

综述

经导管二尖瓣置换的研究进展与展望

诸葛瑞琪、田艳蒙综述, 吴永健审校

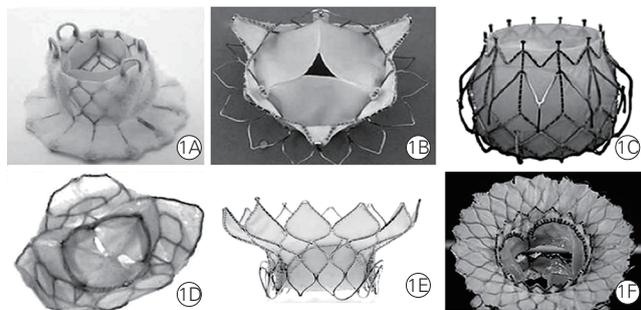
摘要 随着经皮主动脉瓣置换技术逐渐成熟并展现出良好的预后, 经导管二尖瓣置换 (Transcatheter mitral valve replacement, TMVR) 成为治疗二尖瓣反流的重要研究及发展方向, 尤其对于外科手术高危的重度反流患者, TMVR 理论上讲应该可以使其获益。目前多种 TMVR 瓣膜目前已进入临床试验阶段并取得了良好的初步随访结果。尽管如此, 在瓣膜的改良、围术期影像学技术创新、远期临床试验优化等各个方面, TMVR 面临的挑战还有很多。这篇综述的主要介绍目前正在发展中的 TMVR 技术的研究近况与发展前景。

关键词 综述; 心脏瓣膜, 人工; 心脏影像技术

根据美国等西方发达国家的最新流行病学调查数据显示, 在大于 65 岁以上的老年人群发病率占首位的瓣膜病类型是二尖瓣反流^[1]。虽然目前我国还没有权威性的流行病学调查数据, 但我国二尖瓣反流患者的数量之庞大是毋庸置疑的。迄今为止, 通过外科手术进行瓣膜置换或修补是严重原发性二尖瓣反流(包括风湿性、退行性二尖瓣反流)的首选治疗方式^[2]。然而对于很多高龄合并多系统疾病的高危患者, 手术风险高, 生存获益少, 欧洲数据显示此类患者的外科手术成功率仅 50%, 重度功能性反流患者的的外科手术成功率更是低至 16%^[3]。微创性手术如经导管二尖瓣修补及经导管二尖瓣置换 (Transcatheter mitral valve replacement, TMVR) 理论上可以使失去手术机会的高危患者获益^[2]。Edwards 公司开发的 SAPIEN XT 瓣膜最早证实了 TMVR 的可行性^[4]; 2014 年圣·托马斯医院的心脏小组首次成功完成了 3 例 Fortis 瓣膜的人体置入, 瓣膜置入后具有良好的血流动力学稳态, 跨瓣压差较小且瓣周漏较少, 这一事件标志着 TMVR 时代的到来^[4]。

1 经导管二尖瓣置换装置主要临床试验进展

目前完成人体试验的瓣膜主要有: CardiAQ 瓣膜系统、FORTIS 瓣膜、Tendyne 瓣膜^[5]。下面主要分类介绍目前发展中的经导管瓣膜及其当前的临床或临床前期评估情况。图 1 列举了处于不同试验阶段的部分 TMVR 瓣膜装置。



注: 1A: Fortis 瓣膜, 1B: Tiara™ 瓣膜, 1C: CardiAQ 瓣膜, 1D: Tendyne 瓣膜, 1E: Medtronic 瓣膜, 1F: Veltech 瓣膜

图 1 处于不同试验阶段的部分经导管二尖瓣瓣膜装置

CardiAQ 瓣膜: CardiAQ 瓣膜由 CardiAQ 瓣膜科技公司开发, 由自膨式镍合金支架及牛心包材质的三片瓣叶组成。动物试验成功地评估了 CardiAQ 的可行性与安全性^[6]。2012 年在丹麦完成第一例人体 TMVR, 该患者为重度二尖瓣反流, 经评估无法进行外科手术及二尖瓣夹子治疗, 经穿刺房间隔途径准确、稳定地置入 CardiAQ 瓣膜, 术后 24 h 患者未发生不良事件。然而遗憾的是尽管瓣膜功能良好, 该患者 3 d 后死于多器官衰竭^[7]。2015 年, Sondergaard 等^[8]对三位严重二尖瓣反流伴 NYHA 心功能 IV 级的外科手术高危患者实施经导管 CardiAQ 置入, 入组的两位患者左心室射血分数小于 40%, 另一位患者射血分数尚可。手术过程均是通过透视及经食道彩超引导下采用经典经心尖入路。结果显示 3 例患者全部成功地置入了 CardiAQ 装置, 置入后二尖瓣反流立刻缓解。两位患者术后恢复良好出院, 术后 1 d、30 d、60 d 的经食道超声心动图提示瓣膜功能良好, 另一位患者术后第 9d 时死于肺部感染。研究者认为经心尖入路的 CardiAQ 是对于外科高危患者是有效可行的。

CardiAQ 瓣膜首先开启了通过股静脉-房间隔入路的纪元。2015 年, 有学者报道了首例经股静脉-房间隔 TMVR 术, 在一位严重反流伴左心室射血分数下降的高危外科患者成功置入第二代 CardiAQ 装置, 术后 30 d 随访无不良事件发生, 心功能维持良好。该例手术首次实现经血管内二尖瓣瓣膜植入术, 对 TMVR 进一步的微创化发展具有重要意义。

Fortis 瓣膜: Fortis 瓣膜是由 Edwards Lifesciences 公司研发, 由牛心包缝制的自膨胀式瓣膜, 主要组分包括牛心包组织的瓣膜、镍合金的自膨式支架以及锚定系统。2013 年, 曾报道一例 Edwards 公司的瓣膜作为外科手术应急措施的案例, 该案例在外科手术直视下直接于钙化严重的二尖瓣环置入 Edwards SAPIEN XT 人工瓣膜一枚, 嵌合良好, 术后未发瓣周漏^[10]。Edwards Lifesciences 公司于 2014-06 发布声明称圣·托马斯医院的心脏小组首次成功完成了 3 例 Fortis 瓣膜的人体置入, 三例患者均为合并多种危险因素的重度缺血性二尖瓣反流患者 (左心室射血分数 25%~30%), 均丧失外科手

基金项目: 国家科技支撑计划课题——重大慢病国家注册登记研究

作者单位: 100037 北京市, 北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外医院 心内科

作者简介: 诸葛瑞琪 博士研究生 主要从事心脏病学介入治疗研究 Email: 837226368@qq.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) 08-0819-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.08.023

术机会。3 例均是通过经心尖途径完成, 并全部成功置入准确位置, 无一例出现严重并发症。出院时发出心脏超声心动图显示二尖瓣反流明显改善, 1 例患者二尖瓣反流完全消失所有患者二尖瓣跨瓣压 ≤ 4 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)^[4]。2015 年发布最新随访结果显示: 术后 3 个月的随访结果显示置入的人工瓣膜功能良好, 所有患者心功能及生存质量均得到了改善, 仅 1 例患者术后 30 d 因国际标准化比值 (INR) 超标引发上消化道出血事件, 停用华法林及阿司匹林改为氯吡格雷后未再出现不良事件; 术后 6 个月随访时, 所有患者心功能均为纽约心脏协会 (NYHA) 心功能 I 级, 无一例死亡或再入院, 人工瓣膜无断裂、无血栓形成。研究表明, 经导管置入 Forits 瓣膜可行性、有效性、安全性良好^[11]。2014 年, 经皮置入 SAPIEN XT 瓣膜获得了欧洲 CE 认证。

Tiara 瓣膜: Tiara 瓣膜是由 NeovascInc 公司开发, 瓣膜的心房部分专门模仿二尖瓣鞍状的自然结构设计成“D”形, 可有效防止左心室流出道梗阻。瓣膜心室面部分边缘设计“裙边”有效防止瓣周漏。通过 32F 输送导管逆行经心尖途径置入瓣膜, 可以有效回收和重置。动物试验中 Tiara 成功置入率约为 81%, 随着操作经验的积累, 后期试验中置入率明显提高, 达到近 100%。显微镜提示大部分模型中的 Tiara 瓣膜与周围组织嵌合良好, 瓣膜的心房及心室面均有新生纤维组织层覆盖^[12]。

2014 年在加拿大首先完成了 Tiara 瓣膜的人体置入试验。两例患者均为严重的功能性反流患者, 左心室功能差, 外科评估认为高危不能耐受外科手术。经心尖途径置入 Tiara 瓣膜后, 二尖瓣反流即刻纠正, 左心室射血分数提高, 整个过程无需其他生命辅助设备支持, 未出现手术相关并发症^[13]。

Tendyne 瓣膜: Tendyne 瓣膜是由 Lutter 瓣膜改良而成^[14], 除了包含 Lutter 瓣膜的心房固定系统、镍合金心室支架部分、心室固定系统, Tendyne 瓣膜具有比 Lutter 瓣膜更好的精确调整性, 具有不同的瓣膜型号可供调整或替换, 有效减少瓣周漏的发生。经改进后的 Tendyne 瓣膜支架性能更可靠, 瓣膜功能更好, 术后基本无反流, 血流动力学稳定^[15]。

2013 年, 在法国首先完成了两例经心尖置入 Tendyne 瓣膜的人体试验。两例患者术前均为 IV 级二尖瓣反流, 术后分别为无反流、I 级反流^[16]。2015 年, 有学者报道 3 例三维经食道超声心动图引导下的经心尖 Tendyne 瓣膜置入, 3 例患者均为重度反流伴心功能不全的外科高危患者, 手术过程均为出现并发症, 术后复查 3 例患者反流全部消失, 均好转出院^[17]。

此外, Medtronic-TMV 瓣膜、Cardio 瓣膜、itrAssist 瓣膜、TMV 瓣膜、Endo Valve 瓣膜等尚在临床前期试验中^[5]。

2 未来的挑战: 瓣膜设计、入路的改良与影像学精准评估

经导管主动脉瓣置入 (TAVI) 目前已在临床中得到了广泛应用, 然而 TAVI 从理论到临床试验的日趋成熟经历了极其艰难的探索历程, TAVI 的发展历史对 TMVR 的发展具有重要意义。完善瓣膜及入路的设计和围术期影像学评估当属这一探索过程中最重要的两个经验^[18]。

瓣膜及入路的设计改良: 传统 TAVI 所用瓣膜并不能很好地契合二尖瓣的特殊结构, 因此 TMVR 发展应主要依托于 TMVR 专用器械。由于二尖瓣本身及周围结构复杂、缺少可

用于透视的标识及钙化结构等多种问题, TMVR 专用器械设计与发展面临许多的特殊的困难。除了克服结构的设计难题, 在未来人工瓣膜还应向着更小、更精细的方向发展, 封口技术也需不断创新和改进^[19]。

目前, 经心尖途径应用最多, 不受输送系统大小的限制, 安全性较高。然而近来研究表明经心尖途径进行 TAVR 的患者围术期并发症及死亡率更高^[20], 同时超声心动图和核磁共振检查的结果也显示经心尖途径容易损害左心室壁的运动和功能^[21]。尽管拟行 TMVR 的患者通常合并左心室扩大, 可以容纳更大型的输送系统, 但这种大型侵入性装置会进一步损伤左心室功能。重度二尖瓣反流患者通常合并左心功能不全, 因此这无疑增加了其手术风险。从经导管二尖瓣修补的经验来看, 股静脉-房间隔途径安全性更高、创伤更小、术后恢复快, 增加手术的安全性^[22], 2015 年, 研究者报道了首例采用 CardiaAQ 瓣膜完成的经股静脉-房间隔 TMVR 术, 首次开启了血管内入路的 TMVR 纪元。但该途径最大的问题在于术后可能遗留潜在的房间隔缺损甚至需要经皮修复。据二尖瓣夹子的经房间隔途径的临床经验显示, 较大的残余房间隔缺损将导致血流动力学紊乱并严重影响预后^[23]。随着 TMVR 设计的不断改进, 装置趋向小型化, 有望不再遗留较大的房间隔缺损, 将来经间隔途径可能成为优先选择的入路方式。

影像学精准评估: TMVR 术前需要通过瓣膜的测量选择合适的人工瓣大小, 既要防止人工瓣过小导致瓣周漏又要防止过大导致左心室流出道梗。心脏多层计算机断层摄影 (MDCT) 成像可用于术前评估二尖瓣环大小^[24], MDCT 可以准确评估整个心动周期的二尖瓣结构, 有助于 TMVR 装置的设计和操作的顺利进行^[25]。经食道超声心动图依然是介入手术的重要辅助, 尤其是近年来出现的实时三维超声技术, 可以快速、准确地测量整个心动周期的二尖瓣环的形态变化, 简单快捷地得到与手术中一致的观察切面^[26]。由于二尖瓣环呈非平面鞍状结构, 没有固定可见的基底环可供测量, 在整个心动周期显像中不断呈现三维式的变化, 因此 TMVR 术前想要得到可靠性高的影像学指导, 可以通过联合应用 3D-经食管超声心动图和 MDCT 技术测量一些相对恒定的解剖标记来实现^[24]。

瓣周漏 (PVL) 是外科二尖瓣置换术与 TMVR 术的常见并发症, PVL 相关的溶血非常罕见, 但一旦出现可致残或致死, 因此即使是轻微 PVL 也应引起重视^[27]。由于直接测量 PVL 反流口面积较为困难, 目前主要通过测量反流量的大小来评估 PVL 程度, 但这种方法准确度不高, 主要由于目前 TMVR 装置的特殊设计和定位的多变性很大程度上影响了超声、血管造影等传统影像学方法的准确性和可重复性。经食管超声心动图在常规外科换瓣术中可以用于 PVL 的定位与定性诊断, 然而在 TMVR 中由于庞大的瓣膜纤维结构所造成声学伪影干扰也使得术中 TEE 的应用受到了极大的限制。TMVR 术后多可应用 MDCT 或者心脏核磁评估术后 PVL 情况, 但目前并没有统一的量化分级方案进行定量评估^[28]。

针对这种现状, TMVR 相关影像学技术也在不断改良和创新。目前已在二维多普勒超声基础上开发出新的软件系统可以具体测量心脏任何位置的血流速度和血流量, 将这项技术与三维超声结合以后测量更为迅速、准确^[29]。此外, 3D

打印成像技术目前已经应用于三尖瓣病变的术前评估, 今年 3 月我院完成首例 3D 打印技术引导下的 TAVI, 将 3D 技术拓展到主动脉瓣病变的领域, 借助术前模拟确定患者瓣环形态, 通过预试验确定瓣膜的精确置换位置并选择人工瓣的大小, 相信将来对于确保二尖瓣手术的成功率并减少手术并发症发生同样具有重要意义^[30]。

3 总结与展望

自从 2014 年 3 月世界首例 TMVR 成功以来, TMVR 逐渐成为各大临床研究及国际会议的热点内容之一。目前已有许多 TMVR 瓣膜进入临床试验并取得了令人满意的初步随访结果, 瓣膜反流程度、心功能分级及生存质量均得到了改善, 另外还有十余种瓣膜正处于动物试验阶段。但需要注意的是, 目前所有的临床试验结果均为短期随访结果, 对于长期的有效性、耐久性、安全性尚未可知, 对于是否发生瓣膜退化、是否发生远期并发症或是否需长期抗凝等问题均没有明确的答案, 因此还需要持续不断的探索与创新。

参考文献

- [1] Lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol*, 2014, 30: 962-970.
- [2] 吴永健, 牛冠男. 2014 年 ACC/AHA 经导管瓣膜修复和置换术的医师及医疗机构规范指南(二尖瓣部分)解读. *中国循环杂志*, 2014, 2: 43-44.
- [3] Taramasso M, Candrea A, Pozzoli A, et al. Current challenges in interventional mitral valve treatment. *J Thorac Dis*, 2015, 7: 1536-1542.
- [4] Bapat V, Buellesfeld L, Peterson MD. Transcatheter mitral valve implantation (TMVI) using the Edwards FORTIS device. *Eurointervention*, 2014, 10 (suppl U): U120-128.
- [5] Mylotte D, Piazza N. Transcatheter mitral valve implantation: a brief review. *EuroIntervention*, 2015, 11(Suppl W): W67-70.
- [6] Romeo F, Cammalleri V, Ruvolo G. Transcatheter mitral valve implantation for mitral regurgitation: clinical case description and literature review. *J Cardiovasc Med*, 2016, 17: 85-91.
- [7] De Backer O, Piazza N, Banai S, et al. Percutaneous Transcatheter Mitral Valve Replacement An Overview of Devices in Preclinical and Early Clinical Evaluation. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 400-409.
- [8] Sondergaard L, Brooks M, Ihlemann N. Transcatheter mitral valve implantation via transapical approach: an early experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 48: 873-878.
- [9] Sondergaard L, De Backer O, Franzen OW, et al. First-in-Human Case of Transfemoral CardiAQ Mitral Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8: e002135.
- [10] Descoutures F, Himbert D, Maisano F, et al. Transcatheter valve-in-ring implantation after failure of surgical mitral repair. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 44: e8-e15.
- [11] Abdul-Jawad Altisent O, Dumont E, Dagenais F, et al. Initial Experience of Transcatheter Mitral Valve Replacement With a Novel Transcatheter Mitral Valve: Procedural and 6-Month Follow-Up Results. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 1011-1019.
- [12] Banai S, Verheye S, Cheung A, et al. Transapical mitral implantation of the Tiara bioprosthesis: pre-clinical results. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 154-162.
- [13] Cheung A, Webb J, Verheye S, et al. Short-term results of transapical transcatheter mitral valve implantation for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 1814-1819.
- [14] Lutter G, Pokorny S, Frank D, et al. Transapical mitral valve implantation: the Lutter valve. *Heart Lung Vessel*, 2013, 5: 201-206.
- [15] Banai S, Verheye S, Cheung A, et al. Transapical mitral implantation of the Tiara bioprosthesis: pre-clinical results. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 154-162.
- [16] Anyanwu AC, Adams DH. Transcatheter Mitral Valve Replacement The Next Revolution. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 1820-1824.
- [17] Moat N, Duncan A, Lindsay A, et al. Transcatheter Mitral Valve Replacement for the Treatment of Mitral Regurgitation: in-hospital outcomes of an apically tethered device. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 2352-2353.
- [18] Cohen HA, O'Neill BP. TMVR: Continuing the Paradigm Shift in Valvular Heart Disease Therapy: Hype or Hope. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 1021-1023.
- [19] Maisano F, Alfieri O, Banai S, et al. The future of transcatheter mitral valve interventions: competitive or complementary role of repair vs. replacement. *Eur Heart J*, 2015, 36: 1651-1659.
- [20] Blackstone EH, Suri RM, Rajeswaran J, et al. Propensity-matched comparisons of clinical outcomes after transapical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement: a placement of aortic transcatheter valves (PARTNER)-I trial substudy. *Circulation*, 2015, 131: 1989-2000.
- [21] Forsberg LM, Tamás É, V ú nky F, et al. Differences in recovery of left and right ventricular function following aortic valve interventions: a longitudinal echocardiographic study in patients undergoing surgical, transapical or transfemoral aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 82: 1004-1014.
- [22] Glower DD, Kar S, Trento A, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 172-181.
- [23] Schueler R, Özt ü rk C, Wedekind JA, et al. Persistence of iatrogenic atrial septal defect after interventional mitral valve repair with the MitraClip system: a note of caution. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8: 450-459.
- [24] Blanke P, Dvir D, Cheung A, et al. A simplified D-shaped model of the mitral annulus to facilitate CT-based sizing before transcatheter mitral valve implantation. *J Cardiovasc Comp Tomogr*, 2014, 8: 459-467.
- [25] Beaudoin J, Thai WE, Wai B, et al. Assessment of mitral valve adaptation with gated cardiac computed tomography: validation with three-dimensional echocardiography and mechanistic insight to functional mitral regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6: 784-789.
- [26] O'Neill B, Wang DD, Pantelic M, et al. Transcatheter caval valve implantation using multi-modality imaging: roles of TEE, CT, and 3D printing. *J Am Coll Cardiol Img*, 2015, 8: 221-225.
- [27] Garcia MJ, Vandervoort P, Stewart WJ, et al. Mechanisms of hemolysis with mitral prosthetic regurgitation. Study using transesophageal echocardiography and fluid dynamic simulation. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27: 399-406.
- [28] Tang GH, George I, Hahn RT, et al. Transcatheter mitral valve replacement: design implications, potential pitfalls and outcomes assessment. *Cardiology in Review*, 2015, 23: 290-296.
- [29] Li C, Zhang J, Li X, et al. Quantification of chronic aortic regurgitation by vector flow mapping: a novel echocardiographic method. *Eur J Echocardiogr*, 2010, 11: 119-124.
- [30] Vaquerizo B, Theriault-Lauzier P, Piazza N. Percutaneous Transcatheter Mitral Valve Replacement: Patient-specific Three-dimensional Computer-based Heart Model and Prototyping. *Rev Esp Cardiol*, 2015, 68: 1165-1173.

(收稿日期: 2016-04-16)

(编辑: 许菁)