

左心室辅助装置作为晚期心力衰竭终末替代治疗的研究进展

张颖¹ 周建中² 徐俊波¹

(1. 成都市第三人民医院心血管内科, 四川 成都 610031; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】心力衰竭已成为一个全球性问题, 其发病率和患病率正以惊人的速度增加。尽管规范化的药物治疗和心脏再同步化治疗等器械治疗可缓解部分患者的症状, 但仍有大量患者对此疗效不佳。对于这些患者可进行心脏移植治疗, 但目前中国心脏移植在临床应用非常有限; 而左心室辅助装置为这些患者提供了一种较理想的替代治疗方案, 现就左心室辅助装置作为晚期心力衰竭患者终末替代治疗的研究进展进行综述。

【关键词】心力衰竭; 左心室辅助装置; 终末替代治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.09.018

Left Ventricular Assist Device as Destination Therapy in End-stage Heart Failure

ZHANG Ying¹, ZHOU Jianzhong², XU Junbo¹

(1. Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Heart failure has become a global problem, and its incidence and prevalence are increasing at an alarming rate. Some heart failure patients respond poorly to standard guideline medical therapy and devices such as cardiac resynchronization therapy. For these patients, heart transplantation can be performed, but the current clinical application of heart transplantation in China is very limited. Left ventricular assist device provides as an ideal destination therapy for these patients. This review makes a summary on recent progress of left ventricular assist device as destination therapy.

【Key words】 Heart failure; Left ventricular assist device; Destination therapy

全球至少有2 600万人患有心力衰竭(心衰), 其患病率正逐年上升。尽管近年来在心衰预防和治疗方面取得了重大进展, 但其发病率及死亡率仍然很高, 患者的生活质量很差^[1-2]。心室辅助装置也被称为血泵, 可增加循环血量和改善症状, 从而满足人体的生理需要。目前左心室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)主要用于三个方面:(1)心脏移植的桥接治疗;(2)晚期心衰的终末替代治疗(destination therapy, DT);(3)短期过渡。第一代搏动型LVAD在2001年就被证实长期机械循环支持是治疗终末期收缩性心衰患者的一种新策略^[3], 但因其自身的缺陷, 临床应用较为局限, 作为晚期心衰的DT, 其治疗效果远不如心脏移植。为了改进设备, 学者们研

发了连续血流式LVAD(continued flow-left ventricular assist device, CF-LVAD)装置, 相较于传统的搏动型LVAD有着明显的优势, 患者的生存时间明显延长, 生存质量明显改善, 是不能行心脏移植的晚期心衰患者DT的良好策略^[4]。近期国际机械循环辅助协会的数据显示, 植入CF-LVAD作为DT的患者1年和5年生存率分别为83%和46%^[5], 取得了较好的临床疗效。但CF-LVAD仍有较多的不良反应, 选择DT的患者也面临着许多心理和生活等多方面的压力^[6-7]。近年来许多技术突破和重要的临床新观念为研究者指出了新方向, CF-LVAD作为DT方案的治疗方式正发生着转变, 中国心衰患者基数大, 加之心脏移植在中国的绝大部分医院还不能开展, 国内大批的晚期心衰患者除了药物治疗

外无其他好的治疗策略, CF-LVAD在国外已被证明是一个较好的选择, 但其在国内的相关报道很少, 现主要对CF-LVAD作为晚期心衰患者DT的研究进展进行综述。

1 LVAD的发展历史和现状

第一代心室辅助装置是搏动型设备, REMATCH试验的结果显示, 植入第一代搏动型LVAD后, 心衰患者的死亡率降低了48%, 生活质量得到明显改善, 但植入后1年和2年生存率分别为52.1%和24.7%, 远不及心脏移植, 主要是因为早期的产品心脏泵体积较大, 初始研制的产品寿命短且故障率高, 所以这些设备很快被淘汰^[8]。第二代心室辅助装置为CF-LVAD, HeartMate II为其代表装置之一, 临床应用也最广泛。2009年HeartMate II早期试验的成功促使CF-LVAD的普遍使用, 使得LVAD植入作为晚期心衰患者DT的比例逐年提高, 第二代心室辅助装置具有结构简单、耐耗损和体积小等优点, 目前广泛应用于临床, 但出血和感染等并发症较多。第三代LVAD在第二代的基础上进行改进, 常见的包括The Heart Ware VAD (HVAD) 和HeartMate III。相较于第二代心室辅助设备, 除了具有第二代心室辅助设备的优点, 第三代心室辅助装置由于利用了磁悬浮或水力悬浮, 不需轴承结构, 相应减少了感染和出血的风险。目前, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准三种常用CF-LVAD设备用于DT, 包括HeartMate II、HVAD和HeartMate III。这些不同装置之间的临床结局有所不同, 各有优缺点, 这可能与它们潜在的生物力学操作特性有关。美国心脏病学会的心衰管理指南推荐以下患者可行机械循环支持治疗 (II a类推荐): 尽管已用最佳的药物治疗, 患者仍左室射血分数<25%、NYHN心功能III~IV级, 或需心脏移植的桥接治疗等。适应证目前尚无绝对的标准, 需根据心内科医师、心外科医师、护士和患者自身情况以及社会因素等多方面的考虑来确定治疗方案^[9-10]。

2 目前CF-LVAD设备类型

2.1 HeartMate II

HeartMate II作为第二代心室辅助装置, 其在生存率和装置耐用性方面均优于第一代LVAD^[4], 通过高速旋转叶轮产生非搏动持续血流输出, 具有结构简单、耐耗损和体积小等优点, 泵体无需占用腹部空间, 直接安置在心脏一侧即可。Miller等^[11]首先进行了多中心和前瞻性研究, 结果显示HeartMate II可为等待心脏移植的患者提供至少6个月的有效血流动力学支持, 且可改善患者的生活质量。HeartMate II作为晚期心衰患者DT的研究引起学术界的广泛关注。Slaughter等首先展开了随机对照试验, 来自美国的200例晚期心衰

患者参与该试验, 其结果显示搏动型LVAD在2年内发生卒中或需更换设备的患者是HeartMate II的2倍, 这使搏动型LVAD在2010年就完全停产, HeartMate II得到国际社会广泛的重视。2010年, HeartMate II成为首个FDA批准的DT设备。但国际机械循环辅助协会监测发现HeartMate II患者的泵血栓形成率较未植入患者增加6倍, 但6个月内死亡率却降低7%, 血栓形成率增加的确切原因尚不清楚^[12-13]。随后PREVENT试验研究了一种降低HeartMate II患者泵血栓形成的方法: 通过技术干预使平均动脉血压保持在90 mm Hg (1 mm Hg=0.133 3 kPa) 以下, 并在植入后48 h内开始进行肝素桥接治疗。如果未发生严重的出血, 在植入后2~5 d内开始使用阿司匹林, 并在植入后5~7 d内使用华法林 (INR 2.0~2.5)^[14]。尽管该研究在方法学上存在重大局限性 (无对照组, 随访6个月), 但该结果显示在随访3个月时有2.9%的患者出现泵血栓, 在随访6个月时有4.8%的患者出现泵血栓。这些比率低于当时的任何历史对照, 因此大多数中心采用了该种方案。但MOMENTUM试验结果显示, HeartMate II组泵血栓形成的发生率仍为13.9%^[15]。HeartMate II作为首个应用于临床的CF-LVAD, 其作为DT效果值得肯定, 但使用HeartMate II的患者感染和血栓的并发症较多, 在一定程度上限制了其在临床中的广泛应用, 同时也促进了新一代设备的研制。

2.2 HVAD

HVAD是第三代LVAD的代表性设备^[16], 为磁悬浮离心血泵, 该设备是第一个可完全放在左心室内的LVAD。ENDURANCE试验总共有446例将心室辅助设备作为DT的患者参与, 两组患者分别植入HVAD和HeartMate II, 结果显示HVAD发生设备故障或损坏较少 (8.8% vs 16.2%, $P=0.03$), 主要原因可能是HVAD泵血栓的发生率较低; 但与HeartMate II组相比, HVAD组的卒中、右心功能衰竭和败血症发生率更高^[16]。在ENDURANCE和ADVANCE试验的回顾性分析研究中显示, 卒中增加主要是在平均动脉压升至90 mm Hg以上时发生的, 并且大多数事件发生在植入后的前6个月^[17-18]。这促使ENDURANCE补充试验的进行, 植入HVAD的受试者随机分配到严格血压控制组 (自动袖带 ≤ 85 mm Hg或多普勒袖带 ≤ 90 mm Hg) 和标准血压组, 结果显示严格血压控制组的缺血性卒中发生率降低24%, 出血性卒中发生率降低50%^[19]。HAVD减少了泵血栓的发生, 使得因故障或损坏而置换设备的发生率降低, 大大增加了设备在DT中的实用性, 但卒中、右心功能衰竭和感染等常见并发症仍是HAVD广泛推广应用所面临的

巨大难题。

2.3 HeartMate III

HeartMate III 是离心流和可植入心包内的设备, 采用新颖的完全磁悬浮轴承设计, 较 HeartMate II 血栓形成的风险减少。MOMENTUM 试验评估了使用 HeartMate III 或 HeartMate II 组作为 DT 的结局, 主要终点 (2 年内存活并且无致死性卒中及因设备故障而移除或更换设备) 的发生率分别为 76.9% 和 64.8%, 导致该结果的最大因素是 HeartMate III 使泵血栓形成率降低 14.6%。虽然两个研究组的卒中致残率相当, 但由于 HeartMate III 组轻微卒中患者减少, 致总卒中率降低 9.1%。在 HeartMate III 组中, 出血事件也明显减少 (43.7% vs 55%, $P < 0.001$)^[15]。HeartMate III 大大减少了泵血栓事件, 是否可将减少抗凝药物方案作为 HeartMate III 治疗的新策略引发了学者们的兴趣。MAGENTUM 1 研究评估了该策略的初步安全性和可行性, 15 例植入 HeartMate III 的患者在植入后 6 周内采用低 INR 策略 (1.5 ~ 1.9), 这些患者在 6 个月内均未发生血栓事件, 结果显示抗血小板治疗对装置植入后的卒中发生率并无影响^[20]。但在更广泛地采用该策略之前, 有必要进行更多的随机对照试验。目前的建议仍是继续采用 INR 目标为 2.0 ~ 3.0 的抗凝方案和采用阿司匹林的抗血小板方案。HeartMate III 独特的设计使得泵血栓发生率下降, 学者们试图通过改变抗凝治疗策略在不增加泵血栓的同时减少出血事件的发生, 从而进一步增加设备在 DT 中的实用性和适用性, 但目前仍缺乏较多试验数据支持。

3 CF-LVAD 植入相关并发症

3.1 泵血栓

尽管设备性能正在不断提升, 但泵血栓仍是植入 CF-LVAD 患者常见的严重不良事件, 所以需进行早期正规的抗凝治疗。早期干预适度升高乳酸脱氢酶水平 (正常上限的 2.5 ~ 3.2 倍) 可能会增加成功解决血栓形成的可能性, 而无需进行手术干预^[21]。因此, 早期泵血栓形成的检测在所有 CF-LVAD 中都至关重要, 但由于临床表现各异, 准确和及时的诊断可能具有挑战性。最近有研究结果显示, 经胸腔超声心动图证实的“气穴现象”是早期识别泵血栓潜在的间接征象^[22]。泵血栓的治疗因泵而异, 植入 HVAD 的患者可能受益于溶栓治疗, 在所有对溶栓无反应的 HeartMate II 和 HVAD 患者中, 泵置换是首选治疗方法^[23-24]。

3.2 卒中

目前安置 CF-LVAD 患者的卒中发生率为每年 15% ~ 29%^[25]。现认为缺血性卒中的风险因素主要包括: 抗血小板或者抗凝药物剂量过低, 收缩压 > 90 mm Hg^[26]。出血性卒中的风险因素主要包括: 低剂量阿司

匹林、高 INR 和收缩压 > 90 mm Hg^[26-27]。

3.3 消化道出血

在 CF-LVAD 使用过程中消化道出血较为常见, CF-LVAD 植入后因血液创伤导致血小板计数或功能下降从而可能掩盖引起消化道出血的解剖基础 (比如血管畸形和动静脉瘘等), 所以在植入设备前应考虑进行胃肠镜检查评估胃肠道情况^[28]。如果消化道出血严重或反复发生, 应考虑终止抗凝或抗血小板治疗, 出现危及生命的出血时需考虑使用抗凝药物的拮抗剂。

3.4 右心功能不全

CF-LVAD 植入后, 约 40% 的患者会出现早期或急性右心衰竭, 这可能会影响患者的生存率和生活质量^[29]。发生右心衰竭的发病机制目前尚不明确, 一些理论认为可能与室间隔的受压向右移位导致右心室收缩效率降低和三尖瓣环畸形导致三尖瓣反流加重等右心室解剖结构变化相关^[30]。右心衰竭患者的生存和生活质量较差, 这可通过添加临时或耐用的右心室辅助设备来为严重的右心衰竭提供持久的双心室支持, 但是否有生存获益还需进一步研究。

3.5 LVAD 相关感染

LVAD 相关感染风险仍是一个主要问题。约 50% 植入 CF-LVAD 的患者会发生感染相关性并发症^[31]。治疗方法因个体而异, 目前缺乏全面的指导原则, 口服广谱强效抗生素可治疗早期局限性感染, 应尽早考虑使用广谱静脉抗生素, 抑制更广泛传播或多重感染的可能性, 最大程度地减少进展为需更换设备的顽固性传感器相关感染。

3.6 瓣膜反流

CF-LVAD 长期机械支持成功的主要障碍是自身心脏和心脏瓣膜承受 CF-LVAD 治疗所引入的血流动力学负荷变化的能力。在早期手术后, 每个心脏瓣膜对 LVAD 植入的反应均会有所不同, 并且会随着时间而变化发展。主动脉瓣反流的发生率较高, 未经治疗的严重主动脉瓣反流是 CF-LVAD 植入的禁忌证, 因为它会形成反流血流的连续通道, 从而阻碍 LVAD 的工作效率和心脏血流输出^[32]。在 CF-LVAD 植入过程中, 可通过生物人工瓣膜置换、瓣叶修复或瓣膜缝合治疗主动脉瓣膜病变。

其他的并发症包括: 多器官功能衰竭和溶血等, 随着设备的不断改善, 这些并发症的发生率也在不断降低。

4 结论及展望

目前看来 CF-LVAD 较传统的药物治疗有着更好的治疗效果, 并且比心脏移植更可行, 且在 2 年内可达到和心脏移植同样的治疗效果, 所以 CF-LVAD 是一种可作为终末期心衰患者较好的 DT 方案。但这些设备还存

在一定的缺陷且价格昂贵,在临床还未得到广泛推广。下一步重点是研发出更耐用和并发症更少的设备,临床医师需不断地进行临床研究,找出与目前使用设备所配套的最佳治疗方案,从而减少并发症,以期为晚期心衰患者找到最好的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure[J]. *Card Fail Rev*, 2017, 3(1):7-11.
- [2] 徐俊波, 黄刚, 蔡琳, 等. 2019 ESC-HFA 射血分数保留性心力衰竭诊断共识的解读[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(9):1193-1195.
- [3] Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(20):1435-1443.
- [4] Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(23):2241-2251.
- [5] Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs database annual report: evolving indications, outcomes, and scientific partnerships[J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107(2):341-353.
- [6] Adams EE, Wrightson ML. Quality of life with an LVAD: a misunderstood concept[J]. *Heart Lung*, 2018, 47(3):177-183.
- [7] Warraich HJ, Allen LA, Blue LJ, et al. Comorbidities and the decision to undergo or forego destination therapy left ventricular assist device implantation: an analysis from the Trial of a Shared Decision Support Intervention for Patients and their Caregivers Offered Destination Therapy for End-Stage Heart Failure (DECIDE-LVAD) study[J]. *Am Heart J*, 2019, 213:91-96.
- [8] Vorovich E. The mechanical revolution[J]. *J Card Fail*, 2018, 24(5):335-336.
- [9] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. *Circulation*, 2017, 136(6):e137-e161.
- [10] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 128(16):1810-1852.
- [11] Miller LW, Pagani FD, Russell SD, et al. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(9):885-896.
- [12] Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) analysis of pump thrombosis in the HeartMate II left ventricular assist device[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(1):12-22.
- [13] Starling RC, Moazami N, Silvestry SC, et al. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(1):33-40.
- [14] Maltais S, Kilic A, Nathan S, et al. PREVENTion of HeartMate II pump thrombosis through clinical management: the PREVENT multi-center study[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(1):1-12.
- [15] Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al. A fully magnetically levitated left ventricular assist device—Final report[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(17):1618-1627.
- [16] Schroder JN, Milano CA. A tale of two centrifugal left ventricular assist devices[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(3):850-852.
- [17] Rogers JG, Pagani FD, Tatroles AJ, et al. Intra-pericardial left ventricular assist device for advanced heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(5):451-460.
- [18] Teuteberg JJ, Slaughter MS, Rogers JG, et al. The HVAD left ventricular assist device: risk factors for neurological events and risk mitigation strategies[J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(10):818-828.
- [19] Milano CA, Rogers JG, Tatroles AJ, et al. HVAD: the ENDURANCE supplemental trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(9):792-802.
- [20] Colombo PC, Mehra MR, Goldstein DJ, et al. Comprehensive analysis of stroke in the long-term cohort of the MOMENTUM 3 study[J]. *Circulation*, 2019, 139(2):155-168.
- [21] Thenappan T, Stulak JM, Agarwal R, et al. Early intervention for lactate dehydrogenase elevation improves clinical outcomes in patients with the HeartMate II left ventricular assist device: insights from the PREVENT study[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(1):25-32.
- [22] Zuin M, Rigatelli G, Braggion G, et al. Cavitation in left ventricular assist device patients: a potential early sign of pump thrombosis[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(6):965-972.
- [23] Upshaw JN, Kiernan MS, Morine KJ, et al. Incidence, management, and outcome of suspected continuous-flow left ventricular assist device thrombosis[J]. *ASAIO J*, 2016, 62(1):33-39.
- [24] Muthiah K, Robson D, Macdonald PS, et al. Thrombolysis for suspected intrapump thrombosis in patients with continuous flow centrifugal left ventricular assist device[J]. *Artif Organs*, 2013, 37(3):313-318.
- [25] Miller LW, Rogers JG. Evolution of left ventricular assist device therapy for advanced heart failure: a review[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(7):650-658.
- [26] Lampert BC, Eckert C, Weaver S, et al. Blood pressure control in continuous flow left ventricular assist devices: efficacy and impact on adverse events[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97(1):139-146.
- [27] Nassif ME, Larue SJ, Raymer DS, et al. Relationship between anticoagulation intensity and thrombotic or bleeding outcomes among outpatients with continuous-flow left ventricular assist devices[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(5):e002680.
- [28] Gurvits GE, Fradkov E. Bleeding with the artificial heart: gastrointestinal hemorrhage in CF-LVAD patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(22):3945-3953.
- [29] Baumwoll J, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Right heart failure and “failure to thrive” after left ventricular assist device: clinical predictors and outcomes[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(8):888-895.
- [30] Unsworth B, Casula RP, Kyriacou AA, et al. The right ventricular annular velocity reduction caused by coronary artery bypass graft surgery occurs at the moment of pericardial incision[J]. *Am Heart J*, 2010, 159(2):314-322.
- [31] Topkara VK, Kondareddy S, Malik F, et al. Infectious complications in patients with left ventricular assist device: etiology and outcomes in the continuous-flow era[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(4):1270-1277.
- [32] Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(5):595-602.

收稿日期: 2020-01-29