

## 二叶式主动脉瓣发病机制及其临床诊治的研究进展

达尼亚尔·迪力木拉提<sup>1</sup> 施林<sup>1</sup> 迪里娜尔·买买提明<sup>2</sup> 严飞<sup>1</sup>

(1. 新疆医科大学第一附属医院心脏外科, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学第一附属医院耳鼻喉科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

**【摘要】** 二叶式主动脉瓣是遗传因素所导致的畸形, 是主动脉瓣先天性畸形中发病率较高的一种畸形。诊断二叶式主动脉瓣的主要手段是通过经胸超声心动图, 近年来经导管主动脉瓣置换术逐渐发展, 但目前外科手术仍是治疗二叶式主动脉瓣所导致的各类疾病的主要手段。现综述二叶式主动脉瓣的发病机制和临床治疗的最新进展, 为二叶式主动脉瓣患者的治疗提供参考。

**【关键词】** 二叶式主动脉瓣; 主动脉瓣狭窄; 主动脉瓣反流; 升主动脉扩张; 主动脉瓣置换术; 经导管主动脉瓣置换术

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.05.007

## The Pathogenesis, Clinical Diagnosis and Treatment of Bicuspid Aortic Valve

Daniyar · Dilmurat<sup>1</sup>, SHI Lin<sup>1</sup>, Dilinaer · Maimaitimin<sup>2</sup>, YAN Fei<sup>1</sup>

(1. Cardiac Surgery Department, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China; 2. Department of Otolaryngology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China)

**【Abstract】** Bicuspid aortic valve is a kind of malformation caused by genetic factors which is a kind of congenital aortic valve malformation with a high incidence rate in the population. The main method for diagnosing bicuspid aortic valve is transthoracic echocardiography. In recent years, transcatheter aortic valve replacement has been gradually developed. But currently, surgery is still the main method for treating various diseases caused by bicuspid aortic valve. This article reviews the pathogenesis and recent progress in clinical treatment of bicuspid aortic valve, and provides reference for the treatment of patients with bicuspid aortic valve.

**【Key words】** Bicuspid aortic valve; Aortic stenosis; Aortic regurgitation; Ascending aortic dilatation; Aortic valve replacement; Transcatheter aortic valve replacement

二叶式主动脉瓣(bicuspid aortic valve, BAV)是主动脉瓣先天性畸形中发病率较高的一种畸形。人群发病率为 0.5% ~ 2.0%, 其特点是性别分布不均, BAV 在男性中的发病率是女性的 3 ~ 4 倍, 这可能与 X 染色体基因数量的减少有关。BAV 具有多基因遗传, 外显率低, 表型多样, 可导致不同形式的瓣膜退行性变和功能障碍, 以及主动脉瓣和血管并发症。尽管患有 BAV 的男性和女性之间无生存差异, 但一些大型系列研究<sup>[1]</sup>表明, 与普通人群相比, 女性的预后更差。BAV 患者可向主动脉瓣相关疾病发展, 其中包括主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS)、主动脉瓣反流(aortic regurgitation, AR)或 AS 伴关闭不全。据报道, BAV 患者中有 20% ~ 40% 因升主动脉或主动脉弓扩张导致主动脉瓣的相对关闭不全, 从而发生主动脉窦部动脉瘤, 所以 BAV 患者病程中应规律行心脏超声检查, 由此来评估患者主动脉瓣和主动脉的功能及形态有无

变化<sup>[2]</sup>。BAV 患者主动脉瓣病变进展较快。约 50% 的 BAV 患者在其一生中需行心脏手术, 且与三叶式主动脉瓣(tricuspid aortic valve, TAV)患者相比, BAV 患者发生功能病变更早。在调查研究中发现, 无症状 BAV 患者的预期寿命较长, 与普通人群预期寿命相似, 但接受外科主动脉瓣置换术(surgical aortic valve replacement, SAVR)的患者预期寿命比一般人群短约 2 年, 主动脉瓣手术后 BAV 患者与 TAV 患者的预后仍有待确定<sup>[3]</sup>。

### 1 BAV 的解剖及遗传

BAV 是一种异质性疾病, 主要表现为常染色体显性遗传模式, 外显性不全和表达可变, 可能出现特纳综合征和 Loeys-Dietz 综合征, 以及复杂的先天性心脏病。在非综合征病例中, BAV 遗传最好的解释是涉及许多不同相互作用基因的复杂遗传结构。因此, 充分阐明 BAV 复杂的病理生理过程中涉及的遗传和表观

遗传网络对于个性化风险分层方法的发展至关重要<sup>[4]</sup>。BAV 是 60 ~ 75 岁人群中常见的 AS 的病因,其中 30% ~ 50% 的手术病例是由钙化的 BAV 引起的。Notch 和典型的 Wnt 通路的调节失调已被很好地记录下来且与主动脉瓣钙化有关。然而,最近的研究扩大了这一范围,包括非典型途径,其中 Wnt5a、Wnt5b 和 Wnt11 在钙化的人主动脉瓣中的水平显著高于正常瓣膜,且 Wnt5b 与 BAV 发病机制的关系最为密切。最近,脂蛋白 a 被认为在钙化性主动脉瓣疾病的发病机制中起着关键作用。已有研究表明,脂蛋白 a 的成骨作用是通过氧化磷脂途径以及包括丝裂原活化蛋白激酶、糖原合成酶激酶和 Wnt 在内的非氧化磷脂途径实现的。在未来需开展进一步的工作,以阐明不同途径之间的关系<sup>[5]</sup>。右冠状动脉瓣和左冠状动脉瓣之间的融合最常见,约占临床病例的 75%;而右冠状动脉瓣和无冠状动脉瓣的融合是第二常见的融合位置,约占临床病例的 20%;左冠状动脉瓣和无冠状动脉瓣很少出现融合。调节瓣膜形成最后阶段的分子机制仍有待进一步研究,当前学者的大量研究都支持 BAV 的遗传性<sup>[6]</sup>。Fulmer 等<sup>[4]</sup>最近分别对 2 131 例 BAV 患者和 2 728 例对照组进行了全基因组关联和复制研究,确定了与 BAV 表型相关的主要纤毛基因。这些数据证明在主动脉瓣形态发生过程中正常纤毛发生需要外囊,并提示纤毛发生及其下游通路的中断是人类 BAV 及其相关并发症的原因之一<sup>[6]</sup>。BAV 通常发生在影响左侧心脏结构的其他心脏畸形环境中,如主动脉缩窄和左心发育不良综合征,与心脏遗传学有关的研究表明,BAV 这种遗传性高的疾病与其他心血管畸形的遗传病因一致,BAV 的遗传基础已被当今医学界广泛接受<sup>[4]</sup>。

## 2 BAV 的诊断

BAV 患者在听诊时可能出现心脏杂音,在非侵入性检查中也会有相应症状或偶然发现瓣膜异常。所有已知或疑似 BAV 患者,无论表现如何,均应接受初步详细的病史和体格检查。BAV 患者发生瓣膜功能障碍和升主动脉瘤的风险增加。影像技术对于确定诊断、识别并发症和决定手术方案至关重要。经胸超声心动图 (transthoracic echocardiography, TTE) 是临床上诊断 BAV、了解瓣膜形态和瓣膜功能的首选影像技术。然而,它在测量升主动脉根部内径和近端升主动脉内径可能不太准确,心脏磁共振和 CT 在评估主动脉直径方面可能更好。尽管瓣膜功能障碍的变数很大,但几乎一半的患者患有的不只是轻度的主动脉瓣疾病。TTE 是评估瓣膜功能不全的严重程度和指导适当的管理决策的最有效和准确的测试。新的 4D-Flow 序列在评估异常升主动脉血流方面起到了至关重要

的作用,显示 BAV 患者的主动脉内血流是不对称的,并且包括涡流的形成<sup>[7-9]</sup>。尽管有研究<sup>[10]</sup>表明 CT 诊断与术中诊断有很好的-致性,但存在 16% 的诊断与术中所见不符,这一结果强调了密切监测 BAV 患者的必要性。如准备行手术治疗,则应评估手术的风险,并考虑其他因素,包括合并症、患者的身体基本情况、患者的意愿和所消耗的财力物力。临床医生对无症状的 BAV 患者进行初步评估后,应继续定期随访,定期行 TTE 检查。随访的目的是防止 BAV 患者病变快速加重,甚至失去手术机会,主动脉瓣发生严重病变后主要影响心室大小、射血分数和肺循环。为避免这些情况发生,BAV 患者应每年至少进行一次全面检查,根据瓣膜病变的类型和严重程度、已知特定瓣膜病变的进展速度和瓣膜病变对受累心室的影响程度,来决定行多普勒超声心动图检查的频率。轻度反流患者可延长 10 ~ 15 年的随访间隔。随着症状的出现或体格检查的改变,除常规的定期影像学检查外,对瓣膜病变的心脏反应需引起重视,重复行 TTE 检查<sup>[3]</sup>。

### 2.1 初步诊断

BAV 患者无论是否存在 AS,都需终生对其心脏功能进行密切监测。因为心脏瓣膜病变和主动脉病变可无症状地进展,因此在监测过程中诊断成像起到了不可或缺的作用<sup>[3]</sup>。

在已知 BAV 患者中,TTE 通过评估预测临床结果和确定干预时机,同时观察评估心脏瓣膜形态,监测 AS 及其瓣膜狭窄的病变程度分级,测量主动脉窦部和升主动脉的形态和内径,评估是否同时存在主动脉缩窄<sup>[7-9,11]</sup>。在 BAV 患者中,当主动脉窦、升主动脉的形态通过超声心动图观测,但由于操作困难或视野障碍而导致无法获取准确数据时,则需进行其他影像学检查,如冠状动脉造影或螺旋 CT 血管造影<sup>[9,12]</sup>。在目前已确诊 BAV 患者的直系亲属中遗传发生率为 30%,可对其一级亲属行心脏超声检查,筛查有无 BAV 或主动脉窦瘤和升主动脉无症状扩张的存在<sup>[13]</sup>。

许多 BAV 患者一生中会出现主动脉瓣关闭不全或 AS。在最近对 BAV 患者个人史研究的 meta 分析<sup>[2]</sup>中,有 13% ~ 30% 的患者存在中度或更严重的主动脉瓣关闭不全,12% ~ 37% 的患者存在中度及其以上程度的 AS。按照临床经验来考虑,超声心动图是评估主动脉瓣解剖形态和血流动力学的第一选择,且能捕捉到绝大部分的心脏形态学疾病,若有必要可通过经食管超声心动图检查提供改进的 2D 和 3D 图像。据介绍,BAV 患者中有 20% ~ 40% 在升主动脉近端发生主动脉扩张<sup>[2]</sup>。甚至有些患者出现严重的动脉瘤性扩张,且增加了主动脉夹层的风险。

一项随访 5 年的研究<sup>[14]</sup>显示,4D-Flow 衍生的热图作为一种成像生物标志物的潜力,可能有助于识别具有较高进行性主动脉扩张风险的 BAV 患者。在进行超声心动图时主动脉各部分的测量应包括主动脉瓣环、主动脉窦、窦管交界和升主动脉,还应包括降主动脉近端及腹主动脉,以评估患者有无主动脉缩窄的情况。

当 TTE 不能充分显示主动脉窦、窦管交界或升主动脉时,冠状动脉 CT 或冠状动脉造影可提供更好的主动脉窦、升主动脉的图像,而是否决定采用冠状动脉 CT 和冠状动脉造影则取决于患者的意愿、患者的经济情况、医院专业水平、辐射暴露等一系列因素<sup>[3]</sup>。

在 20% ~ 30% 的 BAV 患者中,其他家庭成员也患有 BAV 或其他相关的主动脉病变,因其遗传特点尚未阐明,所以影像学可作为早期诊断 BAV 和主动脉扩张的主要方式,但关于这种方法的成本效益以及早期诊断是否会改善长期临床效果,此方面的数据较少<sup>[12]</sup>。

## 2.2 诊断性检查和常规随访

最近的医学研究<sup>[2]</sup>随访发现,BAV 患者中 20% ~ 40% 的个体其主动脉窦、升主动脉和主动脉弓扩张而导致主动脉相关疾病。全主动脉 CT 也应作为所有 BAV 或主动脉显著扩张的患者术前评估的一部分,因其可对整个主动脉进行详细的评估,并能检测到这些患者中常见的其他主动脉病变<sup>[15]</sup>。在纳入 1.1 万例 BAV 患者的系统性分析<sup>[2]</sup>中发现,主动脉扩张的发生率为 20% ~ 40%,但纳入系统性分析的患者中主动脉夹层发生率为 0.4%。所以对于 BAV 患者和主动脉明显扩张(>4.5 cm)的患者,心脏相关影像学检查或主动脉影像学检查每年最少 1 次,以确定手术干预的恰当时机。危险因素较多以及主动脉夹层风险较大的患者,如主动脉直径变化快或家族有主动脉夹层病史,也可请求心电监护。对于检查发现主动脉扩张发展较慢或无改变且有阴性家族史的轻度扩张患者,也可适当延长其影像检查间隔时间<sup>[2,16-17]</sup>。在对接受了单纯主动脉瓣置换术(aortic valve replacement, AVR)、AVR 伴随升主动脉置换术或主动脉根部置换术的 431 例患者的回顾性研究<sup>[18]</sup>中发现,在整个队列中行 AVR 后有 2 例患者后期再行升主动脉置换术,各组之间长期生存率相似。一项研究<sup>[19]</sup>对接受了保留瓣膜的根部置换术的 333 例患者平均随访 12 年后发现,有 9% 的 BAV 患者发生了主动脉根部的扩张。综上所述,接受单纯 AVR 的 BAV 患者的主动脉扩张可能无法避免。

## 3 BAV 的干预

### 3.1 主动脉置换术及修复

在一项 BAV 和 TAV 患者行 AVR 的中期疗效及相关危险因素的研究中发现,BAV 组升主动脉发生变化的比例、术后发生升主动脉扩张的比例显著高于 TAV 组( $P < 0.05$ )。多因素 logistic 回归分析显示,年龄 >40 岁和主动脉瓣关闭不全是 BAV 患者升主动脉持续扩张的独立危险因素,与 TAV 置换术相比,BAV 置换术后升主动脉更易继续扩张。因此,对于合并上述危险因素的 BAV 患者,在进行 AVR 时,应同时考虑升主动脉的适当处理,如升主动脉成形术、Bentall 手术等,以减少升主动脉长期扩张甚至夹层的风险<sup>[20]</sup>。主动脉瓣手术后 BAV 患者的存活率与普通人群的存活率相似。根据当前的指南选择手术时机至关重要<sup>[21]</sup>。AVR 长期以来一直是首选的手术方式。虽然人工 AVR 在纠正血流动力学问题上是有有效的,但也有重要的长期缺陷。BAV 患者常伴有 AS、AR、升主动脉扩张等疾病,虽然机械瓣膜比生物瓣膜更耐用,但再手术率有 0.5% ~ 1.0%。行主动脉瓣机械瓣膜置换术治疗的年轻人的存活率显著低于普通人群,死亡率为每年约 1%。近年来逐渐开始使用主动脉瓣修复术去治疗反流性的 BAV 患者,且 10 年内 90% 的患者能免于二次开胸手术<sup>[22]</sup>。随着经导管主动脉瓣植入术(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)的到来,SAVR 的数量将会减少。在低风险患者中比较 TAVI 和 SAVR 预后的试验推动了这一点,一项研究<sup>[23]</sup>表明 60 岁以上患者接受 SAVR 后 30 d 死亡率为 1.7%,且随着手术风险的增加而显著增加。总体而言,SAVR 可在 60 岁以上的患者中实施,预后良好,与 TAVI 试验的结果相比,具有高度精选的患者队列。SAVR 在这些患者中仍是一种可靠的、经过试验和测试的治疗选择<sup>[23]</sup>。

### 3.2 TAVI

目前主动脉瓣介入手术逐渐开始应用,虽然 BAV 和 TAV 患者行 SAVR 和 TAVI 的时机相似,但考虑到 BAV 独特的解剖结构及瓣膜和主动脉根部的组织特点,还存在手术中特殊的注意事项。已公布的数据显示,在适合的 BAV 患者中行主动脉瓣成形术是可行的,外科医生有足够能力去安全有效地进行瓣膜修复手术。最近的试验证明,TAVI 对那些症状严重、年龄较大、手术风险极大、合并症较多的 AS 患者有适应证。但早期关键的 TAVI 试验并未将 BAV 患者纳入研究。早期的初步研究显示,BAV 患者行 TAVI 后瓣周漏的发生率较高。美国胸外科医师协会/美国心脏病学会经导管瓣膜治疗注册中心的数据(包括在美国进行的所有 TAVI)表明,使用新一代人工瓣膜行 TAVI

后,BAV 患者和 TAV 患者的瓣周漏发生率大致相同。这项研究还显示,BAV 组和 TAV 组在 1 个月和 1 年的死亡率无明显差异。但与同期行手术的患者相比,BAV 组 1 个月内的卒中发生率较高,关键性的因素是 BAV 组患者的年龄较小,对他们来说,TAVI 和传统外科手术的利害关系需仔细斟酌。此外目前欠缺随机对照试验来充分了解 TAVI 在 BAV 人群中的最佳使用情况以及长期效果<sup>[2]</sup>。美国 2016—2018 年的 17 068 例 BAV 患者中,1 629 例(9.5%)接受了 TAVI,15 439 例(90.5%)接受了 SAVR。经过倾向评分匹配后,有 1 393 例患者纳入标准,对其中的 848 例进行了为期 6 个月的完整随访后发现,行 TAVI 的 BAV 患者与行 SAVR 的 BAV 患者在住院死亡率以及术后 30 d 和术后 6 个月发生心血管意外的风险相似,支持了 TAVI 在无需同时行主动脉根部修补术的 BAV 患者中的可行性<sup>[24]</sup>。在行 TAVI 之前行 CT 检查确定病变是很有必要的<sup>[25]</sup>。经过 15 年的连续随机对照试验,TAVI 的适应证正在迅速扩大。在接下来的几年里,这一手术方式可能成为治疗有症状的严重 AS 患者的一线治疗方法,目前接受 TAVI 的患者中约有 10% 是 BAV 患者。目前有一项纳入超过 30 000 例 BAV 患者的研究<sup>[26]</sup>显示行 TAVI 和 SAVR 的住院死亡率相似。与三叶式 AS 患者相比,二叶式 AS 患者的 TAVI 住院死亡率相似<sup>[27]</sup>。有 1 034 例 CT 诊断的 BAV 患者接受了 TAVI,平均年龄为 74.7 岁,数据分析结果表明 TAVR 治疗 BAV 的疗效取决于瓣膜形态,而瓣叶过度钙化与手术并发症和中期死亡的风险增加有关<sup>[28]</sup>。目前的研究提供了对大量 BAV 患者的综合分析,显示中期随访时行 TAVI 和 SAVR 患者在死亡率、卒中发生率和心力衰竭住院率方面无显著差异,但目前研究的局限性包括成像数据的缺乏。

此外,目前行 TAVI 的患者大多数年龄 >65 岁,这可能限制了对年轻患者的推广,这些分析要么缺乏足够的随访,要么未包括 TAVI 和 SAVR 之间的比较<sup>[29]</sup>。近年来对于高风险 BAV 患者行 TAVI 已成共识,目前的学术焦点是低风险 BAV 患者行 TAVI 是否可行。一项研究<sup>[24]</sup>显示,2016—2019 年 61 例有症状的严重 AS 的 BAV 低风险患者(78.3% 为 Sievers 形态 1 型)在 6 个中心接受了 TAVI,其平均年龄为 68.6 岁,其中 42.6% 为男性。在 30 d 内无死亡也无致残性卒中,永久起搏器植入率为 13.1%,30 d 时有 1 例发生中度瓣周漏,10% 的患者发生瓣叶增厚。少数患者在 30 d 内观察到血栓形成,但似乎无临床症状,可在手术及术后使用脑保护来降低这一风险。但有研究<sup>[26,30-31]</sup>表明在行股动脉 TAVI 的 AS 患者中,脑保护的使用对围手术期卒中的发生率无显著影响。

#### 4 小结

BAV 是一种常染色体显性遗传病,是先天性畸形中发病率较高的一种畸形,其诊断方式主要为 TTE,必要时可行 CT 检查。行 AVR 是治疗该疾病的有效方法,近两年 TAVI 技术的成熟给越来越多的患者带来了福音,避免受到开胸之苦。年纪较小且并发症较少的 BAV 患者逐渐也开始接受 TAVI,目前国外对于这方面的研究比较深入,并且取得了良好的成果,但远期疗效有待考证,中国在这方面的研究尚缺乏。目前 BAV 的治疗方法 & 手术方式多元化,应以最新指南为基础,个体化地为患者选择治疗方式。

#### 参考文献

- [1] Kong WKF, Bax JJ, Michelena HI, et al. Sex differences in bicuspid aortic valve disease[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(4):452-456.
- [2] Masri A, Svensson LG, Griffin BP, et al. Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease; a systematic review[J]. *Heart*, 2017, 103(17):1323-1330.
- [3] Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, 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[J]. *Circulation*, 2021, 143(5):e35-e71.
- [4] Fulmer D, Toomer K, Guo L, et al. Defects in the exocyst-cilia machinery cause bicuspid aortic valve disease and aortic stenosis[J]. *Circulation*, 2019, 140(16):1331-1341.
- [5] Lee A, Wei S, Schwertani A. A Notch more: molecular players in bicuspid aortic valve disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 134:62-68.
- [6] Debiec RM, Hamby SE, Jones PD, et al. Contribution of NOTCH1 genetic variants to bicuspid aortic valve and other congenital lesions[J]. *Heart*, 2022, 108(14):1114-1120.
- [7] Galian-Gay L, Rodríguez-Palomares J, Guala A, et al. Multimodality imaging in bicuspid aortic valve[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(4):442-451.
- [8] Elbaz MSM, Scott MB, Barker AJ, et al. Four-dimensional virtual catheter: noninvasive assessment of intra-aortic hemodynamics in bicuspid aortic valve disease[J]. *Radiology*, 2019, 293(3):190411.
- [9] Aquila I, Frati G, Sciarretta S, et al. New imaging techniques project the cellular and molecular alterations underlying bicuspid aortic valve development[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 129:197-207.
- [10] Takagi H, Yoshizawa M, Orii M, et al. Additive value of CT to age, aortic diameter, and echocardiography in diagnosis and classification of bicuspid aortic valve in patients with severe aortic stenosis[J]. *Radiol Cardiothorac Imaging*, 2021, 3(1):e200423.
- [11] Bravo-Jaimes K, Prakash SK. Genetics in bicuspid aortic valve disease: where are we? [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(4):398-406.
- [12] Perrin N, Ibrahim R, Dürrleman N, et al. Bicuspid aortic valve stenosis: from pathophysiological mechanism, imaging diagnosis, to clinical treatment methods [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 8:798949.
- [13] Marwick TH. Screening of first-degree relatives of patients with bicuspid aortic valve: a counsel of perfection? [J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2021, 7(6):529-531.
- [14] Soulat G, Scott MB, Allen BD, et al. Association of regional wall shear stress and progressive ascending aorta dilation in bicuspid aortic valve [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(1):33-42.

(下转第 429 页)

- [28] di Cori A, Mazzocchi L, Parollo M, et al. Clinical impact of high-density mapping on the acute and long term outcome of atypical atrial flutter ablations [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2022 Jan 17. DOI: 10.1007/s10840-022-01121-3. Online ahead of print.
- [29] Vlachos K, Efremidis M, Derval N, et al. Use of high-density activation and voltage mapping in combination with entrainment to delineate gap-related atrial tachycardias post atrial fibrillation ablation [J]. *Europace*, 2021, 23 (7): 1052-1062.
- [30] Wittkamp FH, van Oosterhout MF, Loh P, et al. Where to draw the mitral isthmus line in catheter ablation of atrial fibrillation: histological analysis [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(7): 689-695.
- [31] Hamoud NS, Abris VA, Shen WK, et al. Achieving durable mitral isthmus block: challenges, pitfalls, and methods of assessment [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019, 30(9): 1679-1687.
- [32] Lee JH, Nam GB, Go TH, et al. Alternative strategies to improve success rate of mitral isthmus block [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(48): e13060.
- [33] Yu J, Chen K, Yang B, et al. Peri-mitral atrial flutter: personalized ablation strategy based on arrhythmogenic substrate [J]. *Europace*, 2018, 20 (5): 835-842.
- [34] Holda MK, Koziej M, Holda J, et al. Anatomic characteristics of the mitral isthmus region: the left atrial appendage isthmus as a possible ablation target [J]. *Ann Anat*, 2017, 210: 103-111.
- [35] Naniwadekar A, Koruth J. Impact of technique and technology on mitral isthmus ablation [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2019, 21(9): 46.
- [36] Chiang SJ, Tsao HM, Wu MH, et al. Anatomic characteristics of the left atrial isthmus in patients with atrial fibrillation: lessons from computed tomographic images [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17(12): 1274-1278.
- [37] Maurer T, Metzner A, Ho SY, et al. Catheter ablation of the superolateral mitral isthmus line: a novel approach to reduce the need for epicardial ablation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(10): e005191.
- [38] Hasegawa K, Miyazaki S, Kaseno K, et al. Ultrahigh resolution activation mapping of a left atrial macroreentrant tachycardia using a Marshall bundle epicardial connection [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019, 30(3): 442-443.
- [39] Nayak HM, Aziz ZA, Kwasnik A, et al. Indirect and direct evidence for 3-D activation during left atrial flutter: anatomy of epicardial bridging [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2020, 6(14): 1812-1823.
- [40] Mizobuchi M, Yamashita T, Kobayashi T, et al. Unrecognized left atrial activation patterns of Marshall bundle-related atrial tachycardia following atrial fibrillation ablation [J]. *HeartRhythm Case Rep*, 2020, 6(8): 543-546.
- [41] Garcia F, Enriquez A, Arroyo A, et al. Roof-dependent atrial flutter with an epicardial component: role of the septopulmonary bundle [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019, 30(7): 1159-1163.
- [42] Arai T, Takahashi M, Hojo R, et al. Endocardial and epicardial activation maps for three-dimensional perimitral flutter using a three-dimensional mapping system: a case report [J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2021, 5(10): ytab411.
- [43] de Ponti R, Verlato R, Bertaglia E, et al. Treatment of macro-re-entrant atrial tachycardia based on electroanatomic mapping: identification and ablation of the mid-diastolic isthmus [J]. *Europace*, 2007, 9(7): 449-457.
- [44] Pott A, Teumer Y, Weinmann K, et al. Substrate-based ablation of atypical atrial flutter in patients with atrial cardiomyopathy [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2022, 40: 101018.
- [45] Moríña-Vázquez P, Moraleda-Salas MT, Arce-León Á, et al. Effectiveness and safety of AV node ablation after His bundle pacing in patients with uncontrolled atrial arrhythmias [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2021, 44(6): 1004-1009.

收稿日期: 2022-08-17

## (上接第 415 页)

- [15] Michelena HI, Foley TA, Enriquez-Sarano M. Echocardiography underestimates the aortic root diameter in patients with bicuspid aortic valve, but short-axis imaging can help [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157(3): e121-e123.
- [16] Sotelo J, Franco P, Guala A, et al. Fully three-dimensional hemodynamic characterization of altered blood flow in bicuspid aortic valve patients with respect to aortic dilatation: a finite element approach [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 85388.
- [17] Geeraert P, Jamaludin F, Burns F, et al. Hemodynamic assessment in bicuspid aortic valve disease and aortic dilation: new insights from voxel-by-voxel analysis of reverse flow, stasis, and energetics [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 9: 725113.
- [18] Longi F, Orelaru F, Clemence J Jr, et al. Outcomes of bicuspid aortic valve thoracic aorta (4.0-4.5 cm) after aortic valve replacement [J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 113(5): 1521-1528.
- [19] Ouzounian M, Feindel CM, Manliot C, et al. Valve-sparing root replacement in patients with bicuspid versus tricuspid aortic valves [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 158(1): 1-9.
- [20] Liu L, Li T, Xu B, et al. Mid-term follow-up of aortic valve replacement for bicuspid aortic valve [J]. *Cardiol Young*, 2021, 31(8): 1290-1296.
- [21] Glaser N, Jackson V, Eriksson P, et al. Relative survival after aortic valve surgery in patients with bicuspid aortic valves [J]. *Heart*, 2021, 107(14): 1167-1172.
- [22] Ehrlich T, de Kerchove L, Vojacek J, et al. State-of-the art bicuspid aortic valve repair in 2020 [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(4): 457-464.
- [23] Sumal AS, Ali JM, Kyriacou H, et al. Aortic valve replacement in patients over 60: real-world surgical outcomes [J]. *J Card Surg*, 2021, 36(4): 1468-1476.
- [24] Majmundar M, Kumar A, Doshi R, et al. Early outcomes of transcatheter versus surgical aortic valve implantation in patients with bicuspid aortic valve stenosis [J]. *EuroIntervention*, 2022, 18(1): 23-32.
- [25] 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.
- [26] Waksman R, Craig PE, Torguson R, et al. Transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients with symptomatic severe bicuspid aortic valve stenosis [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(9): 1019-1027.
- [27] Elbadawi A, Saad M, Elgendy I, et al. Temporal trends and outcomes of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with prior myocardial infarction [J]. *Structural Heart*, 2020, 4(2): 115-121.
- [28] Yoon SH, Kim WK, Dhoble A, et al. Bicuspid aortic valve morphology and outcomes after transcatheter aortic valve replacement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(9): 1018-1030.
- [29] Mentias A, Sarrazin MV, Desai MY, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(19): 2518-2519.
- [30] Kapadia SR, Makkar R, Leon M, et al. Cerebral embolic protection during transcatheter aortic-valve replacement [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(14): 1253-1263.
- [31] Williams MR, Jilalawi H, Makkar R, et al. The PARTNER 3 bicuspid registry for transcatheter aortic valve replacement in low-surgical-risk patients [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2022, 15(5): 523-532.

收稿日期: 2022-09-29