

经导管主动脉瓣置换术治疗二叶式主动脉瓣狭窄研究进展

邵美华 周玉强 王萌萌 王宝珠 马翔

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】 二叶式主动脉瓣是常见的先天性心脏瓣膜畸形,常伴发主动脉瓣狭窄,老年患者通常需主动脉瓣置换术,但手术风险极高。经导管主动脉瓣植入术是治疗有症状的严重主动脉瓣狭窄一种有效的治疗手段。二叶式主动脉瓣由于解剖结构复杂,行经导管主动脉瓣植入术风险高,术后并发症多,在早期被作为经导管主动脉瓣植入术的禁忌证,但随着科技的发展以及经验的积累,经导管主动脉瓣植入术治疗二叶式主动脉瓣患者的有效性以及安全性得到显著提高,现将近期经导管主动脉瓣植入术治疗二叶式主动脉瓣的进展进行介绍。

【关键词】 二叶式主动脉瓣;经导管主动脉瓣置换术;主动脉瓣狭窄

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.019

Transcatheter Aortic Valve Implantation in Treating Bicuspid Aortic Valve Stenosis

SHAO Meihua, ZHOU Yuqiang, WANG Mengmeng, WANG Baozhu, MA Xiang

(Heart Centre, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China)

【Abstract】 Bicuspid aortic valve is the most frequently occurring congenital heart defect and often associated with aortic valve stenosis. However, aortic valve replacement is usually required in elderly patients, but the risk of surgery is often very high. Transcatheter aortic valve implantation is an effective treatment for severe symptomatic aortic stenosis. In the early times, bicuspid aortic valve has been considered a relative contraindication because of the complex anatomical structure, high risk, and many postoperative complications. Nevertheless, with the development of technology and the accumulation of experience, the efficacy and safety of transcatheter aortic valve implantation in patients with bicuspid aortic valve were significantly improved. This article describes the progress of transcatheter aortic valve implantation in treating bicuspid aortic valve.

【Key words】 Bicuspid aortic valve; Transcatheter aortic valve implantation; Aortic valve stenosis

经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)是目前治疗重度主动脉瓣狭窄(aortic valve stenosis, AS)且外科手术高风险的主要治疗手段,据不完全统计,已有超过25万人从中受益^[1],一些具有里程碑意义的随机试验已证明TAVI手术的有效性以及安全性^[1-3],且逐渐向中低危患者扩展。一项在重度AS但外科手术低危患者中进行的随机试验表明,术后30 d、1年和2年,TAVI组在死亡率、再住院率、卒中、瓣周漏(paravalvular leakage, PVL)和传导障碍等方面并不逊于外科手术组^[4]。二叶式主动脉瓣(bicuspid aortic valve, BAV)是最常见的先天性心脏瓣膜病,随着年龄的增加会出现多种并发症,最常见的为AS,发病率为69.2%,老年患者常需主动脉瓣置换术,但外科手术高风险。对于TAVI术,由于BAV

的解剖结构复杂(瓣呈椭圆形、钙化严重且分布不均、瓣叶高低不一),术后易出现多种并发症(主动脉瓣反流、PVL、冠状动脉口阻塞、环部破裂和主动脉夹层等),遂起初被许多大型研究排除在外^[5]。然而,目前随着经验的积累以及新一代人工瓣膜的应用和计算机模拟技术的发展,TAVI已向外科手术中低危以及BAV患者扩大应用,且已有多篇研究证实对于BAV患者行TAVI的安全性以及有效性^[6-9]。现对TAVI用于BAV患者治疗的研究进展进行综述。

1 BAV的流行病学

BAV是最常见的先天性心脏瓣膜病,发病率为0.5%~2%^[10],男女发病率之比为3:1^[11],随着瓣膜开闭功能的不同临床表现各异,但症状通常出现在中老年,以AS最为常见,发病率为69.2%,比三叶式主

动脉瓣(tricuspid aortic valve, TAV)患者早出现 10 ~ 15 年^[12],且随着年龄的增长,BAV 的发病率逐渐降低^[13],这对 TAVI 应用于中低危人群具有重要意义。Sharif 等^[14]2019 年新的研究数据显示 BAV 患病率为 0.7% (在 19 000 例患者的心脏超声检查数据库中筛选出 131 例 BAV 患者);2005 年 Nistri 等^[15]回顾性分析意大利东北部 20 946 例患者的心脏超声检查数据库,发现 BAV 的患病率为 0.8%;Lee 等^[16]对 1 021 例 BAV 患者进行研究,发现 AS 的患病率为 41%,而中国 BAV 以及 BAV 伴有 AS 的患病率则明显较低;本团队前期回顾性分析 2011 年 1 月—2016 年 12 月于新疆医科大学第一附属医院行心脏超声检查的患者资料,共纳入 130 358 例患者,其中 BAV 的患病率为 0.59%,伴有 AS 的患病率为 31.8%;另外,华西医院学者回顾性分析 2008—2012 年到医院检查心脏超声患者的数据库,发现 BAV 的患病率为 0.48%^[13]。虽然中国 BAV 以及 BAV 伴有 AS 患病率低于西方国家,但 TAVI 人群中的 BAV 患者所占比例,中国 (41.3%)^[17]明显高于西方国家 (9.1%)^[18],可能与年龄差异有关,有研究显示西方接受 TAVI 治疗的 BAV 患者平均年龄超过 80 岁,而在中国约为 74 岁^[19]。可见,TAVI 对于 BAV 伴有严重 AS 患者具有重要意义。

2 BAV 分型与 TAVI 术

既往研究已提出多种 BAV 的分型方法,最为常用的为 Sievers-Schmidtke 分型^[20],该方法根据瓣膜中“脊”的数量(0 型、1 型和 2 型)以及左冠窦(L)、无冠窦(N)、右冠窦(R)不同的两两融合情况(L-R、R-N 和 L-N)进行分型。亚洲行 TAVI 术的 BAV 患者中,有 50% 以上为 0 型,所以 Jilaihwai 等^[21]提出,根据 BAV 瓣缘融合形态将 0 型二叶瓣进一步分为瓣缘融合型和混合融合型两种亚型。一项回顾性研究纳入 71 例行 TAVI 术的 0 型 BAV 患者[平均年龄 (71.9±5.8) 岁],发现瓣缘融合型组和混合融合型组 TAVI 术后在轻度 PVL、30 d 死亡率和 1 年死亡率之间无差别,即瓣缘融合形态不影响 TAVI 的手术效果。其次,在该项研究的 0 型患者中,无患者发生冠状动脉阻塞,仅 4.2% 发生卒中,30 d 全因死亡率为 7%,重要的是,对于术后 PVL 发生率,第二代人工瓣膜明显低于第一代 (13.6% vs 40.8%, $P=0.03$)^[22]。

另有研究显示,无论何种类型的 BAV 患者,行 TAVI 术都是安全有效的,该研究纳入 87 例 BAV 以及 70 例 TAV 患者研究结果提示,0 型与 1 型 BAV 患者行 TAVI 术后在第二次瓣膜植入率 (18.4% vs 11.8%, $P=0.71$)、术后 PVL 发生率 (38.8% vs 41.2%, $P=0.83$) 以及永久起搏器植入率 (18.4% vs

31.6%, $P=0.16$) 方面无显著差异,BAV 和 TAV 患者在随访 1 年(最大血流速度:2.3 m/s vs 2.2 m/s, $P=0.307$) 和 2 年(最大血流速度:2.3 m/s vs 2.1 m/s, $P=0.184$) 的血流动力学结果相似^[8]。

3 新一代人工瓣膜的使用提高有效性以及安全性

PVL 是 BAV 患者使用第一代人工瓣膜行 TAVI 术后主要的并发症,BAV 患者 TAVI 术后中重度 PVL 发生率较 TAV 患者显著增高 (10.4% vs 6.8%, $P=0.04$)^[23],术后 30 d 有 30.8% 的患者发生中重度的主动脉瓣反流^[24],可能与缺乏专用密封系统和定位人工瓣膜的能力有限相关。随着新一代人工瓣膜的使用,PVL 的发生率逐渐降低,它们具有外周裙边的设计以及更灵活的输送系统, Lotus 和 Evolut 等瓣膜还具有可回收和可再次释放的特点,不仅降低操作难度和手术风险,而且扩大瓣膜型号的选择空间^[8]。一项前瞻性、多中心对 24 例 BAV 伴有 AS 患者(平均年龄 73.5 岁)使用 LotusTM 瓣膜进行 TAVI 术的研究显示,无患者转外科进一步治疗,1 例因主动脉穿孔住院期间死亡,有 8% 的患者出现中度主动脉瓣反流,瓣膜置换成功率为 83%,平均主动脉压从 (60.1±18.3) mm Hg 下降到 (15±6.4) mm Hg (1 mm Hg=0.133 3 kPa),30 d 安全终点为 17%,在 2 年随访中,总死亡率为 12.5%^[7]。当然,这些良好的结局与 LotusTM 瓣膜的固有特性有关,在展开过程的任何阶段均可调整定位,且密封系统可自动填充生物瓣膜与自体瓣膜之间的缝隙,以减少 PVL 的发生。另外, LotusTM 瓣膜的植入无需快速起搏,可确保整个过程血流动力学的稳定。但尚不能确定新一代人工瓣膜的使用是否对患者的长期死亡率产生影响。

尽管 BAV 患者主动脉根部解剖结构复杂多变,增加 TAVI 术的难度与风险,但随着经验的积累以及新一代人工瓣膜的使用,已有多个临床研究显示 TAVI 在 BAV 伴 AS 患者中的有效性以及安全性^[6-9]。一项前瞻性研究中使用 SAPIEN 3 对 BAV 患者[平均年龄 (76±9) 岁]进行 TAVI 治疗,该研究纳入 6 个中心的 79 例患者,中位随访时间 390 d,美国胸外科医师协会死亡风险评分中位数为 3.8%,95% 的患者获得成功,移植后平均主动脉压从 (50.2±16.2) mm Hg 下降到 (8.8±4.4) mm Hg,无患者出现超过轻度的 PVL,在持续的随访中,瓣膜表现持续良好^[6],提示 TAVI 治疗 BAV 伴 AS 安全和有效。与 TAV 患者相比,BAV 患者在第二次瓣膜植入的发生率 (12.9% vs 14.9%, $P=0.708$) 高于轻度的 PVL (31.9% vs 40.2%, $P=0.288$) 以及永久性起搏器植入 (24.1% vs 28.6%, $P=0.53$), 三方面无明显差异^[8]。一项荟萃分析研究了 1 547 例

BAV 患者使用 6 种不同类型的人工瓣膜进行 TAVI 治疗,结果显示不同类型的人工瓣膜在术后 30 d 的全因死亡率、危及生命的出血和瓣膜置换成功率方面无显著差异,值得一提的是,新一代人工瓣膜发生中度以上 PVL 的风险均较低^[25]。

4 计算机模拟技术个性化辅助治疗

目前,计算机模型已被用来确定 TAVI 设备与天然主动脉瓣瓣叶的生物力学相互作用,越来越多的基于流固相互作用的复杂计算方法被用于模拟 TAVI,并在真实的临床病例中评估 PVL^[26-29]。一项研究报道了 9 例[平均年龄(79.8±10.4)岁]以使用 Edwards SAPIEN 3 瓣膜(S3)及其改良版本 SAPIEN 3 来超量化支架结构畸形以及 PVL 的严重程度来 CT 模拟 BAV 伴狭窄患者的 TAVI,模型显示 S3 支架在 BAV 解剖结构中扩张良好,在主动脉环处呈椭圆形,根据偏心度和扩张指数对预测的 S3 畸形进行比较,结果与 CT 成像的测量结果一致,血流分析系统显示舒张期血流反向,预测的 PVL 血流与经食管超声心动图测定的吻合良好^[26]。提示将个性化模拟应用于 TAVI 的虚拟计划中,不仅提高 TAVI 的植入效果,还可探索 TAVI 在 BAV 患者中的“标签外”应用。除判断 PVL,计算机模拟还可预测重要临床结果的发展如传导异常,且利用患者特异性瓣膜的大小和定位可改善 BAV 患者 TAVI 的临床疗效^[27]。

计算机模拟还可用于识别那些 TAVI 可能导致不良临床结果相关的患者并指导治疗。一项 2018 年 5 月—2019 年 4 月的前瞻性研究($n=9$)发现 CT 模拟改变了 89% 的 BAV 患者的治疗策略,模拟结果显示,3 例患者出现中度至重度的 PVL,遂考虑直接外科手术治疗;5 例改变了瓣膜的大小和/或植入深度,使 PVL 以及传导障碍降低到最小;1 例 TAVI 术后存在明显的传导障碍,术中植入永久性起搏器。经治疗后,9 例患者均无中度及以上的 PVL^[28]。BAV 患者的不对称流型和湍流可导致小叶增厚,最终瓣叶逐渐纤维化和钙化,BAV 患者行 TAVI 的术后并发症可能与钙化有关。一项研究模拟 Evolut R 和 PRO TAVI 装置在典型钙化 BAV 中的部署,证实了不对称和椭圆形支架部署的假设^[29]。

5 人工瓣膜的选择以及操作技巧的发展

BAV 患者瓣环多成椭圆形,且钙化严重、分布不均和瓣叶高低不一,常伴有升主动脉的扩张,可导致自体瓣叶与人工瓣膜贴合不良,从而导致术后发生 PVL、主动脉瓣反流、人工瓣膜不能充分展开和主动脉夹层等,所以选择合适的瓣膜尺寸是 BAV 患者行 TAVI 术时面临的重大难点。为提高人工瓣膜与瓣环面积比值,对于 BAV 患者,第一代人工瓣膜常选用相对较大

的瓣膜来减少术后 PVL,但大尺寸人工瓣膜可能导致术中瓣膜移位和术后起搏器植入率增高等。相反,对于钙化严重的 BAV 患者常选择较小的瓣膜尺寸,但小尺寸人工瓣膜可能导致术后 PVL 以及瓣膜脱位等^[30]。

目前国内外瓣膜型号的选择策略经历了依据瓣环径选择型号、“balloon-sizing”球囊测径和“supra-annular sizing”基于瓣环以上结构选择型号三个阶段。Tchetche 等^[31]在 2016 年 1 月—2017 年 12 月对 8 个欧洲和以色列中心进行了一项多中心回顾性研究,对 101 例 BAV 患者[平均年龄(78.2±10.1)岁]和 88 例 TAV 患者[平均年龄(83.1±5.7)岁]在 TAVI 术前、术后行 CT 检查,通过测量主动脉瓣环上方 4 mm 的内连合间距选择瓣膜型号,结果显示型号选择准确,无尺寸过大。另有研究运用“balloon-sizing”策略对 103 例 BAV 患者通过球囊预扩张来协助瓣膜型号选择,对于瓣环尺寸处于型号“交界区”的患者具有较大意义^[32]。而“supra-annular sizing”方法基于术前 CT 测量瓣上结构来选择瓣膜型号,虽然该方法选择的瓣膜尺寸较小,但并未发生严重的 PVL^[33]。

第一代自膨胀式瓣膜释放过程中由于整个系统张力传递的关系容易导致瓣膜移位,再加上 BAV 患者特殊的解剖学结构,容易发生瓣膜置入过深的情况,并发症的发生概率增加。实践表明,在选择合适大小瓣膜的基础上,适度高位植入技术(从 0~2 mm 的深度开始释放瓣膜)可使瓣膜移位的发生率降低,因严重 PVL 而需置入第二个瓣膜的机会明显减少。一项研究纳入 229 例 BAV 患者,分析 TAVI 术后永久性起搏器植入的预测因素,发现稍高的瓣膜植入位点可防止过多的永久性起搏器植入发生率^[34]。

已有研究表明,中国 TAVI 人群中有 47.5% 为 BAV 患者,且主动脉根部形态特点与西方国家人群存在差异^[15],在 BAV 患者中,人工瓣膜置入位置过深比较常见,可引起瓣膜功能不良、PVL 及传导异常等许多问题。中国一项研究回顾性分析 2014 年 1 月—2017 年 10 月于阜外医院采用 Venus-A 自膨胀式人工主动脉瓣膜行 TAVI 术的 40 例 BAV 患者[平均年龄(75.1±5.9)岁]的临床资料,根据术中即刻造影图像测量的第 1 个人工瓣膜下缘与瓣环距离分为瓣膜置入未过深组(≤ 10 mm)和瓣膜置入过深组(> 10 mm),发现 BAV 患者的主动脉根部形态特点与 TAVI 术中瓣膜置入深度有一定关系,并可能影响术后心脏传导系统及左心室功能^[35]。

6 TAVI 术后与升主动脉扩张

BAV 通常与升主动脉扩张相关,升主动脉扩张可

发展为动脉瘤和夹层,即使在成功的 TAVI 术后,升主动脉病理仍可能继续进展,这也是为什么在以往的临床试验中,BAV 患者被排除在外的原因之一。但随着第二代人工瓣膜的应用以及经验的积累,TAVI 已成为 BAV 伴有 AS 患者的相对适应证。

已有不少学者研究 TAVI 术后 BAV 患者的升主动脉变化^[17,36-37]。虽然术前 BAV 伴有 AS 患者的升主动脉较 TAV 患者明显扩张,但术后 BAV 患者的升主动脉扩张率与 TAV 患者并无明显差异^[36]。一项研究通过多层螺旋 CT 随访 5 年评估 BAV[79 例,平均年龄(72.99±5.94)岁]和 TAV[55 例,平均年龄(73.47±6.6)岁]患者 TAVI 术后升主动脉扩张率(mm/年),以及影响因素,发现 BAV 组[(43.7±4.4)mm vs (44.0±4.5)mm, $P<0.001$]与 TAV 组[(39.1±4.8)mm vs (39.7±5.1)mm, $P<0.001$]术后升主动脉直径均明显增大,但升主动脉扩张率无明显差异[(0.2±0.8)mm/年 vs (0.3±0.8)mm/年, $P=0.592$]^[37]。且 TAVI 可通过纠正血流动力学紊乱,特别是对于 TAV、轻度主动脉扩张和小环角的患者,可阻止 BAV 或 TAV 患者主动脉直径的进一步发展^[17]。

7 小结

随着经验的积累以及器械的进步,TAVI 术逐渐成为一项成熟的治疗重度 AS 的主要治疗手段,且适应证逐渐向中低危以及 BAV 患者扩展,优化 TAVI 术对 BAV 患者的治疗效果具有重要意义。通过计算机模拟技术以及新一代人工瓣膜的应用,TAVI 在 BAV 患者中的有效性以及安全性进一步得到保障,相信在未来,有更多的 BAV 患者从 TAVI 中受益。

参考文献

- [1] Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(17): 1609-1620.
- [2] Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(19): 1790-1798.
- [3] Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers notion randomized clinical trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(20): 2184-2194.
- [4] Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(18): 1706-1715.
- [5] Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(17): 1597-1607.
- [6] Attinger-Toller A, Bhindi R, Perlman GY, et al. Mid-term outcome in patients with bicuspid aortic valve stenosis following transcatheter aortic valve replacement with a current generation device: a multicenter study[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 95(6): 1186-1192.
- [7] Kochman J, Zbroński K, Kołowski Ł, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with bicuspid aortic valve stenosis utilizing the next-generation fully retrievable and repositionable valve system: mid-term results from a prospective multicentre registry[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(5): 570-580.
- [8] Liao YB, Li YJ, Xiong TY, et al. Comparison of procedural, clinical and valve performance results of transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid versus tricuspid aortic stenosis[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 254: 69-74.
- [9] 刘世栋,董帅,方涛,等.经导管主动脉瓣置换术治疗二叶式与三叶式主动脉瓣狭窄疗效比较的系统评价与 Meta 分析[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2020, 27(6): 693-699.
- [10] Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(25): 2789-2800.
- [11] McKellar SH, Michelena HI, Li Z, et al. Long-term risk of aortic events following aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valves[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(11): 1626-1633.
- [12] Michelena HI, Suri RM, Katan O, et al. Sex differences and survival in adults with bicuspid aortic valves: verification in 3 contemporary echocardiographic cohorts[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(10): e004211.
- [13] Li Y, Wei X, Zhao Z, et al. Prevalence and complications of bicuspid aortic valve in Chinese according to echocardiographic database[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(2): 287-291.
- [14] Sharif D, Azzam E, Sharif-Rasslan A. Long-term performance of bicuspid and quadricuspid aortic valves: similarities and differences[J]. *Echocardiography*, 2019, 36(9): 1701-1705.
- [15] Nistri S, Basso C, Marzari C, et al. Frequency of bicuspid aortic valve in young male conscripts by echocardiogram[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(5): 718-721.
- [16] Lee SY, Shim CY, Kim D, et al. Factors determining aortic valve dysfunction in Korean subjects with a bicuspid aortic valve[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(12): 2049-2055.
- [17] He YX, Fan JQ, Zhu QF, et al. Ascending aortic dilatation rate after transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid and tricuspid aortic stenosis: a multidetector computed tomography follow-up study[J]. *World J Emerg Med*, 2019, 10(4): 197-204.
- [18] Kim WK, Liebetrau C, Fischer-Rasokat U, et al. Challenges of recognizing bicuspid aortic valve in elderly patients undergoing TAVR[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(2): 251-256.
- [19] Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, et al. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States[J]. *JAMA*, 2013, 310(19): 2069-2077.
- [20] Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133(5): 1226-1233.
- [21] Jilaihawi H, Chen M, Webb J, et al. A bicuspid aortic valve imaging classification for the TAVR era[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(10): 1145-1158.
- [22] Lei WH, Liao YB, Wang ZJ, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with aortic stenosis having coronary cusp fusion versus mixed cusp fusion nonraphe bicuspid aortic valve[J]. *J Interv Cardiol*, 2019, 2019: 7348964.
- [23] Yoon SH, Bleiziffer S, de Backer O, et al. Outcomes in transcatheter aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(21): 2579-2589.
- [24] Yousef A, Simard T, Webb J, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with bicuspid aortic valve: a patient level multi-center analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 189: 282-288.
- [25] Quintana RA, Monlezun D, Davogusto G, et al. Network analysis of outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement for stenotic bicuspid

- aortic valves according to valve type[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2020, 21(9): 1076-1085.
- [26] Pasta S, Cannata S, Gentile G, et al. Simulation study of transcatheter heart valve implantation in patients with stenotic bicuspid aortic valve[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2020, 58(4): 815-829.
- [27] Dowling C, Bavo AM, El Faquir N, et al. Patient-specific computer simulation of transcatheter aortic valve replacement in bicuspid aortic valve morphology[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(10): e009178.
- [28] Dowling C, Firooz S, Brecker SJ. First-in-human experience with patient-specific computer simulation of TAVR in bicuspid aortic valve morphology[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(2): 184-192.
- [29] Lavon K, Marom G, Bianchi M, et al. Biomechanical modeling of transcatheter aortic valve replacement in a stenotic bicuspid aortic valve: deployments and paravalvular leakage[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2019, 57(10): 2129-2143.
- [30] Zhao ZG, Jilaihawi H, Feng Y, et al. Transcatheter aortic valve implantation in bicuspid anatomy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(2): 123-128.
- [31] Tchetché D, de Biase C, van Gils L, et al. Bicuspid aortic valve anatomy and relationship with devices: the BAVARD multicenter registry[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(1): e007107.
- [32] Patsalis PC, Al-Rashid F, Neumann T, et al. Preparatory balloon aortic valvuloplasty during transcatheter aortic valve implantation for improved valve sizing[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(9): 965-971.
- [33] Xiong TY, Feng Y, Li YJ, et al. Supra-annular sizing for transcatheter aortic valve replacement candidate with bicuspid aortic valve[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(17): 1789-1790.
- [34] Mauri V, Reimann A, Stern D, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(21): 2200-2209.
- [35] Wang MY, Song GY, Wang Y, et al. Impact of aortic root morphology on the implantation depth of aortic valve prosthesis during trans-catheter aortic valve replacement in patients with native bicuspid aortic valve stenosis[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2018, 46(8): 629-634.
- [36] Jung JH, Kim HK, Park JB, et al. Progression of ascending aortopathy may not occur after transcatheter aortic valve replacement in severe bicuspid aortic stenosis[J]. *Korean J Intern Med*, 2019, Aug 14. DOI: 10.3904/kjim.2019.089. Online ahead of print.
- [37] Lv WY, Zhao ZG, Li SJ, et al. Progression of the ascending aortic diameter after transcatheter aortic valve implantation: based on computed tomography images[J]. *J Invasive Cardiol*, 2019, 31(8): e234-e241.

收稿日期: 2020-04-24

(上接第 1176 页)

- [23] Qiao L, Hu S, Liu S, et al. MicroRNA-21-5p dysregulation in exosomes derived from heart failure patients impairs regenerative potential[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6): 2237-2250.
- [24] Huang Z, Chen XJ, Qian C, et al. Signal transducer and activator of transcription 3/microRNA-21 feedback loop contributes to atrial fibrillation by promoting atrial fibrosis in a rat sterile pericarditis model[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(7): e003396.
- [25] Cardin S, Guasch E, Luo X, et al. Role for microRNA-21 in atrial pro-fibrotic remodeling associated with experimental postinfarction heart failure[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(5): 1027-1035.
- [26] Darabi F, Aghaei M, Movahedian A, et al. Association of serum microRNA-21 levels with visfatin, inflammation, and acute coronary syndromes[J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(5): 549-557.
- [27] Huang W, Tian SS, Hang PZ, et al. Combination of microRNA-21 and microRNA-146a attenuates cardiac dysfunction and apoptosis during acute myocardial infarction in mice[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2016, 5(3): e296.
- [28] Oyama Y, Bartman CM, Gile J, et al. Circadian microRNAs in cardioprotection[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(25): 3723-3730.
- [29] Parthenakis F, Marketou M, Kontaraki J, et al. Low levels of microRNA-21 are a marker of reduced arterial stiffness in well-controlled hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2017, 19(3): 235-240.
- [30] Chen C, Lu C, Qian Y, et al. Urinary miR-21 as a potential biomarker of hypertensive kidney injury and fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17737.
- [31] Li H, Zhang X, Wang F, et al. MicroRNA-21 lowers blood pressure in spontaneous hypertensive rats by upregulating mitochondrial translation[J]. *Circulation*, 2016, 134(10): 734-751.
- [32] Yan M, Chen C, Gong W, et al. miR-21-3p regulates cardiac hypertrophic response by targeting histone deacetylase-8[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 105(3): 340-352.
- [33] Zhang J, Xing Q, Zhou X, et al. Circulating miRNA-21 is a promising biomarker for heart failure[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7766-7774.
- [34] Zhou Q, Maleck C, von Ungern-Sternberg SNI, et al. Circulating microRNA-21 correlates with left atrial low-voltage areas and is associated with procedure outcome in patients undergoing atrial fibrillation ablation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11(6): e006242.
- [35] Wu J, Fang L, Cen Y, et al. MiR-21 regulates keloid formation by downregulating Smad7 via the TGF- β /Smad signaling pathway[J]. *J Burn Care Res*, 2019, 40(6): 809-817.
- [36] Sun Q, Miao J, Luo J, et al. The feedback loop between miR-21, PDCD4 and AP-1 functions as a driving force for renal fibrogenesis[J]. *J Cell Sci*, 2018, 131(6): jcs202317.

收稿日期: 2020-04-02