

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96199983.7

[43]公开日 1999年2月24日

[11]公开号 CN 1209048A

[22]申请日 96.12.27 [21]申请号 96199983.7

[30]优先权

[32]95.12.28 [33]WO [31]PCT/US95/16872

[86]国际申请 PCT/US96/20871 96.12.27

[87]国际公布 WO97/24083 英 97.7.10

[85]进入国家阶段日期 98.8.13

[71]申请人 卡迪阿克·康赛普茨公司

地址 美国密苏里州

[72]发明人 詹姆斯·L·考克斯

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

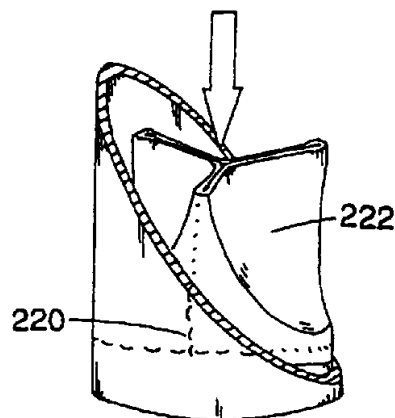
代理人 李晓舒

权利要求书 4 页 说明书 34 页 附图页数 4 页

[54]发明名称 利用可挠管替换心瓣的方法

[57]摘要

本发明包括在进行心外科手术时用管状材料来替换心瓣的方法。为了建立替换房室瓣(二尖瓣或三尖瓣),管子入口端缝合到在该处被切去自然瓣叶的瓣环上,而管子出口端缝合到心室内的乳头肌上。为了建立半月瓣(主动脉瓣或肺动脉瓣,管子入口管(222)缝合到在该处被切去自然瓣尖的环上,以及管子可以是“贴附”在动脉内侧的三个相隔开的点上,也可以是纵向地沿着三条线(220)缝合;这就使得在瓣出口端三个固定点上的组织瓣垂物起到可动瓣尖的功能。这种方法形成的流动格式非常接近地摹仿了自然瓣的流动格式。优选的管状材料包括取自要进行心外科手术的同一位病人身上的小肠的子粘膜组织。通过使用取自同一病人身上的组织,可以消除免疫排斥的风险和处理或减小抗原性的需要,如果正确进行处理,也可以采用动物或人的遗体的肠组织。本发明也展示了封装在密封无菌包装袋内的,作为替换心瓣适用于移植的经过正确处理的肠组织小段或合成管状小段。



# 权 利 要 求 书

1. 一种制品, 包括密封容器以及内装的作为替换心瓣适用于外科移植于哺乳动物心脏中的肠组织小段, 其中:
- 5 (a) 肠组织小段取自哺乳动物类的小肠, 它可以由包括人类, 非人类的灵长目, 以及遗传工程亚变类猪等群体中选取;
- (b) 肠组织小段以管状形式保存作为替换心瓣进行移植时很方便地将肠段外科移植到心脏中而不需要纵向缝合以将此肠段变换为管状形式;
- (c) 肠组织小段具有足够的长度使之作为替换瓣外科移植到病人的心脏
- 10 中; 以及
- (d) 密封容器盛放与保持肠组织小段的无菌性。
2. 由权利要求 1 所述的制品, 其中组织小段已经过化学处理以减小它的抗原性。
3. 由权利要求 1 所述的制品, 其中肠组织小段已经处理除去浆膜, 肌肉,
- 15 肉, 以及肠组织的粘液膜。
4. 由权利要求 1 所述的制品, 其中密封容器也包含适用的液体它使肠组织小段保存在含水的形式下。
5. 由权利要求 1 所述的制品, 其中密封容器可以通过由透明塑料组成的容器的至少一侧可视地进行组织小段的检查。
- 20 6. 由权利要求 1 所述的制品, 其中密封容器应包括有标牌标出肠组织小段的平均直径。
7. 由权利要求 1 所述的制品, 其中组织小段的一端贴附在成型环上。
8. 在需要进行治疗的病人身上外科替换房室心瓣的方法, 包括以下步骤:
- 25 a. 从哺乳动物下腹取出一段肠组织; 以及
- b. 使用这段肠组织形成病人的心脏替换心瓣的至少一个组件。
9. 由权利要求 8 所述的方法, 其中肠组织一端缝合到房室瓣环上, 另一端则到乳头肌上, 应用这种方式产生复制自然房室瓣叶形式与功能的出口端。
- 30 10. 由权利要求 9 所述的方法, 其中肠组织用来在具有前乳头肌和后乳

- 头肌的房室腔中替换二尖瓣，以及其中肠组织缝合到这两个乳头肌上并以此方式产生前替换瓣叶和后替换瓣叶，这两个瓣叶跨越在前乳头肌和后乳头肌之间的距离上，当心瓣闭合时，由此使前替换瓣叶与后替换瓣叶形成一个连合线，它们很靠近前乳头肌尖和后乳头肌尖。
- 5        11. 由权利要求 8 所述的方法，其中肠组织使用成型环缝合心瓣环上。
12. 由权利要求 8 所述的方法，其中肠组织取自需要接受替换心瓣的病人的下腹。
13. 由权利要求 12 所述的方法，其中肠组织经过化学处理以减小潜藏的凝血酶原与钙化作用。
- 10        14. 由权利要求 8 所述的方法，其中肠组织是取自哺乳类动物而不是病人，其中动物是选自包括人类，非人类灵长目，以及遗传工程亚变类猪等。
15. 在病人心脏内外科建立房室替换心瓣的方法，包括以下一些步骤：
- a. 建立具有入口端的管状材料小段，两侧相对的薄而可挠的壁，出口端，以及其特点是没有人工形成的纵向缝口；
- 15        b. 从病人心脏内外科取出已没有正常功能的房室心瓣，在心房腔与心室腔之间建立一个空着的瓣环，其中房室心瓣的切除包括自然瓣叶以及至少某些腱索的切除，而在房室腔内原封不动地至少留下一些乳头肌；
- c. 将管状小段的入口端沿其周边地缝合到空着的瓣环上；
- d. 将管状小段的出口端的选定部分与房室腔内的乳头肌接合，在此方式
- 20        下使管状小段的可收缩的壁由流体压力操作，当心脏舒张时管状小段的两侧打开而当心脏收缩时彼此靠近，以这种方式来类似于在自然房室心瓣中的瓣叶，其中管状组织小段的靠近形成仿造自然瓣叶连合的连合线，由此当心脏收缩时防止血液回流入房腔，而当心脏舒张时不会阻止血液流过替换瓣。
16. 由权利要求 15 所述的方法，其中管状小段基本上由肠组织组成。
- 25        17. 由权利要求 16 所述的方法，其中肠组织是从要接受替换瓣的病人身上取出的。
18. 由权利要求 16 所述的方法，其中肠组织是从人类或其它类动物身上取出并经过处理以减小它的抗原性。
19. 由权利要求 15 所述的方法，其中管状组织基本上由合成材料组成。
- 30        20. 由权利要求 15 所述的方法，其中房室替换瓣的建立不需要利用移植片固定物或成型环，以及其中管状小段直接缝合到瓣环上。

21. 由权利要求 15 所述的方法, 其中房室替换瓣是利用成型环来建立以提供在瓣环与管状组织小段的入口端之间的连接桥。

22. 在需要手术的病人身上外科替换半月心瓣的方法, 包括以下一些步骤:

- 5 a. 从哺乳动物下腹取出一段肠组织; 以及  
b. 利用这段肠组织形成用于病人心脏半月替换瓣的至少一个部件。

23. 由权利要求 22 所述的方法, 其中采用肠组织去替换主动脉壁内的半月瓣的方法包括以下步骤:

- 10 a. 将肠组织的第一个入口端缝在已切除的自然半月瓣尖的瓣环上;  
b. 将肠组织的第二个出口端缝在围绕肠组织出口端的三个相分开位置上的主动脉上, 这样在已缝合出口端的三个相分开的位置之间建立了自由的组织区域, 其中自由组织区域可以向内挠曲如同半月瓣尖的功能;  
c. 闭合主动脉并起搏心脏。

15 24. 由权利要求 22 所述的方法, 其中肠组织是从需要接受替换心瓣的病人下腹中取出的。

25. 由权利要求 22 所述的方法, 其中肠组织是从人类或其它类动物身上取出的并经过处理以减小它的抗原性。

26. 在需要手术在病人心脏中外科建立半月替换瓣的方法, 包括以下一些步骤:

20 a. 在邻近具有已没有正常功能的瓣尖的自然半月瓣的位置上外科打开心室流出主动脉;

b. 从自然半月瓣上切除瓣尖, 由此在主动脉与心室腔之间形成空着的瓣环;

25 c. 将具有入口端, 具有两侧相对的薄而可挠曲的壁, 以及出口端的管状小段插入所述的主动脉中;

d. 将管状组织小段的入口端沿周地缝合到空着的瓣环上;

e. 围绕管状组织小段的出口端在三个相分开的位置上将管状小段缝合到心室流出主动脉上, 这样在缝合出口端的三个相分开的位置之间建立了三个自由区域, 其中自由区域可以向内挠曲如同替换瓣中的半月瓣尖。

30 f. 闭侯主动脉并起搏心脏。

27. 由权利要求 26 所述的方法, 其中管状小段基本上由肠组织组成。

28. 由权利要求 27 所述的方法, 其中肠组织由需要接受替换瓣的病人身上取出。

29. 由权利要求 27 所述的方法, 其中肠组织从人类或其它类动物身上取出并经过处理以减小它的抗原性。

5 30. 由权利要求 26 所述的方法, 管状组织基本上由合成材料组成。

31. 由权利要求 26 所述的方法, 其中半月替换瓣的建立不需要采用移植片固定物或成型环, 其中管状组织直接缝合在瓣环上。

32. 由权利要求 26 所述的方法, 其中房室替换瓣是利用成型环建立, 以提供在瓣环与管状组织小段入口端之间的连接桥。



# 说明书

## 利用可挠管替换 心瓣的方法

5

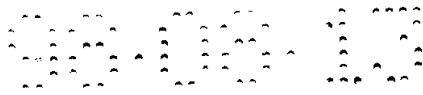
本发明属于心外科领域以及涉及到病变的或损伤的心瓣替换。

### 正常心瓣解剖结构

心脏可分四个心瓣用以引导血流在前进方向上流过心脏的两侧。在心脏的左侧(体循环)上具有: 1)二尖瓣, 它位于左心房与左心室之间, 以及 2)主  
10 动脉瓣, 它位于左心室与主动脉之间。这两个心瓣把来自肺部的有氧血液, 流过心脏的左侧导入主动脉使之分布全身。在心脏的右侧(肺循环)上具有:  
1)三尖瓣, 它位于右心房与右心室之间, 以及 2)肺动脉瓣, 它位于右心室与肺动脉之间。这两个心瓣把来自体内的去氧血液, 流过心脏的右侧导入肺动脉使之向肺部分布, 并由此再次成为有氧血液开始新一轮的循环。

15 所有这四个心瓣都是被动结构, 它们自身不消耗任何能量也不能进行任何收缩功能。它们包含可动的“瓣叶”, 用以进行简单地开闭以响应心瓣任何一侧的差压。二尖瓣与三尖瓣由于它们位于心脏每一侧的房室之间, 故称之为“房室瓣”。二尖瓣具有两叶, 三尖瓣具有三叶。主动脉瓣和肺动脉瓣则被称为“半月瓣”是由于它们瓣叶的特有的外形, 其形状宛如半月或称为“尖”  
20 更为确切。主动脉瓣和肺动脉瓣每一个都有三个尖。

由于先天的二尖瓣和三尖瓣以及主动脉瓣和肺动脉瓣的生理结构对于本发明是非常重要的, 它们示于图 1 中, 这是正常的人类心脏 100 的剖视截面图(在心脏 100 的旁边展示了一段管状组织 200, 它将用于下面要介绍的替换二尖瓣)。心脏 100 左侧包含左心房 110, 位于左室壁 114 与隔膜 116 之间的左室腔 112, 主动脉瓣 118, 以及二尖瓣组合 120。二尖瓣组合 120 的元  
25 件包括二尖瓣环 121, 当病变的或损伤的心瓣小叶切除后, 这里, 将留下一个近乎圆形的开口小环; 前叶 122(由于它邻近主动脉区域, 有时也称为主动脉叶); 后叶 124; 两个乳头肌 126 与 128, 它们的底部贴在左室壁 114 的内表面上; 以及多腱索 132, 它们把二尖瓣叶 122 与 124 与乳头肌 126 与 128  
30 相连接。在叶与乳头肌之间并不是一对一的索带连接, 代之而是存在着多索



带，以及每一个乳头肌 126 与 128 的索带同时贴在两个瓣叶 122 与 124 上。

心脏另一侧包含右心房 150；右室腔 152，它由右室壁 154 与隔膜 116 包成；以及三尖瓣组合 160。三尖瓣组合 160 包括瓣环 162，三个瓣叶 164；贴在右室壁 154 的内表面上的乳头肌 170，以及多腱索 180，它们把三尖瓣叶 164 与乳头肌 170 - 174 连接。

如上所述，二尖瓣叶 122 与 124，以及三尖瓣叶 164 都是被动结构，它们自身不能扩展任何能量也不能进行任何主动的收缩功能。它们只能简单地开闭以响应瓣叶组织任何一侧的差压。当左室壁 114 放松时，室腔 112 扩大吸入血液，二尖瓣 120 打开(也就是说，瓣叶 122 与 124 分开)。有氧血液向下流经心瓣 120，充入扩展的室腔。一旦左室腔充满后，左心室收缩，引起左室腔压力的迅速增高。这又导致二尖瓣 120 闭合(也就是瓣叶 122 与 124 再趋合)，这时主动脉 118 打开，使得有氧血液由左心室注入主动脉。当左室腔 112 收缩时，二尖瓣的腱索 132 阻止二尖瓣叶 122 与 124 脱垂回入左心房 110。

三尖瓣的三个瓣叶，腱索以及乳头肌的功能以类似的方式响应右心室的充入与其之后的收缩。

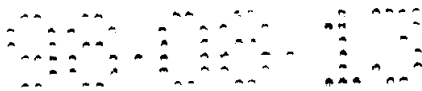
主动脉尖也是被动地响应在左心室与主动脉之间的压差。当左心室收缩时，主动脉瓣尖打开使有氧的血液从左心室流入主动脉。当左心室放松时，主动脉尖再次趋合，阻止进入主动脉的血液漏回(回涌)左心室。肺动脉尖也是以相同方式被动地响应右心室的放松与收缩以使去氧的血液流入肺动脉并由此进入肺部再次充氧。这些半月瓣都没有相应的腱索或乳头肌。

总之，当主动脉瓣与肺动脉瓣闭合时，随着心室的放松与扩展(心脏舒张)，二尖瓣与三尖瓣打开。而当心室收缩(心脏收缩)时，二尖瓣与三尖瓣闭合，主动脉瓣与肺动脉瓣打开。按照这种方式，推进血液流过心脏两侧。

很多解剖学与心脏外科的文献著作包括标准教科书诸如 Sabiston 与 Spencer 等合著，宾夕法尼亚州费城 Saunders 出版社出版的《胸外科学》以及 Kirkilin 与 Barrett - Boyes 合著的《心外科学》等都有很详细的介绍与说明心脏解剖学与心瓣的结构与术语。

### 心瓣的病理与异常

由于先成或后天的心瓣病变使得心瓣显示出异常的解剖与功能。先天性的心瓣异常严重时如果需要的话可以在婴儿初生几小时内进行外科急诊，或



者对老年病人除非导致生命威胁也可很好忍受很多年。后天性心瓣病变是由诸如风湿性发烧，心瓣组织衰退性失调，细菌或真菌的感染通讯创伤等引起。

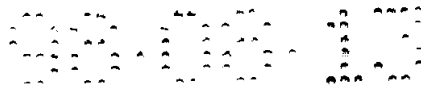
5 由于心瓣是被动结构，它们进行简单的开闭以响应某一心瓣任何一侧的分压，因此与心瓣开发有关的问题可以分为两大类：1)变狭，其中心瓣不能正常打开，或 2)机能不全(也称为回涌)，其中心瓣不能正常闭合。变狭与机能不全可以在同一个心瓣中或不同的心瓣中伴随发生。这两种异常都增加了作用在心脏上的负荷，同时这种对心脏与病人所增加压力的严重程度以及心脏能否承受的能力决定了这种异常心瓣需要不需要进行外科替换(或者某些情况下进行修补)。

10 除了心瓣变狭与机能不全外，对于某些细菌或真菌感染虽然心瓣还能继续正常工作但也需要进行外科手术，因为细菌在心瓣叶上的寄生增生(细菌性赘生物)会在致命的动脉中下游剥落(栓塞)或驻留。如果这种细菌性赘生物是在心脏左侧(体循环侧)的心瓣上，栓塞会造成供给体内器官的血液突然漏失，并立即使该器官机能失常。这种栓塞更普遍地发生在脑中，这时病人就会中风。这时即使不存在任何一个心瓣的变狭或机能不全，也必须进行二尖瓣或主动脉瓣(左侧心瓣)的外科替换。同样，细菌或真菌在三尖瓣上的赘生物也可能栓塞肺脏(导致肺脓肿)，因此即使不存在三尖瓣变狭或机能不全，也需要进行三尖瓣的替换。除了先天性肺动脉瓣变狭或机能不全外，对于病人去进行肺动脉瓣的异常的外科修复或替换的病案是很少见的。

20 目前，二尖瓣或三尖瓣的外科修复在可能时一般都是整瓣地替换，因为这些心瓣病变不值得去修复而必须进行替换。大多数的主动脉瓣的异常都需要替换，虽然对于某些病人也可对其机能不全的主动脉瓣进行修复。心瓣修复与心瓣替换的外科手术可以在很多专著与论文中包括本专利中列举的教科书中都有介绍与阐述。

### 25 心瓣替换的现行方案

如果心瓣必须进行替换，现行有几种可采用的方案，选择某一种型式的修复术(也就是人工瓣)有赖于以下一些因素，诸如心瓣的位置，病人的年龄与其它特点，以及手术大夫的经验及其专长。可采用的修复术包括三大类心瓣或材料：机械瓣，组织瓣，以及主动脉同种移植瓣。下面将简要地予以讨论；它们也会在诸如 1991 年纽约 Pergamon 出版社由 E.Bodnar 与 R.Frater 合编的《心瓣替换学》等教科书中都有介绍与阐述。



## 人工机械瓣

机械瓣包括金属丝网屏蔽球瓣(诸如 Starr - Edwards 瓣), 双叶瓣(诸如 St.Jude 瓣), 以及斜置碟瓣(诸如 Medtronic - Hall 或 Omniscince 瓣)金属丝网屏蔽球瓣通常是由在钛制笼内放入由硅橡胶(Silastic™)制成的球体来制成, 而叶瓣与斜置碟瓣则由热解碳与钛的不同组织物制成。所有这些瓣都附在缝成环状的织物(通常采用 Dacron™)上, 使得瓣修复可缝合在病人自然的组织上以使术后人工瓣能保持定位。所有这些机械瓣都可以用来替换四个心瓣中的任何一个。目前还没有其它由美国食品与药品管理局批准可以使用的机械瓣。

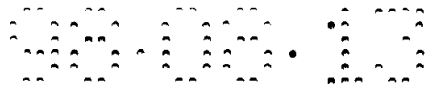
10 机械瓣的主要优点是它们的长期持久性。但由于机械瓣的长期工作会使在其上面形成血块, 因此它们的主要缺点是必须要求病人术后长期服用周身的抗凝血药物。如果在瓣上形成血块, 就会妨碍瓣的正常开闭, 更重要的是血块会从心瓣上离析而栓塞人脑, 引起中风。这类预防服用的抗凝血药物是很昂贵的, 而且其中还有一种潜在危险, 其本身会形成异常的出血, 如果这种出血发生在脑部就会引起中风。

15 除了当前用以移植用的机械瓣外, 还有一些其它设计的瓣可以由上面介绍的 Bodnar 与 Frater 合著的《心瓣替换学》第 307 - 332 页“失效的心瓣修复”中予以介绍与阐述。这两种“失效”的瓣值得本发明作为已有技术来予以注意的是 McGoon 瓣(第 319 - 320 页)以及 Roe - Moore 瓣(第 320 - 321 页)。这两种瓣都包含有固定在柱形移植片固定物上的由弹性体或用聚四氟乙烯(PTFE, 用 TEFLON 商标广为销售)复盖的织物制成的可挠瓣叶。虽然这两种瓣已在人体内试验过, 但从未商用化, 而今天也已不再积极研究与开发了。

## 人工组织瓣

20 大多数的组织瓣都是将猪的主动脉瓣的瓣叶缝在移植片的固定物上来构成的, 以保持瓣叶的正确位置, 或者从牛或猪的心包囊(它们包在心脏的周围)来构成瓣叶并把它们缝在移植片的固定物上。固定物可以是很坚硬的也可以是稍些可挠的, 并用织物(通常是一种以商标 Dacron™ 销售的合成材料)敷盖, 并贴在一个缝制环上用以固定在病人的自然组织上。猪或牛的组织经过化学处理以防止任何抗原性(也就是减少病人体内对外来组织的排斥的风险)。

30 这些三叶瓣也可以用来替换四个心瓣中的任何一个。目前在美国由食品与药品管理局 FDA 批准可用以移植的几个组织瓣是 Carpentier - Edwards 猪



瓣, Hancock 猪瓣, 以及 Carpentier - Edwards 心包瓣。

组织瓣的主要优点是它不象机械瓣那样会逐渐地形成并导致血块, 因而它绝对不需要周身抗凝血药物。然而很多外科大夫还是请接受任何一类人工二尖瓣包括组织瓣的病人服用抗凝血药物。组织瓣的主要缺点是它不如机械瓣的长期持久性。组织瓣也有一定的失效率, 通常发生在移植后的八年左右, 虽然新的商用的心包瓣原先的成果曾提出它可以经久使用。这些失效的一个原因可以认为是动物组织的化学处理以使它防止对病人的抗原性。此外, 移植片固定物与缝制环的存在, 也影响到与正常心瓣相比较, 甚至在主动脉瓣位置上人工组织瓣的解剖地准确性。

5

### 10 自体移植瓣

自体移植瓣取自人类遗体。它们大多数是主动脉瓣, 但偶尔也包括肺动脉瓣。这些瓣都经过特殊处理并在液氧中冷冻, 储藏以备之后用于成人的主动脉瓣的移植, 或用于儿童的肺动脉瓣移植。偶尔也有变化用于主动脉瓣的替换中是用病人自身的肺动脉瓣(自体移植)来替换病变的主动脉瓣, 并伴以移入来自遗体的主动脉(或肺动脉)同种移植以替换已切除的肺动脉瓣(通常称之为罗斯 ROSS 程序)。

15

主动脉同种移植瓣的优点是它也具有如机械瓣的持久性, 它也不会造成由此形成的血块, 不需要服用抗凝血药物。这类瓣的主要缺点是它不能有足够的数量来满足要求新的主动脉瓣和肺动脉瓣病人的需要。它们也不能用于替换二尖瓣或三尖瓣。此外, 它们特别昂贵而且比起机械瓣或组织瓣来更难以移植。移植难度意味着对于某一位病人来说用同种移植的风险远比用机械瓣或组织瓣来为大。另一个附加问题就是 1992 年 6 月, FDA 又将同种移植瓣再次列为试验项目, 因此在常规手术中不再列入。

20

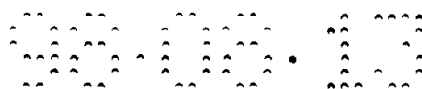
### 人工心瓣结构原理

所有人工心瓣的设计为了能达到三个病理特性与一个实际考虑的最优化。三个主要病理特性是(1)血液循环动力性能, (2)凝血性能, 以及(3)持久性能。实际考虑包括外科移植的方便。

25

在人工瓣的开发中, 很多因素都会集中体现在每一个这些潜在的问题上。最后, 人工瓣 A 在某一个方面比人工瓣 B 的优点会很典型地被人工瓣 B 在另一个方面上的优点所抵消。如果某一个人工瓣在所有四个这些方面全面地比所有其它人工瓣明显地优越, 那末这个人工瓣就是唯一地被采用了。

30



## 人工机械瓣

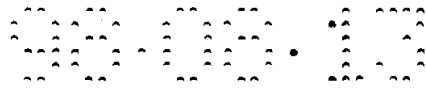
机械心瓣的血液循环动力性能特别是在较小的尺寸上能满足要求，虽然还不是最优。所有过去制作的机械心瓣，当心瓣处于打开位置时，它具有某种栓阻在心瓣孔中流动的结构。例如，诸如 ST.Jude 瓣的双叶瓣，在孔上跨  
5 有两根小条，以及此外当心瓣处于打开位置时，瓣叶本身也处于孔中。单叶碟瓣，诸如 Medtronic - Hall 瓣，也具有中心条用以支撑机构，使叶瓣保持定位。Bjork - Shiley 瓣具有一至两个支撑用以跨越瓣孔及部分打开的碟瓣的本身。Omniscience 瓣当心瓣打开时，在瓣孔中具有自身的部分打开的碟瓣，以及 Starr - Edwards 金属丝网屏蔽球瓣当处于打开位置时，在瓣的流动  
10 孔中同时具有球与金属丝网。所有这些结构减小了机械瓣的血液循环动力性能。

某些梗阻也干扰了机械瓣中或其周围的正常流动格式，因而增长了血栓形成。更重要的是，所有人工表面或多或少都会有凝血酶原(促进血块)。而完全非凝血酶厚(非促进血块)表面仅存在在有活力的内皮细胞层上，它充填  
15 在所有体内血管壁的内侧，包括在心腔与自然瓣叶的内侧。因此任何金属或塑料，不管如何高度抛光，都会有一些凝血层，除非人工材料的表面用内皮细胞复盖。基于这种理由，所有具有人工机械心瓣的病人必须长期服用抗凝血药物。

机械瓣比组织瓣的主要优点是长期耐久性。机械瓣结构是基于尖端的工程原理，并被证明这种提供的装置是绝对地耐磨损和抗结构失效的。但是，  
20 机械瓣的结构失效也会发生的，这也是两种可供民用的机械瓣(Bjork - Shiley Concavo - Convex<sup>TM</sup> 单碟瓣与 Duramedics<sup>TM</sup> 双叶瓣)最近从市场消失的主要理由。

## 人工组织瓣

在最佳环境下(也就是主动脉瓣的替换)，人工组织瓣的结构也可以基于这个概念，即人工瓣也可近似于自然瓣的解剖(形式)来制造，于是人工瓣的病理(功能)也能与自然瓣近似。这就是“功能服从形式”的概念。举例说，所有人工猪心瓣的制造者首先再现了人的自然主动脉瓣的形式，它是通过：  
25 1)取出猪的主动脉瓣，2)在戊二醛中将它固定以消除抗原性，以及3)将猪的脉瓣缝合在移植片固定物上以使三个瓣叶保持定位。换句话说，这些人工瓣  
30 的结构的基本目标就是尽可能接近地再现人的主动脉瓣的形式。如果人工瓣



能够造得看上去宛如人的主动脉瓣这个设想能够做到的话，它的功能也能类似于人的主动脉瓣(也就是使正确的功能必将服从正确的形式)。这种同样的设想也可以在投放民用的心包瓣中做到。

5 在二尖瓣或三尖瓣的替换场合中，由于同样一些人工瓣它们设计得宛如主动脉瓣并用于替换二尖瓣和三尖瓣，因此“功能服从形式”这种模糊的概念已被舍弃。换句话说，根本没有这种企图是制造再现这些自然瓣的形式，而更少地考虑它们的功能。

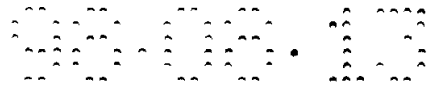
10 这样，在用于主动脉瓣替换的人工瓣的情况下，“功能服从形式”的模糊概念在过去的它们的开发与应用的三十年中支配着所有人工组织瓣的结构，即使最坏情况，根本没有清晰的潜在概念关于用在替换二尖瓣和三尖瓣的人工瓣上。

15 “功能服从形式”概念具有一些局限性以及出现了潜在于所有人工组织瓣的现在结构中的一个基本的缺陷。第一点，它不可能应用现有技术再生自然心瓣的精确解剖(形式)。虽然同种移植(人的遗体)与猪的主动脉瓣具有自然主动脉瓣的总的外形，但固定操作过程(分别用液氮冷冻，以及化学处理)改变了瓣组织的生物组织(微缩)特性。猪和牛的心包瓣不仅需要化学处理(通常包括用戊二醛固定)，而且瓣叶也必须缝合在复盖织物的移植片固定物上以保持瓣叶定位使之正确地开闭心瓣。最近在这方面有了新的进展，通过采用“无固定物”的猪心瓣，即直接把猪心瓣缝合到病人的自然组织上以进行主动脉瓣的替换，但是化学固定的问题仍然保留。此外，这类无固定物的人工瓣还

20 不能用于二尖瓣或三尖瓣的替换中。

25 或许“功能服从形式”概念的主要局限是过去没有有二尖瓣或三尖瓣的任何一种的形式的接近上做过努力。如果动物组织瓣可用来替换这两种自然瓣中的任何一种，三叶猪主动脉瓣的修复或三叶牛心包瓣的修复就可以正常被采用。为此，由于没有接近于自然二尖瓣或三尖瓣的解剖(形式)可供人用的人工瓣，可以不去过问“功能服从形式”这一失误的概念。

30 在再现自然二尖瓣功能的最新的试验是由Mickleborough等人于1989年提出报告的。这些试验包括从牛的心包组织的民用处理片的应用，这些片在储运前都经过戊二醛的处理。纵向的缝合线用以将组织的平片变换成筒状，于是从圆筒的一端去除了两个三角形区域而形成两个移植用的瓣翼，入口端缝合到二尖瓣环上，而在切开的出口端的两个组织瓣翼则缝合到乳头肌上。

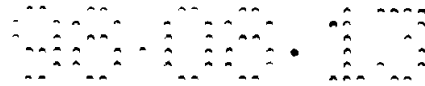


由 Mickleborough 等人发明的二尖瓣面临着一个障碍，这对于正确的瓣的功能是很重要的，甚至还是很严酷的。在正确地功能自然瓣中，前叶并不通过索带将它的中央部分直接贴附在前乳头肌上，而是通过突出地贴附在瓣叶周边上的索带把前叶贴附在前乳头肌与后乳头肌上。同样的方式，通过突出地贴附在瓣叶周边上的索带把自然的后叶也贴附在前乳头肌和后乳头肌上。这样，当心脏收缩，心瓣闭合时，两个二尖瓣叶之间的连合(闭合)线就大体上朝向同一方向，而虚线横跨两个乳头肌的尖部。瓣叶与乳头肌的朝向示于 1969 年版 Netter 著作的第 11 页上。这种自然朝向可以由本发明的瓣中如图 2 与 3 所示中可以看到并在下面予以讨论。

相反，由 Mickleborough 等人介绍的替换瓣改变了和歪曲了替换瓣叶的正确朝向。Mickleborough 的方法要求每一个切开的瓣叶整齐地排成一行以形成一个伸展的瓣翼，而它又成为靠近它的尖部相对狭窄的组织纤维线。每一根心包组织纤维线的尖部直接缝合到乳头肌上，使得纤维线摹拟腱索。每一根纤维线从瓣叶的中心伸展到 Mickleborough 瓣中，同时每一根纤维线也直接缝合到任何一个前乳头肌或后乳头肌上，这就要求每一个瓣叶直接位于乳头肌上。这就有效地使 Mickleborough 瓣的瓣叶比起自然心瓣的瓣叶旋转了大约  $90^\circ$ 。当心脏收缩它们被压在一起时，在瓣叶之间的缝合线将把跨越在两个乳头肌的顶尖上的虚线一分为二(在垂直角上)，而不是在自然瓣上发生的大体沿着这条虚线进行。

自从 Mickleborough 等人 1989 年著作发表以来，没有迹象显示他们的方法还在进行研究(他们本人或是任何其它研究人员)，以及在这些年代中也没有其它迹象显示他们的方法已很可能形成心瓣替换技术用于人类的实际应用中。

应该指出，Mickleborough 和她的助手的一个基本目标是提出一个新的在瓣环与乳头肌之间保持连续性的方法。大约在 30 年以前就第一次提出过(由 C.W.Lillehei 或许还有其它一些人)左心室壁的正确肌肉健康状态以及正确的术后心室功能要求在心室壁内上的二尖瓣环与乳头肌之间的张力定向连接。这个建议在替换二尖瓣的设计中被广泛地忽视了，它要求腱索的切除而不用任何努力来提供保持心室壁与瓣环接合的替代物。然而各种研究(诸如 1978 年 Rittenbouse 等人，1986 年 David，1987 年 Hansen 等人以及 1988 年 Miki 等人)连续指出索带的张力传递作用对于正确的心室功能是重要的。基于



上述这些研究, Mickleborough 等人明显地企图建立和提出一个能够完成那个目标的新的瓣的设计。他们确实完成了那个目标, 他们设计的任何随访或民用化的明显的不是大体上是由于其它问题, 诸如在他们的设计中瓣叶的变动了的朝向。

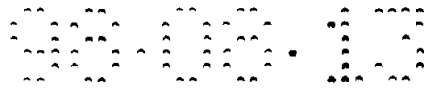
5       建立人工组织瓣的不同方法在诸如 1991 年 Love 与 Love 的论文中以及 1992 年 Calvin 等人的美国专利 5,163,955 以及 1984 年 Love 的专利 4,470,157 中都有介绍。在这些研究中, 外科大夫从要接受人工瓣的同一动物身上取出一片心包组织。这块组织, 如果取自要接受移植的同一名人体则被称为自身的或自体的(这个术语由于不同的研究人员是可以互换使用的)。利用切割模  
10       子, 心包组织可以分割成很小心限定的几何形状, 再用戊二醛处理, 并在两个移植片固定物之间夹紧成三明治方式。这样就建立了一个三叶瓣并再次组织成具有半月形瓣尖而不是房室形瓣叶的主动脉瓣或肺动脉瓣。这些心瓣用于羊身上的二尖瓣(偶尔也可是三尖瓣)位置上的测试。

      虽然这些心瓣结构上与本发明的心瓣非常的不同, Love 与 Love 的论文  
15       还是值得注意的, 因为论文中讨论了化学固定。他们用了戊二醛处理虽然他们的组织源是取自同一动物同时也是非抗原的, 因为早期的报告与测试都曾建议过某些形式的未处理的自身组织会随时间增厚或缩小。Love 与 Love 建议戊二醛能帮助这类组织抗拒这种变化, 很明显地通过形成交错的接合可以使得邻近的胶质纤维保持在固定而不可挠的结构上。应用戊二醛固定作为减少  
20       缩小或其它物理畸变的处理(不同于用它作为减小组织抗原性的方法)是一种老的和很好确定的技术用以处理非自身组织, 而不管其是否对处理自身组织有利还是被广泛地得到评价。这里所讨论的用以建立心瓣的内部或其它管状组织的化学处理的效果已为常规试验所评价。

      其它介绍自身组织用以再构二尖瓣的报告是 1970 年由 Bailey 等人提出  
25       的。然而 Bailey 等人的重点是在修复而不是替换二尖瓣, 通常是在一个或两个瓣叶上切开一个缺口, 然后将一段组织插入这个缺口以放大瓣叶。

#### 生理因素及在子宫中的发育

      本发明涉及在心外科中应用管状原材料来替换四个心瓣中任何一个的方法。这个方法是由自然心瓣功能的基本原理所支持与相容, 但是这个方法  
30       在以往开发替换心瓣的研究中未被认识到, 而且在权衡选用适宜外科需要的可用材料时也是被漏失和放弃的。



这个基本原理，值得我们再三予以强调一下，因为在这个领域中进行了很多其它研究工作而对其有所忽视，就是形式服从功能。本原理的一个表现就是，如果制造出来的人工瓣它的实际功能与自然瓣的相近，那末它最后的形式也必将与自然瓣的相似。

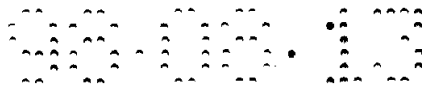
5 通过本人对这个原理长期来被摒弃的重要性的认识的努力进行的极为重要的观察归纳如下：包括心脏在内的整个心血管循环系统，在作为组织的单一较直试管的子宫中开始。描述心脏在子宫中发育的解剖图可以在很多科技著作以及包括 1969 年 Netter 编写的书籍中看到。如在那些附图中(类似的附图也可以在其它医药参考书中查到)，称为“心脏试管”的是在妊娠第 23  
10 天时逐渐辨识出来。这个试管最后发育到身体的全部心血管循环系统。存在在注定成为心室的试管部分与成为心房部分之间的组织就最后形成二尖瓣与三尖瓣。这个组织的区域就是管状形式。

心脏试管在妊娠的开始的将近 25 天中经受了回转过程。心脏试管的回转形成了所谓的“心环”并响应主动脉瓣最后邻近地位于二尖瓣。当成熟的  
15 二尖瓣可以从心房侧看见时，二尖瓣环的前部已经是相当平坦了。二尖瓣环的原有圆筒状的畸变是由前部二尖瓣对面的主动脉的存在引起的。这也是二尖瓣的前叶邻近主动脉环的原因。最后，这也说明了为什么发生在 Walff - Parkinson - White 综合症的附属房室连接(附属通道)没有在二尖瓣环的这部分  
20 中发生；当胎儿发育时，这也是唯一的在心脏任意一侧的整个房室沟槽的位置，在这里心房与心室决不会邻接。

通过将近 56 天的妊娠，心脏试管发育达到一定阶段，它显示了在初生的右心房与初生的右心室之间的第一个收缩试管区域(试管的这部分将变为三尖瓣)以及在初生的左心房与初生的左心室之间的第二个收缩试管区域(以后的二尖瓣)。

25 在胎儿的发育心脏经受了各种回转，中隔，以及划分以后，最终成为心瓣的组织保持了他们的管状结构。在胎儿心脏功能触发之前，这些管状结构的壁的部分经受了分解过程，遗留下来原来试管为心脏正常功能所必需的那些部分。这些分解也作用到在尺寸快速增大的心室壁上；如果不是这样，当心脏的物理尺寸增大时，心室壁将变得不允许的增厚，由于心脏将简单地变  
30 成一大堆心室肌肉，它也不可能作为泵源来正常工作。

分解过程也在管状收缩中进行并变成四个心瓣。在半月瓣的情况中(主动

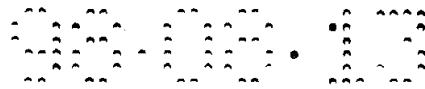


脉瓣与肺动脉瓣), 必需的功能残余是三个瓣尖, 它们是单一试管的功能部分的保留。这个原理由下面事实得到了加强, 显然经常考虑的是肺动脉或主动脉“环”, 有见地的解剖学家可以快速地指出不存在这种解剖结构。通常称之为这些瓣的“环”的增厚的组织只是简单的这三个瓣尖的固定点, 是单一试管的残余, 它们末梢地固定在三个点上, 并面临着在它们内侧的统一压力, 并导致在末梢固定点之间在三侧的试管的萎缩, 它又反过来, 形成三个几乎相同的瓣尖。当主动脉和肺动脉扩大时, 除了这些可动的功能的瓣尖以外的所有组织都经受了正常的分解过程, 仅仅留下那些被认为是这些半月瓣瓣尖的组织。

5 在二尖瓣和三尖瓣位置上, 分解过程留下了瓣叶, 腱索, 以及在右心室(三尖瓣)与左心室(二尖瓣)二者上的乳头肌。换句话说, 为自然心瓣发育所必需的原有的部分被省去了分解过程, 试管的其余部分溶失了。瓣叶就是试管的残余, 它的基部周边地贴附在心脏的纤维环上, 并由腱索(附加的试管残余)在其自由边缘上贴附到心室内部的乳头肌(仍是试管残余)上。瓣叶, 腱索, 以及两个心室瓣中每一个的乳头肌代表了在胎儿管状心脏结构中所必需的原来的功能残余。

15 应用“形式服从功能”作为基本指导原理, 本发明基于具有正确尺寸和适当材料特性的管状结构的实现, 如在自然瓣切除后放入二尖瓣或三尖瓣环(或放入主动脉或肺动脉, 下面将会介绍), 在那个位置上它们的功能与正常的瓣完全相同, 如果假设试管的入口端与出口端正确固定。“形式服从功能”原理指出如果替换瓣的预期功能能仿效自然的二尖瓣或三尖瓣的性能与功能, 那末替换瓣的形式-替换瓣的结构与外形就应该类似于自然的二尖瓣或三尖瓣的形式。由于自然瓣是在胎儿发育时从管状原材料中产生的, 这个原理也进一步建议替换瓣也应该从管状材料中产生。

25 这个原理由下述结果进一步得到支持, 可以从一个移植到人的心脏上的二尖瓣位置上的人工组织瓣的观察到。本人由国家心科医院以及英国伦敦 Brompton 医院 Donald Ross 教授提出的这些结果看到, 心外科大夫进行了外科手术。移入的瓣是一个民用的三叶组织瓣, 且移植在一位 35 岁的女患者的二尖瓣位置上。三叶瓣采用绷带组织来构造(这是一个相对强韧且可挠的组织层, 它正常地包围着某种型式的肌肉), 它还缝入一个圆形的固定物。五年后, 由于它的瓣叶变得钙化和不能活动, 导致二尖瓣变狭与二尖瓣机能不全二者



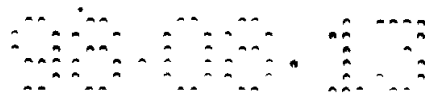
同时发生，人工瓣不得不予以取出。在外科取除时，当打开人工瓣时，外科大夫们震惊了，病变的三叶瓣在形状与外貌上几乎与正常的二尖瓣相同。三个瓣叶人工组织瓣的缝合线已经融合形成两个瓣叶：如同在自然二尖瓣中所看到的，一个大的前瓣叶，以及一个较小的后瓣叶。此外，当由背压使专利的心瓣闭合时，两个瓣叶之间的缝合线很逼真地摹拟了在自然的二尖瓣中由瓣叶形成的半圆缝合线。

在 Ross 教授的展示中，本人目睹了所显示的图片，三瓣叶人工瓣是如何在人的心脏中五年的运行过程中转换成为一个双瓣叶的心瓣。它使本人清楚地看到病人的心脏是如何企图使心瓣适应心脏功能的需要。

在目睹展示之前，本人也曾考虑过这样一个问题，管状组织是否对形成替换心瓣有用处。在观看了 Ross 教授的照片以后，它提供强有力的“形式服从功能”原理的病理学的确认，本人开始进行试验来评定使用管状组织替换心瓣的可能性。在一个简单的机械测试中，从外科手套上切下它的指套从而得到高挠度的橡胶管，然后切开指套管去摹拟二尖瓣或三尖瓣的瓣叶，再把这个切开的橡胶管缝入比它稍大是由 Dacron™ 制成的试管中。内部的橡胶管就紧密地环绕地缝合在试管整个周边上，以仿效瓣环，藉助于仿效腱索的松弛的缝合纤维索，将切开的橡胶瓣翼在其末梢端上与管壁接合。当通过试管吹入与吸出空气时，就形成了循环压力，内橡胶瓣叶就以与自然二尖瓣或三尖瓣瓣叶的开闭一样的方式进行开闭。这又提供了附加的“形式服从功能”原理的确认。

自然心瓣的功能元件就是简单组织试管的残余，以及采用管状结构替换失效的心瓣的意见等这些病理学原理在今天用以所有替换瓣的设计与构造中已全部被摒弃了。实际上，虽然“形式服从功能”在诸如工程或进化记的领域中还是一个为大家所尊崇的原理，但是却在医药研究者中被忽视了，其中某些人明显地极力去分离或颠倒代表在自然界上技术成就的这个关系。例如，肾透析机，它看上一点不象自然肾，但是一个完全技术的，非自然的成果；它用完全人工形式来产生和提供某一种需要的功能。然而正如任何一名透析病人证实，它们远离实际的设想。

类似的方式，今天采用的所有人工心瓣，不论是组织的还是机械的，都是基于如下信念来设计的，即：1) 功能力求服从形式(主动脉瓣与肺动脉的替换)，或 2) 无论是自然瓣的功能或其形式都不能再生，所以替换瓣(组织的或



机械的)必须全部作为单通的被动瓣(二尖瓣与三尖瓣替换)。在人工组织瓣的情况下,首先建立人工瓣的形式,而把希望寄于人工瓣的功能应类似于自然瓣的方式。在人工机械瓣的情况下,形式与功能之间的交互关系的离析就显得更大了,金属丝网屏蔽球,较连的片状悬垂物以及机械瓣的其它装置比起自然瓣来物理类似性就更少了。在今天还在应用的替换瓣的每种类型的感受到的限制中,这些方法的两者的问题也是很明显的。

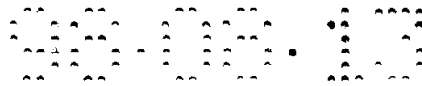
还有另一种方法来表示“形式服从功能”的概念,它可以帮助来向大家陈述机械心瓣,透析机,以及其它非自然形式这些用来摹拟身体部件的功能。在这些例子中,功能力求服从形式,用简括话来说,心瓣的功能完全是仅仅使得一个方向的流动。任何具有金属丝网屏蔽球或悬垂物与固定座设计的机械制止瓣都能提供那种水平的功能。

但是,在考虑到心瓣功能长期性上(包括提供低溶血,低紊流、避免钙化等等),就很明显人工形式不能完全提供那些功能。最好的或许也是唯一方法来提供具有自然心瓣完全的,长期功能的替换瓣是通过给出正确的功能与方法之间的遵从的关系。

这个原理也可以表示为:“形式与功能形成一个循环”。互相服从,互相作用。如这个循环任意半个违反了或中断了,它将产生问题,它会妨碍具有最小溶血,紊流以及钙化的最佳功能,可靠性,长期性的系统。从短期来考虑功能也可力求适应非自然形式;然而任何这种短期方法将被长期运行的问题与限制所困扰。现用的机械替换瓣的问题与缺点是这个原理的清楚而直接的证明。

下面的系列能够帮助来说明“形式与功能形成一个循环”这个原理。首先,建立形式:管状组织用以建立新的二尖瓣。这个形式于是建立功能:新的心瓣使得在一个方向上流动,即从心房流向心室。功能反过来建立另一个形式:新的二尖瓣的瓣叶在闭合时仿效自然二尖瓣以微笑口型来闭合。这个二次形式于是建立二次功能:新瓣将提供良好的长期使用与低水平的紊流,溶血,钙化以及瓣叶强度。形式与功能形成循环,这个循环不会被由于在心脏中插入和放入人工的,非自然的形式而瓦解,因为它不具备阻止正确形式与正确功能之间互相作用,支持与加强的能力。

此外,有些证据也建议形成高水平紊流的传统替换组织瓣也会造成瓣叶钙化的重要问题,高紊流与瓣叶钙化之间的相互关系下面再予以讨论。



## 发明的目的

根据病理学的实际，观察，以及上述原理，再根据由本人进行的试验，很清楚如果心瓣的损坏或病变到必须替换的话，就应该用管状结构来替换，它的功能类似于自然心瓣。

5 因而，本发明的一个目的是提供应用自然的自体固有的管状组织(也就是病人的自身组织)作为原材料外科替换心瓣的方法。使用病人的自身组织能够完全避免化学处理，冷冻或其它处理的需要，而这些处理又是为减小由从动物或遗体上得到的组织的抗原性所要求的。

10 本发明的另一目的是提供应用固有的管状材料(也就是以管状形式取出的或合成的组织或合成材料)作为原材料外科替换心瓣的方法，以提高替换心瓣的长期持久性。

本发明的另一目的是提供应用管状原材料不需要应用诸如移植片固定物把替换瓣缝合定位的外部物体来建立替换心瓣的方法。

15 本发明的另一目的是提供应用从病人的自身小肠的组织来建立替换心瓣的方法。

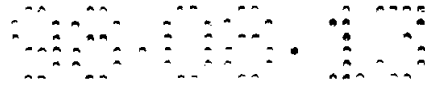
本发明的另一目的是提供替换心瓣，它由一层上皮细胞复盖，它不会建立形成血块的风险，由此消除了病人在术后长期服用抗凝血药物的需要。

本发明的这些和其它的一些目的与优点将随着下面对本发明与一些优选实施例并结合附图的介绍变得更加清楚。

20 发明概述

25 本发明包括在进行心外科手术时应用管状组织替换心瓣的方法。为了建立替换的二尖瓣或三尖瓣，试管的入口缝合到二尖瓣或三尖瓣环上，试管的出口缝合到心室中的乳头肌上。为了建立主动脉瓣和肺动脉瓣，试管入口缝合到主动脉瓣或肺动脉瓣环上，试管可以末梢地暂缝在三个点上，或者纵向地沿着三条线缝合；任何一种方法都可以使在缝合线之间的组织的瓣翼起到可动瓣尖的功能。这些方法形成流动格式很接近地再现自然瓣的流动格式。

30 优选的非抗原材料包括从接受心外科手术的同一病人的小肠上取出的一段粘液膜组织。通过应用从同一病人的组织，可以消除免疫抵制的风险以及应用固定处理以减小动物或遗体组织的抗原性的需要。如果需要也可以应用动物或人的遗体的小肠组织，如果正确处理(诸如戊二醛固定)以减小抗原性，或者也可用生物兼容的合成材料。



本发明也展示了一种经制备，化学处理的肠组织小段适宜移植作为替换心瓣，可以有也可以没有贴附在组织小段上的成形环，装在密封的无菌包装内。

### 附图简介

5 图 1 是显示在心脏左侧(体侧)上的二尖瓣和在心脏右侧(肺侧)上的三尖瓣的剖面图，在心脏旁邻还显示了一段小肠粘液膜(SIS)组织，它具有的尺寸与形状适宜于移植作为替换二尖瓣。

图 2 是缝合在二尖瓣位置上的管状组织瓣的俯视图(从左心房)，显示了与前后乳头肌有关的前后瓣叶的朝向。

10 图 3 是心室收缩时，管状二尖瓣的俯视图。两个瓣叶以自然微笑口型状互相压在一起，瓣叶的闭合(趋近)防止血液流回心房。

图 4 显示的是插入主动脉或肺动脉中的一段小肠粘液膜(SIS)组织的管状小段，用以建立具有瓣尖的半月瓣。

图 5 显示的是上面介绍的处于闭合位置时的半月瓣。

15 图 6 显示的图形如果需要时可用以把管状组织缝合在主动脉内，其中瓣的尖端可以捏在一起紧邻主动脉壁。

图 7 显示的是肠或合成材料的管状小段，装在密封小袋内以保持管状小段的无菌性。

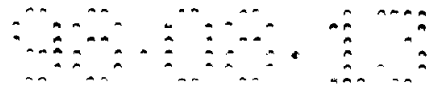
20 图 8 显示的是肠或合成材料的管状组织小段，它贴附在成形环上，并装在密封无菌小袋内。

### 优选实施例介绍

本发明包括进行心外科时采用管状材料替换心瓣的方法。在一个优选实施例中，采用了一段小肠粘膜层(SIS)组织。如果需要，SIS 组织可以从接受替换瓣的同一病人身上取得。这就排除了免疫抗斥的风险以及需要采取固定处理以减小从动物或遗体上取得的组织的抗原性。

在这里采用的“管状原材料”的概念是以管状形式从人类或动物身上取得的材料(诸如肠组织)，以及以管状形式合成、成型、编织或其它方式建立的合成材料。管状原材料不同于平扁原材料，后者通过诸如缝合把它缝成管状中间形式。

30 采用管状组织的这种方法也与今天在病人身上采用的所有人工瓣(机械的或组织的)不同。它是基于自然心瓣结构与功能的基本原理的确认，这些原



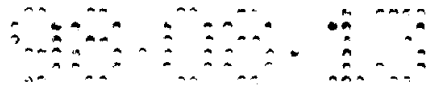
理在对外科需要的可用材料的协调考虑中不是被忽视就是被摒弃。这个基本原理就是在背景部分中介绍的“形式服从功能”。如果人工瓣能够做得其实际功能类同于自然瓣，它最后的形式，必然也一定类似于自然瓣的形式。

5 为了精确地评价与显示“形式服从功能”原理，在本人研究实验室中在计算机上用三维 CAD - CAM 程序建立了可挠的管状小段。管状小段在一些指令点上因贴在筒状流通管道的内壁上。流通管通的一端(相应于入口)与可挠试管在一端上压平，可挠试管的入口沿着流通管道的整个内周上予以固定。可挠试管的另一端(出口)仅在流通管道内侧的两个相对的点上固定。120 毫米汞柱的外压(相当于在心室收缩时在左心室中产生的压力)加在可挠试管的出口，根据作为放入条件结果所发生的数学的变形与约束，所有可挠试管未贴住的面积就可以挠曲和移动。使用了迭代有限元算法的程序就可以确定在每平方英寸可挠试管表面上的虚拟方格上的位置。可以进行运行直到完成，大约耗费了 12 小时，运算结果由计算机可视地标出了试管壁以及试管的最后形状完全摹拟了在左心室中当由背压闭合时二尖瓣的形状。

15 类似的 CAD - CAM 模拟分析也可对主动脉(或肺动脉)来进行，其中可挠试管的入口端沿周地围绕流通管道的入口固定，而可挠试管的另一端则围绕流通管道的周围固定在三个等距离点上。80 毫米汞柱的外压加在试管的外侧，相当于当心脏舒张时作用在正常主动脉瓣叶上的主动脉压力。此外，在经过 12 小时数学变形后出现的试管最后的形状也准确地摹拟了自然主动  
20 脉瓣。

对于自然人类心瓣的形式与功能的“形式服从功能”原理的关系在 CAD - CAM 研究得到实现以前仅仅是一种假设。然而在已知解剖方式上简单试管由病理压力变形为准确摹拟成自然心瓣形状这一事实以确信的方式肯定了假设的以下两个方面：1)自然心瓣在事实上其功能类似于当它们闭合时压缩  
25 试管的侧边，以及 2)形式服从功能的工程原理对于自然人类心瓣也是适用的。

根据本人力所能及的认识，作为简单组织试管残余的自然心瓣在子宫发育的意义，以及用管状结构来代替受伤心瓣以努力再现自然心瓣功能的原理在过去一直未被确认与发现。最相近的有关建立人工心瓣的努力是由  
30 Mickleborough 等人在 1989 年提出的，我们在背景部分已加以讨论。然而他也没有管状材料作为原材料；而用的是牛的心包材料，它是很平扁的。那种



方法要求所用的动物组织还要用化学品(戊二醛)进行处理以减小它的抗原性。

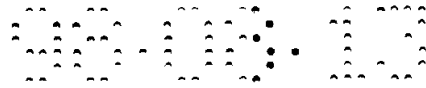
在 Mickleborough 等人 1989 年提出的方法中也要求建立将平扁的心包组织变换成半管状结构的缝合线。由于纵向的缝合线要求外科大夫附加处理心包材料，这样就建立了一些问题与风险。附加的处理需要在病人的胸部和心脏进行外科打开后进行，由此增加了病人需要保持心肺旁路(CPB)的时间间隔。大家知道，任何增加人工循环支持的时间长度是不利的，而任何减小保持病人在 CPB 上的所需时间是有利的。此外，在二尖瓣或三尖瓣替换中纵向缝合线的建立增加了在缝合点上撕开瓣叶材料的风险，以及形成血栓的风险。基于这两点理由，正如本文所介绍的采用管状原材料(诸如肠组织)而不用平扁的原材料是有其优点的，只要肠组织小段其直径能与要建立的心瓣相容。正如下面要讨论的，如果病人的自身肠小段的直径不能与要替换的心瓣的环的直径相容(这也类似于在替换主动脉瓣或肺动脉瓣)，就可以采用具有所要求直径的从动物(诸如猪)或人遗体上取得的 SIS 组织的予处理包装的肠段以避免需要用纵向缝合线来将平扁材料变换为管状材料。

本发明与过去已有的 Mickleborough 等人工作相比，应该注意到用 Mickleborough 等人的方法会使得他们的替换瓣的前后瓣叶比起在自然二尖瓣中的自然瓣叶大约要旋转 90°，本发明则使建立的二尖瓣叶具有自然的方向。这个因素在背景部分已讨论过且图示于图 2 和图 3 上。

## 20 采用肠组织

本发明提出了采用从需要接受替换瓣的同一病人身上取出的组织来替换心瓣的方法，在一个优选实施例中，从小肠的空肠与回肠区域上取除一段几英寸的组织。图 1 中的 200 就表示从小肠的空肠部分上外科取下的圆筒状(管状)的一段组织(伸展在靠近胃部的十二指肠与回肠区域之间的一段)。对于成人小肠的空肠大约有 6 米(20 英寸)长，如果切除一小段(例如大约 15 厘米或 6 英寸，这样就能提供足够的 SIS 组织以建立替换瓣)在实际意义上并不会影响到病人的消化能力。

这段肠组织可以在同时进行外科手术时从病人下腹取下并用以替换心瓣。因此在全身麻醉下只需要进行一次手术，以及肠组织也是新鲜的且不必经过储存或固定，取下就能即时应用。为了完成腹部的手术，应用标准技术将切除部分两侧的小肠进行汇合(缝合在一起)并闭合下腹。整个腹部手术通



常是在打开胸部且套上心脏与大血管并准备进行心瓣替换时进行。

在切除之后，肠段用无菌织物在其外面擦拭以除去称为浆膜和肌肉(平滑肌)的两层组织。再把内外反过来再次擦拭除去附在肠段内侧的粘液膜。通过动物试验指出，进行简单的擦拭操作，所有这些肠壁上的三层组织可以很容易地擦去而不损坏膜或肌肉的基层。在狗身上的试验，擦拭与清洁过程只用了几分钟。

在浆膜、肌肉，以及粘液膜层都取除后，在组织小段上还保留两层。如果组织小段再回到它原来的方向，这两层就是基膜(在试管外侧)和子粘膜(试管内侧)。这两层就形成了强韧的，经久的，高可挠的组织小段，被称之为“小肠子粘膜”(SIS)组织。除了外科大夫外任何一人如果他要用到肠组织时都会为这个 SIS 组织小段的强度与韧度所惊讶。它确实是用以建立心脏的人工组织心瓣的理想材料。

由于在肠组织中胶质纤维的微观结构，如果肠组织小段在作为替换瓣插入心脏之前先将内外翻转一下，就有可能使替换瓣的寿命可以延长，如果需要的话可以采用常规试验来评估这种作法。

此外，如果需要的话其它型式的准备步骤也可以用来处理这段组织，诸如戊二醛或其它交联处理。这种处理对于减小组织的抗原性不是必需的，尤其是这段组织是来自接受替换瓣的同一病人身上；然而正如背景部分所提到的，某些报告建议诸如用戊二醛一类交联剂可以提供在邻接的胶质纤维之间一种有用的交联度，它可以减少某些型式的组织在整个延长的时间周期中缩小或增厚的趋势；当然也不是所有型式的组织都是从这种处理上收到效果；因而，可以评价戊二醛或其它交联处理在 SIS 组织(或其它型式的管状组织)上的效果，利用在动物身上常规试验，当这种组织用以建立替换瓣去评价这种处理在 SIS 或任何其它形式的管状组织的效果。通过控制交联剂的浓度以及交联反应步骤的时间与温度，就可以控制交联的程度。Love 与 Love 在 1991 年介绍了一种交联步骤，使用 0.6 % 戊二醛并缓冲剂处理到 pH 值 7.4，而用了 5 分钟。这些参数在包括心包组织的试验中很明显地给出了满意的结果。类似的条件还可以用 SIS 组织来进行试验，并且也可以在合理的限制条件下适当变化。

### 30 移植方法

可以用任何一种方法将 SIS 组织小段移植到二尖瓣位置上。在一种方法



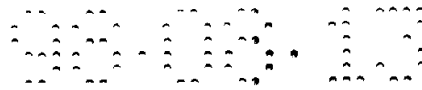
中先作为未整修的试管移植，然后需要时再修整切去瓣叶的多余部分。这个方法可以如下进行。病人或动物先处于整体心肺旁路然后安全打开心脏。心脏可以被抑制或作纤维性颤动，二尖瓣就可以在左心房的切开而敞露。自然二尖瓣的瓣叶与腱索就可以外科切除，留下二尖瓣环 121。环 121 大体上是圆形；正如图 2 所示，在环内有一个有些“平扁”的区域 123，靠近主动瓣的一侧。在未触动的自然二尖瓣中，前瓣叶的底部贴在二尖瓣环的“平扁”区域上。采用缝合线 204 围绕整个环 121 与管状小段 200，把管状小段 200 的入口端(近端)202 缝合到二尖瓣环 121 上去。如果需要，还可以应用成型环(如图 8 所示)在瓣环 121 与 SIS 组织入口 202 之间建立连接桥。

5 在环被正确固牢后，对 SIS 小段的长度进行修整以去除大部分多余长度以保留为外科大夫手术所需要的组织。于是用缝合来暂时把试管的出口端(远端)固定到乳头肌上，并与二尖瓣环留有一定距离以与管状瓣的“关闭”度的需要相适应。还可以这样来进行，通过试管的相应的一侧进行暂时缝合，然后经过它穿过前乳头肌 126 的尖端。同样的操作也可以在试管的另一侧来进行，暂时地把它贴附在后乳头肌 128 上。

15 把生理盐水注入左室腔 112，通过左动脉壁开口使二尖瓣得以接受，就能在闭合的室腔内保持维持流体压力的能力。流动的盐水在室腔 112 中产生流体压力，它使试管的侧部趋近。换句话说，流动的盐水关闭了新建立的心瓣。

20 一旦确定了试管 200 远端与两个乳头肌 126 与 128 贴附的正确位置，试管 200 就能够持久性地贴附在乳头肌 126.与 128 的在尖部。这可以用很多方法来做到。如果 SIS 组织的远端经过切开，修整或者修雕建立延长的组织尖楔或绳索，就可以用作贴附用的腱索替代物，切开的组织小段的远端就可以缝合在乳头肌上。如果需要时，组织小段的尖端也可以插入乳头肌顶端的小切口中；这样就以利用在乳头肌外面的增强装置来得以增强，以减小撕断组织小段或乳头肌尖部的风险。

25 另外，在动物身上的初步试验也指出，在具有充分长度的正常乳头肌的动物身上，SIS 试管的远端并不需要修整以建立用于贴附的组织延长的尖楔或绳索。如果 SIS 试管的钝端缝合到前后乳头肌上，它将有效地建立前后瓣叶，且在心脏再次起搏后，它将仿真自然的瓣叶。即使在两个瓣叶之间没有组织可以除去，它也可以在乳头肌之间提供足够大的流动通道来处理必需的



流动。

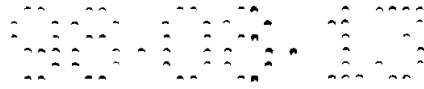
因而，并不是必需的通过修雕或修整过程来取除这些组织。但是修雕或修整步骤还是值得选用的。因为已经物理地把替换瓣叶分成前瓣叶而且它又是部分地从后瓣叶上分出来的，这样也能够寿命瓣叶更接近地仿真在自然二尖瓣中的瓣叶的物理形状。如果需要修雕或修整步骤，它可以在手术进行中的任何适当的时间时进行，例如在暂时缝合步骤之后并随之流入盐水并确认一定的贴附作用在要求的方式能进行工作时立即可以进行。

在 SIS 组织已永久地缝合在乳头肌之后，并在任何修整或修雕步骤也已完成之后，左心房闭合，心脏再次起搏。在每次心跳时，血液以前进方向通过心瓣。由于室腔的舒张扩展以及左心房的收缩，瓣叶被驱使打开。

应该指出，这个管状瓣当每次心跳处于心脏收缩状态时打开，在它的流通过程中没有障碍。相反，在今天采用的每一类型的人工机械瓣中，在其血液流通过程中必须设有不同的装置。这些装置妨碍血液流动，形成心瓣之间的压力梯度，尤其是在高流率与小尺寸的瓣中，同时它们也还会产生紊流能够损坏血球细胞。另外由于以前的人工组织瓣需要移植片固定物，又不能摹拟自然瓣的功能，它们也能引起在血液流动时的紊流，可以相信这也是人工组织瓣的瓣叶形成钙化的潜在的重要因素。

一旦心室扩展完成，心室收缩开始，在心室内产生的压力就会把试管 200 的两侧互相压在一起，闭合瓣叶并驱使血液以正常和正确的方式通过主动脉瓣流动心室。图 3 显示了在心室收缩时闭合心瓣的俯视图(从左动脉侧)。试管两侧有效地建立了新的前瓣叶 122A 与新的后瓣叶 124A，它们很接近地摹拟自然的前瓣叶 122 与自然的后瓣叶 124 的形状与方向。由于在心室内的血压，替换的瓣叶 122A 与 124A 相互闭合(趋近)时，就阻止了回流的血液(回涌)返入左动脉)。

在自然二尖瓣中，两个自然瓣叶的接合线是曲线状的，这样就形成微笑状的曲线。这是由于：1)二尖瓣环 121 不是完全的圆形状的，在靠近主动脉瓣侧有一“平扁”区 123，以及 2)任何具有一个平扁侧以及两个远端点相贴近的(在平扁侧两点的一行上的)试管的外侧压力将会在试管两侧形成相同的压力从而形成微笑状曲线。在简单的试管中，这样就形成了在试管的侧部平扁地占领了管口的主要部分。在二尖瓣中，它使得前瓣叶片比后瓣叶大，由此在闭合位置时，能占领瓣孔的主要部分。如图 3 所示，在两个瓣叶之间的



这种同样的“微笑状”的接合线的型式也是由替换瓣的正确的移入与贴合形成的。

5 在同样的情况下，有必要再切除 SIS 试管远端前壁的一小部分以防止在心室收缩时新的前瓣叶的“收缩性前移”。前瓣叶的收缩性的前移现象，它能导致通过主动脉瓣的血流的阻塞，是一种称之为肥大阻塞性心肌病(HOCM)的某种条件下的病因，它会影响到某些病人而且对于某些类似于面临这种情况的病人必须予以避免。

### 三尖瓣替换

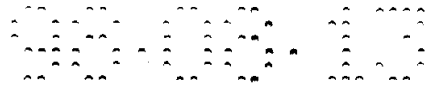
10 人类替换三尖瓣一直是一个特别的难题，这是因为组织瓣早期都告失败，机械瓣则在很大程度上比起在二尖瓣或者主动脉瓣的位置上导致形成血块。此外当三尖瓣由于传染而需要替换时，新的人工瓣的再传染也是很普遍的，因此很多学者就提出受传染的自然瓣的切除后不需要再用一个新的人工瓣去替换；这产一个能满足需要的三尖瓣的人工瓣的替换就很尖锐地被提出来了。

15 三尖瓣替换基本上也可与上述同样地替换二尖瓣的方式来进行。在动物身上进行的初步研究指出在试管瓣的近端上的以及远端固定到右心室正常乳头肌三点上的三尖瓣环的自然形状会形成解剖地正确的三瓣叶的三尖瓣。然而也应该看到在右心室中，比起在左心室中乳头肌在它们的位置中是更为多变且难以预定的；因而三尖瓣比起其它三个心瓣来说是较难替换的，因而成功的替换在很大程度上依赖于外科大夫在三尖瓣修复上比其它心瓣的经验与专长。

### 房室心瓣替换用成型环的采用方案

25 这里介绍的外科移入心瓣的优选方式可以完全避免采用成型环。当进入的外界物体直接与血液接触时(以及为了方便缝合它们很典型地还具有粗糙的表面)，在二尖瓣或三尖瓣处的成型环形成了关于形成血栓这一威胁的理论问题。因而通过不需要应用成型环的这种替换瓣的发明，本发明就比当前还在应用的早先的替换瓣更为优越。

30 然而，临床实践指出由于在二尖瓣或三尖瓣修补中的成型环对形成血栓威胁的潜在增长是相当低的；通过病例，外科大夫也经常能得出结论伴随整体抗凝血的自发性出血的风险的增长也超出使用成型环而形成的血栓的风险。因而广泛地采用成型环并不会造成严重的负效应，以及在许多遭受心脏



病患或先天畸形的病人身上，它们还是具有优越性或者甚至必需的。

所以，本发明展示了(1)由管状组织(或相适应的合成材料)制成的并接有成型环的替换瓣，以及(2)外科移入这类替换瓣的方法。在这种情况下，管状组织将如以上所述的同样方式工作，而成型环将在管状组织段的入口与病人瓣环(例如病人他的自然二尖瓣环是衰弱了，膨胀扩大了以及“圆”出了它的正常形状)之间帮助建立连接桥。成型环的移入可以采用目前用于二尖瓣与三尖瓣的修补手术相同的手术来进行。当一段 SIS 组织从需要接受心瓣修补手术的病人身上取出后，SIS 组织的内侧边缘就缝合到成型环上。当成型环缝合到房室瓣环上后，SIS 组织的远端就如上述缝合到乳头肌上。

另外一种，如果使用的是合成材料或者是从动物或者人的遗体上取出的 SIS 组织段，就可以将成型环与试管接合在一起，同时两者一起封装在密封袋中以保持它们的无菌性。这种制品下面还要详细介绍并示于图 8，其中管状组织段 500 已贴附有成型环 502。因此，本发明就展示使用小肠肌(SIS)组织并连接成型环以形成心瓣替换瓣的方法。

应该注意到本发明的管状瓣不需要移植片的固定物。正如这里所应用的“移植片固定物”的概念包括任何人造装置(而不是缝合线，成型环，或者瓣叶的材料)，它们作为替换瓣的一部分外科移植入病人的心脏(或者主动脉或者肺动脉)，以及它们被流过心脏(或者主动脉或者肺动脉)的血液所接触传染。移植片固定物是所有机械替换瓣的主要元件，因此它们必须在正确位置紧固地保持住小球，瓣垂物，或者心瓣的其它可动元件；它们几乎可以用于每一种型式的人工组织瓣，以将组织瓣垂物紧固在正确的结构上。“移植片固定物”的概念并不包括位于主动脉或肺动脉外侧的加固拭子，因为这些拭子并不被流过动脉的血液所接触传染。

移植片固定物大家知道会使得增加紊流和形成血栓。由于这里展示的心瓣是无固定物的，本发明就比早先的并被美国食品药品监督管理局(FDA)批准目前正在使用的替换瓣具有更为重要的优点。

总之，建立房室(二尖瓣或三尖瓣)替换瓣的步骤可以归纳介绍如下：

1. 如果得到了一个管状小段，它由薄而可挠的管状组织或合成材料组成，并具有一个入口端与一个出口端。

2. 自然的病变瓣的损坏或损伤的瓣叶已从病人的心脏中外科切除，并造成一个开口的瓣环。腱索也已切除，但在房室腔内的乳头肌仍完整地留下。



3. 试管的入口端缝合到瓣环上, 如果需要对某些特殊的病人还可缝制上成型环。

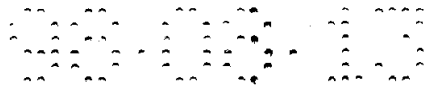
4. 试管的出口端缝合到乳头肌上, 这样就可以使得出口瓣垂物当心室舒张时, 它将打开起到瓣叶的功能作用, 而使血液从动脉注入心室。而当心室收缩时瓣叶贴近和闭合心瓣, 当心室中的血流压力超过动脉中的血流压力时防止回流。管状材料贴合到乳头肌的特定位置使得形成的瓣叶能以摹仿正常功能的自然瓣中瓣叶的形状和角度的方向来贴近。

### 主动脉(以及肺动脉)瓣的替换

10 在建立半月瓣(也就是主动脉或肺动脉瓣)的替换的优选方法中, 从病人身上切取了一段有几英寸长的肠组织并以与上面介绍的相同方法进行处理以除去浆膜, 平滑肌, 以及粘膜层。这样就留下由基膜和子粘膜层组成的管状结构, 称之为小肠子粘膜(SIS)组织。另外, 如果用房室管状瓣时, 管状材料也可以从其它动物身上或人的遗体上取得, 或者也可以用适宜的合成材料制造。为了方便起见, 下面讨论中假设采用的 SIS 小段。需要的长度可以安排  
15 从初生婴儿的大约 2 公分到成人的大约 6 公分之间。

为了把管状小段 200 紧固到主动脉内(同样方法也可用以在肺动脉中建立肺动脉瓣), 主动脉壁由于在主动脉的缝合区层上方的切开而打开, 以及遗留在瓣环后面的自然主动脉的瓣尖也被切去。管状 SIS 小段 200 于是被移入, 如图 4 与图 5 所示, 藉助于沿周的缝合线 210 把入口端 202 紧固到主动脉壁  
20 250 的内表面上; 如果需要时这个步骤也可以利用一个成型环。如果需要时, SIS 小段也可以藉助于围绕主动脉动壁 250 内周上以相隔三分之一周长(或彼此成  $120^\circ$  角度)的三根纵向缝合线 220 来紧固。

藉助于三根纵向缝合线 220 将组织小段 200 缝合到主动脉(或肺动脉)壁 250 的内侧将留下三个组织区域 222, 而当心瓣运行时, 它们将起到瓣尖的功能。由外科大夫将管状小段 220 正确紧固并闭合病人心脏及再次起搏后, 对应于每一次心搏三个瓣尖区域 220 将经过一次圆柱状的运动。在每一次心搏的收缩阶段(心室收缩)如图 4 所示, 瓣尖 220 将由流入入口端 202 和流出口端 204 的血液保持打开。当收缩阶段完了时以及左心室开始在舒张期扩展时, 在主动脉(或肺动脉)中的背压会引起三个瓣尖 222 在向下和向内方向  
25 30 上挠曲; 但是, 瓣尖是受到约束的, 它们的运动受到三根纵向缝合线 220 的限制。压力与张力的组合使得三个瓣尖 220 向内挠曲, 如图 5 所示, 由此闭



合心瓣并防止向心室中回流。

如上所述的另一种可采用的在主动脉(或肺动脉)内侧布放三根并行的缝合线以在三个等距离点(沿出口端的周边相隔  $120^\circ$ )上固定管状瓣的出口端。这个方法排除了如上面所述的必需的纵向缝合线,但仍可以使心瓣起到

5 同样方式的功能。

如果需要,三根纵向缝合线 220(或者试管出口端的三个固定点)也可以借助于位于主动脉壁外部的带子(通常称为拭子)来增强。这些增强的带子可以用自身的组织,以商标诸如 TEFLON, GORETEX, SILASTIC 来销售的材料或任何其它相适宜的材料来制成。由于这些带子可以位于主动脉或肺动脉的

10

外部,它们不会进入与流过动脉的血液接触。因此,它们能够增强动脉壁,更为均匀地在动脉壁的广阔面积上分配任何张应力,以及减小撕断动脉壁的风险,而又不增加在动脉内形成血栓的风险。根据在主动脉内替换瓣的位置,也可以有需要地沿主动脉或肺动脉的外侧布放类似的带子以增强沿周的入口缝合成。

15

如果对某一位特殊病人的有明显需要时,类似的带子也可位于主动脉或肺动脉的内侧,以及移植片固定物也可以用来增强入口贴附作用。但是,任何敞露在动脉内侧血液中的增强元件都会增加血栓的风险,因而或许应该向外科大夫建议病人应该服用抗凝血药物以减小形成血块的风险。

对于某些病人,如果在主动脉或肺动脉瓣替换中要采用成型环是优选的

20

话。因而,本发明也展示了一种替换主动脉与肺动脉瓣的方法,其中圆状成型环用以与人工管状组织或机械瓣相连接。在取得一段管状的组织或合成材料的小段后,就把管状小段在其入口端上缝合到圆状成型环上,再在切去的自然半月瓣的最低点的位置上把成型环缝合到主动脉(或肺动脉)上。对于主动脉瓣以及肺动脉瓣两者来说,管状小段的远端也可以与上面介绍的对于不

25

需要成型环的这些心瓣一样的方式来进行处理。

30

如果提出明确的需要在主动脉和肺动脉替换瓣中还可以确认和加以评价有两种附加的变化,第一,在狗身上起初进行的试验,并伴以应用迭代有限元算法的计算机分析以计算在有上述约束的在圆柱状组织小段每一部分上应力,如果组织圆柱体的出口端被切成平面状态,且垂直于圆柱体的主轴,指出所得到的结果是很满意的。这可以称作为钝端或方端切割。作为修雕组织小段的另一可代用的方法,非平面切割(诸如适度正弦切割)也可以用来形



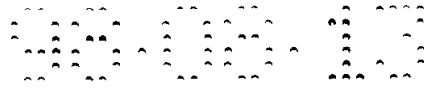
成三个组织瓣垂物，它们伸展在略低于纵向缝合线(或固定点)上，或在管状瓣的出口端略呈扇形，正如自然半月瓣的特征那样。非平面出口还未曾进行过评价，但它们可以应用多种技术中的任何一种来进行测试(计算机 CAD - CAM 分析，应用闭合的机械泵路的试验，或应用动物诸如狗或羊的试验)来确定无论对于特殊病人或者作为一般方法它们是否对于方端出口是更为优选的。

总之，建立半月替换瓣(也就是主动脉或肺动脉瓣)的方法可以归纳如下：

1. 在取得一段管状小段后，它是由具有入口端和出口端的薄而可挠组织或合成材料组成。
2. 自然心瓣的损坏或损伤瓣叶被切除后，在切口处形成一个开口的瓣环。
3. 试管的入口端(或者组织有成型环)缝合到瓣环上去。
4. 试管的出口端则在环绕周边的三个等距离点上缝合到主动脉或肺动脉上。这样就在三个贴附点之间形成三个出口瓣垂物。而当心室收缩时出口瓣垂物将作为瓣尖的功能而打开，血液就从心室流入主动脉或肺动脉。而当心室舒张时，瓣尖就将贴近或闭合心瓣。当在主动脉或肺动脉中的流体压力超过在各自心室中的流体压力时以防止回流。

基于当前的信息，包括动物试验与计算机仿真以及本人在心外科长期经验，很明显没有必要提供任何附加的保护措施以确保在每一次舒张循环中在替换的主动脉或肺动脉瓣中三个瓣尖区域会来到一起以及闭合，而不是平地贴在主动脉壁(或肺动脉壁)的内侧。然而，也应该确认如果在主动脉中的背压使得三个瓣尖区域的任何一个贴在动脉壁上，而不是导致所有三个区域靠近在一起，就可以防止心瓣的闭合和形成血涌(也就是使血液再次进入心室)。因而，如果需要的话还可以增强这个信息的程度，在收缩时不会发生瓣尖对动脉内壁的平坦，即使在一般预防措施中或在具有某种异常情况的病人中，至少有两种方法可以用来减小这种风险。

第一种方法包括邻近的瓣尖在它们的外面周边上建立部分的闭合。这可以通过在三根纵向缝合线 220 的每一根的出口端上(或出口贴附点上)把移入的 SIS 圆柱体 200 的壁轻轻地挤压在一起来完成，如图 6 所示。这些挤压的 SIS 接合处于是就能由一个或者多个缝合针脚 240 保持定位。如果需要的话，



缝合针脚 240 还能借助于在 SIS 壁 200 的外侧表面上布放由可挠, 柔软, 与血兼容的材料诸如 GoreTex 或 Silastic 制成的小块增强片 242 来得到增强以防止 SIS 小段 200 的撕断, 如图 4 所示。

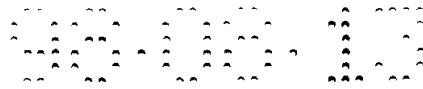
5 另一个可替代的确保三个瓣尖不在主动脉(或肺动脉)内侧不致变平的潜在方法包括可以紧固在主动脉壁 250 内, 在 SIS 小段 200 外侧的一个移植片固定物装置。如果采用的这种型式的移植片固定物将包含一些突出物, 它们沿着辐射方向向内伸展, 指向主动脉的中心轴线, 这些突出物, 它们位于出口端三个贴附点之间的中点上, 将防止瓣尖区域 222 任何一点在主动脉壁 250 内侧的平坦。这样可以确保在主动脉内的背压会驱使每一个瓣尖向着内部的方向, 并确保闭合, 而不是在向外方向上挤压瓣尖而使得它们在动脉壁的内部变成平坦, 并使之回涌。

15 这类移植片固定物的使用或许还需要病人服用抗凝血药物以减少形成血栓的风险。然而, 并不会驱使血液流过任何机械元件, 正如目前在常用的金属丝网屏蔽球, 双瓣叶, 或斜置碟形瓣中所用的; 而代之以使血液能流过采用柔软、可挠瓣尖的瓣尖结构。因此, 这种方法, 即使它需要在瓣尖外侧有移植片固定物以确保闭合, 也许会提供超过任何一种目前正在使用的机械瓣的更小凝血性能以及更小溶血的心瓣。

#### 藉助管状瓣减小紊流与钙化

20 除了今天仍在使用的常用组织瓣的特征所带来的各种问题(特别是缺少持久性)之外, 还有它们的设计也可能恶化钙化的问题, 造成变质的主要的病理形式导致许多目前正在使用的人工组织瓣的损坏。有关人工组织瓣钙化病因的已有的分析集中围绕在(1)所用构成心瓣的组织来自猪的瓣尖或牛的心包组织; (2)为提取异质移植组织非抗原性所必需的化学固定过程; 或者(3)非化学固定过程, 通常包括冷冻, 这些都是用以处理同种移植组织以减小它们的抗原性所必需的。

25 然而, 一个高度重要的迹象表明, 另一个在组织瓣钙化中有病因意义的因素就是发生在用现有设计构成的所有人工组织瓣内或周围的血流紊流。在没有外界物质, 固定技术以及抗原性情况紊流能够引起或严重增加瓣的钙化的风险是由这样的事实所提供的, 有半数以上要进行钙化主动脉狭窄外科的病人都是生下来就具有双瓣叶主动瓣, 这种情况就是以能引起紊流而出名的。在这些病人中造成心瓣钙化的原因既不能归咎于抗原性也不能归咎于固



定过程，由于病人自身心瓣形成钙化所致。所以，计及异常双瓣叶主动脉瓣的钙化的高的比例提供了强有力的证据，即自身的紊流血流能造成或严重地增加了心瓣钙化的风险。

5 初步研究建议通过再生这种方式其中自然瓣功能，比较起常用的替换瓣，当血液通过这种发明的心瓣时可以产生较少的紊流。这就又可能这种紊流的减少又减少了替换瓣的钙化潜因，以及减少这里介绍的管状组织瓣钙化的可能性。

此外，某些形式的肠管或其它管状组织的化学处理也可能进一步减少这里所介绍的所制成的替换瓣的钙化潜因。

#### 10 在心瓣中使用肠组织

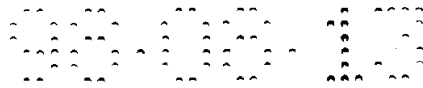
据作者本人所知，以前还没有发明或建议过人的自身肠组织，特别是小肠的粘膜层(SIS)能够或可以用来建立全部或部分替换人工心瓣用以损坏或损伤心瓣的病人身上。当按以上所述的方式取出或处理后，由于自身肠组织表现出很好的适宜这种应用，以及它具有很多的比较在常用心瓣替换中所用的材料的重要的优点，(包括完全没有抗原性，以及不需要在移植前对组织进行的化学固定)，本发明的一个重要方面就是发明在很广阔的范围内用于替换瓣中，只要是肠组织取自需要接受新的心瓣的同一位病人的身上。

因而，本发明展示了在需要接受心瓣替换的病人身上进行外科手术的方法，它包括以下步骤：(a)从病人下腹取出一段肠组织，以及(b)使用这段肠组织形成至少一部分的病人心脏的替换瓣。本发明还展示了包括从动物或人的遗体上早先已准备的肠段的制品，它们也都经过处理以使它们适用于建立替换瓣，并把它们存放在密封包装内以保持它们的无菌性。这些制品下面还要详细地予以讨论。

#### 其它组织源

25 虽然上面介绍的自身 SIS 肠组织作为人工组织瓣是一种理想的组织，而构成这种人工组织瓣最关键的因素是保留用以植入的组织或材料的管状形状而不是那个组织或材料的原来的特有的来源。

如果需要时也可从要接受心瓣替换的病人身上取出其它不同的组织而不仅是肠组织。例如在大多数病人身上，包围心脏的心包囊也具有足够的组织，所以也可取出其一小段用作心瓣。这就使得外科大夫在整个手术中一次进行而不需要再进行病人腹部的附加切开手术。事实上，其它学者近期的研



究也已经指出很方便地应用从自身取得的新鲜的心包组织来建立人工瓣尖也可以缝合在主动脉内作为人工主动脉瓣。这种技术，然而在很多方面不同于现有的发明，以及那些研究者明显地不确认形式服从功能原理的重要性，它们的技术来设计建立人工瓣尖看上去类似于从新鲜的自身心包来的自然主动

5 脉瓣尖，并希望它们的功能类似自然瓣尖。换句话说，它们的明显目的与原理是驱使功能服从形式。相反，本发明阐述的心包组织(它基本上是平扁的)如果需要时可以用来替换主动脉，但是心包首先应该做成管状，以及这个试管应该以

10 上述方式固定在主动脉内。通过沿周把试管的入口端以及在三点上(或者从入口端沿三根纵向线)把试管的出口端固定，在主动脉中的外部舒张压力将使得试管的非固定侧相互萎缩以及心包管也将成为正常主动脉的形

15 状。换句话说“形式服从功能”。形式服从功能这个原理将适用于所有用于替换四个自然瓣中任何一个的人工管状瓣中而不论其用以建立试管的某种形式的组织。

考虑到鼓励目前用肠组织得出的成果，以及考虑到在所有病人身上大量的

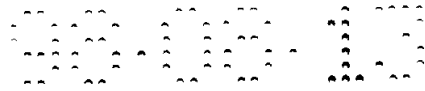
20 小肠组织的料源，其它形式的自身组织还未曾进行评价以确定它们是否具有足够的持久性与可挠性以用作心瓣。然而，如果提出需要的话，其它形式的自身组织也可以采用常规试验来进行评价。例如一种潜在的组织源就是“筋膜”，一种位于某种骨肌表面的膜层。

另一种自身组织的潜在料源由已知现象建议的包括移植在人体内的机

25 械物体，例如心脏起搏器。当这种物体存留在体内几个月后，它们可能会被一层平滑的而不是均质的组织所封包。这种现象在诸如 Jansen 等人 1989 年的论文中予以介绍过。这种细胞增长过程可以通过处理移植装置的表面特性来控制；参阅 Chehroudi 等人 1990 年论文。基于这些观察与研究，在需要心瓣替换的病人体内移植猴类的组织也有可能成为潜在的很方便的产生圆柱状组织的技术。

在另一种潜在方法中，有可能形成无限量的具有不同直径的有附着力的管状组织小段，应用组织培养技术以用于不同尺寸需要的病人。例如，已经进行了大量的工作来开发用于烧伤患者或管状脉管移植的皮肤移植，通过把可成活的连接组织细胞植入由胶质纤维制成的格子中，胶质就是可以把哺乳

30 动物连接组织保持在一起的初始蛋白质，以及格子提供了细胞具有摹仿自然组织环境的一种环境。细胞就增长并汇合，由此形成有附着力的组织，以及



某些型式的细胞还会分泌出酶这样就会逐渐地消化人工胶质基体，应用胶质转换与置换的自然过程，并用在细胞内隐藏的新产生的胶质纤维来替换它。这种型式的有附着力组织的培育可以在诸如 Yannas 等人 1989 年以及 Tompkins 与 Burke 1992 年发表的论文中有所论及。

5 这些方法中的无论那一种(猴类移植或组织培育)都需要认真地评价来确定形成的组织能否适合于在心瓣中长期使用。对于肠组织直到目前得出的协议结果，它可以具有大量料源，但在当前还不能认为已有明显的需要来从事这类试验。

10 本发明的另一种可代替的实施例，“身体移植”组织可以取自人的遗体，以备以后用于人工管状心瓣。例如一段非常长的包括小肠的空肠区域的所有或主要部分的肠组织从诸如由于事故牺牲而刚刚去世的人体中取出。这种切除手术可以类似于从已故器官捐献者身上切取心脏、肾脏或其它内部器官。然后将肠组织切成每一段大约大约 10 至 20 公分(4 至 8 英寸)，然后进行制备(去除浆膜，平滑肌，以及子粘膜层)，并进行处理以减小它的抗原性，并在  
15 冷藏或冷冻温度下储藏在无菌保存溶液中直到应用。当需要作为心瓣替换时，根据需要将组织进行暖化并处理，再切成所需要的精确大小与形状。

这种方法的一个优点是可以免除心脏病患者任何附加的痛苦或外科手术的紧张压力，因为上面曾经介绍过的要从病人腹部进行外科切开以取出同体移植的 SIS 组织。然而从病人小腹切开去取出一段肠组织的附加压力或痛苦  
20 比起开心外科手术是很小的了，因为后者必须打开胸部与肋架。实际上，某些最新的冠状动脉旁路外科方法(最经常进行的心脏手术)也需要很大的腹部切开以取出腹部动脉以作为现在还在采用的旁路导管。

另一种替代的实施例就是从其它动物类身上采用“异体移植”组织。这个实施例或许需要应用诸如戊二醛交联技术对异体移植组织(大体上也包括  
25 肠段)进行化学固定，正如目前在常用心瓣替换中用以固定猪或牛的心包组织。虽然人们还期待着固定在戊二醛中的肠管派出的管状组织会具有类似于目前应用的组织瓣的问题，由于形成的心瓣的管状结构，它可以再现自然瓣的功能，现有的组织瓣的钙化与持久性的问题可以大为减小，由此也导致更小的紊流以及由此更小的钙化和更长期的持久性。

30 应该指出研究人员应用繁育以及遗传工程技术正在建立可以减小组织抗原性的不同血统品种的动物(主要是猪)(例如参阅 Rosengard 等人 1992 年与



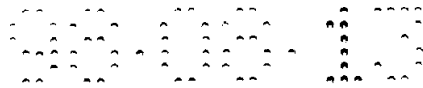
Emery 等人 1992 年论文)。这类动物可以提供只需要很少固定或者基本上不需要固定处理的组织。此外，研究人员正在探索一种把组织从非人类灵长目动物(例如狒狒)到人身上移植的方法。因而，可以预期最类似地用于这里的肠组织源可以包括下列一些类别：人类，非人类灵长目动物以及猪(特别是从原种遗传过来的猪，它们已经过遗传工程并已减小了组织抗原性；为了理解权利要求的目的，任何从遗传工程亚敏的猪遗传来的猪本身都可以认为已是遗传工程亚敏猪，因为遗传工程亚敏特征是可以遗传的。

### 管状机械(非组织)瓣

除了提供用管状人类或动物组织来建立替换瓣的方法之外，本发明还建议对于这类瓣应用管状合成材料来作为原材料。各种型式的高持久的以及可挠的合成材料已经开发并还在继续开发，这些材料中的一些已被选入可以进行评价用于如上所述的应用中。这些材料其中之一已用商标“GoreTex”进行销售。它基本上是一种聚四氟乙烯(PTFE)的聚合层，通过把它涂敷在可挠织物或针织层材料，例如尼龙织物上使之可挠。通过把 PTFE 涂敷在管状层上，就可以建立这种管状形式的涂敷材料。虽然这种材料在体内具有高持久性，它们偶尔也会引起血块问题，很明显地部分原因是由于它们粗糙的表面织纹，以及也可能是由于用来控制 PTFE 涂敷材料的聚合度，厚度，以及可挠度的增塑剂和其它化学品。

一种不同等级的合成材料全氟弹性体最近已被开发，它可以作为这里介绍的潜在的人工管状瓣。这类弹性体在美国专利 4,900,793(Lagow 与 DumiTru 1990 年申报)中已有介绍。基本上，它们仅包含碳与氟原子，且由高度稳定的聚合结构相键在一起。全氟弹性体中包含很少氧，氢，氮，硫，或其它与生理流体可能起化学反应的物质以降低弹性体或者引起离子成分溶解于血液中。这类弹性体可以提供很光滑的表面，以及由于在它们自己的状态下都是很有弹性的，因此不需要为了提供可挠度把它们涂敷在诸如织物或针织尼龙的第二种材料的粗糙表面上。它们可以用模压或其它合成方法直接制成管状形式。

应用这里展示的方式的合成材料还可以得到另一附加的优点就是这里提供的起始的管状结构还具有逐渐变化的直径。例如，用合成材料制成的这种相当长的管状装置，其入口端的直径可达 5 公分，而出口端的直径则可约 2 公分。外科大夫可以简单地沿它的长期上在相应位置上切下一段管子，以



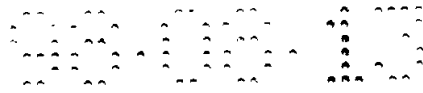
获得相应于病人瓣环直径的入口端直径，而这在病人心脏打开后，并在切除损伤或损坏的瓣叶后可以测量得到的。这样，一个单一的管状尺寸可以适配于各种不同的病人；这就可以减小需要制造和存放具有不同尺寸的多种管子的费用。

5       在人工“机械”(非组织)管状瓣中，更加生理流动格式也应导致更小的抗凝血性能以及更小的紊流，而这些是目前应用的机械瓣的主要问题。根据作者本人所知，这里展示的设计是目前提出的仅有的机械(非组织)瓣的设计，在打开位置时在瓣的流动孔中绝对没有堵塞部件。常用的机械瓣需要铰链机构，移动碟，大的支撑，金属丝网球，或者庞大的缝制环，所有这些都具有固有凝血性能以及原先结构的机械心瓣，特别是对于一些小尺寸的心瓣的次最佳血液循环动力性能的病因。即使 McGoon 与 Roe - Moore 瓣的设计(在 Bodnar 与 Frater 1991 年作为“失效”来论述的)也需要在流动通路中阻塞；当休息时这些瓣就返回到闭合位置上，以及瓣叶堵住流动通道迫使其打开以使血液流过这些心瓣。相反，这里展示的管状瓣当休息时可以有效地打开，  
10       而仅当它们在血压迫使下处于闭合位置时房室瓣叶或半月瓣尖闭合。比较所有以前应用的或者建议的机械瓣，这里展示的机械瓣具有更好的血液循环动力性能以及大体上是很小的凝血性能。

最后，虽然常用机械瓣的持久性使其具有最大的吸引特性，但是瓣的失效仍然会发生。由于在给定的瓣的设计上集中在某些点子上的高的机械应力以及外伤，这些瓣的失效是肯定发生的。这种重复的，集中应力最后导致用于构成这种心瓣的材料失效。相反，上面提到的在管状瓣上进行的计算机分析研究标明在管状替换瓣上应力的分布如上所述实际上与在自然心瓣上的应力分布是一致的；这种自然的应力分布假设是最佳的，此外，在管状替换瓣上遇到的最大应力的面积与常用的机械瓣设计比较起来，由于它们分布在大的面积范围内，因而在幅度上也是相对低的。所以管状替换瓣可以处于明显的最佳应力方式下如同在自然瓣中所指出的那样使得它可以比常用的机械瓣具有较小的应力有关的机械失效的风险。

### 制品

除了展示外科手术方法外，本发明还展示了示于图 7 中的制品。这项制品包括管状小段 500，是由小肠组织制成，或由合成材料制成，它具有相适合的  
30       整体尺寸与充分薄而可挠的管壁使之在心脏替换瓣中起到瓣叶的功能。



由于自身的组织不需要储藏以备以后使用，本发明的这部分是涉及非自身(自体移植或异体移植)组织。这个管状肠段 500 封装在密封容器 510 中使之保持肠段 500 的无菌性。这种无菌容器 510 可以由塑料口袋组成，如图 7 所示，它还具有透明的前页 512 以能视觉检查(为了标示目的，在图上这一前页被折起一角)。前页 512 与后页 514 沿着它们的周边进行密封。

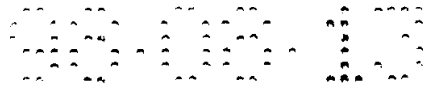
另一个替代的制品，示于图 8，管状肠段 500 在密封在封装袋 510 之前先贴附在成型环 502 上。管环的贴合可以把管状组织段的缝合来完成，如果是合成管与合成成型环贴合时，就可以借助于任何适宜的合成方法(例如模压)来完成。

10 如果用的是肠组织，它就应该以含水形式包装在存放在口袋中的相适宜的液体中(诸如具有一种或多种防腐剂的磷酸缓冲盐水，如果需要时也可用戊二醛)。这种口袋为了保护起见可以在硬板箱中储运；另外也可用可挠口袋来作为容器，具有透明封装层且沿其边缘进行密封的塑料合也可作为自身的容器。

15 如果肠组织小腹是包存在这样一种无菌容器中，最好在口袋密封之前先进行处理，去除掉外面的浆膜以及肌肉层以及内部的粘膜层，仅仅留下需要的子粘膜与基底层。

在另一种包含合成材料的优选实施例中，如上所述的合成试管可以具有沿其长度逐渐变化的直径。这种试管可以在需要直径的位置上切断。这就使得单一尺寸的试管以适配具有不同尺寸瓣环直径的病人需用。

20 在另一种包含合成材料的优选实施例中，不同尺寸的合成管可以分开包装。这又提出一重要的发行课题。在很多情况下，很可能从一位病人身上取出的 SIS 肠段直接插入另一位病人的二尖瓣或三尖瓣位置上，因为对大多数人来说 SIS 肠段以及二尖瓣或三尖瓣环的尺寸相信是类似的或至少是相容的。但是在主动脉或肺动脉瓣替换中就不可能出现这种情况了；对大多数病人来说，SIS 肠管小段的直径如果以管状形式直接插入病人的主动脉或肺动脉上去时大概是会太大了些。为了处理这个问题，SIS 肠段先从纵向切开，然后把它展平并在建立替换瓣之前按照任何需要的尺寸进行修整。如上所述，作为外科手术的一个部分，三个纵向缝合线用以建立一个替换主动脉或肺动脉瓣。这样这些缝合线中的一个为了保持 SIS 肠管的管状形式可以用来形成不同直径的 SIS 肠管小段。



此外为了替换四个心瓣中的任何一个心瓣，可以采用具有所需要直径的，从人的遗体或动物身上取出的预先包装好的肠组织小段。这就可以避免需要进行纵向的切开，它也可以通过全部程序保存好肠段的管状形式。从遗体或动物身上取出的组织也需要通过固定处理(使用戊二醛交联或其它相适合的方

5 法)以在植入前减小它的抗原性。

因此，本发明的一种优选实施例包含了一组密封的无菌包装物，其中包含了用以建立替换瓣的从遗体或动物身上取出的肠组织小段。每一个单独的容器都保持了一段具有已知直径或周边(假设是以公厘米计量)的肠段，而且在容器的标牌上予以标明。在封装前，组织段应进行清洗以除去不需要的组织层并加以固定以减小抗原性，在外科大夫打开病人胸腔并从损坏或损坏的心瓣上切去瓣尖或瓣叶后，他们就可以直接测量瓣环。这项测量就指示出所需用的肠段的精确直接或周长。包含有具有所需直径或周长的肠组织小段的密封袋就被选出并打开，肠段立刻就可以使用。如果需要，在无菌封装袋内的肠组织小段也可以已经贴附了成型环，它也一起包装在封装袋中。

10

因而，本发明展示了由密封无菌封装袋组成的制品，其中包含了管状肠组织小段，并已经过处理以适宜于作为心瓣移植。肠小段的直径或周长最好在封装袋的标牌上标明，如果需要，肠组织的一端固定有成型环。为了提高这些予先封装好的肠小段的利用率，它们最好具有不同尺寸的一批包含组织小段的封装袋来进行销售和储存，以使得在进行心外科手术时，在手术开始前并不能说明精确的尺寸需要时，具有精确的需要的直径或周边的包含肠小段的封装袋可以为外科大夫取来使用。

15

20

这样，显示与介绍了一种从管状组织或合成材料来建立替换心瓣的新的有用的制品以及方法。虽然本发明结合一些专门的实施例以举例方式来说明与介绍，但应该看到对于所说明的实例可以在技术上各种修改或更动。但是任何这类变型都是从权利要求中导出的，都不脱离本发明的精神和范围，应该被视为由本发明所复盖的范围之内。

25

## 参考文献

- Bailey, C.P.等, “自体组织在二尖瓣再造中的应用”, 老年医学 25:119-129(1970)
- Bodnar, E.与 Frater, R., “心瓣替换”(Pergamon 出版社, 纽约, 1991)
- Chehroudi, B.等, “不同尺寸的镀钛微型机械沟不同地用作体内上皮与连接组织细胞”, 生物医学材料研究杂志 24:1203-19(1990)
- David, T.E., “用保存好的索腱替换二尖瓣基本理论与技术考察”, 胸外科年刊 41:680(1986)
- Emery, D.W.等, “在用重组织反转录病毒属转换的猪骨髓细胞中二级补偿脱氧核糖核酸异化基因的表达”, 移植学论文集 24:468-9(1992)
- Hansen, D.E.等, “前后二尖瓣索腱对于犬总左心室收缩功能的作用”, 胸心血管外科杂志, 93:45(1987)
- Jansen, J.A.等, “上皮对经皮移植材料的作用: 试管和体内实验”, 外科调查杂志, 2:29-49(1989)
- Love, C.S.与 Love, J.W., “自体组织心瓣: 现状” 心外科杂志 6:499-507(1991)
- Mickleborough, L.L.等, “保持环状乳头肌连续性的双小叶房室瓣的简化概念”, 心外科杂志, 4:58-68(1989)
- Miki, S., “用保存好索腱与乳头肌替换二尖瓣”, 胸外科年刊 25:28(1988)
- Netter, F.H., CIBA 医药案例汇编, 第五卷: 心脏(CIBA 医药公司, 1969)
- Rittenhouse, E.A., “用自体心包腱替换在二尖瓣上破裂索腱”, 胸心血管外科杂志 75:870(1978)
- Rosengard, B.R.等, “雏猪选种繁育以提高主要组织相容性复合体等同中的受体率而不是一级异类肾移植”, 免疫学杂志 149:1099-1103(1992)
- Tompkins, R.G.与 Burke, J.F., “使用永久性皮肤替换材料的烧伤愈合”, 世界外科杂志 16:47-52(1922)
- Yannas, I.V.等, “减少部分成年哺乳动物皮肤再生的范型细胞外基质的合成与特征”, 国家科学协会论文集, 美国 86:933-937(1989)

说明书附图

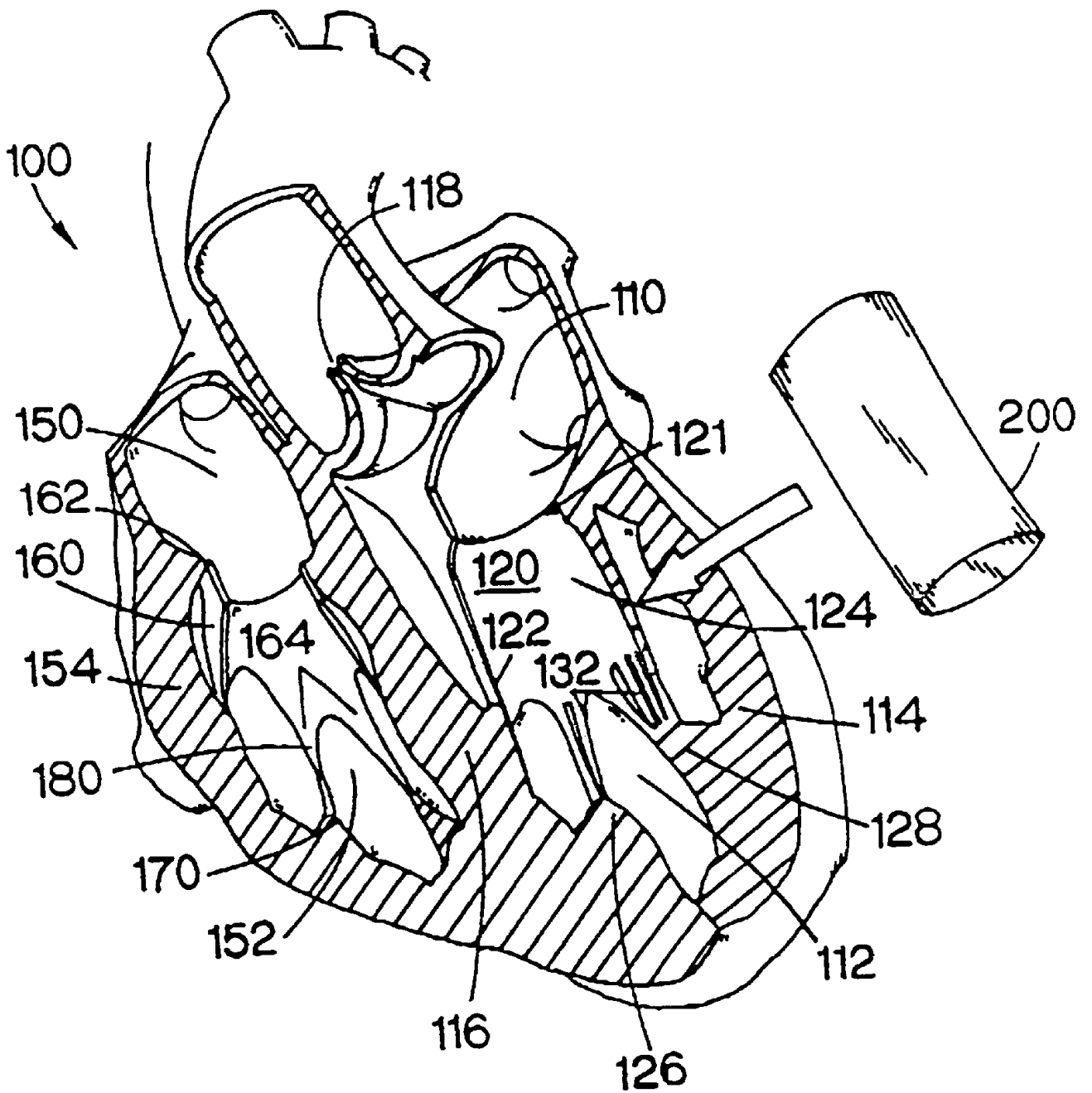


图 1

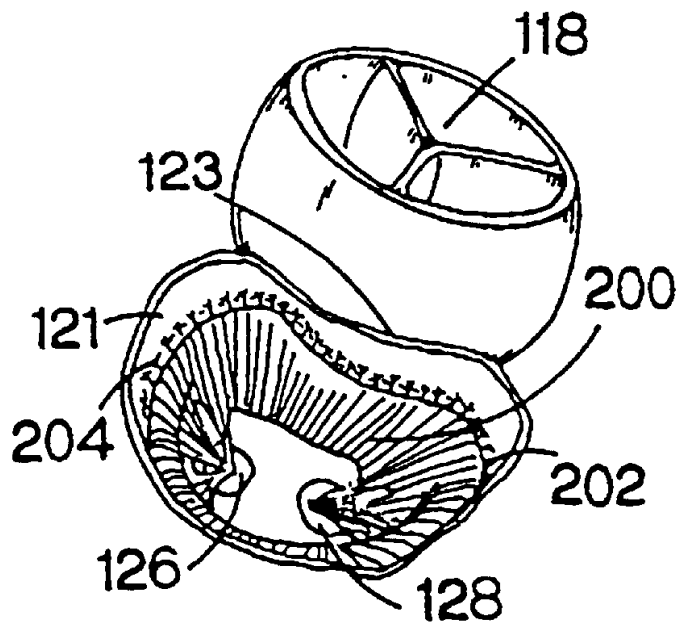


图 2

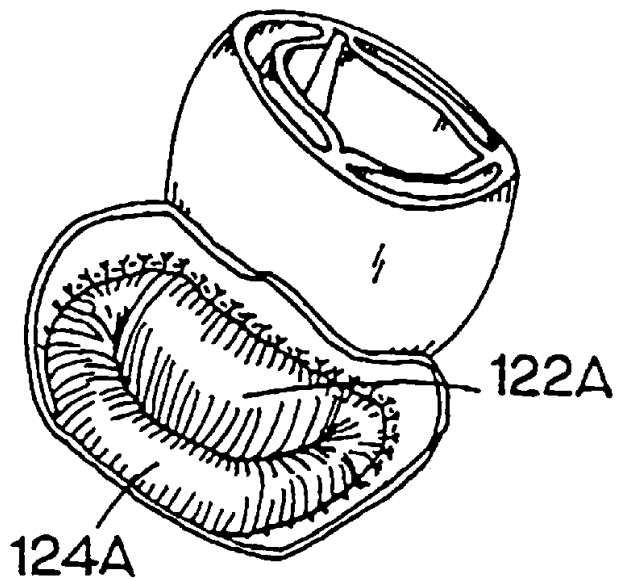


图 3

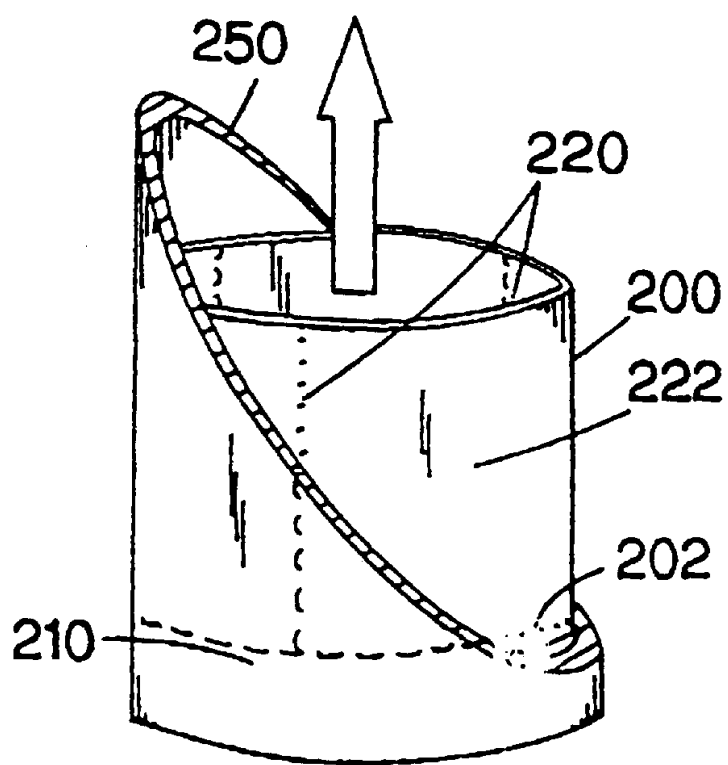


图 4

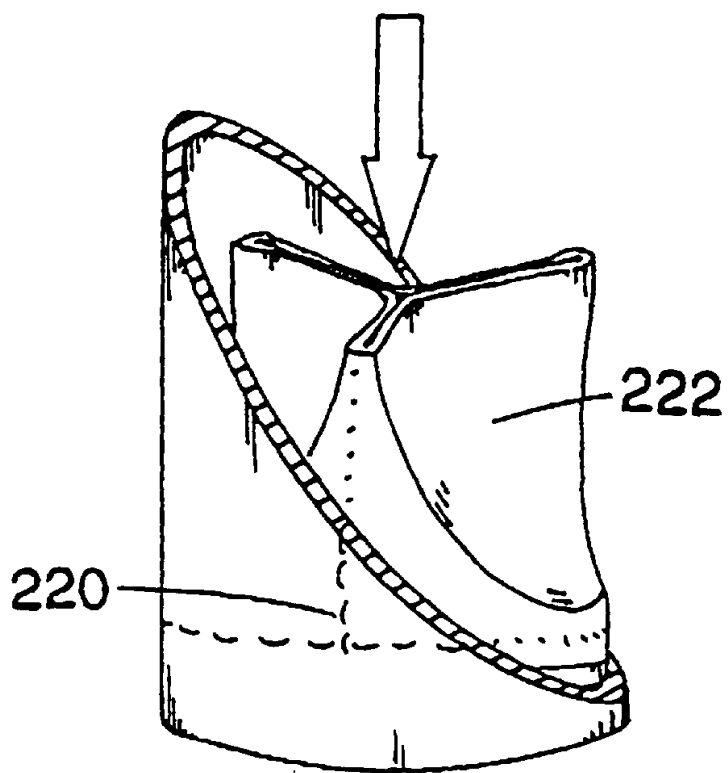


图 5

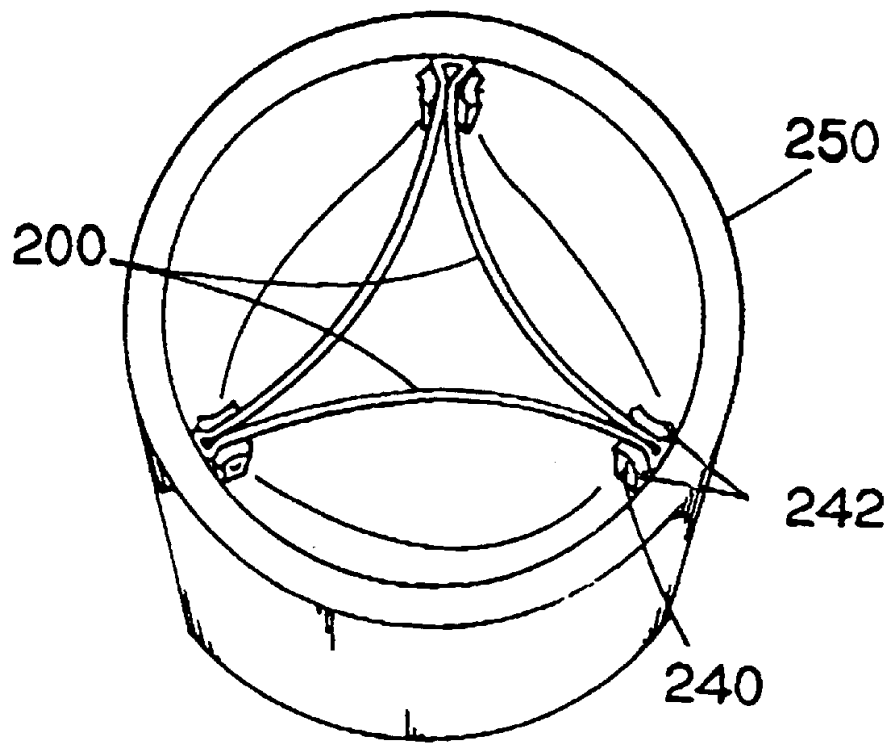


图 6

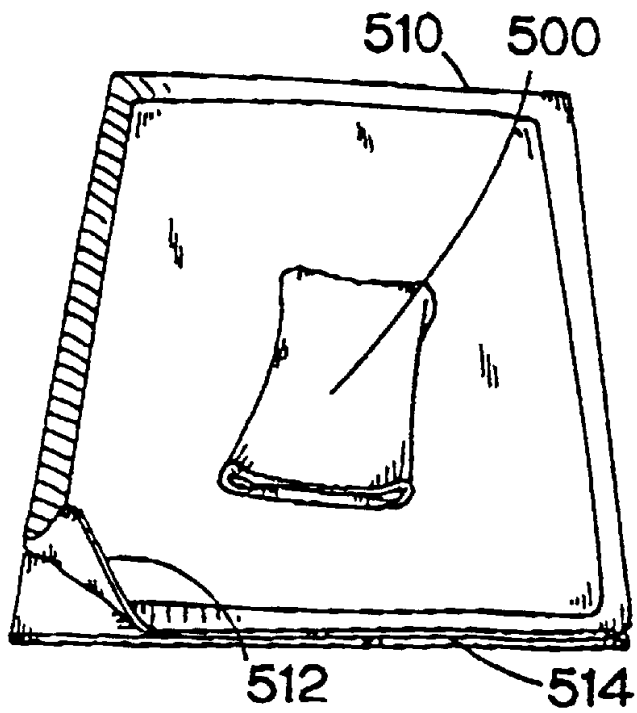


图 7

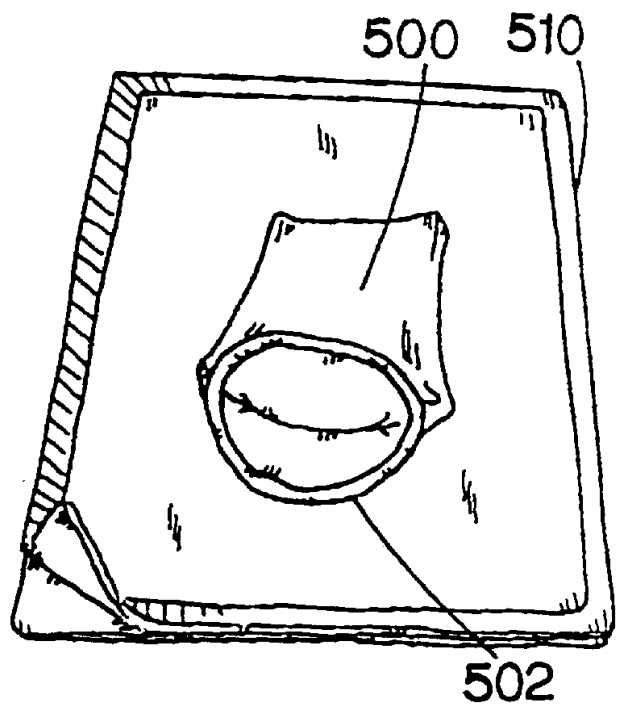


图 8