

- [7] 姜衡, 刘兵, 王芹, 等. rs2200733 多态性与中国汉族中青年高血压患者并发心房颤动的关联性. 现代生物医学进展, 2012, 35:6862-6866.
- [8] Viviani Anselmi C, Novelli V, Roncarati R, et al. Association of rs2200733 at 4q25 with atrial flutter /fibrillation diseases in an Italian population. Heart, 2008, 94 :1394-1396.
- [9] 李瑛, 李芝峰, 王亚珠, 等. rs2200733 和 rs251253 多态性与房颤的关联性研究. 重庆医科大学学报, 2012, 1:15-20.
- [10] Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke. Ann Neurol, 2008, 64:402-409.
- [11] Lemmens R, Buysschaert I, Geelen V, et al. The association of the 4q25 susceptibility variant for atrial fibrillation with stroke is limited to stroke of cardioembolic etiology. Stroke, 2010, 41:1850-1857.
- [12] Wnuk M, Pera J, Jagietta J, et al. The rs2200733 variant on chromosome 4q25 is a risk factor for cardioembolic stroke related to atrial fibrillation in Polish patients. Neurol Neurochir Pol, 2011, 45:148-152.
- [13] Rollo J, Knight S, May HT, et al. Incidence of dementia in relation to genetic variants at PITX2, ZFX3, and ApoE ε 4 in atrial fibrillation patients. Pacing Clin Electrophysiol, 2015, 38:171-177.
- [14] Shi L, Li C, Wang C, et al. Assessment of association of rs2200733 on chromosome 4q25 with atrial fibrillation and ischemic stroke in a Chinese Han population. Hum Genet, 2009, 126:843-849.
- [15] Body SC, Collard CD, Shernan SK, et al. Variation in the 4q25 chromosomal locus predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. Circ Cardiovasc Genet, 2009, 2:499-506.
- [16] 郑哲, 孙殿珉, 高华伟, 等. 影响老龄冠状动脉旁路移植术后新发心房颤动的危险因素. 中国循环杂志, 2011, 26:294-297.
- [17] Virani SS, Brautbar A, Lee W, et al. Usefulness of single nucleotide polymorphism in chromosome 4q25 to predict in-hospital and long-term development of atrial fibrillation and survival in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol, 2011, 107:1504-1509.
- [18] Husser D, Adams V, Piorkowski C, et al. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. J Am Coll Cardiol, 2010, 55 :747-753.
- [19] Benjamin Shoemaker M, Muhammad R, Parvez B, et al. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation. Heart Rhythm, 2013, 10:394-400.
- [20] Choi EK, Park JH, Lee JY, et al. Korean Atrial Fibrillation (AF) Network: Genetic Variants for AF Do Not Predict Ablation Success. J Am Heart Assoc, 2015, 4:e002046.
- [21] Roberts JD, Hsu JC, Aouizerat BE, et al. Impact of a 4q25 genetic variant in atrial flutter and on the risk of atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation. J Cardiovasc Electrophysiol, 2014, 25:271-277.
- [22] 吴钢, 顾永伟, 程冕, 等. 血浆转化生长因子 β 1 水平与心房颤动导管消融后复发的关系研究. 中国循环杂志, 2013, 28:40-43.
- [23] 刘俊, 方丕华, 侯煜, 等. 恢复窦性心律有助于提高和保证持续性心房颤动射频消融效果的研究. 中国循环杂志, 2011, 26:125-128.
- [24] Parvez B, Shoemaker MB, Muhammad R, et al. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion. Heart Rhythm, 2013, 10: 849-855.

(收稿日期: 2015-12-17)

(编辑: 漆利萍)

综述

室壁瘤外科治疗进展

宋仰午综述, 凤玮审校

摘要 冠心病是危害人类健康的常见疾病, 缺血性心脏病最常见的病因, 由冠心病引起的心肌梗死及室壁瘤如不干预, 最终导致心室重塑、心力衰竭。近年来, 室壁瘤概念不断变化, 经典的室壁瘤是指瘢痕组织形成的、囊袋样反常运动的室壁瘤, 而目前临床上更多见的是运动严重减低或者不运动的室壁瘤, 同时, 室壁瘤的治疗策略也在不断发展。本文就室壁瘤治疗进展进行阐述。

关键词 综述; 心脏室壁瘤; 心脏外科手术

随着医疗技术的发展, 心肌梗死后室壁瘤的治疗策略在不断拓宽和探索, 由以往经典外科治疗已向多元化外科治疗发展, 其治疗理念基于拉普帕斯定律, 通过降低室壁应力延缓或者逆转心室重塑、心室扩张的进程^[1-2]。尽管经典外科手术是临床实践的基础, 临床医师仍然在探索新颖的室壁瘤治疗策略从而为患者带来更大的获益, 为此也进行了大量的临床试验, 本文将近年来的相关研究进行综述, 旨在阐述室壁瘤的外科治疗进展。

1 经典室壁瘤手术方法

1955 年, Bailey 使用侧壁钳从左心室室壁瘤外面水平折叠完成首例闭式室壁瘤切除术, 目前该技术应用较少。1958 年, Cooley 等采用“三明治”缝合技术, 在体外循环下首次成功完成了左心室室壁瘤切除术, 该技术沿用至今, 后来人们称之为标准线性缝合术^[3]。1984 年 Dor 等^[4]采用心内补片技术旷置完全无运动、但又不能切除的心肌梗死区域, 并重建左心室梗死前的形状, 同期行冠状动脉旁路移植术 (CABG)。

1985 年, Jatene 等首先提出了室壁瘤切除后几何重建的新概念, 将心室扩张区扭曲的正常肌束尽可能恢复到它的原始方向和位置, 即手术使未涉及梗死心肌恢复至正常位置, 留下的无收缩区的大小应是原始心肌梗死区域但尚未扩张时的大小。1995 年阜外医院胡盛寿等^[5]采用内荷包环缩术行左心室室壁瘤心室成形, 其主要成形步骤包括在瘢痕组织与心肌组织交界处行环缩, 荷包线收紧后打结, 切除多余梗死心肌再用标准线性缝合即“三明治”法缝合环缩后切口, 同期行冠状动脉旁路移植术, 对于二尖瓣中度以上返流予以成形或换瓣, 术后近远期临床结果良好。

2 广义室壁瘤治疗策略临床实践

针对经典的室壁瘤, 上述的手术术式在临床应用中效果显著, 然而, 目前心脏外科医生面对更多的是运动严重减低甚至不运动的室壁瘤, 左心室重建术效果究竟如何呢? 多篇大组回顾性研究^[6, 7]显示: 左心室重建术可以使患者射血分数增加 10%~20%, 舒张末期容积指数和收缩末期容积指数减少 40%, 临床效果改善, 但仍有学者认为单纯再血管化足够的^[8]。针对这一争议, 2007 年, 一项关于左心室重建术效果的大型随机试验应运而生, 试验对象是广泛前壁无运动、运动不良等广义室壁瘤的患者, Dor 等^[4]提倡对于左心室运动不良及无运动患者采用左心室外科重建术, 但其效果如何尚缺少足够证据, 为回答这一问题, 美国国家心肺血液研究所资助进行的一项国际多中心随机临床试验, 即 STICH 试验^[9], 该试验纳入冠心病患者, 由心血管临床医师对患者进行个体化治疗决策制定, 并将纳入人群分为 A、B、C 三组, 分别为标准药物治疗组(A 组)、标准药物治疗配合冠状动脉血运重建组(B 组)和标准药物治疗配合冠状动脉血运重建同期左心室重建术(C 组)三组。左心室重建术目的是通过减少心内膜瘢痕大小从而降低左心室容积。结果^[10]示标准药物治疗配合冠状动脉血运重建同期左心室重建术组(C 组)左心室收缩末期容积指数降低 19%, 而标准药物治疗配合冠状动脉血运重建组(B 组)降低 6%, 两组心脏病症状和运动耐受性改善程度相似, 同时 B、C 两组患者全因死亡率和心血管病再入院率没有统计学差异, 这提示左心室减小并不能使患者获益。STICH 结果备受争议, Michler 等^[11]提出 STICH 试验的不足之处:(1) 1 000 例入组的患者中, 只有 924 例有可测量的基线左心室收缩末期容积指数(LVESVI);(2) 只有 555 例在术前和术后采用相同影像学方法检查。(3) 纳入标准为射血分数 $\leq 35\%$, 而基线 LVESVI 范围 22~31 ml/m² 较宽;(4) 与左心功能相关的结构和血流动力学指数均未评估。左心室重建术对于广义室壁瘤患者效果究竟如何, 尚缺乏一个设计更加完善的随机对照试验。

3 海藻凝胶酸盐左心室重建术(Algisyl-LVR)

心肌梗死后室壁瘤的形成同时也是左心扩大的过程, 根据斯塔林定律, 左心室扩大可以增加每搏输出量, 同时暂时增加心指数, 这对于维护有效的心输出量是有益的。但之后根据拉普拉斯定律, 室壁应力与心室半径成正比, 与室壁厚度成反比, 因此左心扩大则半径增大, 导致左心室室壁应力增加, 最终致使心室重塑、心力衰竭。以往的外科术式着眼于减少左心室容积、减少左心室半径, 而改变左心室厚度的理念受关注度相对较少。2009 年, Algisyl-LVR 技术的出现, 改变了以往的治疗观念, Algisyl-LVR 是由 LoneStar Heart 公

司研制的海藻凝胶混合液, 由海藻酸钠和海藻酸钙溶液构成, 手术时将两者混匀, 从前室间沟开始以 45 度角进针缓慢注入海藻凝胶, 环绕左心室, 针距 1cm 至后室间沟^[12]。根据拉普拉斯定律, 左心室厚度增加, 室壁应力下降, 从而延缓心力衰竭进程。目前该技术进入临床 III、IV 期。Lee 等^[13]对 3 例男性患者行 Algisyl-LVR 同期冠状动脉血运重建术, 随访 6 个月, 结果示左心室趋向椭圆形, 舒张末期容积和收缩末期容积下降, 左心室射血分数提高, 左心室壁增厚, 室壁应力下降。AUGMENT-HF Trial 是一个国际性多中心前瞻性随机对照试验, 以评价海藻凝胶酸盐左心室重建术有效性与安全性^[14], 此试验将 78 例慢性心力衰竭患者随机入组, 试验组给予海藻凝胶联合标准内科治疗, 对照组为标准内科治疗, 随访 6 个月, 结果示试验组峰值摄氧量相比对照组提高 1.24 ml/(kg·min), 对比基线提高 10.2%, 6 min 步行试验提高逾 100 m, 试验组纽约心功能分级 84% 改善至 I、II 级, 而对照组为 26%, 以上结果差异均有统计学意义。试验组 30 天死亡率为 8.57%, 对照组为 0%, 6 个月后试验组与对照组严重不良事件差异无统计学意义。此试验证明与对照组相比, 试验组对于晚期心力衰竭患者在运动耐量和临床症状改善上更为有效。Mann 等^[15]发表 AUGMENT-HF 随访一年结果, 峰值摄氧量提高 2.10 ml/(kg·min) [95% CI (0.96~3.24), $P<0.001$], 试验组和对照组无氧阈峰值摄氧量、6 分钟步行试验和心功能分级差异均有统计学意义, Algisyl-LVR 与标准内科治疗相比, 提高了运动耐量, 改善临床症状。Lee 等^[16]通过临床试验评价 Algisyl-LVR 的可行性和安全性, 试验中 11 例需要常规外科手术的男性终末期心力衰竭患者同时接受 Algisyl-LVR 治疗, 随访 24 个月, 结果示 9 例完成试验, 左心室平均射血分数从 (27.1±7.3)% 提高到 (34.8±18.6)%, 纽约心功能分级提高, 所有受试者提高至少 1 级, 24h 动态心电图示室性快速性心律失常次数显著性下降, 超声示 Algisyl-LVR 治疗后左心室舒张末期内径和收缩末期内径分别下降 12% 和 9%, 24 个月后分别有 5% 和 7% 的改善; 术后 30 天死亡率为 0%, 无 1 例出现 Algisyl-LVR 相关不良事件。Algisyl-LVR 安全性令人满意, 室性异位起搏数及非持续性快速性室性心律失常事件显著性降低。但此试验最大局限性是前后对照, 同时冠状动脉血运重建术和二尖瓣手术也给结果带来倚倚。

4 左心室分隔-降落伞装置(Parachute)

急性心肌梗死后由于心肌损伤以及随后瘢痕化导致心脏扩大以及心力衰竭发生, 尤其前壁心肌梗死合并室壁瘤患者更容易发生心力衰竭, 这类患者可以采用上述的外科手术方法, 但由于需要手术患者本身病情危重, 外科创伤较大, 对外科手术者要求较高, 临床使用受限。基于此, Cardiokinetix 公司于 2012 年研发降落伞装置(Parachute), 其出发点与 STICH 试验基本一致, 即减少左心室体积, 室壁应力下降, 从而减缓室壁瘤进展; 介入下操作是其新颖之处^[17]。自 2006 年第一次应用于患者, 结果示左心室收缩和舒张末期体积减小, 射血分数提高, 心功能改善^[18]。Lee 等^[19]对 11 例接受 Parachute 治疗的患者中的 1 例患者进行基于 CT 影像的有限元(finite element)左心室建模, Parachute 植入后示远端瘤腔舒张末期室壁应力下降 61.2%, 左心室舒张期僵硬度下降, 近端真腔舒张末期室壁应力下降 27.1%, 收缩末期室壁应力和心输出量变化较小。Parachute III 是一项前瞻、非随机观察

性试验,旨在评价 Parachute 长期安全性和有效性,结果显示 1 年器械操作相关的主要不良心脑血管事件发生率为 7%,复合终点死亡率和发病率为 32.3%,左心室容量显著性下降,6 分钟步行试验显著性提升^[20]。目前,IV 期随机临床试验在 65 个中心开展,通过与药物治疗和再同步化治疗做对比,以探索其有效性。

5 经导管左心室重建术

经典室壁瘤外科治疗应用已久,对于手术危险系数较高的患者,是否可以用相似的原理在介入下操作呢?2013 年,Cheng 等^[21]以羊为研究对象,经导管左心室重建术以治疗左心室前壁室壁瘤,主要步骤为透视和超声引导下经导管导丝穿过左心室游离壁和前间隔后将一锚固定在前间隔右心室面,导针连接压力传感器,将另一锚固定在心外膜,之后将两锚贴近铆合,依次方法再次折叠固定两组锚,此技术类似补片成形术,从左心室前壁和侧壁环形消除无功能瘢痕区,结果显示 6 周后收缩末期容积下降 38%,每搏输出量基本不变,射血分数提高 13%,前间隔和左心室前壁环向应力显著性下降,组织学示锚定处无糜烂,锚定处心内膜愈合慢性梗死灶减少。此技术无需左心室切开和体外循环,是一种微创外科治疗方法。Van Praet 等^[22]采用此方法治疗一位缺血性心脏病室壁瘤患者,该患者术后射血分数提高,心功能分级提高。目前,该技术尚缺乏验证性试验证明其安全性和有效性。

最近二十多年来,针对室壁瘤的治疗策略不断更新,除了经典外科手术治疗方式,大部分治疗策略处于实验室或者临床试验阶段。我国在室壁瘤治疗方面也取得令人满意的效果^[23, 24]。外科治疗的选择呈现多样化趋势,诸如心脏移植、机械辅助、左心室修复术、心肌细胞再生与替代、外部支持和再同步治疗等等^[25],本文所列外科治疗措施为近年来较为新颖的治疗策略,但因为临床证据有限,尚处于临床试验阶段,仍需大样本多中心临床试验加以验证其可行性和安全性。因此,室壁瘤经典外科手术式仍是临床医生最常采用的治疗方式,心血管团队可根据患者自身特点、硬件设施、临床经验采用辅助性治疗措施。

参考文献

- Grossman W. Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process. *Am J Med*, 1980, 69: 576-584.
- Aikawa Y, Rohde L, Plehn J, et al. Regional wall stress predicts ventricular remodeling after anteroapical myocardial infarction in the Healing and Early Afterload Reducing Trial (HEART): an echocardiography-based structural analysis. *Am Heart J*, 2001, 141: 234-242.
- 朱晓东, 张宝仁. 心脏外科学. 人民卫生出版社, 2007. 986-988.
- Dor V, DiDonato M, Sabatier M, et al. Left ventricular reconstruction by endoventricular circular patch plasty repair: a 17-year experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 13: 435-447.
- 凤玮, 樊红光, 郑哲, 等. 内荷包环缩术行左室室壁瘤心室成形的近远期疗效. *中日友好医院学报*, 2009, 23: 340-342.
- Dor V. Left ventricular reconstruction: the aim and the reality after twenty years. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 128: 17-20.
- Menicanti L, Castelvichio S, Ranucci M, et al. Surgical therapy for ischemic heart failure: single center experience with surgical anterior ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134: 433-441.
- Elefteriades JA, Edwards R. Coronary bypass in left heart failure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 14: 125-132.
- Velazquez E J, Lee KL, O' Connor CM. The Rationale and Design of the Surgical Treatment for Ischemic Heart failure (STICH) Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134: 1540-1547.
- Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al. For the STICH hypothesis 2 investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1705-1717.
- Michler RE, Rouleau JL, Al-Khalidi HR. Insights from the STICH trial: Change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146: 1139-1145.
- Lee LC, Zhihong Z, Hinson A, et al. Reduction in Left Ventricular Wall Stress and Improvement in Function in Failing Hearts using Algisyl-LVR. *J Vis Exp*, 2013, 74: 25-31.
- Lee LC, Wall ST, Klepach D. Algisyl-LVRTM with coronary artery bypass grafting reduces left ventricular wall stress and improves function in the failing human heart. *Int J Cardiol*, 2013, 168: 2022-2028.
- Anker S D, Coats AJ, Cristian G, et al. A prospective comparison of alginate-hydrogel with standard medical therapy to determine impact on functional capacity and clinical outcomes in patients with advanced heart failure (AUGMENT-HF trial). *Eur Heart J*, 2015, 36: 2297-2309.
- Mann DL, Lee RJ, Coats AJ, et al. One-year follow-up results from AUGMENT-HF: a multicentre randomized controlled clinical trial of the efficacy of left ventricular augmentation with Algisyl in the treatment of heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18: 314-325.
- Lee RJ, Hinson A, Bauernschmitt R, et al. The feasibility and safety of Algisyl-LVRTM as a method of left ventricular augmentation in patients with dilated cardiomyopathy: Initial first in man clinical results. *Inter J Cardio*, 2015, 199: 18-24.
- Boerlage-van Dijk K, Meregalli P G, Planken R N, et al. Percutaneous left ventricular partitioning device for chronic heart failure. *Neth Heart J*, 2012, 20: 513-515.
- Sagic D, Otasevic P, Sievert H, et al. Percutaneous implantation of the left ventricular partitioning device for chronic heart failure: a pilot study with 1-year follow-up. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12: 600-606.
- Lee LC, Ge L, Zhang Z, et al. Patient-specific finite element modeling of the Cardiokinetix Parachute® device: Effects on left ventricular wall stress and function. *Med Biol Eng Comput*, 2014, 52: 557-566.
- Thomas M, Nienaber CA, Ince H, et al. Percutaneous ventricular restoration (PVR) therapy using the Parachute device in 100 subjects with ischaemic dilated heart failure: one-year primary endpoint results of PARACHUTE III, a European trial. *EuroIntervention*, 2015, 11: 710-717.
- Cheng YP, Aboodi MS, Wechsler AS, et al. Epicardial catheter-based ventricular reconstruction: a novel therapy for ischaemic heart failure with anteroapical aneurysm. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg*, 2013, 17: 915-922.
- Van Praet K, Stockman B, Vanderheyden M, et al. Epicardial catheter-based ventricular reconstruction (ECVR) in a patient with ischemic heart failure and an anteroapical aneurysm. *Acta Clin Belg*, 2015, 70: 141-144.
- 樊红光, 高歌, 张昌伟, 等. 左心室下侧壁室壁瘤行左心室重建术后的近中期结果. *中国循环杂志*, 2014, 29: 220-223.
- 王联群, 徐栋, 孟冬梅, 等. 冠状动脉搭桥术同期行左心室室壁瘤切除术的疗效分析. *中国循环杂志*, 2009, 24: 365-467.
- Delmo Walter EM, Hetzer R. Surgical treatment concepts for heart failure. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*, 2013, 5: 69-75.

(收稿日期:2016-04-01)

(编辑:汪碧蓉)