

- [9] Zaruba MM, Zhu W, Soonpaa MH, et al. Granulocyte colony-stimulating factor treatment plus dipeptidylpeptidase-IV inhibition augments myocardial regeneration in mice expressing cyclin D2 in adult cardiomyocytes[J]. *Eur Heart J*, 2012,33(1):129-137.
- [10] Urbanek K, Rota M, Cascapera S, et al. Cardiac stem cells possess growth factor-receptor systems that after activation regenerate the infarcted myocardium, improving ventricular function and long-term survival[J]. *Circ Res*, 2005, 97(7):663-673.
- [11] Linke A, Muller P, Nuszynska D, et al. Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(25):8966-8971.
- [12] Madonna R, Rokosh G, de Caterina R, et al. Hepatocyte growth factor/Met gene transfer in cardiac stem cells—potential for cardiac repair[J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(4):443-452.
- [13] Ellison GM, Torella D, Dellegrataglie S, et al. Endogenous cardiac stem cell activation by insulin-like growth factor-1/hepatocyte growth factor intracoronary injection fosters survival and regeneration of the infarcted pig heart[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(9):977-986.
- [14] Wang X, Li Q, Hu Q, et al. Intra-myocardial injection of both growth factors and heart derived Sca-1 + /CD31-cells attenuates post-MI LV remodeling more than does cell transplantation alone: neither intervention enhances functionally significant cardiomyocyte regeneration[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e95247.
- [15] 王新艳, 谭玉珍. 骨形态发生蛋白-2 诱导心肌干细胞定向分化的信号转导机制[J]. *医学分子生物学杂志*, 2005, 2(2):111-114.
- [16] Sommer P. Can stem cells really regenerate the human heart? Use your noggin, dickkopf! Lessons from developmental biology[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2013, 24(5):189-193.
- [17] Zhang HB, Bradley A. Mice deficient for BMP2 are nonviable and have defects in amnion/chorion and cardiac development[J]. *Development*, 1996, 122(10):2977-2986.
- [18] Chang SA, Lee EJ, Kang HJ, et al. Impact of myocardial infarct proteins and oscillating pressure on the differentiation of mesenchymal stem cells: effect of acute myocardial infarction on stem cell differentiation[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(7):1901-1912.
- [19] 李小雪. BMP-2, FGF-2 在心肌梗死区的表达及其对 c-kit<sup>+</sup> 心肌干细胞影响的相关性研究[Z]. 大连医科大学, 2012.
- [20] Behfar A, Zingman LV, Hodgson DM, et al. Stem cell differentiation requires a paracrine pathway in the heart[J]. *FASEB J*, 2002, 16(12):1558-1566.
- [21] 逯王. SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 轴对心肌干细胞迁移及归巢修复心肌的影响[Z]. 第三军医大学, 2013.
- [22] Chen Z, Pan X, Yao Y, et al. Epigenetic regulation of cardiac progenitor cells marker c-kit by stromal cell derived factor-1 $\alpha$  [Z]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e69134.
- [23] Salimath AS, Phelps EA, Boopathy AV, et al. Dual delivery of hepatocyte and vascular endothelial growth factors via a protease-degradable hydrogel improves cardiac function in rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):e50980.
- [24] 欧念文, 陆东风, 杨镇军, 等. 新生小鼠心肌干细胞与心肌细胞共培养诱导分化试验[J]. *血栓与止血学*, 2010, (1):5-9.
- [25] 郑韶欣. 心肌干细胞移植对大鼠心肌梗死区电生理影响的研究[Z]. 中山大学, 2010.

收稿日期:2016-01-26 修回日期:2016-03-05

## 经导管主动脉瓣膜置换术后房室传导阻滞的预警

于海波 综述 梁延春 审校

(沈阳军区总医院心内科, 辽宁 沈阳 110016)

**【摘要】**经导管主动脉瓣置换术是外科手术高危的主动脉瓣狭窄患者的有效替代治疗方式,但术后发生房室传导阻滞并需要植入起搏器的患者比例增高。术后的希氏束与心室之间间期、术后与术前希氏束与心室之间间期之差、术前合并完全性右束支传导阻滞、术后新发的左束支传导阻滞等均为经导管主动脉瓣置换术相关房室传导阻滞的预警因素。

**【关键词】**主动脉瓣狭窄;经导管主动脉瓣置换术;传导阻滞

**【中图分类号】** R654.2

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.024

## Predicting Factors of Atrioventricular Block after Transcatheter Aortic Valve Replacement

YU Haibo, LIANG Yanchun

(Department of Cardiology, The General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110016, Liaoning, China)

**【Abstract】** Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) is an effective therapy method for aortic stenosis patients intolerable surgi-

**作者简介:** 于海波 (1974—), 副主任医师, 博士, 主要从事心脏起搏与心电生理研究。Email: yuhaibo\_74@126.com

**通信作者:** 梁延春 (1966—), 主任医师, 博士, 主要从事心脏起搏与心电生理研究。Email: liangyanchun@sina.com

cal aortic valve replacement. While it is known that the requirement for permanent pacing is higher because of subsequent atrioventricular block. The postprocedural HV interval, a prolonged delta-HV interval, RBBB before TAVR and a new-onset LBBB after TAVR are strongly associated with atrioventricular block.

**【Key words】** Aortic valve stenosis; Transcatheter aortic valve replacement; Conduction disturbances

主动脉瓣狭窄是老年人中最常见的瓣膜病,随着年龄的增长,患病率逐年升高。年龄超过 65 岁的老年人患病率为 2% ~ 7%,主要原因可能是在动脉硬化化的形成过程中发生慢性退行性钙化及隐匿性炎症反应。一旦严重的主动脉瓣狭窄患者出现临床症状或进展到左室收缩功能障碍期,远期寿命将明显减少。外科主动脉瓣置换术一直是症状性主动脉瓣狭窄的主要治疗方式;但许多老年人由于伴发疾病多,常常无法耐受外科手术。近 10 年来,经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)取得了较大的进步,为那些有较高的手术风险、高龄、左室收缩功能减退和存在手术禁忌证的患者提供了一种全新的疗法。

## 1 TAVR 概述

TAVR 是一种微创的治疗方式,不需要心脏停跳及心肺分流术,经股动脉逆行途径或经心尖逆行途径将人工主动脉瓣经导管植入在病变的主动脉瓣位置,并通过机械挤压将原瓣膜挤向周围。目前临床应用比较成熟的瓣膜产品主要有两种:由球囊扩张展开的 Edwards-SAPIEN 瓣膜支架系统和自膨式支架展开的 CoreValve 瓣膜系统。上述两种瓣膜支架均在 2008 年获得欧盟认证并投入使用。在欧洲完成的多中心 SOURCE 注册研究中,463 例 SAPIEN 瓣膜支架经股动脉 TAVR 手术成功率为 95.2%,575 例经心尖 TAVR 成功率为 92.7%<sup>[1]</sup>;CoreValve 的手术成功率超过 92%。

2012 年美国心脏病学会基金会、美国胸外科学会、美国心血管造影和介入学会和美国胸外科医师学会联合发布了“TAVR 专家共识”<sup>[2]</sup>。该共识提出 TAVR 主要适合于外科手术禁忌和外科手术高危的患者,其依据来源于 PARTNER 研究的结论。PARTNER-A 研究证实,对于外科手术高危的重度主动脉瓣狭窄患者,TAVR 与外科手术效果相当<sup>[3]</sup>,PARTNER-B 研究证实,对于外科手术禁忌的重度主动脉瓣狭窄患者,TAVR 优于传统保守治疗。PARTNER 研究为 TAVR 的安全性及有效性提供令人信服的证据,具有里程碑意义。

## 2 TAVR 术后发生房室传导阻滞的可能机制

TAVR 早期的并发症包括脑卒中、冠状动脉闭塞、植入永久心脏起搏器(PPM)、血管并发症、肾功能衰竭、心脏破裂、心包压塞、出血、主动脉夹层和死亡。与

传统的外科开胸进行主动脉瓣置换相比,TAVR 术后发生房室传导阻滞(AVB)并需植入 PPM 的比例增高<sup>[4]</sup>。应用 SAPIEN 瓣膜 TAVR 术后需植入 PPM 患者比例为 7% ~ 22%;应用 CoreValve 瓣膜为 19.2% ~ 42.5%<sup>[5-7]</sup>。

希氏束在无冠状动脉窦和右冠状动脉窦交界的下方室间隔膜部穿越,并在室间隔肌部上方分为左右束支,分别走行于左右心室心内膜下。因此 TAVR 术后植入的人工瓣膜在高位对房室结或希氏束压迫导致其炎症水肿可能为高度 AVB 发生的机制。植入的人工瓣膜更容易压迫走行在左室心内膜下的左束支,表现为 TAVR 术后出现左束支传导阻滞(LBBB)。CoreValve 瓣膜支架较长,安放时支架压迫所致的传导束损伤更广泛,导致 CoreValve 瓣膜术后发生传导阻滞较 SAPIEN 瓣膜增多<sup>[8]</sup>。

## 3 TAVR 相关的 AVB 的预警指标

目前 TAVR 所应用的手术器械及手术方式决定了 TAVR 术后可能有较高的 AVB 发生率和需植入 PPM 比例,因此针对 AVB 可能发生的一些预警指标进行研究十分必要。

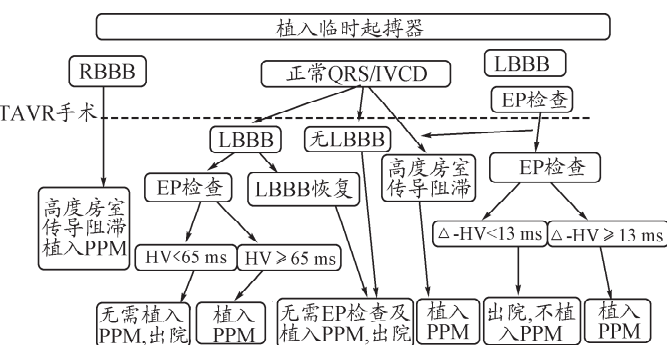
### 3.1 心腔内电图指标预警 TAVR 相关的 AVB

通过电生理检查方法获得心腔内心电图可明确观察到 AVB 的发生及发生部位。心腔内心电图可定位 AVB 阻滞发生的部位,心房-希氏束之间(AH)传导延迟提示心房至希氏束传导障碍,而希氏束与心室之间(HV)延迟提示希氏束内或希氏束以下传导障碍。既往临床研究表明,心腔内电图中术前的 AH 间期、HV 间期、术前术后 HV 间期之差( $\Delta$ -HV 间期)、术后 HV 间期的长度可能是 TAVR 相关 AVB 的预警因素<sup>[9-11]</sup>。

新近发表的加拿大蒙特利尔心脏中心的研究<sup>[12]</sup>,是目前较大规模且经过长期随访的关于 TAVR 手术后发生 AVB 及需植入 PPM 的预警方法研究。该研究中前瞻性观察了 75 例老年患者 TAVR 术前及术后的电生理检查结果,平均年龄 82 岁,术前无起搏器的适应证,64 例(88%)使用 CoreValve 瓣膜,11 例使用 SAPIEN 瓣膜,平均住院日 10 d,随访观察 1.4 年。14 例发生了完全性 AVB,均为植入 CoreValve 瓣膜的患者,11 例发生在住院期间,3 例发生在出院后。患者的发病特点如下:术前存在右束支传导阻滞(RBBB)的 6 例患者 5 例发生了 AVB(83.3%),30 例

新发 LBBB 中 8 例发生了 AVB (26.7%), 7 例术前 LBBB 中 1 例发生了 AVB (14.3%), 在单因素分析中, 术前存在 RBBB、新发 LBBB、TAVR 术后的 QRS 间期、术后 QRS 时程与术前 QRS 时程之差 ( $\Delta$ -QRS)、TAVR 术后 HV 间期、 $\Delta$ -HV 间期均与完全性 AVB 的发生有明显的相关性。而在多因素分析中,  $\Delta$ -HV 间期是唯一与 AVB 相关的独立预测因素, 在新发 LBBB 的亚组, 术后 HV 间期与 AVB 密切相关。 $\Delta$ -HV 间期预测 AVB 的敏感性为 100%、特异性为 84.4%。术后 HV 间期  $>65$  ms 预测 AVB 敏感性为 83.3%、特异性为 81.6%。在多因素分析中, TAVR 术后 HV 间期是全因死亡的独立预测因素。此研究结果发现, TAVR 术后延长的 HV 间期 ( $\Delta$ -HV  $\geq 13$  ms) 与完全性 AVB 的发生密切相关, 在术后新发 LBBB 的患者人群, 术后 HV 间期  $\geq 65$  ms 是发生 AVB 的预测因素。

笔者认为, 由于人工主动脉瓣膜的类型和主动脉瓣其所在的特殊结构, TAVR 术后发生 AVB 不易完全避免, 故对于术后 AVB 的预警尤其重要, 心腔内心电图预测 TAVR 术后是否出现 AVB 有明显的优势, 虽然电生理检查会增加 TAVR 手术的时间, 但可减少术后患者的危险, 做到及时预警, 并可提供围手术期的临时起搏保障, 故推荐 TAVR 围术期根据电生理检查结果指导 AVB 的处理。蒙特利尔心脏中心<sup>[12]</sup>建议的电生理预警流程值得推荐 (图 1)。



注: EP; 电生理; IVCD; 室内传导延迟<sup>[12]</sup>

图1 TAVR术后临床管理流程建议图

### 3.2 术前体表心电图指标预警 TAVR 相关的 AVB

在术前体表心电图, 明确预测 AVB 的指标为 RBBB。

许多的临床研究表明, 术前 RBBB 与 TAVR 术后发生 AVB 有明显的相关性, 一项在 822 例人群匹配后的老年患者中进行的 TAVR (SAPIEN) 或外科主动脉瓣置换术的研究中, 共 44 例患者发生了 AVB, 其中 TAVR 组占 30 例, 而外科主动脉瓣置换术组只有 14 例, 所以 TAVR 术后比外科主动脉瓣置换术后需要植

入 PPM 的比例高 (7.3% vs 3.4%,  $P=0.014$ )。更重要的是在 TAVR 组发现, 术前存在 RBBB 的患者 35% 发生了 AVB 且需要 PPM 植入, 而在术前不存在 RBBB 的患者只有 5.9% 发生了 AVB, 提示术前存在 RBBB 是 TAVR 术后需要植入 PPM 的唯一相关因素<sup>[4]</sup>。Calvi 等<sup>[8]</sup>对 181 例进行 CoreValve 瓣膜置换的主动脉瓣病变患者进行 4 年的随访, 其中 52 例发生了永久 AVB 并需要植入 PPM, 研究发现虽然 LBBB 是术后常见的心电图表现, 出院前发生率为 50.3%, 其长期存在的可能性及临床意义并不确定; 但可明确的是, 术前 RBBB 是预测术后植入 PPM 的重要指标。

在 Rivard 等<sup>[12]</sup>的研究中, 术前存在 RBBB 的 6 例患者中 5 例发生了 AVB, 术前存在 RBBB 患者在 TAVR 术后发生 AVB 的比例达 83.3%, 较 Bagur 等<sup>[4]</sup>研究中观察到的 35% 明显增高, 可能与 Rivard 等研究的基数偏小, 以及两个研究所主要使用的瓣膜类型不同有关 (Rivard 等的研究为 CoreValve 瓣膜, Bagur 等的研究为 SAPIEN 瓣膜); 但两者得出的结论都是一致的, 术前存在 RBBB 的患者 TAVR 术后并发 AVB 的可能性明显增高, 故临床医生可通过这一指标在术前充分评估术后风险。

心电图可能还有其他一些指标与 TAVR 术后 AVB 相关, 如术前的 PR 间期、QRS 宽度、心电图偏移程度等; 但由于循证医学的证据有限, 故目前针对这些指标还没有确定的研究结论。

### 4 TAVR 术后发生 AVB 的其他预测因子

TAVR 术后发生 AVB 的其他预测因素还包括植入瓣膜的类型、深度、自身主动脉瓣环的大小、室间隔的厚度、左心室流出道内径等。Bleiziffer 等<sup>[13]</sup>的研究入选了 159 例 TAVR 患者, 其中 22% 需要植入 PPM, 患者的主动脉瓣环小而植入的人工瓣膜大则其发生 AVB 的危险增加 2 倍; 置入 CoreValve 瓣膜发生 AVB 的风险是 SAPIEN 瓣膜的 4 倍, 该研究认为大的人工瓣膜对相对小的瓣环产生的机械压迫和 CoreValve 瓣膜相对大的压迫覆盖面积是 AVB 风险度增加的因素。Jilaihawi 等<sup>[14]</sup>对 30 例应用 CoreValve 瓣膜进行 TAVR 患者的研究提示, 1/3 患者 TAVR 术后需植入 PPM, 如果基线资料存在 LBBB 伴电轴左偏、室间隔厚度  $>17$  mm 和无冠状动脉瓣厚度  $>8$  mm, 则预测 TAVR 术后需植入 PPM 的灵敏度为 75%、特异度 100%。Baan 等<sup>[15]</sup>研究了 34 例应用 CoreValve 瓣膜进行 TAVR 的患者, 7 例需植入 PPM, 分析 7 例患者的临床资料发现, 其左室流出道直径相对较小、二尖瓣钙化严重且心电图向量轴更加偏左。多项研究提示人工瓣膜植入的深度是新发 LBBB<sup>[16]</sup>、需要植入 PPM<sup>[17]</sup> 和发生

AVB<sup>[18]</sup>的预测因子;与 SAPIEN 瓣膜植入相比,自膨式 CoreValve 瓣膜植入后需进行 PPM 治疗的比例明显增高<sup>[7,13,19-21]</sup>。

## 5 结语

随着主动脉瓣膜支架设计技术的改进及 TAVR 手术在临床上的熟练开展,TAVR 术后相关的 AVB 发生比例有望进一步减少,目前比较确定的是 TAVB 术后相关 AVB 发生的预警因素主要包括瓣膜支架类型、术前存在 RBBB、术后新发 LBBB、术后 HV 间期及  $\Delta$ -HV 间期。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve [J]. *Circulation*,2010,122(1):62-69.
- [2] Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement[J]. *J Am Coll Cardiol*,2012,59(13):1200-1254.
- [3] Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*,2011,364(23):2187-2198.
- [4] Bagur R, Rod s-Cabau J, Gurvitch R, et al. Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5 (5): 540-551.
- [5] Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*,2011,36(4):2187-2198.
- [6] Zahn R, Gerckens U, Grube E, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry[J]. *Eur Heart J*,2011,32:198-204.
- [7] Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. Thirty-day results of the Sapien Aortic Bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve[J]. *Circulation*,2010,122:62-69.
- [8] Calvi V, Conti S, Pruiti GP, et al. Incidence rate and predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation with self-expanding CoreValve prosthesis[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012,34(2):189-195.
- [9] Akin I, Kische S, Paranskaya L, et al. Predictive factors for pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation [J]. *BMC Cardiovasc Disord*,2012,12:87.
- [10] Akin I, Kische S, Schneider H, et al. Surface and intracardiac ECG for discriminating conduction disorders after CoreValve implantation [J]. *Clin Res Cardiol*,2012,101:357-364.
- [11] Eksik A, Gul M, Uyarel H, et al. Electrophysiological evaluation of atrioventricular conduction disturbances in transcatheter aortic valve implantation with Edwards SAPIEN prosthesis[J]. *J Invasive Cardiol*,2013,25(6):305-309.
- [12] Rivard L, Schram G, Asgar A, et al. Electrocardiographic and electrophysiological predictors of atrioventricular block after transcatheter aortic valve replacement[J]. *Heart Rhythm*,2015,12(2):321-329.
- [13] Bleiziffer S, Ruge H, Horer J, et al. Predictors for new-onset complete heart block after transcatheter aortic valve implantation[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010,3: 524-530.
- [14] Jilaihawi H, Chin D, Vasa-Nicotera M, et al. Predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve bioprosthesis[J]. *Am Heart J*,2009,157:860-866.
- [15] Baan J Jr, Yong ZY, Koch KT, et al. Factors associated with cardiac conduction disorders and permanent pacemaker implantation after percutaneous aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis [J]. *Am Heart J*,2010,159:497-503.
- [16] Piazza N, Onuma Y, Jessurun E, et al. Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve [J]. *JACC Cardiovasc Interv*,2008,1:310-316.
- [17] Fraccaro C, Buja G, Tarantini G, et al. Incidence, predictors, and outcome of conduction disorders after transcatheter self-expandable aortic valve implantation [J]. *Am J Cardiol*,2011,107:747-754.
- [18] Urena M, Mok M, Serra V, et al. Predictive factors and long-term clinical consequences of persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012,60: 1743-1752.
- [19] Dawkins S, Hobson AR, Kalra PR, et al. Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, indications, and predictors [J]. *Ann Thorac Surg*,2008,85:108-112.
- [20] Limongelli G, Ducceschi V, D'Andrea A, et al. Risk factors for pacemaker implantation following aortic valve replacement: a single centre experience[J]. *Heart*,2003,89:901-904.
- [21] Houthuizen P, van Garsse LA, Poels TT, et al. Left bundle-branch block induced by transcatheter aortic valve implantation increases risk of death[J]. *Circulation*,2012,126:720-728.

收稿日期:2016-04-22 修回日期:2016-05-25