

· 综述 ·

二尖瓣关闭不全介入治疗进展

阚通 综述 秦永文 审校

(第二军医大学附属长海医院心血管内科, 上海 200433)

【摘要】 重度二尖瓣关闭不全, 可显著降低患者的生存时间。二尖瓣关闭不全的治疗包含药物治疗、外科手术治疗和介入治疗。介入治疗提高了不能手术或高危患者的生活质量和临床转归, 新型的二尖瓣介入器械也在不断地研发。现对二尖瓣关闭不全的介入治疗进展做一综述。

【关键词】 二尖瓣关闭不全; 二尖瓣; 瓣膜修复

【中图分类号】 R542.5; R815

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.01.005

Recent Progress in Transcatheter Therapy of Mitral Regurgitation

KAN Tong, QIN Yongwen

(Department of Cardiology, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Severe mitral regurgitation (MR) is associated with decreased survival rates. The treatment of MR includes medication, surgery and transcatheter therapy. Transcatheter therapy improves the quality of life and clinical outcomes in patients with severe MR. New interventional mitral devices continue to be researched and developed. This paper aims to make a comprehensive review about the recent progress in transcatheter therapy of MR.

【Key words】 Mitral regurgitation; Mitral valve; Valve replacement

影响到瓣叶、瓣环、腱索、乳头肌和左心室的结构完整和功能正常的疾病都可以导致严重的二尖瓣关闭不全 (mitral regurgitation, MR), 降低患者的生存时间^[1-2]。MR 在西方国家是最常见的心脏瓣膜病^[3]。

2014 年 3 月, 美国心脏协会与美国心脏病学会发表的瓣膜病管理指南对慢性原发性 (退化性) MR 和慢性继发性 (功能性) MR 进行了明确区分^[4]。慢性原发性 MR 由瓣叶、瓣环、腱索和乳头肌的 1 项或以上发生病理学改变引起; 慢性继发性 MR 继发于左室功能异常, 二尖瓣膜通常是正常的。重度 MR 的自然病程不容乐观, 可引起左心室衰竭、肺动脉高压、心房颤动、脑卒中和死亡^[5]。

1 MR 的治疗

1.1 药物治疗

左心室射血分数 < 60% 有症状的慢性原发性 MR 患者无手术指征时, 可用药物治疗改善左心室的收缩功能 (II a, 证据 B)^[6-7]; 不推荐对无症状和左室收缩功能正常的慢性原发性 MR 患者使用血管舒张剂 (III, 证据 B)^[8-9]。

伴有左心室射血分数降低的心力衰竭的慢性继发性 MR 患者, 则需要给予指南推荐的药物治疗方案, 以改善其心功能。常见的药物有: 血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、 β 受体抑制剂和醛固酮拮抗剂等 (II, 证据 A)^[10-11]。

1.2 起搏器治疗

满足安置起搏器指征, 有症状的慢性继发性 MR 患者推荐采用左右双起搏疗法 (II, 证据 A)^[12]。

1.3 手术治疗

及时适当地纠正退行性 MR 可显著改善患者预后, 甚至可使患者获得同普通人群相似的预期寿命和生活质量^[13]。目前指南推荐有症状的重度原发性 MR 患者接受手术治疗 (推荐类型 I 级), 伴有左心室功能衰竭无症状患者接受手术治疗 (推荐类型 I 级), 左心室功能正常的无症状患者如果成功修复可能性大的接受手术治疗 (推荐类型 II a 级)^[4, 14]。有症状的继发性 MR 患者接受最佳药物治疗后也可考虑手术治疗 (推荐类型 II b 级)。欧洲心脏病协会和美国心脏病学会颁布的指南在左心室功能障碍和几项推荐的

证据等级上稍有不同。

虽然有症状的重度 MR 患者没有手术治疗和药物治疗的随机对照研究,观测到的数据已表明手术治疗可提高生存率^[15]。

1.4 介入治疗

手术治疗伴随着 1% ~ 5% 的病死率和 10% ~ 20% 包括脑卒中、再次手术、肾衰竭和吸氧时间延长的发生率^[16]。在合并左心室功能障碍的老年患者中更是如此,80 ~ 89 岁的患者手术后病死率达 17%,超过 1/3 的患者发生术后并发症^[17]。由左心室功能障碍引起的继发性 MR 患者,无论是否接受手术治疗,生存率较原发性患者低。通过外科二尖瓣成形术未提高继发性 MR 患者的生存率。年龄和并发症对患者生存率影响最大。创伤小、并发症少、费用少的介入治疗 MR 的方法将更加适合老年、高风险患者。

2 MR 介入治疗

2.1 修复瓣叶和腱索

经皮二尖瓣钳夹术(MitraClip):雅培公司的 MitraClip 是首先批准用于治疗 MR,也是迄今应用最广泛的装置。MitraClip 通常和瓣环成形术同时实施,各种病变中此技术对精心挑选的患者可带来有效和持久的获益^[18-19]。此技术应用标准的导管技术将夹子放置在瓣叶的心室侧。通过 24 F 的输送鞘管经过股静脉,通过房间隔穿刺将夹子送入左心房,借助于经食管超声将夹子直接置于二尖瓣反流柱上。抓住二尖瓣前后叶,反流量明显减少后释放夹子。如果二尖瓣反流量减少不满意,可松开二尖瓣叶重新夹取直至满意为止^[20-21]。此设备在 2013 年 10 月被批准应用是基于随机对照试验 EVEREST II 的结果^[22-24]。在 EVEREST II 中来自 37 个中心的 279 例患者(73% 为继发性 MR)被随机分为接受经皮二尖瓣修复组($n = 184$)和开放手术二尖瓣修复组($n = 95$)。同开放手术组相比,经皮二尖瓣修复组患者虽然疗效略差,但安全性较高。同开放手术组相比,经皮二尖瓣修复组患者需要再次手术解决残留 MR 的患者较多,但 1 年随访后,两组患者需再次手术的很少,4 年后病死率两组未见明显差别^[24]。

还有一些处于临床前开发阶段或临床 I 期的修复瓣叶和腱索的装置。包括 NeoChord、Mitra-Spacer、MitraSpan、Mitra-Flex 和 V-Chordal。

NeoChord DS1000:该装置已获得欧洲 CE 认证,采用经心尖途径将聚四氟乙烯人工腱索缝合在心脏壁的乳头肌与二尖瓣小叶之间的位置。早期进行的 7 个中心的 TACT 临床试验,56% 的患者随访 30 d 反流降到 2 度及以下^[25]。最近,新开发的 V-Chordal 可以在乳头肌头部安置,避免更有侵入性的操作是其潜在的优势。

Mitra-Spacer:是一个占位封堵器装置,通过经间隔或者心尖穿刺,将占位封堵器固定在左室心尖部位。气球样的封堵器和二尖瓣结合后在流入道使反流减少。早期少量患者的实验表明可以将反流降至 1 ~ 2 度^[26]。

Mitra-Flex:是处于临床前期的技术,通过胸腔镜经心尖穿刺,置入新的人工腱索。MitraAssist Medical Ltd 和 Middle Peak Medical Inc:是可以结合到患者二尖瓣上的假体,结合之后增强二尖瓣的功能。Middle Peak Medical 装置可以模拟收缩末期二尖瓣后叶正常关闭时的形状,可以经手术或介入锚定在左室后壁上,阻挡向前移动的前叶,使两瓣膜更好地闭合。

2.2 间接瓣环成形术

二尖瓣介入治疗早期的关注点在心脏的静脉解剖结构,因为从右侧颈内静脉进入心大静脉近端和冠状静脉窦远端的二尖瓣瓣环后部较容易。通过置入设备模拟瓣膜成形手术,使二尖瓣的闭合能力得到改善。早期通过 MONAR 和 Viacor 系统的尝试,证实了这一技术的可行性,但是也发现了一些技术难题。此项技术改善部分患者的反流情况,但是如心肌梗死和冠状静脉窦破裂等不良事件发生率较高^[27]。装置技术上简单和容易置入,但是同外科手术相比,在适用人群和继发性病变上仍有许多局限。效果不佳可能与个人解剖变异、冠状静脉窦的相对位置、重塑之后的功能有关系^[28]。

Carillon:在 2011 年获得 CE 认证,并且在欧洲成功上市。该装置被永久的锚定在冠状动脉窦,具有收紧装置,可以牵引二尖瓣瓣环收缩。研究发现,成功置入此装置的 48 例患者中有 30 例(62.5%)反流得到明显改善^[29]。

Cerclage: Cerclage 环扎术是一项新颖的减小间隔两侧腔内径的方法,在临床前期的测试中是成功的。此技术在透视引导下通过基底间隔静脉放置缝线,从冠状动脉窦跨室间隔进入右心室,然后在右心创建一个更完整的圆周瓣环,然后通过荷包缝合创建紧密贴合^[30]。此技术尚未在患者中测试。

2.3 直接瓣环成形术

因间接瓣环成形术存在局限性,直接瓣环成形术越来越多地被研究和应用。

Cardioband: Cardioband 设备能够进行经导管 MR 修复,从而避免心内直视手术和使用心脏体外循环机。装置一旦锚定,将会使内径缩小约 30%^[31]。意大利米兰于 2013 年第一个尝试该疗法,目前大范围多中心的实验正在进行过程中。

Mitralign:该系统将指引导管置于二尖瓣后叶的瓣叶中部,通过射频导丝穿刺二尖瓣瓣环到达左心房,并送入由细绳互相连接的锚定垫子,通过收紧垫

子之间的细绳可以将二尖瓣瓣环周长缩短。有研究表明术后内径减少 8 mm, 在德国的多中心研究已经完成注册^[32]。

Accucinch: 该系统的指引导管到达二尖瓣瓣环后, 沿二尖瓣瓣环释放锚定装置, 通过细绳相连接, 收紧细绳缩短二尖瓣瓣环的周长。2009 年该系统的第一批应用患者接受该法治疗, 目前尚无相关结果。

其他装置: 如 Adjustable Annuloplasty Ring、Cardinal Ring 和 enCor Dynaplasty ring 均已经通过 CE 认证。

2.4 左心室重塑术

左心室重塑术的出现是基于对继发性和功能性二尖瓣反流的病理生理的理解。

Coapsys: 在手术时放置一个通过心室的瓣下弦线用以重塑和减少左室舒张末期内径。BACE 系统在外科血运重建时置入外部紧张带, 在 11 例接受治疗的患者的初步报告中, 反流程度从 3.3 度降至 0.6 度^[26]。

2.5 经导管瓣膜置换

经导管瓣膜置换在 MR 的治疗中应用前景良好。

CardiaQ: 基于支架的牛心包生物自膨胀瓣膜, 带有锚定装置有利于支架固定。研发者公布了 82 头急性或亚急性 MR 的猪的试验, 结果表明有 36% 的治疗后失败率和 21% 的置入失败率^[26]。2012 年首次进行人体试验, 在体外循环下置入成功, 但是该患者很快死亡。

Tiara: 基于 D 形支架的牛心包自膨胀瓣膜。有心房侧裙边和分别钩挂于前后二尖瓣和腱索处的前后锚定装置。独特的 D 形设计是避免左心室流出道梗阻的潜在机制^[33]。

Fortis: 基于支架的牛心包生物自膨胀瓣膜, 减少瓣周漏的设计。近期有 4 例不愿接受手术的患者接受了该法治疗, 其中 3 例患者在治疗后 3 个月内死亡。

Tendyne: 是自膨胀式三叶瓣, 可回收重新定位。

其他装置: 尚有 Medtronic Inc、EndoValve prosthesis、Valtech Cardio Ltd、ValveXchange、Vanguard Heart、Twelve Inc、Highlife SAS 等方法处于研究过程当中。

3 总结

MR 是常见的心脏瓣膜病, 依据病因可将 MR 分为原发性 MR 和继发性 MR, 严重 MR 对患者危害极大。MR 主要有药物治疗、起搏器治疗、手术治疗和介入治疗。MR 的介入治疗目前仍处于发展阶段, 主要技术包括修复瓣叶和腱索、间接瓣环成形术、直接瓣环成形术、左心室重塑术和瓣膜置换。随着器械的改进和研究的进展。MR 介入治疗将成为 MR 患者特别是外科手术高危患者的重要治疗手段。

【参考文献】

[1] Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, et al. Relation of frequency and severity of

mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(5):538-543.

- [2] Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation[J]. *Circulation*, 2005, 111(3):295-301.
- [3] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study[J]. *Lancet*, 2006, 368(9540):1005-1011.
- [4] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: 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.
- [5] Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(19):1417-1423.
- [6] Nemoto S, Hamawaki M, de Freitas G, et al. Differential effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril versus the beta-adrenergic receptor blocker atenolol on hemodynamics and left ventricular contractile function in experimental mitral regurgitation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(1):149-154.
- [7] Ahmed MI, Aban I, Lloyd SG, et al. A randomized controlled phase IIb trial of beta(1)-receptor blockade for chronic degenerative mitral regurgitation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(9):833-838.
- [8] Tischler MD, Rowan M, LeWinter MM. Effect of enalapril therapy on left ventricular mass and volumes in asymptomatic chronic, severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse[J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82(2):242-245.
- [9] Harris KM, Aeppli DM, Carey CF. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on mitral regurgitation severity, left ventricular size, and functional capacity[J]. *Am Heart J*, 2005, 150(5):1106.
- [10] Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, et al. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives[J]. *Ann Intern Med*, 1960, 52:741-749.
- [11] The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions[J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(10):685-691.
- [12] van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, et al. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk[J]. *Circulation*, 2011, 124(8):912-919.
- [13] Detaint D, Sundt TM, Nkomo VT, et al. Surgical correction of mitral regurgitation in the elderly: outcomes and recent improvements[J]. *Circulation*, 2006, 114(4):265-272.
- [14] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(19):2451-2496.
- [15] Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, et al. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis[J]. *Circulation*, 1995, 91(4):1022-1028.
- [16] Gammie JS, O'Brien SM, Griffith BP, et al. Influence of hospital procedural volume on care process and mortality for patients undergoing elective surgery for mitral regurgitation[J]. *Circulation*, 2007, 115(7):881-887.
- [17] Mehta RH, Eagle KA, Coombs LP, et al. Influence of age on outcomes in patients undergoing mitral valve replacement[J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74(5):1459-1467.
- [18] Alfieri O, Maisano F, de Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 122(4):674-681.
- [19] Maisano F, Caldarola A, Blasio A, et al. Midterm results of edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126(6):1987-1997.
- [20] St FFG, Fann JJ, Komtebedde J, et al. Endovascular edge-to-edge mitral valve

- repair: short-term results in a porcine model[J]. *Circulation*,2003,108(16):1990-1993.
- [21] Silvestry FE, Rodriguez LL, Herrmann HC, et al. Echocardiographic guidance and assessment of percutaneous repair for mitral regurgitation with the Evalve MitraClip: lessons learned from EVEREST I [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007,20(10):1131-1140.
- [22] Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation[J]. *N Engl J Med*, 2011,364(15):1395-1406.
- [23] Glower D, Ailawadi G, Argenziano M, et al. EVEREST II randomized clinical trial: predictors of mitral valve replacement in de novo surgery or after the MitraClip procedure[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*,2012,143(4 Suppl):s60-s63.
- [24] Mauri L, Foster E, Glower DD, et al. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013,62(4):317-328.
- [25] Seeburger J, Rinaldi M, Nielsen SL, et al. Off-pump transapical implantation of artificial neo-chordae to correct mitral regurgitation: the TACT Trial (Transapical Artificial Chordae Tendinae) proof of concept[J]. *J Am Coll Cardiol*,2014,63(9):914-919.
- [26] Herrmann HC, Maisano F. Transcatheter therapy of mitral regurgitation[J]. *Circulation*, 2014,130(19):1712-1722.
- [27] Harenek J, Webb JG, Kuck KH, et al. Transcatheter implantation of the MONARC coronary sinus device for mitral regurgitation:1-year results from the EVOLUTION phase I study (Clinical Evaluation of the Edwards Lifesciences Percutaneous Mitral Annuloplasty System for the Treatment of Mitral Regurgitation)[J]. *JACC Cardiovasc Interv*,2011,4(1):115-122.
- [28] Maselli D, Guarracino F, Chiaramonti F, et al. Percutaneous mitral annuloplasty:an anatomic study of human coronary sinus and its relation with mitral valve annulus and coronary arteries[J]. *Circulation*,2006,114(5):377-380.
- [29] Schofer J, Siminiak T, Haude M, et al. Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study[J]. *Circulation*,2009,120(4):326-333.
- [30] Kim JH, Kocaturk O, Ozturk C, et al. Mitral cerclage annuloplasty, a novel transcatheter treatment for secondary mitral valve regurgitation: initial results in swine[J]. *J Am Coll Cardiol*,2009,54(7):638-651.
- [31] Maisano F, Vanermen H, Seeburger J, et al. Direct access transcatheter mitral annuloplasty with a sutureless and adjustable device: preclinical experience [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012,42(3):524-529.
- [32] Mandinov L, Bullesfeld L, Kuck KH, et al. Early insight into Mitralign direct annuloplasty for treatment of functional mitral regurgitation[J]. *Interv Cardiol Rev*,2011,6:170-172.
- [33] Banai S, Verheye S, Cheung A, et al. Transapical mitral implantation of the Tiara bioprosthesis: pre-clinical results[J]. *JACC Cardiovasc Interv*,2014,7(2):154-162.

收稿日期:2015-08-11 修回日期:2015-10-27