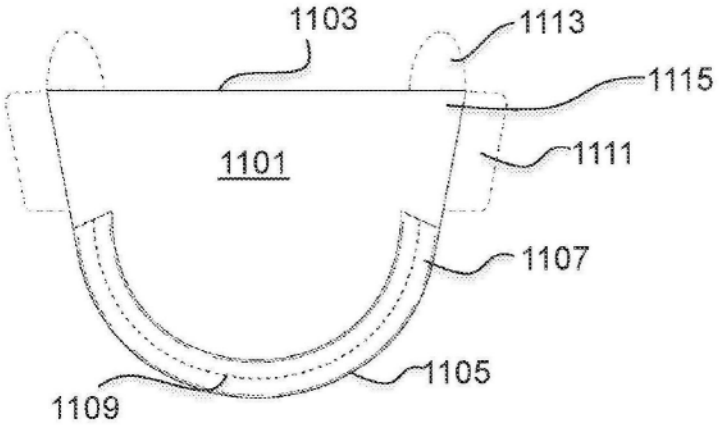

1103
1113
1115
1101
1111
1107
1105
1109

图11

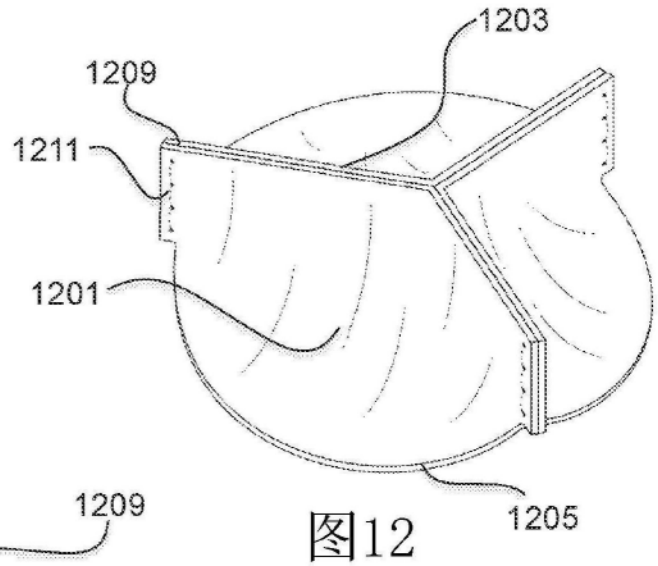

1203
1209
1211
1201
1205

图12

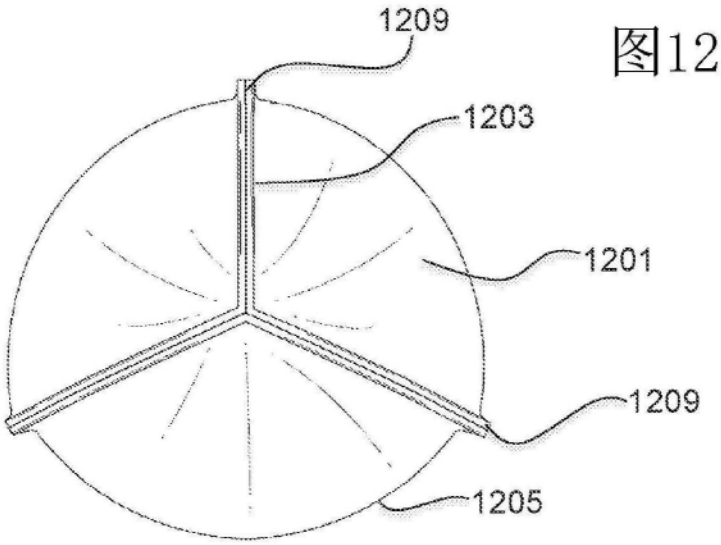

1209
1203
1201
1209
1205

图13

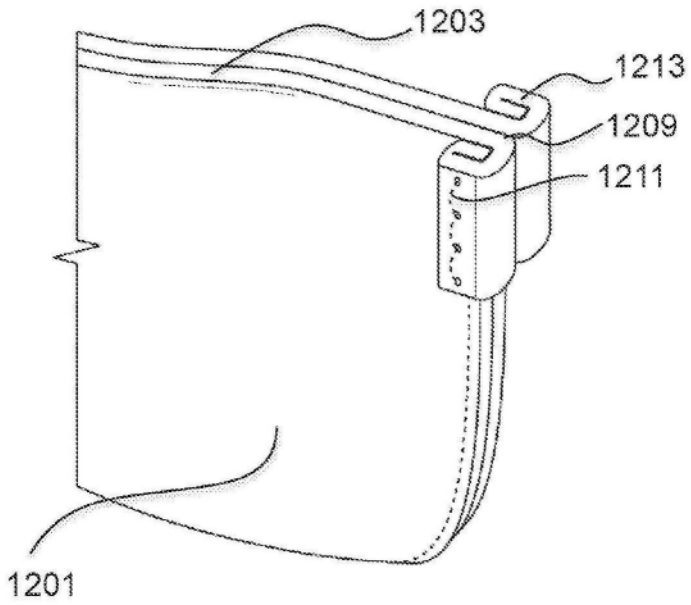


图14

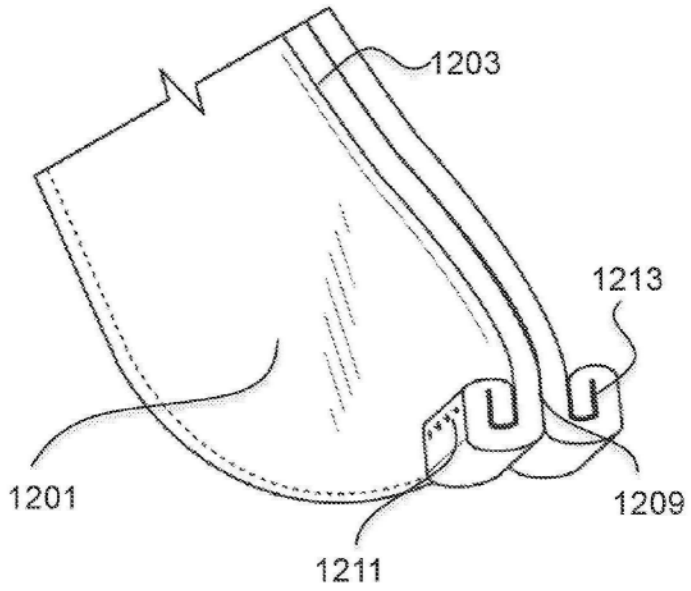


图15

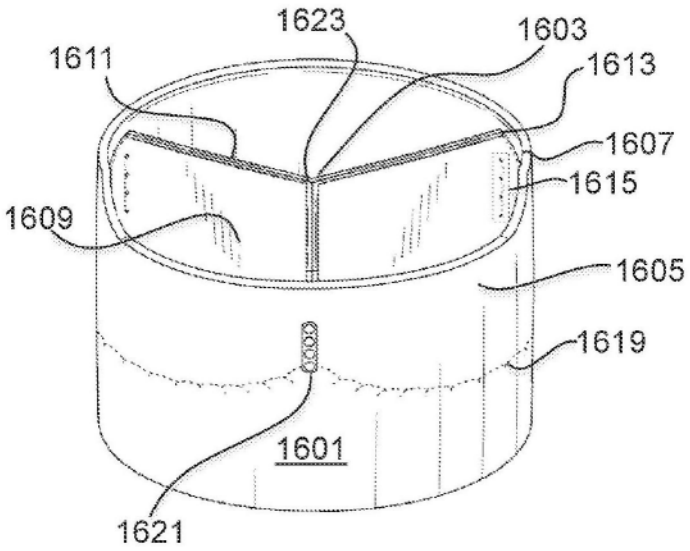

1623
1603
1611
1613
1607
1615
1609
1605
1619
1601
1621

图16

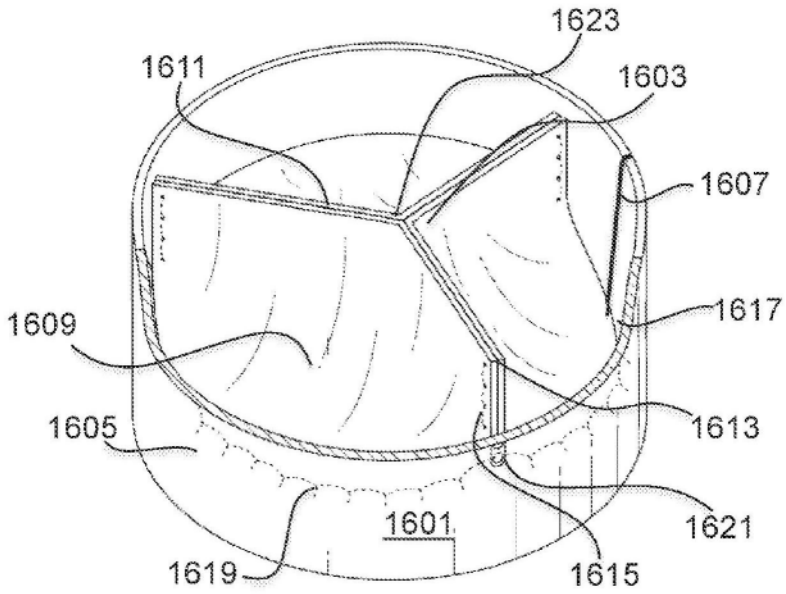

1623
1611
1603
1607
1617
1609
1605
1613
1621
1601
1619
1615

图17

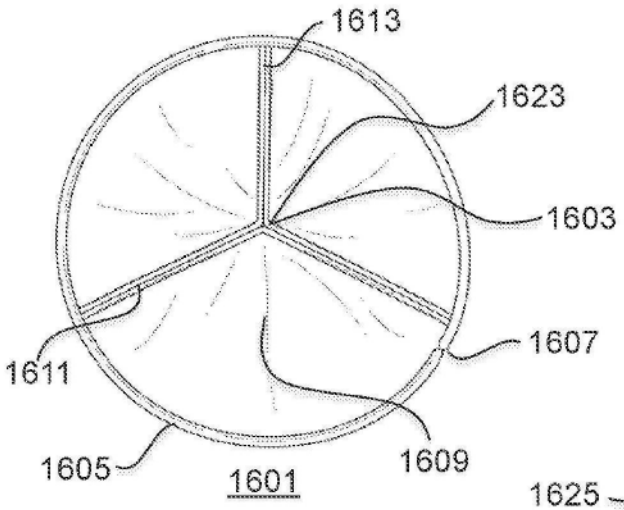


图18

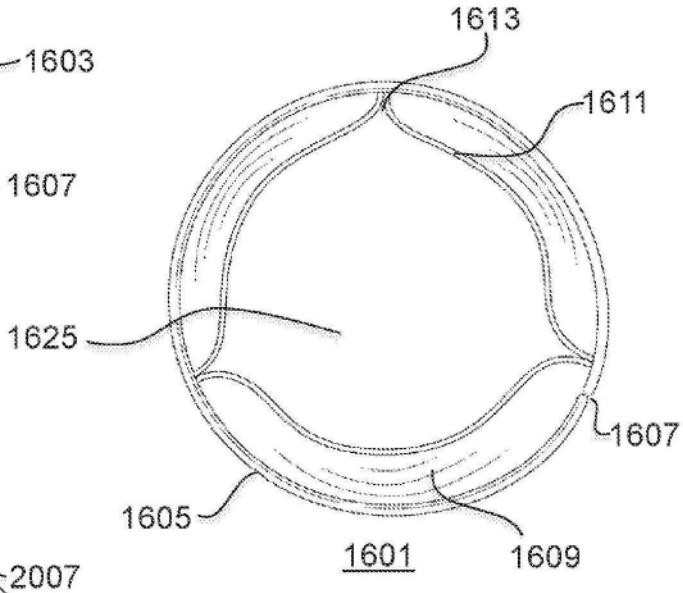


图19

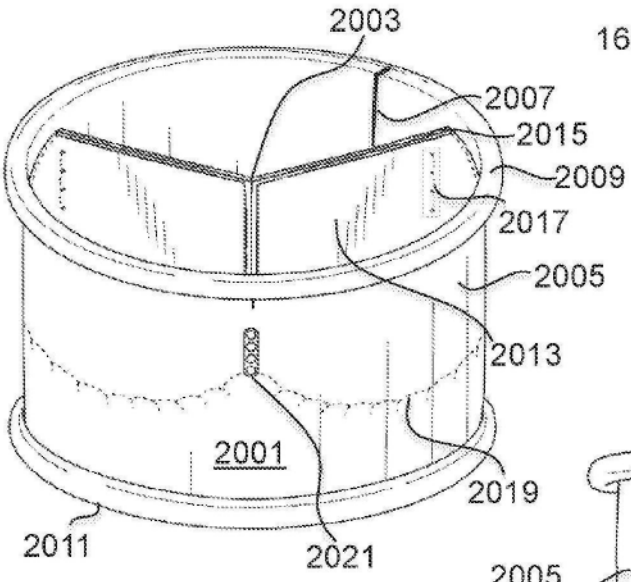


图20

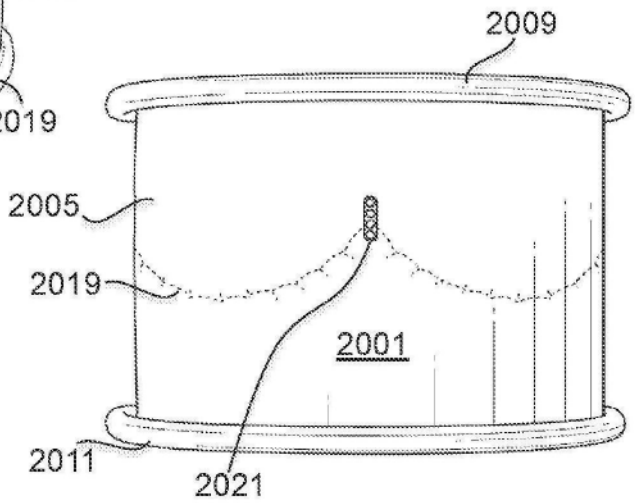


图21

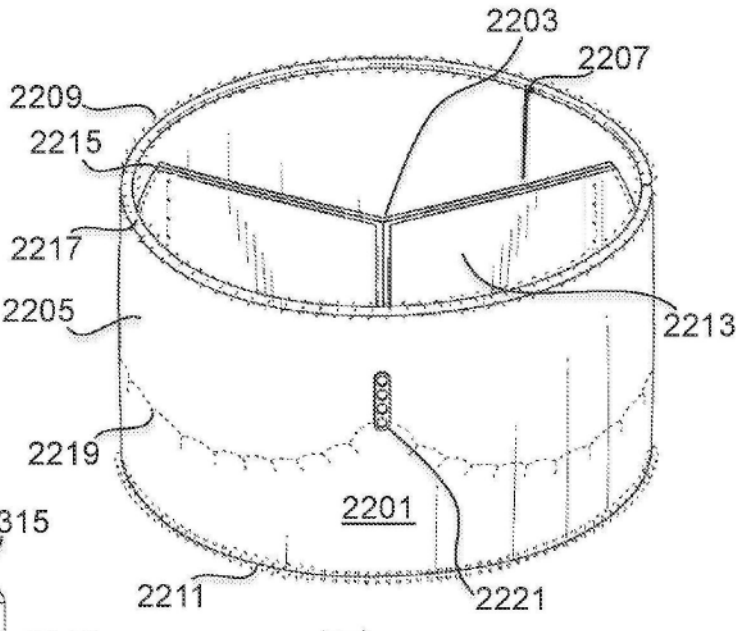

2203
2207
2209
2215
2217
2205
2213
2219
2201
2211
2221

图22

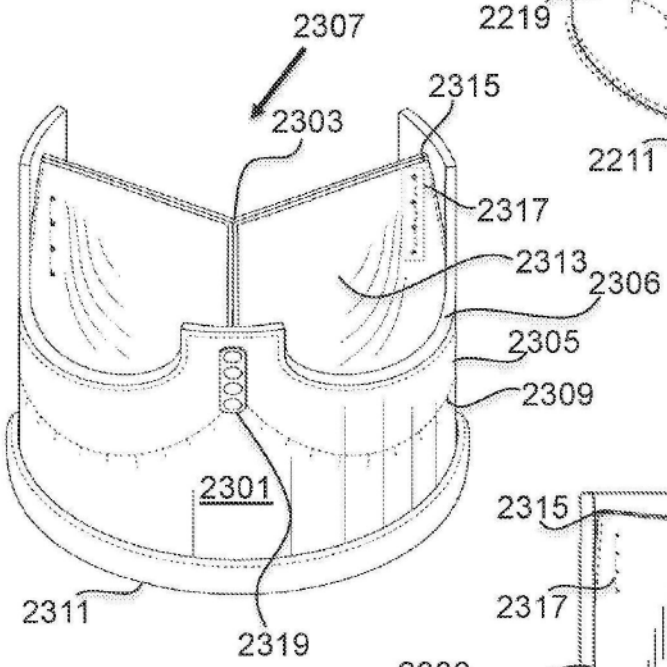

2307
2315
2303
2317
2313
2306
2305
2309
2301
2311
2319

图23

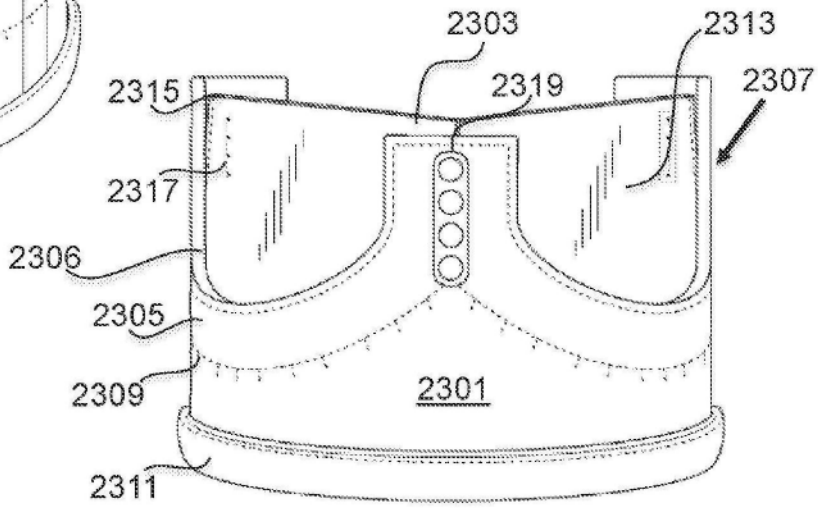

2303
2313
2315
2319
2307
2317
2306
2305
2309
2301
2311

图24

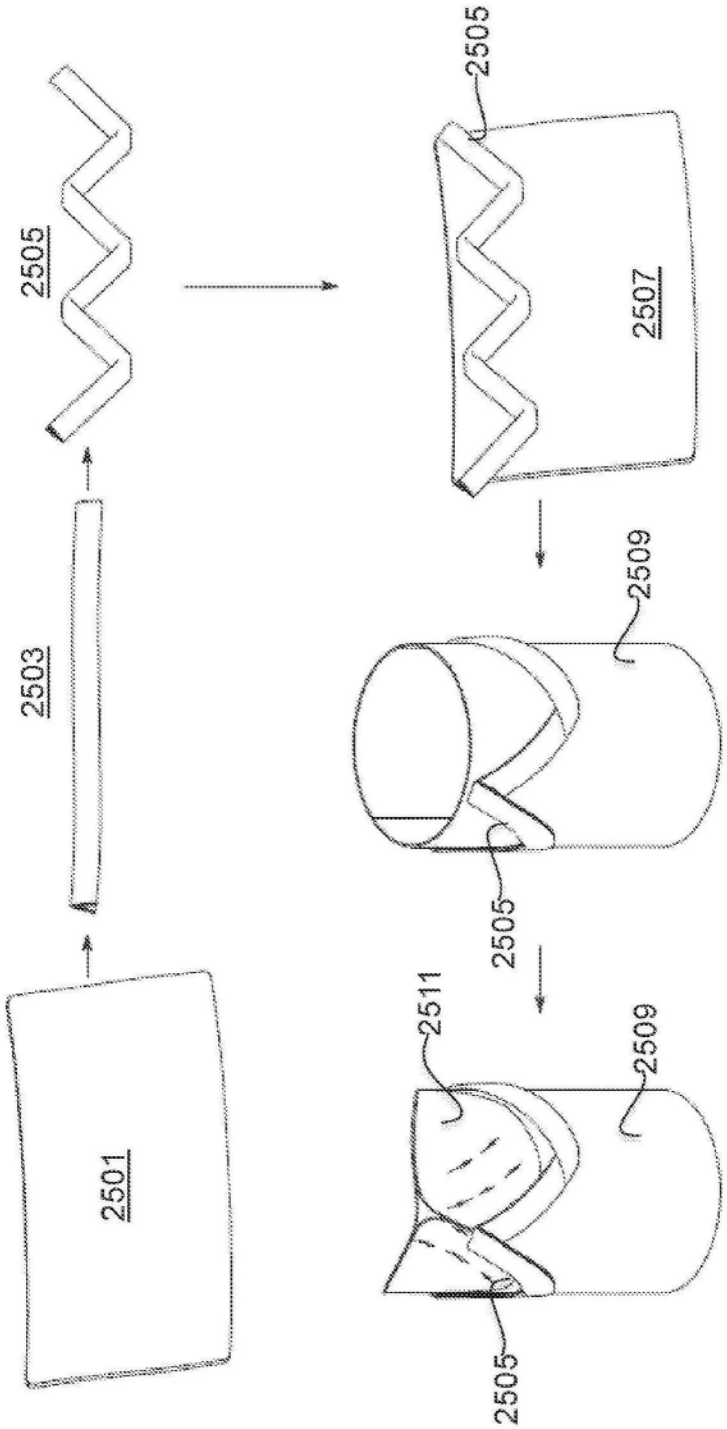


图25