

经导管主动脉瓣置换术围手术期脑卒中和脑保护研究进展

吴文军 谢玲 李婷婷 丁任重 胡义杰
(陆军军医大学大坪医院心脏血管外科, 重庆 400042)

【摘要】 经导管主动脉瓣置换术(TAVR) 目前已成为主动脉瓣狭窄患者主要治疗方式之一, 其适应证逐渐由中高危患者向低龄、低危患者扩展。脑卒中是 TAVR 术后较常见的并发症之一, 其增加患者死亡率、降低生活质量并增加医疗成本。因此, 围手术期进行脑保护是至关重要的。现就 TAVR 围手术期脑卒中及脑保护做简要综述。

【关键词】 经导管主动脉瓣置换术; 主动脉瓣狭窄; 脑卒中; 脑保护; 脑保护装置; 抗血栓治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.04.002

Perioperative Transcatheter Aortic Valve Replacement for Stroke and Cerebral Protection

WU Wenjun, XIE Ling, LI Tingting, DING Renzhong, HU Yijie
(Department of Cardiovascular Surgery, Daping Hospital of Army Medical University, Chongqing 400042, China)

【Abstract】 Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has now become one of the main treatments for patients with aortic stenosis, and its indications have gradually expanded from intermediate- and high-risk patients to younger and low-risk patients. Stroke is one of the most common complications after TAVR, increasing patient mortality, reducing quality of life, and increasing healthcare costs. Therefore, perioperative cerebral protection is crucial. This article briefly reviews perioperative stroke and cerebral protection after TAVR.

【Keywords】 Transcatheter aortic valve replacement; Aortic stenosis; Stroke; Cerebral protection; Embolic protection device; Antithrombotic therapy

经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)是针对外科风险高的主动脉瓣狭窄患者的既定手术方式^[1-3]。自该技术应用以来, 脑卒中一直是最令人恐惧的潜在并发症之一。TAVR 期间瓣膜或导管系统的碎屑栓塞可引起围手术期脑卒中, 导致其发病率和死亡率增加^[4-5]。到目前为止, 尽管技术改进和操作经验增加, 脑卒中的风险正在降低, 且较外科主动脉瓣置换术(surgical aortic valve replacement, SAVR)后明显降低, 但这种并发症仍存在^[3,6]。虽然目前已开发了脑栓塞保护装置(embolic protection device, EPD)来降低这种风险, 但关于它们对 TAVR 术后脑卒中和其他结局的影响数据了解有限。

1 TAVR 脑卒中

1.1 TAVR 脑卒中的病理生理

TAVR 术中或术后脑卒中是一种多因素现象, 临床、解剖和手术因素均有影响^[7]。目前研究发现, 主动脉弓和自体瓣膜钙化负荷较重的患者发生脑卒中

的风险较高。在 TAVR 期间, 使用大型导管和输送系统、球囊瓣膜成形术、新瓣膜的定位和植入以及扩张后、操作钙化的天然瓣膜以及钙化的主动脉壁均会导致碎屑栓塞引起围手术期脑卒中。从 TAVR 期间使用的脑保护过滤器中提取碎片并量化捕获栓塞的来源的研究证实了这一点^[8-9], 常见的碎片类型包括动脉壁组织(52% ~ 94%)、天然瓣膜组织(20% ~ 60%)、钙化(50% ~ 73%)。手术相关脑血管事件的其他潜在原因包括导管冲洗或注射对比剂时引起的空气栓塞, 以及严重低血压或低灌注导致的全脑缺血。瓣膜植入后, 许多患者出现明显的高血压, 心输出量恢复, 这也可能导致该患者脑卒中。此外, TAVR 术后血栓栓塞机制可能导致围手术期脑卒中, 包括血管内血栓形成、主动脉瓣的钙化或动脉粥样硬化碎片的晚期栓塞、植入假体表面持续的血栓形成(或附壁血栓), 以及其他机制包括新发或慢性心房颤动(atrial fibrillation, AF)、动脉粥样硬化血栓性血管疾病的进展。TAVR 术后脑血管事件的发生机制见表 1。

表 1 TAVR 术后脑血管事件的发生机制

发生机制
手术相关
主动脉内导管操作
导丝、导管以及主动脉瓣操作
主动脉瓣球囊扩张成形
瓣膜释放
空气栓塞
低血压或低灌注
血栓栓塞
瓣膜植入后高血压
非手术相关
AF(新发或慢性)

1.2 TAVR 脑卒中的临床结局

既往研究表明,80% TAVR 患者脑卒中发生在 TAVR 术后的第 1 周内^[10],在比较 TAVR 和 SAVR 的早期临床试验中,相关的脑卒中风险被确定为 TAVR 的主要限制^[11]。TAVR 术后 30 d 的临床脑卒中发生率为 2.2%~2.4%,脑卒中的发生与术后 30 d 死亡率显著增加 6 倍相关,死亡率为 16.7%^[4]。此外,脑卒中患者的新发 AF 率比无脑卒中患者高出 5 倍,大出血或危及生命的出血率高出 2 倍。根据瓣膜学术研究联盟(VARC)标准,脑卒中分为缺血性和出血性,出血性比率明显较小,TAVR 术后的脑卒中 11 次中有 1 次是出血性^[12]。此外,接受抗凝剂治疗的 AF 患者发生出血性脑卒中的风险更高。最后,发生脑卒中和出血可能反映了患者为虚弱的群体。

1.3 TAVR 脑卒中的危险因素

1.3.1 患者因素

AF 在接受 TAVR 的患者中很常见,且与更差的结局相关。既往 AF 和新发 AF 都是 TAVR 术后脑血管不良事件、死亡率和出血的预测指标^[13]。30%~40% 接受 TAVR 的患者存在 AF,虽然与 SAVR 相比,接受 TAVR 的重度主动脉瓣狭窄患者新发 AF 的频率较低^[14],但仍是 TAVR 术后的常见并发症,30 d 时患病率为 16%,1 年时为 21%,5 年时为 25%,且与 1 年内脑卒中和死亡率较高有关^[15]。一项包括超过 72 000 例患者的早期大型 meta 分析^[16]得出,女性、学习曲线、慢性肾脏病和新发 AF 与 TAVR 短期脑血管事件风险增加有关。瑞典的一项全国性研究^[17]发现,肾功能下降、糖尿病、脑卒中史、年龄和男性是 TAVR 术后发生脑卒中的危险因素。此外研究发现,TAVR 患者中二叶式主动脉瓣患者的脑卒中发生率较三叶式主动脉瓣患者更高^[18],而中国 TAVR 患者中的二叶式主动脉瓣占比高于西方国家。

1.3.2 手术因素

手术入路方面,Rodés-Cabau 等^[19]在比较经股动

脉和经心尖入路时未发现差异。然而,Eggebrecht 等^[20]发现脑卒中与入路类型之间存在关联,经心尖 TAVR 的脑卒中风险最低。Lu 等^[21]的一项 meta 分析发现,经颈动脉入路与术后 30 d 死亡风险增加和术后 30 d 神经血管并发症风险增加有关。在一项单中心前瞻性队列研究^[22]中,瓣膜预扩张和手术入路途径是围手术期脑卒中的危险因素。

2 TAVR 的脑保护

2.1 EPD

目前的研究表明,超过 1/3 的脑卒中发生在 TAVR 手术当天,可能与栓塞事件有关,为减少这些不良事件,研发了几种 EPD。EPD 可通过滤网滤过操作过程中的脱落物或栓子,或使用分流装置改变栓子的循环路径来达到降低术后脑卒中、脑损伤的发生率。目前较为常见的 EPD 包括 Claret MEDcial 公司的 Sentinel 装置,Keystone Heart 公司的 TriGuard 装置,以及 Edwards Lifescience 公司的 Embrella Embolic Deflector 装置等。迄今为止,TriGuard 和 Sentinel 是仅有的全球获批的 EPD 装置。

2.1.1 Sentinel 装置

Sentinel 装置包含两个过滤器,分别被固定于无名动脉及左颈总动脉,用于在 TAVR 期间捕获和去除栓塞物质,以降低围手术期缺血性大脑损伤的风险。由于其未能实现对左侧大脑循环即左锁骨下动脉的覆盖,因此并未实现完全意义的脑保护。在一项具有代表性的观察性研究^[23]中,72% 的医院在 TAVR 手术期间未使用该装置,在使用 Sentinel 装置接受 TAVR 的 12 409 例患者中,对脑卒中的影响尚不确定。另外近期研究^[24]表明,Sentinel 装置不适用于约 38.5% 的患者,主要是因为 Sentinel 装置与左颈总动脉的附着区尺寸不匹配。Sentinel 研究^[8]在应用 Sentinel 装置组患者与对照组患者中并未发现主要不良心血管事件、脑卒中事件及新发脑损伤面积相关的差异。

2.1.2 TriGuard 装置

TriGuard 装置可同时覆盖主动脉弓三个分支,包括无名动脉、左颈总动脉及左锁骨下动脉,理论上实现了脑循环的全面保护,该器械在中国也完成了在亚洲首次应用于 TAVR^[25]。REFLECT II 研究^[26]表明,TriGuard 装置可减少脑缺血病灶的数量和体积,同时该研究比较了应用 TriGuard 装置的患者组与未应用装置的患者组终点事件的差异,结果显示研究达到了预设安全性终点,却并未达到有效性终点,包括死亡、卒中、美国国立卫生研究院卒中量表、新发脑损伤等。

2.1.3 Embrella Embolic Deflector 装置

Embrella Embolic Deflector 装置以其独特的双膜

系统覆盖无名动脉及左颈总动脉,同样由于其未能实现对左侧大脑循环即左锁骨下动脉的覆盖,因此并未实现完全意义的脑保护,与 Sentinel 装置形似。研究^[27-28]表明在 TAVR 期间使用 Embrella Embolic Deflector 装置增加了术后脑成像中脑缺血病变的数量。然而,这种数量的增多并未增加脑梗死的总体积。

综上所述,虽然 EPD 现已获得美国食品药品监督管理局批准,但只有少数随机研究评估了它们降低脑卒中和死亡率的能力,这仍存在争议。一项大型研究^[29]显示,与未使用 EPD 相比,使用 EPD 后的死亡率(0.5% vs 1.3%, $P < 0.01$)和缺血性脑卒中发生率(1.4% vs 2.2%, $P < 0.01$)显著降低。一项 meta 分析^[30]纳入了 3 项随机对照试验和 4 项观察性研究,与未接受 EPD 的患者相比,接受 TAVR 联合 EPD 的患者脑卒中发生率、30 d 死亡率和出血率更低。这些研究表明在 TAVR 期间使用 EPD 似乎是安全的,但关于 EPD 的临床应用价值仍具有争议,是否在 TAVR 术中常规应用 EPD 也是学界热议的话题。目前正在进行的大型随机试验将有助于澄清这个问题, BHFPROTECT-TAVI(英国心脏基金会 TAVR 常规脑栓塞保护随机研究)(ISRCTN16665769, $n = 7\ 730$),预计完成日期为 2026 年 4 月。研究结果可能会为该议题带来更多的循证医学证据。

3 TAVR 的抗血栓治疗

3.1 TAVR 术后瓣膜血栓形成

TAVR 术后人工瓣膜血栓形成是脑卒中的重要危险因素,目前亚临床血栓(subclinical leaflet thrombosis, SLT)成为研究热点。SLT 是指由多排螺旋计算机断层扫描(multi detector computed tomography, MDCT)检出的瓣叶增厚和/或瓣叶活动减弱^[31-32]。目前研究报道的 TAVR 术后 SLT 的发生率为 2% ~ 40%,主要是术后 MDCT 检测时间的差异。许多研究^[31,33]报道,大量 TAVR 和 SAVR 术后人工生物主动脉瓣伴有 SLT, TAVR 组 SLT 患病率高于 SAVR 组。目前 SLT 的临床危害尚不明确,有研究^[33]认为其可增加患者脑卒中发生风险、降低瓣膜耐久性等,但在 meta 分析和大型观察性研究^[34-35]中,SLT 与死亡率之间无相关性。针对 SLT 的治疗,由于其病理生理学尚未完全了解,抗血栓或抗凝治疗方案在预防 SLT 中的管理仍不确定。因此,SLT 的识别和治疗仍是一个问题。

3.2 TAVR 围手术期抗血栓治疗

TAVR 术后脑卒中大多发生在术后 30 d 内,因此,最佳的围手术期抗血栓形成策略是第一个关键步骤。既往研究显示,在 TAVR 术前,在阿司匹林基础上预防氯吡格雷,主要血栓栓塞事件并未减少,但主要血

管并发症发生率更高。欧洲心脏病学会(ESC)/欧洲心胸外科协会(EACTS)指南^[36]推荐,对于无口服抗凝药物(oral anticoagulant, OAC)指征的患者,单用小剂量阿司匹林是首选治疗,通常在 TAVR 术前开始。最近,ESC/欧洲经皮心血管介入协会(EAPCI)的共识文件^[37]推荐,围手术期可常规给予普通肝素的静脉抗凝治疗,以预防围手术期血栓栓塞,使用普通肝素且活化凝血时间在 250 ~ 300 s 可预防导管血栓形成和血栓栓塞,如既往有肝素诱导的血小板减少的证据,可选择比伐卢定。

3.3 TAVR 术后抗血栓治疗

TAVR 术后的缺血和出血事件并不罕见,为了预防血栓栓塞事件,建议在 TAVR 术后进行抗血栓治疗。既往指南建议在最初 1 ~ 6 个月内进行双联抗血小板治疗,然后对无 OAC 指征的患者进行终身单药抗血小板治疗(single antiplatelet therapy, SAPT)。然而,无证据支持这些抗血小板治疗的必要性;TAVR 术后的最佳抗血栓治疗方案仍存在争议。在需要长期 OAC 的患者中,既往观察性研究^[38]比较了单独使用 OAC 与 OAC 联合抗血小板治疗,两种抗血栓方案的脑卒中发生率和死亡率相似,而 OAC 联合抗血小板治疗组出血并发症的风险增加。因此,OAC 联合抗血小板治疗可导致更高的出血并发症发生率,而在长期血栓栓塞并发症中无优势。基于这些结果,ESC/EACTS 指南^[36]推荐,对于无 OAC 指征的患者,推荐在 TAVR 术后使用阿司匹林(75 ~ 100 mg/d)或氯吡格雷(75 mg/d)进行终身 SAPT;推荐在 TAVR 术后使用低剂量阿司匹林(75 ~ 100 mg/d)加氯吡格雷(75 mg/d)的双联抗血小板治疗,仅用于近期冠状动脉支架植入术(< 3 个月),持续时间根据出血风险(1 ~ 6 个月),然后终身使用 SAPT(推荐类别: I;证据级别: A)。对于终身有 OAC 指征的患者,如无合并或近期行经皮冠状动脉介入治疗,建议在 TAVR 术后单独使用 OAC。对于过去 3 个月内进行了经皮冠状动脉介入治疗或伴随瓣膜介入治疗,根据出血风险,推荐使用 OAC 加阿司匹林(或氯吡格雷)的二联疗法 1 ~ 6 个月,然后改为终身使用 OAC(推荐类别: I;证据级别: B)。

3.4 抗血栓研究

正在进行的评估 TAVR 术后患者抗血栓形成方案的主要研究如下: (1) AVATAR(TAVR 术后单独抗凝与抗凝和阿司匹林)随机对照研究($n = 170$)将评估单独抗凝治疗(直接 OAC 或维生素 K 拮抗剂)与抗凝剂加阿司匹林(NCT02735902),该研究已于 2023 年 4 月结束; (2) 比较围手术期停用与继续使用 OAC 对先前接受 TAVR 治疗的患者 VARC-2 定义的缺血和出血结

局的影响 (NCT04437303), 该研究预计将于 2024 年 9 月结束; (3) 对于接受 TAVR 且无 OAC 指征的低风险患者, 正在进行的低风险 TAVR 临床研究, 探索维生素 K 拮抗剂联合阿司匹林与仅使用阿司匹林相比, 对临床结局的影响 (NCT03557242), 该研究已于 2023 年 7 月结束。

4 总结与展望

脑卒中在 TAVR 术后仍是一个严重的并发症, 增加患者死亡率、降低生活质量并增加医疗成本。虽然随着技术的发展, 脑卒中的风险已降低, 但围手术期脑保护仍是一个需要解决的问题。EPD 在接受 TAVR 的患者中的应用是安全的, 对于某些患者和医生来说可能是一个合理的选择。关于在 TAVR 期间使用 EPD 的最终决定应基于医务人员和患者之间关于风险和益处的仔细讨论。术后抗血栓治疗是必要的, 抗血栓方案的选择期待高质量的随机对照试验证据的支持。

参考文献

- [1] van Mieghem NM, Deeb GM, Søndergaard L, et al. Self-expanding transcatheter vs surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients: 5-year outcomes of the SURTAVI randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7 (10): 1000-1008.
- [2] Reardon MJ, van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic valve replacement in intermediate-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (14): 1321-1331.
- [3] Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10034): 2218-2225.
- [4] Huded CP, Tuzcu EM, Krishnaswamy A, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement and early postprocedural stroke [J]. *JAMA*, 2019, 321 (23): 2306-2315.
- [5] Fanning JP, Walters DL, Platts DG, et al. Characterization of neurological injury in transcatheter aortic valve implantation: how clear is the picture? [J]. *Circulation*, 2014, 129 (4): 504-515.
- [6] Winter MP, Bartko P, Hofer F, et al. Evolution of outcome and complications in TAVR: a meta-analysis of observational and randomized studies [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 15568.
- [7] Giustino G, Dangas GD. Stroke prevention in valvular heart disease: from the procedure to long-term management [J]. *EuroIntervention*, 2015, 11 (suppl W): W26-W31.
- [8] Kapadia SR, Kodali S, Makkar R, et al. Protection against cerebral embolism during transcatheter aortic valve replacement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (4): 367-377.
- [9] Schmidt T, Schlüter M, Alessandrini H, et al. Histology of debris captured by a cerebral protection system during transcatheter valve-in-valve implantation [J]. *Heart*, 2016, 102 (19): 1573-1580.
- [10] Vlastra W, Jimenez-Quevedo P, Tchétché D, et al. Predictors, incidence, and outcomes of patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation complicated by stroke [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12 (3): e007546.
- [11] Schaff HV. Transcatheter aortic-valve implantation—At what price? [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (23): 2256-2258.
- [12] Kleiman NS, Maini BJ, Reardon MJ, et al. Neurological events following transcatheter aortic valve replacement and their predictors: a report from the CoreValve trials [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9 (9): e003551.
- [13] Mentias A, Saad M, Girotra S, et al. Impact of pre-existing and new-onset atrial fibrillation on outcomes after transcatheter aortic valve replacement [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12 (21): 2119-2129.
- [14] Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (18): 1695-1705.
- [15] Vora AN, Dai D, Matsuoka R, et al. Incidence, management, and associated clinical outcomes of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve replacement: an analysis from the STS/ACC TVT registry [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11 (17): 1746-1756.
- [16] Auffret V, Regueiro A, Del Trigo M, et al. Predictors of early cerebrovascular events in patients with aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68 (7): 673-684.
- [17] Björsten H, Norrving B, Ragnarsson S. Late stroke after transcatheter aortic valve replacement: a nationwide study [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 9593.
- [18] Makkar RR, Yoon SH, Leon MB, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement for bicuspid vs tricuspid aortic stenosis and mortality or stroke [J]. *JAMA*, 2019, 321 (22): 2193-2202.
- [19] Rodés-Cabau J, Dumont E, Boone RH, et al. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57 (1): 18-28.
- [20] Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtlander T, et al. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10, 037 published patients [J]. *EuroIntervention*, 2012, 8 (1): 129-138.
- [21] Lu H, Monney P, Hullin R, et al. Transcarotid access versus transfemoral access for transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 687168.
- [22] Suhai FI, Varga A, Szilveszter B, et al. Predictors and neurological consequences of periprocedural cerebrovascular events following transcatheter aortic valve implantation with self-expanding valves [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 951943.
- [23] Butala NM, Makkar R, Secemsky EA, et al. Cerebral embolic protection and outcomes of transcatheter aortic valve replacement: results from the transcatheter valve therapy registry [J]. *Circulation*, 2021, 143 (23): 2229-2240.
- [24] Voss S, Schechtel J, Nöbauer C, et al. Patient eligibility for application of a two-filter cerebral embolic protection device during transcatheter aortic valve implantation: does one size fit all? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2020, 30 (4): 605-612.
- [25] 罗建方, 李捷, 孙英皓, 等. 亚洲首次应用 TriGUARD3 在经导管主动脉瓣置换术中进行脑栓塞保护二例 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37 (4): 413-415.
- [26] Nazif TM, Moses J, Sharma R, et al. Randomized evaluation of TriGuard 3 cerebral embolic protection after transcatheter aortic valve replacement: REFLECT II [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14 (5): 515-527.
- [27] Samim M, Agostoni P, Hendrikse J, et al. Embrella embolic deflection device for cerebral protection during transcatheter aortic valve replacement [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149 (3): 799-805. e1-2.
- [28] Rodés-Cabau J, Kahlert P, Neumann FJ, et al. Feasibility and exploratory efficacy evaluation of the Embrella Embolic Deflector system for the prevention of cerebral emboli in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the PROTAVI-C pilot study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7 (10): 1146-1155.
- [29] Khan MZ, Zahid S, Khan MU, et al. Use and outcomes of cerebral embolic protection for transcatheter aortic valve replacement: a US nationwide study [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 98 (5): 959-968.

- herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(1):9-19.
- [25] Manaresi E, Gallinella G. Advances in the development of antiviral strategies against parvovirus B19 [J]. *Viruses*, 2019, 11(7):659.
- [26] Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(33):2636-2648.
- [27] Tschöpe C, Elsanhoury A, Schlieker S, et al. Immunosuppression in inflammatory cardiomyopathy and parvovirus B19 persistence [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11):1468-1469.
- [28] So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, et al. HIV and cardiovascular disease [J]. *Lancet HIV*, 2020, 7(4):e279-e293.
- [29] Robles AG, Pollice P, Guaricci AI, et al. A case of suspected eosinophilic myocarditis recognized by a fully noninvasive approach and safely treated with corticosteroids despite underlying hepatitis C virus-related hepatitis [J]. *Future Cardiol*, 2020, 16(5):413-418.
- [30] Sanders JM, Monogue ML, Jodkowski TZ, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review [J]. *JAMA*, 2020, 323(18):1824-1836.
- [31] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(17):e263-e421.
- [32] Tschöpe C, van Linthout S, Klein O, et al. Mechanical unloading by fulminant myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA, and PROPELLA concepts [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2019, 12(2):116-123.
- [33] Pinkert S, Dieringer B, Klopffleisch R, et al. Early treatment of Coxsackievirus B3-infected animals with soluble Coxsackievirus-adenovirus receptor inhibits development of chronic Coxsackievirus B3 cardiomyopathy [J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(11):e005250.
- [34] Kraft L, Erdenesukh T, Sauter M, et al. Blocking the IL-1 β signalling pathway prevents chronic viral myocarditis and cardiac remodeling [J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(2):11.
- [35] Abou-El-Enein M, Volk HD, Reinke P. Clinical development of cell therapies: setting the stage for academic success [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(1):35-38.
- [36] Miteva K, Pappritz K, Sosnowski M, et al. Mesenchymal stromal cells inhibit NLRP3 inflammasome activation in a model of Coxsackievirus B3-induced inflammatory cardiomyopathy [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2820.
- [37] Rieger AC, Myerburg RJ, Florea V, et al. Genetic determinants of responsiveness to mesenchymal stem cell injections in non-ischemic dilated cardiomyopathy [J]. *EBioMedicine*, 2019, 48:377-385.
- [38] Tschöpe C, van Linthout S, Jäger S, et al. Modulation of the acute defence reaction by eplerenone prevents cardiac disease progression in viral myocarditis [J]. *ESC heart failure*, 2020, 7(5):2838-2852.
- [39] Kicman A, Toczek M. The effects of cannabidiol, a non-intoxicating compound of cannabis, on the cardiovascular system in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6740.
- [40] Branchereau M, Burcelin R, Heymes C. The gut microbiome and heart failure: a better gut for a better heart [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4):407-414.
- [41] Gil-Cruz C, Perez-Shibayama C, de Martin A, et al. Microbiota-derived peptide mimics drive lethal inflammatory cardiomyopathy [J]. *Science*, 2019, 366(6467):881-886.

收稿日期:2023-07-19

(上接第 298 页)

- [30] Radwan Y, Al-Abcha A, Salam MF, et al. Meta-analysis of the safety and efficacy of the sentinel cerebral protection system in transcatheter aortic valve implantation [J]. *Am J Cardiol*, 2021, 152:169-170.
- [31] Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(21):2015-2024.
- [32] 李子昂, 吴永健. 经导管主动脉瓣置换术后亚临床瓣叶血栓的研究进展 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(4):436-439.
- [33] Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study [J]. *Lancet*, 2017, 389(10087):2383-2392.
- [34] Rashid HN, Gooley RP, Nerlekar N, et al. Bioprosthetic aortic valve leaflet thrombosis detected by multidetector computed tomography is associated with adverse cerebrovascular events: a meta-analysis of observational studies [J]. *EuroIntervention*, 2018, 13(15):e1748-e1755.
- [35] D'Ascenzo F, Salizzoni S, Saglietto A, et al. Incidence, predictors and cerebrovascular consequences of leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2019, 56(3):488-494.
- [36] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(7):561-632.
- [37] Ten Berg J, Sibbing D, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(23):2265-2269.
- [38] Sherwood MW, Gupta A, Vemulapalli S, et al. Variation in antithrombotic therapy and clinical outcomes in patients with preexisting atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve replacement: insights from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2021, 14(4):e009963.

收稿日期:2023-05-26