

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.05.14

3D 打印指导介入技术在左心瓣膜病变的临床应用及进展

陈厚良, 丁汝跃, 高彦琳

[摘要]: 3D 打印技术在瓣膜性心脏病的精准立体成像方面有明显优势,其指导下的微创介入技术的临床应用范围和深度不断发展,本文分别介绍这一技术在主动脉瓣膜疾病、二尖瓣膜疾病的临床应用现状以及进展,最后探讨 3D 打印技术未来在心脏瓣膜病应用的趋势以及发展中遇到的问题。

[关键词]: 3D 打印技术;左心瓣膜病变;精准医疗

Clinical application and progress of 3D printing guided interventional techniques in left heart valve disease

Chen Houliang, Ding Ruyue, Gao Yanling

Department of Cardiovascular Medicine, Hefei Third People's Hospital, Anhui Hefei 230022, China

Corresponding author: Ding Ruyue, Email: 2475570054@qq.com

[Abstract]: 3D printing technology has obvious advantages in accurate stereoscopic imaging of valvular heart disease. The scope and depth of the clinical application of minimally invasive interventional techniques under its guidance are constantly improving. This article introduces the clinical application and progress of this technique in aortic valve disease and mitral valve disease respectively. Finally, the application trend and problems of 3D printing technology in heart valve disease in the future are also discussed.

[Key words]: 3D printing; Left heart valve disease; Precision medicine

3D 打印技术也称为增材制造技术,采用逐层叠加成型的方式构造产品,其制造精度高,更加适用于复杂的个性化产品的制造。目前数字化精准医疗逐步成为医疗领域研究的焦点,CT、磁共振成像、三维食道超声以及材料科学的进展为 3D 打印技术的发展提供了更大的空间,越来越多的手术借助 3D 打印的医疗模型进行术前规划。医务人员根据患者术前的 CT 或核磁共振数据进行三维建模,然后通过 3D 打印机制造出所需的医疗模型,该模型可为临床医师提供准确的局部解剖信息,更好的认识到患者的病理生理特征,制定完善的手术方案,减少术中意外发生,缩短手术时间,改善手术效果^[1]。

目前 3D 打印中计算机断层扫描是最常见的成像方式(62%),其次是超声(28%)、计算机辅助设计(7%)和磁共振成像(3%)。丙烯腈-丁二烯-苯

乙烯(占比 29%)和 Tango Plus Full Cure 930 新型类橡胶弹性材料(占比 36%)是使用最多的打印材料。立体光刻(40%)和熔凝沉积建模(30%)是首选的打印技术,3D 打印技术最多的应用领域是术前计划(63%),其次是培训(19%),设备测试(11%)和回顾性评估(7%)^[2]。

1 3D 打印技术在主动脉瓣膜病变的临床应用

左心瓣膜病变主要表现是主动脉瓣病变和二尖瓣病变,主动脉瓣疾病是一种常见的心脏瓣膜病,流行病学数据显示其发病率在 65 岁以上老人高达 3%~7%,且随着年龄的增长,呈现出递增的趋势。经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)是一种微创瓣膜置换手术,通过介入导管技术将支架与人工心脏生物瓣膜在体外压缩后,输送至主动脉瓣位置,从而完成人工瓣膜植入,恢复瓣膜功能。TAVR 是高龄手术中高危及高龄患者的首选治疗手段^[3]。2019 年美国心脏病学会年会发布了 Partner III 研究的结果表明在低危

作者单位: 230022 合肥,合肥市第三人民医院心内科(陈厚良、丁汝跃);230000 合肥,安徽省第二人民医院心内科(高彦琳)

通信作者: 丁汝跃, Email: 2475570054@qq.com

的主动脉瓣狭窄患者中进行 TAVR 与外科瓣膜置换手术相比,主要终点事件发生率(全因死亡、中风或 1 年内再住院)明显降低^[4]。

TAVR 手术中医生无法直视主动脉根部全貌,无法切开心脏,观察其内部细微结构,因此术前的影像学评估和术中导航至关重要。3D 打印可以将患者的主动脉根部影像模型 1:1 的转化为实物呈现于眼前,TAVR 术前后 3D 打印模型,以便更好地了解主动脉根部解剖提供更多的影像学的信息,来评估植入假体与瓣膜平面和冠状动脉起源的关系,帮助选择假体的尺寸,从而将复杂的手术过程大大的简化和标准化,使手术更加的安全、准确^[5-6]。

3D 打印依赖于多种成像方式的结合使用,大多数模型数据来源于 CT 血和成像或者磁共振成像,部分应用食道三维超声心动图,超声心动图可以根据时间分辨率对快速移动的瓣膜、乳头肌等清晰成像,动态评估瓣膜解剖结构。多层螺旋 CT 可用来评估冠状动脉开口距离主动脉瓣环的高度、瓣膜钙化的准确位置和程度。瓣膜钙化程度和主动脉瓣根部的形态决定了植入假体大小尺寸,如仅依赖三维经食道超声心动图测量数据来指导选择植入假体,有尺寸选大的趋势;超声心动图和多层螺旋 CT 是互补的成像方式,应相互配合使用提高 3D 打印参数的可靠性^[7]。

3D 打印技术在 TAVR 手术的应用还可以预防传导阻滞的发生,TAVR 术后出现这一并发症的原因可能是由于钙化斑块的移位,使得右冠瓣和无冠瓣连接处的房室传导系统持续的受压造成了永久的损伤。通过 3D 打印技术,将主动脉瓣狭窄伴钙化的模型打印出来,结合测量数据选择合适大小的球囊进行预扩张,并进一步选择不同支架瓣膜置换模拟。通过在高仿真的 3D 模型上进行模拟训练,从而可以轻易的判断出球囊扩张时瓣膜的偏移方向,进一步的观察到支架瓣膜受严重钙化影响后的方位移动,降低传导阻滞的发生概率^[8]。

定制硅基聚合物油墨的 3D 打印技术,可以精确模拟组织的物理特性^[9]。定制硅基聚合物材料体系主要包括硅酮密封胶和硅酮润滑脂,硅酮密封胶是一种乙酰氧基通过缩合反应固化的硅酮,提供柔韧性。实验设计了一个电容式压力传感器阵列,阵列中的每个传感元件由以两层聚丙烯酰胺基离子水凝胶为导电电极,中间由一层介电层组成,应用外部对传感器的压力导致介电弹性体层的变形塑形,然后通过填充通道注入离子导电水凝胶的水溶液,最后进行紫外线光聚合,3D 打印主动脉根部模型,

内置传感器阵列,显示瓣膜植入后的局部压力。目前该技术临床实践主要在 TAVR 术前规划和复杂主动脉瓣狭窄个案的决策过程,预测电位传导阻滞、测量传导干扰的接触压力阈值^[10]。

二叶主动脉瓣狭窄行 TAVR 手术治疗具有挑战,早期指南将二叶主动脉瓣狭窄作为 TAVR 的相对禁忌^[11],3D 打印技术用于二叶主动脉瓣狭窄行 TAVR 手术有很明确的优点,首先 3D 模型可以清晰的展示主动脉瓣根部的结构,如二叶瓣的空间分布位置和钙化的分布,主动脉窦的大小,冠脉开口等;其次 3D 打印模型可以为术者提供较好的投照角度,找到跨瓣的技巧和预先适应手术时的手感,最后体外模拟使用不同的器械进行手术,横向比较各瓣膜对于不同的患者的适应性,从而可以挑选出最佳的个体化的介入瓣膜^[12]。李兰兰等^[13]将 3D 打印模型用于 20 例主动脉瓣狭窄患者行 TAVI 手术评估,不仅能够准确辅助选择介入主动脉瓣类型及型号,而且能够评估支架不同位置导致的主动脉瓣形变情况。

2 3D 打印技术在二尖瓣瓣膜病变的临床应用

二尖瓣疾病是最常见心脏瓣膜病。目前,专家共识推荐经导管二尖瓣成形术以及置换术主要通过经食道超声进行事先评估,评估的精确度十分有限,考虑到二尖瓣是空间立体结构,病变多样化,具有复杂的瓣下结构,在心动周期中二尖瓣是动态变化的,故而经食道超声和 CT 平面分析都有很大的局限性,其直观性和可控性也很差,难以在实际操作中发现潜在的风险和问题,因此临床亟待一种可提供空间立体化模型进行观察和模拟的评估方法^[14-16]。3D 打印技术在某种程度上可以弥补心脏超声二维平面评估的不足,通过获得患者心脏 CT 或经食道超声采集的文件,分别在心室舒张期、收缩期进行 3D 建模,进一步将瓣叶瓣环病变部分分成后,使用不同硬度的材料分别进行打印,从而获得患者特异性的左心系统模型,通过这样的模型可以更好的评估二尖瓣情况^[17]。

在 3D 打印技术指导下外科二尖瓣手术治疗的实践中可以看到:Sardari 等^[18]为 1 例二尖瓣关闭不全的患者通过 3D 打印并铸模的方法制造了个性化的二尖瓣模型,并进行腔镜二尖瓣修复术前模拟手术训练。Yamada 等^[19]通过开发一种与真实心脏触感相似的材料,并通过 3D 打印铸模的方法制造出高仿真的微创二尖瓣手术训练系统,避免使用猪心进行手术训练的动物实验伦理问题。

二尖瓣介入治疗技术分为两大类,一类是经导管二尖瓣成形术,另一类是经导管二尖瓣置换术。目前美国心脏协会 2017 年指南及美国食品药品监督管理局建议 Mitra Clip 用于原发性二尖瓣关闭不全的治疗^[20-21]。EVEREST 系列研究以及其他注册研究 (TRAMI GRASP COAPT) 同样证实了 Mitra Clip 用于功能性二尖瓣关闭不全的效果是良好的,随着更多的大型研究结果的揭示,将来 Mitra Clip 的适应证可能进一步扩展^[22]。但是这—器械也是有所不足:型号比较单一,操作复杂,学习曲线长,手术时间长,患者的选择筛选非常严格,评估的难度较大;因此需要通过获取患者 3D 食道超声数据,进行建模加工,打印出特异性的 3D 二尖瓣膜型,立体的看到二尖瓣叶的病变区以及左心室左心房的结构,从而在体外分析手术方案,选择夹合的位置提供参考。Little 等^[23]为 1 例二尖瓣重度反流及后叶穿孔的患者制作 3D 打印心脏模型,并进行经皮二尖瓣环成形术的术前模拟训练,有利于经皮二尖瓣成形术的术前规划,选择合适的封堵器型号。

一直以来,经导管二尖瓣置换术被认为是难以攻克的难题,随着微创瓣膜置换研究的深入,器械的不断改进和术者操作技术的提高,这一难题也在逐渐被攻克。3D 打印模型有助于帮助术者选定精确的穿刺点,避开冠脉以及乳头肌和腱索的解剖结构,减少手术并发症,同时也可以指导器械研发公司针对新型介入器械进行改进^[24]。El 等选择 8 例重度二尖瓣环钙化的患者进行 CT 扫描,并为其中 6 例打印了 3D 心脏模型,用于经导管二尖瓣置换术的术前规划及术后评估,有助于二尖瓣置换术的术前规划,选择合适的瓣膜尺寸、植入位置及评估术后瓣周漏、左室流出道梗阻等术后并发症^[25]。对于置换术或成形术的选择通常由病变累及的部位、病情的严重程度及术者的经验等因素综合决定^[26]。基于 3D 模型的术前演练有助于临床医生选择合适的手术方案,提高一次手术成功率。

3 3D 打印技术在左心瓣膜病变应用的趋势以及问题

目前 3D 打印只能部分复制心血管组织的机械以及生理特性。心脏组织的多样性且每个组织都随年龄和生理状态变化而产生复杂的动态改变难以模拟。3D 打印技术在左心瓣膜的应用趋势体现在个性化 3D 打印心脏瓣膜模型与流体动力学平台相结合,通过模拟每搏输出量、心率及射血时间等临床真实流体条件,提高术前模拟操作的准确性与真实性。实验证明以超声为数据源 3D 打印结合模拟循环系

统制作体外动态二尖瓣模型是可行的,且准确性较高,体外再现了二尖瓣生理和病理状态下的血流动力学特征^[17]。

目前仍未形成 3D 打印心血管模型完整流程的指南以及统一的评价标准,所以 3D 打印心脏瓣膜模型的优化过程需要多学科的支持,包括计算流体力学、数字图像处理、人工智能等新兴学科领域的全面支持,丰富对心脏瓣膜疾病的生物力学因素的理解,开发出更优质的心脏瓣膜的 3D 打印模拟材料^[27]。

参考文献:

- [1] Wang DD, Gheewala N, Shah R, *et al.* Three-dimensional printing for planning of structural heart interventions[J]. *Interv Cardiol Clin*, 2018, 7(3): 415-423.
- [2] Tuncay V, Van Ooijen PMA. 3D printing for heart valve disease: a systematic review[J]. *Eur Radiol Exp*, 2019, 3(1): 9.
- [3] 中华医学会心血管病学分会结构性心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会. 中国经导管主动脉瓣置换术临床路径专家共识[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2018, 26(12): 661-668.
- [4] Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(18): 1695-1705.
- [5] Hernández-Enriquez M, Brugaletta S, Andreu D, *et al.* Three-dimensional printing of an aortic model for transcatheter aortic valve implantation: possible clinical applications[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017, 33(2): 283-285.
- [6] Jung JI, Koh YS, Chang K. 3D printing model before and after transcatheter aortic valve implantation for a better understanding of the anatomy of aortic root[J]. *Korean Circ J*, 2016, 46(4): 588-589.
- [7] Stella S, Italia L, Geremia G, *et al.* Accuracy and reproducibility of aortic annular measurements obtained from echocardiographic 3D manual and semi-automated software analyses in patients referred for transcatheter aortic valve implantation: implication for prosthesis size selection[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20(1): 45-55.
- [8] Sharma E, McCauley B, Ghosalkar DS, *et al.* Aortic valve calcification as a predictor of post-transcatheter aortic valve replacement pacemaker dependence[J]. *Cardiol Res*, 2020, 11(3): 155-167.
- [9] Qiu K, Zhao Z, Haghiashtiani G, *et al.* 3D printed organ models with physical properties of tissue and integrated sensors[J]. *Adv Mater Technol*, 2018, 3(3): 1700235.
- [10] Haghiashtiani G, Qiu K, Zhingre Sanchez JD, *et al.* 3D printed patient-specific aortic root models with internal sensors for minimally invasive applications[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(35): eabb4641.
- [11] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, *et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart dis-

- ease; executive summary: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(22): 2438-2488.
- [12] Lavon K, Marom G, Bianchi M, *et al*. Biomechanical modeling of transcatheter aortic valve replacement in a stenotic bicuspid aortic valve: deployments and paravalvular leakage[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2019, 57(10): 2129-2143.
- [13] 李兰兰, 王建浩, 逯登辉, 等. 3D 打印技术辅助经皮介入治疗主动脉瓣狭窄 20 例临床治疗分析[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2019, 35(9): 561-563.
- [14] Birbara NS, Otton JM, Pather N. 3D modelling and printing technology to produce patient-specific 3D models [J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28(2): 302-313.
- [15] Vashistha R, Kumar P, Dangi AK, *et al*. Quest for cardiovascular interventions: precise modeling and 3D printing of heart valves [J]. *J Biol Eng*, 2019, 13: 12.
- [16] Wang DD, Qian Z, Vukicevic M, *et al*. 3D printing, computational modeling, and artificial intelligence for structural heart disease[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 14(1): 41-60.
- [17] 王浩, 张斌, 宋宏宁, 等. 超声影像数据源 3D 打印结合模拟循环系统制作体外动态二尖瓣模型的可行性研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2020, 29(3): 206-212.
- [18] Sardari Nia P, Heuts S, Daemen J, *et al*. Preoperative planning with three-dimensional reconstruction of patient's anatomy, rapid prototyping and simulation for endoscopic mitral valve repair[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 24(2): 163-168.
- [19] Yamada T, Osako M, Uchimuro T, *et al*. Three-dimensional printing of life-like models for simulation and training of minimally invasive cardiac surgery[J]. *Innovations (Phila)*, 2017, 12(6): 459-465.
- [20] Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, *et al*. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(36): 2739-2791.
- [21] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, *et al*. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2): 252-289.
- [22] Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, *et al*. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(24): 2307-2318.
- [23] Little SH, Vukicevic M, Avenatti E, *et al*. 3D printed modeling for patient-specific mitral valve intervention: repair with a clip and a plug[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(9): 973-975.
- [24] Ginty OK, Moore JT, Eskandari M, *et al*. Dynamic, patient-specific mitral valve modelling for planning transcatheter repairs [J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2019, 14(7): 1227-1235.
- [25] ElSabbagh A, Eleid MF, Matsumoto JM, *et al*. Three-dimensional prototyping for procedural simulation of transcatheter mitral valve replacement in patients with mitral annular calcification[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 92(7): E537-E549.
- [26] Suh YJ, Lee S, Chang BC, *et al*. Utility of cardiac CT for preoperative evaluation of mitral regurgitation: morphological evaluation of mitral valve and prediction of valve replacement[J]. *Korean J Radiol*, 2019, 20(3): 352-363.
- [27] 王浩, 周青. 3D 打印结合体外模拟循环系统在心血管疾病诊疗中的应用及研究进展[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2020, 26(1): 87-92.

(收稿日期:2021-01-08)

(修订日期:2021-03-15)

(上接第 307 页)

- [8] Katsumi H, Takashima R, Suzuki H, *et al*. S-nitrosylated l-serine-modified dendrimer as a kidney-targeting nitric oxide donor for prevention of renal ischaemia/reperfusion injury [J]. *Free Radic Res*, 2020, 54(11-12): 841-847.
- [9] Nilsson KF, Sandin J, Gustafsson LE, *et al*. The novel nitric oxide donor PDNO attenuates ovine ischemia-reperfusion induced renal failure[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2017, 5(1): 29.
- [10] BheemReddy S, Messineo F, Roychoudhury D. Methemoglobinemia following transesophageal echocardiography: a case report and review[J]. *Echocardiography*, 2006, 23(4): 319-321.
- [11] Yang L, Li LH, Jiang L, *et al*. Micelle-embedded coating with ebselen for nitric oxide generation[J]. *Med Gas Res*, 2019, 9(4): 176-183.

(收稿日期:2020-10-12)

(修订日期:2020-11-02)