

瓣膜介入时代的思考——外科医生视角



武云龙, 王寅, 董念国

华中科技大学同济医学院附属协和医院 心脏大血管外科(武汉 430022)

【摘要】 近年来, 心脏瓣膜病介入治疗数量与日俱增, 已成为心血管外科热点。鉴于全球人口老龄化和瓣膜病流行趋势以及经导管主动脉瓣置换(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)适应证的拓宽, 预计到2026年TAVR手术量将突破130 000例。在火热的新技术发展期, 应正视心脏瓣膜介入治疗的发展潜力及技术优势。本文重点分析TAVR与外科主动脉瓣置换(surgical aortic valve replacement, SAVR)术后效果比较、TAVR术后人工瓣膜感染性心内膜炎、TAVR适应证拓宽等关键问题, 同时就外科医生如何面对TAVR时代提出建议, 以引起心外科医生的高度重视。

【关键词】 心脏瓣膜疾病; 介入治疗; 经导管主动脉瓣置换(TAVR); 外科主动脉瓣置换(SAVR)

Reflections on the era of valvular intervention——The perspective of surgeons

WU Yunlong, WANG Yin, DONG Nianguo

Department of Cardiovascular Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, P.R.China

Corresponding authors: WANG Yin, Email: wangyin0817@hotmail.com; DONG Nianguo, Email: dongnianguo@hotmail.com

【Abstract】 In recent years, the number of interventions for valvular heart disease has been increasing day by day, and it has become a hot topic in the field of cardiovascular surgery. Given the aging global population and trends in the prevalence of valvular disease and the broadening of indications for transcatheter aortic valve replacement (TAVR), a breakthrough of 130 000 TAVR procedures is expected by 2026. In the new technology development period, the development potential and technical advantages of heart valve interventional therapy should be faced squarely. This paper focuses on key issues such as comparison of outcomes after TAVR versus surgical aortic valve replacement (SAVR), prosthetic valve endocarditis after TAVR, and broadening of indications for TAVR, as well as recommendations on how surgeons face the era of TAVR. We hope that this article will help and attract the attention of cardiac surgeons.

【Key words】 Heart valve diseases; interventional therapy; transcatheter aortic valve replacement (TAVR); surgical aortic valve replacement (SAVR)

Foundation item: National Key Research and Development Program of China (2016YFA0101100)

全世界范围内心脏瓣膜病患者超过4 000万例^[1]。对于重度主动脉瓣病变的患者而言, 经导管主动脉瓣置换(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)的诞生为之带来了全新治疗选择^[2]。瓣膜病介入治疗是外科手术的重要补充, 已成为心血管外科的热点。2021年美国胸外科协会(AATS)年会设置了4个板块、24场专题发言就瓣膜介入治疗进展进行了专题讨论, 主要涉及TAVR、经导管二尖

瓣修复以及经导管二尖瓣置换等。2002年, 全球首例球囊扩张式TAVR成功实施; 2010年中国完成首例TAVR; 截至2019年, 美国TAVR手术量已超过外科主动脉瓣置换术(surgical aortic valve replacement, SAVR)^[3]。基于众多临床研究结果, 美国食品药品监督管理局(FDA)于2019年批准TAVR可用于低手术风险患者^[4]。2020年美国心脏病学学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)指南将TAVR与SAVR均列为一类手术指征, 意味着二者都被视作一线治疗方案^[4]。鉴于全球人口老龄化和瓣膜病流行趋势以及TAVR适应证的拓宽, 预计到2026年TAVR手术量将超过130 000例^[1]。以武汉协和

DOI: 10.7507/1007-4848.202107094

基金项目: 国家重点研发计划项目(2016YFA0101100)

通信作者: 王寅, Email: wangyin0817@hotmail.com; 董念国, Email: dongnianguo@hotmail.com

医院为例,截至2021年7月,单中心完成各瓣位瓣膜介入手术累计达472例,其中TAVR手术385例,经导管二尖瓣置换/修复7例,经导管三尖瓣置换27例;同时研发全球首款自膨式窄腰肺动脉瓣膜应用于肺动脉瓣口 >28 mm的患者,拓宽了手术适应证,目前临床应用50例,成功率100%^[5]。面对瓣膜介入治疗技术的不断发展以及适应证的不断拓宽,外科医生需要更加理性地看待其优劣。因此,本文就心脏瓣膜病介入治疗的若干重要问题进行讨论,以引起外科医生的高度重视。

1 TAVR 与 SAVR 术后效果比较

TAVR术后早期疗效的优势已被广泛证实。一项基于随机对照试验(RCT)研究的Meta分析^[6]比较了TAVR与SAVR术后2年治疗效果,该Meta分析纳入7个RCT研究,共计8020例患者(4014例TAVR,4006例SAVR),主要分析术后2年终点事件发生率(全因死亡率、卒中、急性肾损伤、心肌梗死、新发心房颤动、大出血、血管相关并发症、心内膜炎、起搏器植入)。结果表明:与SAVR相比,TAVR术后2年各风险分层、瓣膜类型及手术路径的全因死亡率及卒中发生率均降低,但起搏器植入率和血管相关并发症发生率升高。其中,当选择经股动脉入路时,患者获益最大,全因死亡率降低17%;卒中发生率降低19%,出血性脑卒中发生率降低22%。

然而,TAVR术后中期疗效是否同样优于SAVR尚未达成共识。近期发表的一项Meta分析^[7]结果显示,与SAVR相比,TAVR术后5年全因及心血管相关死亡率更高,且死亡率升高主要发生于TAVR术后2~5年;此外,TAVR术后5年起搏器植入、再住院及再次干预率均高于SAVR;而对于心肌梗死、卒中、短暂性脑缺血发作则差异无统计学意义;只有出血和新发心房颤动在TAVR组发生率较低。

目前,尚缺乏TAVR与SAVR术后远期效果(>5 年)的循证医学证据。植入瓣膜耐久性是评价其远期效果的重要指标之一,衡量生物瓣优劣不仅要评估其血流动力学参数,更要关注其耐久性表现^[8]。外科生物瓣于1969年开始应用于临床,大量循证医学证据已证实其优良耐久性,最长研究年限更是达到25年^[9]。而对于TAVR,临床研究多集中于随访2年,近期才有少量术后5年随访数据报道,介入瓣术后5~10年及更长时间耐久性尚不明确^[8,10],需要进一步的研究来评估介入瓣的耐久性,

并制定最佳的介入瓣和外科生物瓣衰败管理策略。

NOTION研究^[11]显示术后6年瓣膜结构退化(SVD)发生率:CoreValve介入瓣低于外科生物瓣,生物瓣衰败(BVF)发生率无明显差异。PARTNER 2A研究^[12]显示术后5年SVD/BVF发生率:SAPIEN XT介入瓣高于外科生物瓣,SAPIEN 3与外科生物瓣无明显差异。介入瓣耐久性随访研究报告最长年限仅为8年,SVD平均发生率8.5%,BVF 2.7%。需更长时间随访和更多样本量来评价介入瓣远期耐久性。

此外,TAVR瓣膜设计可能对瓣膜的耐久性有一定影响。第一,TAVR瓣膜设计导致瓣叶应力增加,TAVR瓣膜瓣叶较外科生物瓣更薄(~ 0.25 mm vs. ~ 0.4 mm),以允许经导管装置输送^[13]。计算机单向流固耦合算法显示其瓣叶更薄,瓣叶振动增加,血流方向及瓣叶承受应力变化,可能导致瓣膜耐久性下降^[14]。第二,TAVR瓣膜在支架上的锚定方式导致应力增加,TAVR瓣膜直接附着于刚性支架,缺少塑料材料支架的弹性回缩,舒张期瓣膜应力集中于瓣叶本身,体外力学分析提示瓣叶与金属支架连接区域应力明显增加,可导致瓣膜耐久性下降^[15]。第三,TAVR植入前卷曲过程可能导致瓣叶损伤,TAVR瓣膜卷曲过程可能导致瓣叶胶原纤维断裂,胶原纤维断裂可能成为钙沉积位点,促进钙化发生,影响瓣膜耐久性^[16]。第四,瓣膜非对称展开引起血流动力学和应力变化,TAVR不切除病变瓣膜,可能会导致植入瓣膜扩张不充分,对合缘应力分布不均匀,解剖应力分布异常,从而影响瓣膜耐久性^[17]。

综上,我们认为对于无法接受SAVR的患者,TAVR是首选;随着TAVR适应证不断扩展,评价SAVR与TAVR效果时应更关注患者长期获益;5年随访数据表明与SAVR相比,TAVR初显劣势,其瓣膜耐久性尚需进一步随访。

2 TAVR 与人工瓣膜感染性心内膜炎

TAVR术后人工瓣膜感染性心内膜炎(TAVR-PVE)主要由肠球菌引起,其次为金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌,可引起心力衰竭、心律失常、感染性休克及卒中等多种并发症^[18]。TAVR-PVE与多种危险因素有关,如低龄、男性、糖尿病史、中至重度残余主动脉瓣反流等^[19]。发病率高达1.1%~1.8%每患者/年,1年自然死亡率超过40%^[20],超过50%的TAVR-PVE患者需手术治疗,但由于患者年龄大、合并症多、手术风险大,以致

手术治疗比例仅为 10% 左右,此外, TAVR 适应证拓宽至低危患者, TAVR-PVE 应引起高度重视,伴有心内膜炎的患者均有较高的院内病死率和 2 年病死率^[21-22]。

TAVR-PVE 可能与使用的瓣膜类型有关^[23]。接受自膨式瓣膜 (SEV) 的患者,更容易感染肠球菌,而对于接受球囊扩张式瓣膜 (BEV) 的患者更容易感染凝固酶阴性葡萄球菌,股动脉路径是肠球菌菌血症的危险因素^[24]。接受经股动脉 TAVR 治疗的 SEV 患者比例高于接受 BEV 治疗的患者,这可能是其更容易感染肠球菌的原因。SEV 受者的瓣膜赘生物更常出现在瓣架上,而接受 BEV 的患者中,瓣叶上赘生物更为常见,SEV 具有更大的瓣架,可以在菌血症期间充当锚,介入瓣膜设计的差异可能是赘生物附着位置不同的原因。

综上,我们认为随着 TAVR 手术普及, TAVR-PVE 应引起临床医生高度重视, TAVR-PVE 病死率高,处理困难,重在预防。

3 TAVR 适应证的拓宽

TAVR 在治疗有症状的重度主动脉瓣狭窄中的作用已根据临床试验证据不断发展^[25]。然而,大多数严重主动脉瓣狭窄患者的手术风险较低^[26]。随着 PARTNER-3^[27] 及 Evolut-LR^[28] 研究证实在低危主动脉瓣狭窄患者中 TAVR 术后 1~2 年效果优于/不劣于 SAVR,美国 FDA 于 2019 年批准 TAVR 用于低手术风险患者^[1]。此外,技术改进和程序简化促进了 TAVR 的使用,因此现在美国和欧洲地区更多患者接受 TAVR,而非 SAVR^[9]。然而,当 TAVR 适应证向低危患者拓展时,我们必须意识到以下几点:第一,虽然 TAVR 手术量逐年增多甚至超过 SAVR 数量,但是术后 5 年随访数据表明与 SAVR 相比, TAVR 初显劣势,且目前尚缺乏循证医学依据支持 TAVR 作为低危主动脉瓣狭窄患者首选治疗方式^[29]。PARTNER-3^[27] 研究随访时间仅为 1 年, Evolut-LR^[28] 研究中仅有 9.8% 完成了 2 年随访, 91.2% 基于模型分析。第二,临床试验的低危患者并不等于真实世界的低危患者, PARTNER-3^[27] 及 Evolut-LR^[28] 的低危患者指外科手术低危风险,且 TAVR 术后可能获得良好结局的患者(能安全行经股动脉入路、冠状动脉开口高、无严重瓣膜钙化、无左心室流出道钙化梗阻等),该研究结果并不一定对所有低危患者具有代表性,对于部分患者来说, SAVR 效果可能更好。第三,低危不一定低龄, PARTNER-3^[27] 研究患者平均年龄: TAVR 组

(73.3±5.8) 岁, SAVR 组 (73.6±6.1) 岁,而 Evolut-LR^[28] 研究患者平均年龄: TAVR 组 (74.1±5.8) 岁, SAVR 组 (73.6±5.9) 岁。面对 TAVR 适应证的拓宽,有许多问题尚待解决,如瓣膜耐久性、瓣周漏发生率、起搏器植入率、亚临床瓣叶血栓形成、二叶式主动脉瓣病变、TAVR 瓣中瓣技术安全性及瓣膜价格等^[30]。

关于亚临床瓣叶血栓形成, PARTNER-3^[31] 研究 CT 显示: 术后 30 d 及 1 年, TAVR 组低密度瓣叶增厚 (HALT) 为特征的亚临床瓣叶血栓发生率显著高于 SAVR 组,而 HALT 导致瓣叶活动降低,跨瓣压差增大,同时增加血栓形成及卒中发生率。其形成原因多种多样,老年人群更有可能存在高凝状态、介入瓣金属框架可能提供了血栓形成位点、介入瓣扩张不完全形成瓣叶褶皱及凹陷、介入瓣定位不良可能延迟内皮化、天然瓣叶可能悬于球囊扩张系统之上的血流减少或停滞区域。而关于 TAVR 瓣中瓣技术安全性问题^[32-33],对于低龄低危患者,预期寿命长,意味着很可能需要进行第 2 次甚至第 3 次 TAVR 治疗;瓣中瓣植入将减小有效瓣口面积、延长室内血液停留时间,增加卒中和亚临床瓣叶血栓风险,同时面临冠状动脉入路困难及干预等关键问题。2020 年 ACC/AHA 瓣膜病指南^[4] 建议:对于中低危主动脉瓣狭窄患者,年龄是决定治疗方式的重要影响因素。低于 65 岁患者,首选 SAVR;年龄大于 80 岁,首选 TAVR;65~70 岁患者根据预期寿命及瓣膜耐久性选择手术方式。TAVR 是治疗高龄的主动脉瓣狭窄患者的有效及安全方法^[34]。

综上,我们认为目前尚无足够依据支持 TAVR 在低龄低危患者中应用的远期效果;对于低龄低危患者, SAVR 仍然是金标准; TAVR 优势和局限性并存,要规范应用,尤其是适应证把握。

4 外科医生如何面对 TAVR 时代

第一,正视心脏瓣膜介入治疗发展潜力及技术优势。SAVR 具有一次手术可同期解决伴有的其它病变、瓣膜耐久性有循证医学支持及费用较低等优势;而 TAVR 优势在于无需开胸、体外循环及心脏停跳,创伤小,术后恢复快等。第二,成立多学科合作 (MDT) 心脏瓣膜治疗团队。根据 2020 ACC/AHA 指南: TAVR 高危患者应由心外科、心内科、影像、介入、麻醉等多学科综合心脏瓣膜团队诊治;建立心脏团队是 TAVR 的安全保障,外科医生应在团队中发挥主导作用,尤其对于急、危、重 TAVR^[4,35]。第三,发扬外科微创优势。推广微创



手术的前提是达到与传统外科手术相媲美的治疗效果,唯有保证质量才能使外科走得更远更稳^[36-37]。第四,提升外科生物瓣效果。研发新型生物瓣,进一步提高外科生物瓣耐久性。第五,改进主动脉瓣修复技术,传播主动脉瓣修复理念,提高主动脉瓣修复率及效果,避免生物瓣再次手术及机械瓣抗凝风险^[38]。第六,以患者为中心,实现介入技术与外科微创的有机融合,减少创伤,增加耐久性,结合 TAVR 与 SAVR 优势创建新的研究方法,如经心尖 TAVR、Sutureless SAVR 等^[39]。

利益冲突:无。

作者贡献:董念国、王寅负责文章的整体构思和审校;武云龙负责资料分析、整理和起草文章。

参考文献

- Davidson LJ, Davidson CJ. Transcatheter treatment of valvular heart disease: A review. *JAMA*, 2021, 325(24): 2480-2494.
- 王春生, 陆树洋. COMMENCE (SAVR) 研究五年随访结果给中国主动脉瓣膜外科带来的思考. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2021, 28(8): 877-883.
- Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, et al. STS-ACC TVT Registry of transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(21): 2492-516.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow R O, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*, 2021, 143(5): e72-e227.
- Shang X, Chen S, Zhang C, et al. First-in-man implantation of Med-Zenith PT-valve in right ventricular outflow tract for pulmonary regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(19): 1989-1990.
- Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: An updated meta-analysis. *Eur Heart J*, 2019, 40(38): 3143-3153.
- Zhang XL, Zhang XW, Lan RF, et al. Long-term and temporal outcomes of transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in severe aortic stenosis: A meta-analysis. *Ann Surg*, 2021, 273(3): 459-466.
- Salaun E, Clavel MA, Rodés-Cabau J, et al. Bioprosthetic aortic valve durability in the era of transcatheter aortic valve implantation. *Heart*, 2018, 104(16): 1323-1332.
- Soares JS, Feaver KR, Zhang W, et al. Biomechanical behavior of bioprosthetic heart valve heterograft tissues: Characterization, simulation, and performance. *Cardiovasc Eng Technol*, 2016, 7(4): 309-51.
- 杨皓然, 熊恬园, 陈茂. Evolut Low Risk 研究两年随访结果解读. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2021, 28(8): 884-887.
- Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, et al. Durability of transcatheter and surgical bioprosthetic aortic valves in patients at lower surgical risk. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(5): 546-553.
- Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, et al. Structural deterioration of transcatheter versus surgical aortic valve bioprostheses in the partner-2 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(16): 1830-43.
- Bagur R, Pibarot P, Otto CM. Importance of the valve durability-life expectancy ratio in selection of a prosthetic aortic valve. *Heart*, 2017, 103(22): 1756-1759.
- Johnson EL, Wu MCH, Xu F, et al. Thinner biological tissues induce leaflet flutter in aortic heart valve replacements. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(32): 19007-19016.
- Martin C, Sun W. Comparison of transcatheter aortic valve and surgical bioprosthetic valve durability: A fatigue simulation study. *J Biomech*, 2015, 48(12): 3026-34.
- Alavi SH, Groves EM, Kheradvar A. The effects of transcatheter valve crimping on pericardial leaflets. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97(4): 1260-1266.
- Martin C, Sun W. Transcatheter valve underexpansion limits leaflet durability: Implications for valve-in-valve procedures. *Ann Biomed Eng*, 2017, 45(2): 394-404.
- Khan A, Aslam A, Satti KN, et al. Infective endocarditis post-transcatheter aortic valve implantation (TAVI), microbiological profile and clinical outcomes: A systematic review. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0225077.
- Regueiro A, Linke A, Latib A, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement and subsequent infective endocarditis and in-hospital death. *JAMA*, 2016, 316(10): 1083-1092.
- Harding D, Cahill TJ, Redwood SR, et al. Infective endocarditis complicating transcatheter aortic valve implantation. *Heart*, 2020, 106(7): 493-498.
- Monteagudo Ruiz JM, Zamorano Gómez JL. Endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: A new fiend we hardly know. *Eur Heart J*, 2019, 40(39): 3270-3272.
- Wise J, 冯羽. 经导管主动脉瓣置换术后发生感染性心内膜炎的危险因素已被确认. *中华外科杂志*, 2018, 56(6): 446.
- Regueiro A, Linke A, Latib A, et al. Infective endocarditis following transcatheter aortic valve replacement: Comparison of balloon-versus self-expandable valves. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(11): e007938.
- Raad II, Hanna HA, Boktour M, et al. Catheter-related vancomycin-resistant enterococcus faecium bacteremia: Clinical and molecular epidemiology. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2005, 26(7): 658-661.
- Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*, 2017, 376(14): 1321-1331.
- Thourani VH, Suri R M, Gunter RL, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(1): 55-61.
- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*, 2019, 380(18): 1695-1705.
- Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med*, 2019, 380(18): 1706-1715.
- Contorni F, Fineschi M, Iadanza A, et al. How to deal with low-flow low-gradient aortic stenosis and reduced left ventricle ejection fraction: From literature review to tips for clinical practice. *Heart*

- Fail Rev, 2021. [Epub ahead of print].
- 30 Pasala TKR, Ruiz CE. Transcatheter aortic valve replacement for all-comers with severe aortic stenosis: Could it become a reality? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2018, 71(3): 141-145.
- 31 Makkar RR, Blanke P, Leipsic J, *et al*. Subclinical leaflet thrombosis in transcatheter and surgical bioprosthetic valves: Partner 3 cardiac computed tomography substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(24): 3003-3015.
- 32 Yerasi C, Rogers T, Forrestal BJ, *et al*. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in young, low-risk patients with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14(11): 1169-1180.
- 33 Landes U, Webb JG, De Backer O, *et al*. Repeat transcatheter aortic valve replacement for transcatheter prosthesis dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(16): 1882-1893.
- 34 徐东辉, 罗新锦, 张晶, 等. 经导管主动脉瓣置换术在高龄主动脉瓣狭窄患者中的应用. *中华老年多器官疾病杂志*, 2021, 20(6): 430-433.
- 35 Thourani VH, Edelman JJ, Satler LF, *et al*. Surgical aortic valve replacement in the transcatheter aortic valve replacement era: Implications for the heart team. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(21): 2157-2159.
- 36 Tokoro M, Sawaki S, Ozeki T, *et al*. Totally endoscopic aortic valve replacement via an anterolateral approach using a standard prosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2020, 30(3): 424-430.
- 37 Chang C, Raza S, Altarabsheh SE, *et al*. Minimally invasive approaches to surgical aortic valve replacement: A meta-analysis. *Ann Thorac Surg*, 2018, 106(6): 1881-1889.
- 38 Guo MH, Boodhwani M. Aortic valve repair: From concept to future targets. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 31(4): 650-655.
- 39 Tabata M. Transapical approach in transcatheter cardiovascular interventions. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 66(4): 185-191.

收稿日期: 2021-07-26 修回日期: 2021-08-05
本文编辑: 刘雪梅