

综述

经导管主动脉瓣置换术的进展与未来

张昊综述，吴永健审校

摘要 自经导管主动脉瓣置换术(TAVR)进入临床，主动脉瓣狭窄(AS)患者的治疗发生了革命性的改变。过去，无外科主动脉瓣置换手术(SAVR)机会的患者只能选择药物治疗或球囊扩张术，现在TAVR已经成为无传统外科手术机会或高危手术风险的严重AS患者的一种选择。欧美国家开展了TAVR的注册研究，定期发布年度报告，反映了既往TAVR的发展。随机对照临床试验相继报道了最终或阶段性结果，进一步肯定了TAVR的效果。然而TAVR的并发症影响了手术的效果和患者的预后。我国的TAVR尚处起步阶段，需要符合国人特点的自主设计瓣膜，在解决了上述问题后，TAVR定能成为医师和患者治疗AS更有力的武器。

关键词 综述；主动脉瓣狭窄；经导管主动脉瓣置换术；外科主动脉瓣置换手术；

过去半个世纪，外科主动脉瓣置换手术(SAVR)一直是严重主动脉瓣狭窄(AS)患者的标准治疗方案。然而，高龄伴有合并症的患者手术风险高，术后恢复慢。据统计，至少1/3严重AS的患者无法进行SAVR，医学界一直在探索创伤更小的导管技术。2002年Cribier等^[1]完成了首例人类经导管主动脉瓣置换术(TAVR)。至今全球超过750个中心已完成30万例TAVR。指南提出，无传统外科手术机会或高危手术风险的严重AS患者，如预期寿命大于1年，可行TAVR，

无手术机会患者推荐级别为I类B；高危手术风险的患者推荐级别为IIa类B。

1 注册研究

欧美大国开展了TAVR的注册研究(表1)，定期发布年度报告。英、法、德于2007年开始TAVR注册研究^[2-4]。德国在欧洲发展最快，2013年手术量超过同期SAVR的手术量^[4]。美国自2011年开展注册研究^[5]，手术量后来居上，2014年超过英法德总和。

表1 各国TAVR注册研究

国家	开始时间(年)	入组数量(例)	风险评分	住院期间死亡率(%)	并发症(%)
美国	2012	2012年4590 2013年9039 2014年17375	STS:8.3	2012~2013年5.3, 2014年4.4	2014年:起搏器:11,卒中:2.1,严重出血:5.5,血管并发症:4.2,瓣周漏:4.8,肾损伤:2.2
法国	2007	2011年3195	STS:14.4	2011年9.7	—
德国	2007	2007年144 2013年9147	EuroSCORE:22.4	2007年13.2 2013年5.4	2013年:起搏器:15.6,卒中:2.6,严重出血:6.4,肾损伤:5.2
英国	2007	2007年360 2012年1271	EuroSCORE:18.4	2007年9.7 2012年5.8	2012年:起搏器:5.8(Sapient)、14.5(CoreValve),卒中:2.4,血管并发症:2.6

注:—:无

2 临床试验

近期几个重要的临床试验都报道了最终或阶段性结果(表2)。Partner1旨在评估第一代球囊扩张型瓣膜Sapient的效果，结果表明^[6,7]:TAVR应用于无法行SAVR患者较保守治疗带来更大获益；应用于高危手术患者较SAVR效果相当，试验后期患者的死亡率及中、重度瓣周漏的发生率较前明显降低。CoreValve US试验旨在评估第一代自膨型瓣膜CoreValve的效果，结果表明^[8,9]:TAVR应用于SAVR极高危患者可获得较好的预后；应用于中、高危外科手术风险患者较SAVR组生存率更高。CHOICE试验为比较球囊扩张型瓣膜和自膨型瓣膜的效果，采用第二代球囊扩张型瓣膜Sapient XT对比自膨型瓣膜CoreValve，结果表明^[10]:球囊扩张型瓣

膜和自膨型瓣膜预后差异无统计学意义。NOTION试验中82%的患者为低危患者(STS评分<4)^[11]，结果表明TAVR与SAVR组预后相当。

3 新一代瓣膜

3.1 球囊扩张型瓣膜

研究人员不断开发新一代瓣膜。第二代球囊扩张型瓣膜Sapient XT严重血管并发症及出血风险较Sapient显著降低^[12]。第三代球囊扩张型瓣膜Sapient 3已获FDA批准，术后反流的发生率较Sapient XT显著减低^[13]。(图1A)

自膨型瓣膜CoreValve、Evolut R(图1B)是新一代自膨型瓣膜，具有可回收的特点，已获FDA批准，入组患者30天死亡率、卒中发生率、严重瓣周漏均为0^[14]。Portico、

作者单位:100037 北京市,中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心内科
作者简介:张昊 住院医师 博士 主要从事冠心病临床研究 Email: zhanghaofw@126.com 通讯作者:吴永健 Email: fuwaihospital@hotmail.com
中图分类号:R54 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2016)07-0711-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.021

ACURATE、CENTERA (图 1C、1D、1E) 也即将进入临床, 初期研究已验证其效果。

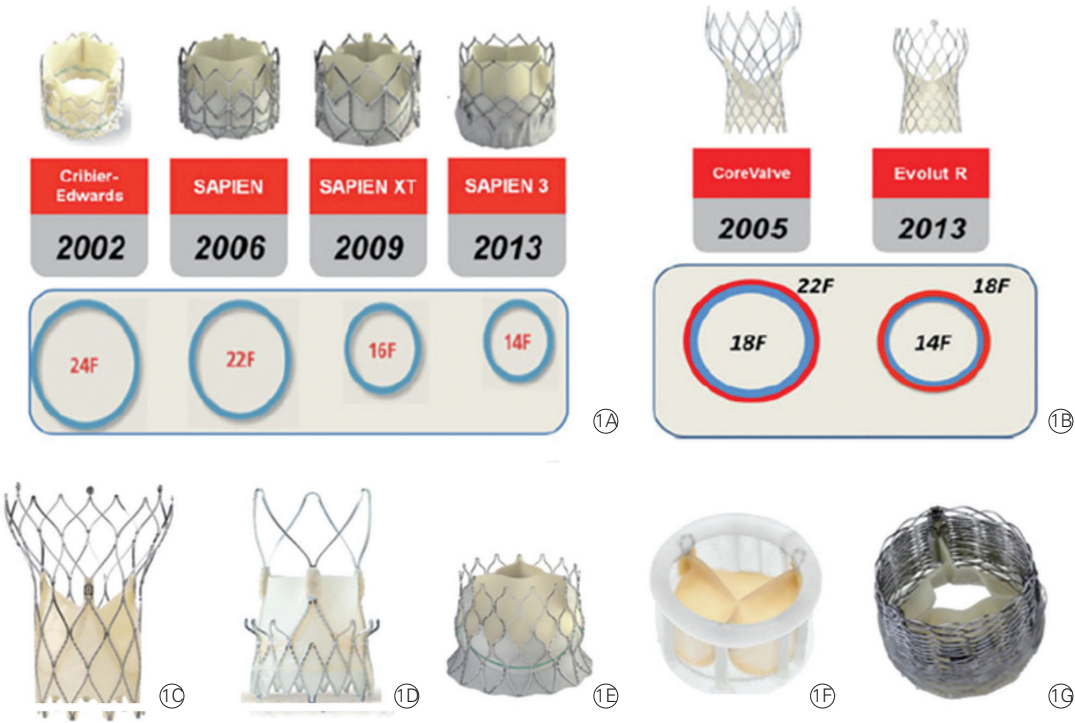
3.2 其他瓣膜释放技术

Direct Flow 为无金属可回收瓣膜 (图 1F), 采取环膨胀模式, 可有效降低瓣周漏发生率, Discovery 研究入组患者 30 天死

亡率 1%、卒中发生率 5%;1 年死亡率 10%, 死亡 + 卒中发生率 15%, 严重瓣周漏发生率 0%^[15]。Lotus 采用独特的机械膨胀模式 (图 1G), 自适应性的外膜可封住任何小的残余间隙, Lotus 较 CoreValve 可减少死亡率及瓣周漏的发生率^[16]。综上, 新一代的瓣膜具有可通过更小的鞘管, 瓣周漏发生率降低, 可回收等特点。

表 2 经导管主动脉瓣置换术各项临床试验情况

试验	目的	患者情况	瓣膜	例数	STS 评分	开展时间 (年)	死亡率(%)
Partner 1B	球囊 vs 保守	无法手术	Sapien	358	11.7	5	30 天:TAVR: 3.4, 保守: 6.5;1 年:TAVR: 31.0, 保守: 51.0;2 年:TAVR: 43.0, 保守: 68.0;3 年:TAVR: 54.1, 保守: 80.9;5 年:TAVR: 71.8, 保守: 93.6
Partner 1A	球囊 vs 外科	高危	Sapien	699	11.7	5	30 天:TAVR:5.0, SAVR:2.9;1 年:TAVR:23.0, SAVR: 26.8;2 年:TAVR:33.9, SAVR: 35.0;3 年:TAVR: 44.2, SAVR: 44.8;5 年:TAVR: 67.8, SAVR: 62.4
CoreValve US Extreme Risk	自膨(单臂)	无法手术	CoreValve	489	10.3	2	30 天:TAVR: 7.9;1 年:TAVR 25.5;2 年:TAVR: 38
CoreValve US High Risk	自膨 vs 外科	高危	CoreValve	797	7.3	2	30 天:TAVR: 3.3, SAVR:4.5;1 年:TAVR:14.2, SAVR: 19.1;2 年:TAVR: 22.2, SAVR: 28.6
CHOICE	球囊 vs 自膨	高危	Sapien XT CoreValve	241	SapienXT:5.6 CoreValve:6.2	1	30 天: 球囊:4.1, 自膨:5.1;1 年: 球囊:12.4, 自膨:9.4
NOTION	自膨 vs 外科	低、中、高危	CoreValve	280	2.9	1	30 天:TAVR:2.1, SAVR:3.7;1 年:TAVR:4.9, SAVR:7.5



注: 1A: Sapien; 1B: CoreValve; 1C: Portico; 1D: ACURATE; 1E: CENTERA; 1F: Direct Flow; 1G: Lotus

图 1 各代、各型进口瓣膜图

4 并发症与预后

TAVR 发展中的关键一步是发现和处理并发症。常见的并发症有卒中、瓣周漏、心律失常、血管并发症和出血, 较罕见的有冠状动脉阻塞、瓣环撕裂、亚急性心内膜炎等。GARY 注册研究共录入 TAVR 患者 15 964 例^[17], 平均年龄 81 岁, 平均 STS 评分 5.0, 定义严重并发症为: 手术当天死亡、转开胸手术、动脉夹层、瓣环撕裂、需

机械支持的低心排量, 发生率为 5%。危险因素为: 女性、术前纽约心脏协会心功能 (NYHA) IV 级, 左心室射血分数 (LVEF) <30%、术前应用静脉强心药、动脉血管病变、高度钙化。

4.1 卒中

ADVANCE 试验中卒中发生率术后 1 天:1.4%, 术后 30 天:3%, 术后 2 年:5.6%^[18]。急性肾损伤、严重血管并发症、

女性是早期卒中的危险因素。目前已有几种栓塞防护装置进入临床试验^[19], Montage 由分别放置在头臂干和左颈总动脉的两个滤网组成,可收集术中的碎屑。Embol-X 是放置在升主动脉的滤网,以前应用于开胸手术,现应用于 TAVR 同样可有效降低卒中的发生率。TriGuard 也是放置在主动脉弓的滤网,应用该装置的 DEFLECT III 临床试验入组患者术后 30 天磁共振评估新发缺血病变:TriGuard 组:11.5%, 对照组:26.9%。TAVR 术后抗栓药物的选择仍存在争议,部分研究表明单抗在不增加卒中风险的基础上减少了大出血风险。

4.2 起搏器植入

患者的基线数据如术前右束支传导阻滞,植入瓣膜直径/左心室流出道直径,更小的左心室舒张末期直径,更小的房室间隔膜部长度、瓣膜释放位置过深是永久起搏器植入的独立危险因素^[20]。术后新发的左束支传导阻滞是否需要永久起搏器仍有很大争议。

4.3 急性肾损伤

急性肾损伤可能与 TAVR 术中对比剂的用量较大,术中血流动力学急剧改变相关。Protect-TAVR 试验表明 RenalGuard 系统可有效降低急性肾损伤的发生率^[21]。

4.4 瓣周漏

瓣周漏是 TAVR 术常见的并发症,即使轻度瓣周漏也可使术后 1 年的死亡率和再入院率增加^[22]。发生瓣周漏最常见的原因依次为:支架流入道部分未完全贴合主动脉瓣环,放置位置过低,患者自身主动脉瓣环/植入瓣膜大小不匹配,Amplatzer 血管封堵器是治疗瓣周漏的一种方法。TAVR 术中选择合适大小的瓣膜尤为重要,瓣膜过小可导致瓣周漏及固定不良,过大则可能导致冠脉闭塞、房室传导阻滞、二尖瓣损伤、主动脉旁血肿、室间隔及主动脉根部撕裂。

4.5 出血和血管并发症

出血是 TAVR 主要并发症之一,一项临床试验比较了术中应用肝素和比伐卢定出血的风险,结果显示比伐卢定较肝素组大出血风险未降低^[23]。血管并发症是影响 TAVR 术后恢复的重要因素,CONTROL 试验研究表明^[24],血管闭合器 ProGlide 较 ProGlide 发生血管并发症风险更低。

4.6 瓣膜功能损伤

与 SAVR 术后瓣膜功能损伤类似,TAVR 瓣膜也存在心内膜炎、瓣膜结构改变、瓣膜血栓等并发症。亚急性心内膜炎是 TAVR 较为罕见的并发症,近一半患者死亡^[25],对于瓣膜血栓的患者,给予华法林的患者较双重抗血小板治疗可更有效的改善瓣膜运动。

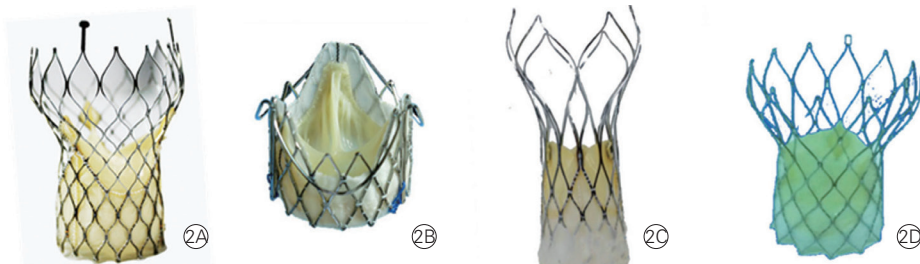
TAVR 患者的长期预后越来越得到重视。患者的基线情况[慢性阻塞性肺病、心房颤动、LVEF<40%、低跨瓣压、中-重度的二尖瓣狭窄、肺动脉压>60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)]及手术因素(经心尖途径、中度或重度主动脉瓣反流)是心力衰竭发生的独立危险因素;LVEF<40%,新发的左束支传导阻滞是心源性猝死的独立危险因素^[26]。最近,科研人员研究了 TAVR 术后

血流动力学的改变^[27]:术后跨瓣压差平均增加(0.30 ± 4.99) mmHg/年,缺少必要的抗凝治疗,瓣膜内植入瓣膜,高体重指数,应用小瓣膜的患者血流动力学紊乱发生率高。患者的一般健康状态对死亡率同样有重要影响,健康状态极差的患者手术 1 年的死亡风险可增加 1 倍;术前步行速度慢的患者术后 30 天死亡率增加 35%^[28]。如 STS 评分、EuroSCORE 评估 SAVR 风险一样,研究人员在探索 TAVR 手术的风险评分,如 PARTNER SCORE、FRANCE SCORE 等^[29]。

5 未来研究方向

TAVR 无疑为我们治疗严重 AS 提供了一个有利的武器。CoreValve US 试验中对比了 TAVR 与 SAVR 的花费收益比:虽然 TAVR 手术费用较 SAVR 高,但 TAVR 患者住院时间更少,取得质量生存年的获益。目前,我们仍面临很多挑战:首先,已证实 TAVR 应用于无法行 SAVR 及 SAVR 高危患者的效果,是否可扩展于中低危患者还需进一步临床试验。Partner Ila 2 年期的试验结果刚刚公布,表明 TAVR 应用于中危患者与 SAVR 预后相当^[30],SURTAVI 试验结果也将于今年公布,为指南的更新提供依据。第二是 TAVR 相关的并发症,新一代瓣膜具有可通过更小的鞘管,减少瓣周漏的发生,术中可回收等特点,有效降低并发症的发生率。第三是 TAVR 瓣膜的耐久性,瓣膜植入后 5 年效果肯定,更长期效果尚需验证。第四是 TAVR 的适应症仍在不断拓展:如单纯主动脉瓣反流,主动脉瓣二瓣化畸形,原有植入瓣膜的退化,二尖瓣、三尖瓣、肺动脉瓣瓣膜的置换等。

与欧美国家相比,我国的 TAVR 尚处于起步阶段应用前景广阔^[31],而国人更高的主动脉瓣二瓣畸形发生率,更高的钙化积分带来了更大的挑战。因此,中国 TAVR 技术的发展不能完全照搬国外的经验,需要自己的临床试验和自行设计的瓣膜。2012 年应用国产 Venus-A 瓣膜的中国首例 TAVR 诞生(图 2A),早期注册研究共纳入 101 例患者(结果未发表),平均年龄 75.6 岁,平均 STS 积分:6.7,死亡率 30 天:4.95%,1 年:5.94%。需特别指出的是,该组患者平均钙化积分 1307,二瓣化畸形高达 39.6%,均显著高于国外患者。J-ValveTM是为单纯主动脉瓣反流设计的瓣膜(图 2B)。另外两款国产瓣膜 VitaFlow、Taurus One 也已进入临床研究(图 2C、2D)。某些患者主动脉瓣环的解剖特点特殊,可能使支架产生形变,造成术后主动脉瓣反流。精确的计算机断层摄影术重建技术,3D 打印技术可帮助医生更精确的了解病变瓣膜的解剖特点。最近,研究人员开发了一种软件用于模拟每个患者植入瓣膜的手术过程。相信在不远的将来,TAVR 将成为严重 AS 患者的一种标准治疗方案。



注:2A: Venus-A; 2B: J-Valve; 2C: VitaFlow; 2D: Taurus One

图 2 国产瓣膜

参考文献

- [1] Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 2002, 106: 3006–3008.
- [2] Ludman PF, Moat N, de Belder MA, et al. Transcatheter aortic valve implantation in the United Kingdom: Temporal trends, predictors of outcome, and 6-year follow-up: a report from the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) registry, 2007 to 2012. *Circulation*, 2015, 131: 1181–1190.
- [3] Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1705–1715.
- [4] Reinohl J, Kaier K, Reinecke H, et al. Effect of availability of transcatheter aortic-valve replacement on clinical practice. *N Engl J Med*, 2015, 373: 2438–2447.
- [5] Holmes DR Jr, Nishimura RA, Grover FL, et al. Annual outcomes with transcatheter valve therapy: From the STS/ACC TVT registry. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 2813–2823.
- [6] Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2015, 385: 2485–2491.
- [7] Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. *The Lancet*, 2015, 385: 2477–2484.
- [8] Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, et al. 2-Year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 113–121.
- [9] Yakubov SJ, Adams DH, Watson DR, et al. 2-Year outcomes after iliofemoral self-expanding transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis deemed extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 1327–1334.
- [10] Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Mehilli J, et al. 1-Year outcomes after transcatheter aortic valve replacement with balloon-expandable versus self-expandable valves: Results from the CHOICE randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 791–800.
- [11] Thyregod HG, Steinbruchel DA, Ihlemann N, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-Year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 2184–2194.
- [12] Webb JG, Doshi D, Mack MJ, et al. A randomized evaluation of the SAPIEN XT transcatheter heart valve system in patients with aortic stenosis who are not candidates for surgery. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8: 1797–1806.
- [13] Jochheim D, Zadrozny M, Theiss H, et al. Aortic regurgitation with second versus third-generation balloon-expandable prostheses in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, 2015, 11: 214–220.
- [14] Manoharan G, Walton AS, Brecker SJ, et al. Treatment of symptomatic severe aortic stenosis with a novel resheathable supra-annular self-expanding transcatheter aortic valve system. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8: 1359–1367.
- [15] Meredith IT, Walters DL, Dumonteil N, et al. 1-Year outcomes with the fully repositionable and retrievable lotus transcatheter aortic replacement valve in 120 high-risk surgical patients with severe aortic stenosis: results of the REPRISE II study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9: 376–384.
- [16] Gooley RP, Talman AH, Cameron JD, et al. Comparison of self-expanding and mechanically expanded transcatheter aortic valve prostheses. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8: 962–971.
- [17] Walther T, Hamm CW, Schuler G, et al. Perioperative results and complications in 15964 transcatheter aortic valve replacements: prospective data from the GARY registry. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 2173–2180.
- [18] Bosmans J, Bleiziffer S, Gerckens U, et al. The incidence and predictors of early- and mid-term clinically relevant neurological events after transcatheter aortic valve replacement in real-world patients. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 209–217.
- [19] Harjai KJ, Grines CL, Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement: 2015 in review. *J Interv Cardiol*, 2016, 29: 27–46.
- [20] Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscatheterER Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8: 60–69.
- [21] Barbanti M, Gulino S, Capranzano P, et al. Acute kidney injury with the renal guard system in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: The PROTECT-TAVI trial (PROphylactic effect of furosemide-induced diuresis with matched isotonic intravenous hydraTion in transcatheter aortic valve implantation). *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8: 1595–1604.
- [22] Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J*, 2015, 36: 449–456.
- [23] Dangas GD, Lefevre T, Kupatt C, et al. Bivalirudin versus heparin anticoagulation in transcatheter aortic valve replacement: The randomized BRAVO-3 Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 2860–2868.
- [24] Barbash IM, Barbanti M, Webb J, et al. Comparison of vascular closure devices for access site closure after transfemoral aortic valve implantation. *Eur Heart J*, 2015, 36: 3370–3379.
- [25] Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, et al. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. *Circulation*, 2015, 131: 1566–1574.
- [26] Urena M, Webb JG, Eltchaninoff H, et al. Late cardiac death in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: incidence and predictors of advanced heart failure and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 437–448.
- [27] Del Trigo M, Munoz-Garcia AJ, Wijeyundera HC, et al. Incidence, timing, and predictors of valve hemodynamic deterioration after transcatheter aortic valve replacement: Multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67: 644–655.
- [28] Alfredsson J, Stebbins A, Brennan JM, et al. Gait speed predicts 30-day mortality following transcatheter aortic valve replacement: Results from the society of thoracic Surgeons/American college of cardiology transcatheter valve therapy registry. *Circulation*, 2016, 133: 1351–1359.
- [29] Puri R, Iung B, Cohen DJ, et al. TAVI or No TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*, 2016, Jan 26. pii: ehv756.
- [30] 杨跃进. 经导管主动脉瓣置入术的现状与展望. *中国循环杂志*, 2013, 28: 161–163.
- [31] Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*, 2016, 374: 1609–1602.

(收稿日期: 2016-02-17)

(编辑: 常文静)