

经导管主动脉瓣植入术后发生脑血管事件的研究进展

周浩 兰富霞 徐英

(四川大学华西医院心脏内科/四川大学华西护理学院, 四川 成都 610041)

【摘要】 主动脉瓣狭窄是中老年人最常见的瓣膜疾病, 经导管主动脉瓣植入术已成为治疗有症状的重度主动脉瓣狭窄患者的一种微创术式, 极大地提高了主动脉瓣狭窄患者的生存率和生活质量。然而, 脑血管事件是经导管主动脉瓣植入术后的严重并发症之一, 严重影响患者预后。现对经导管主动脉瓣植入术后并发脑血管事件的机制和预防策略等进行综述, 为提高经导管主动脉瓣植入术后发生脑血管事件的管理质量提供参考。

【关键词】 经导管主动脉瓣植入术; 脑血管事件; 抗血栓治疗; 脑血管保护装置

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.11.002

Cerebrovascular Events After Transcatheter Aortic Valve Implantation

ZHOU Hao, LAN Fuxia, XU Ying

(Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University/West China Hospital School of Nursing, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Aortic stenosis (AS) is the most common valvular disease in the middle-aged and elderly. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has become a minimally invasive procedure for the treatment of severe symptomatic AS patients, which greatly improves the survival rate and quality of life of AS patients. However, cerebrovascular events (CVE) remain one of the serious complications of TAVI, which seriously affects the prognosis of patients. This article reviews the mechanism and prevention strategies of postoperative CVE, so as to provide reference for improving the management quality of CVE after TAVI.

【Key words】 Transcatheter aortic valve implantation; Cerebrovascular events; Antithrombotic therapy; Cerebral embolic protection devices

主动脉瓣狭窄是一种中老年最常见的慢性进展性瓣膜疾病之一, 疾病终末期将出现心脏收缩功能下降、心功能衰竭甚至猝死。Strange 等^[1]进行的一项国际多中心队列研究显示, 近半数的主动脉瓣狭窄患者会在出现临床症状(如呼吸困难、胸痛和晕厥等)后 3 年内死亡。随着中国人口老龄化进程的加速, 主动脉瓣狭窄的发病率必然会逐渐增加。自 2002 年 Cribier 教授开展首例经导管主动脉瓣植入术(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)以来, TAVI 的快速临床扩展为严重主动脉瓣狭窄患者的治疗建立了一种范式转变^[2-3], 近年来已成为外科主动脉瓣置换术中低危患者的有效替代方案^[4]。脑血管事件(cerebrovascular events, CVE)是 TAVI 后最常见的严重并发症之一, 严重影响患者的预后及生存质量^[5-6], 但国内外当前研究尚未形成完整的 TAVI 后发生 CVE 的管理策略与实施路径, 现对 TAVI 后并发 CVE 的分类、机制和预防策略等研究现状进行综述。

1 TAVI 后 CVE 的分类及机制

1.1 TAVI 后 CVE 的分类

由于对临床显性 CVE 的不同定义和对亚临床事件的忽视, 很多研究可能未反映出 TAVI 后 CVE 的真实发生率。Suhai 等^[6]对不同的研究和荟萃分析进行总结后发现术后 CVE 的发生率为 1% ~ 11%。为统一标准, 2021 年国际瓣膜学术研究联盟-3^[7]建议将适当的神经症状评估联合影像学检查(如扩散加权磁共振成像)用以判定 CVE, 并将 CVE 分为脑卒中(缺血性脑卒中和出血性脑卒中)、其他显性中枢神经系统损伤、隐匿性中枢神经系统损伤和无中枢神经系统损伤的神经功能障碍等 4 类, 该标准当前认可度较高。随后, 几项根据该定义分类的临床试验发现 TAVI 后 30 d 内脑卒中发生率为 2.2% ~ 4.9%^[8-10], 其中缺血性脑卒中占比 > 95%。而根据 CVE 后严重程度, Linder 等^[11]发现, 致残性 CVE 的发生率(61.1%)高于非致残性 CVE(38.9%)。除此之外, CVE 按发生时间可分

基金项目: 四川省科技厅项目(2022YFS0356)

通信作者: 徐英, E-mail: 1419850448@qq.com

为急性期(<24 h)、亚急性期(1~30 d)和晚期(>30 d)。多项研究^[12-14]表明,TAVI 后 CVE 的发生率在术后 24~48 h 达到高峰,在 30 d 内达到 CVE 总事件的 50%。患者在手术后为期 2 个月的时间内仍易受影响,之后随时间推移减少并保持相对稳定。综上,急性、亚急性缺血性脑卒中导致残疾是 TAVI 后出现 CVE 患者最常见的严重不良结局之一。

1.2 TAVI 后发生 CVE 的机制

目前的研究^[15]认为,女性、低体重、心房颤动(房颤)、高血压、严重钙化以及大尺寸输送系统的使用等是 TAVI 后发生 CVE 的常见危险因素,按照不同的机制可大致分为 4 类。

1.2.1 碎片栓塞引发 CVE

接受 TAVI 的患者常伴有高血压、高脂血症、吸烟史和糖尿病等多种导致动脉粥样硬化的危险因素。因此,术中送入导丝、扩张自体瓣膜以及释放支架瓣膜过程中均可能导致血栓、动脉粥样硬化斑块或钙化碎片的栓塞性移位^[16]。Kawakami 等^[17]应用基于过滤器的栓塞保护装置捕获 TAVI 术中脱落的物质并进行组织病理学分析,结果在 98% 的患者中发现了可能来源于主动脉壁的生物组织,证明了手术导致碎片栓塞的脱落。除此之外,主动脉瓣严重狭窄和气管插管时间较长的患者发生栓塞性缺血性脑梗死的风险会大大增加^[18-19],这进一步影响了这类高危患者的预后。

1.2.2 血栓栓塞引发 CVE

新发房颤通常发生在心血管介入治疗后,并与围手术期的心血管事件(非致死性心肌梗死、非致死性卒中和心源性死亡)相关^[20]。据报道,在无房颤病史的患者中,TAVI 后新发房颤的发生率为 9.9%,而超过一半的新发房颤在 24 h 内发生^[21]。Doshi 等^[22]的研究发现,TAVI 后新发房颤导致血栓脱落与较高的脑栓塞风险相关,同时导致 30 d 再入院率上升。此外,Fukamizu 等^[23]发现生物瓣膜血栓和 CVE 之间存在潜在关联,TAVI 后生物瓣膜血栓的总体发生率为 5.4%,但其导致的血栓形成确切机制尚不清楚。

1.2.3 合并症引发 CVE

Nombela-Franco 等^[15]通过分析包含 1 061 例患者的多中心数据证明,有外周和脑血管疾病(颈动脉狭窄、既往动脉内膜切除术和既往 CVE)病史的行 TAVI 的患者发生慢性 CVE 的风险是无既往病史患者的 2 倍左右。另有研究^[23]表明,房颤也会增加慢性 CVE 的风险,几乎是无房颤患者的 3 倍。除此之外,Miyasaka 等^[24]的研究证明,主动脉弓动脉粥样硬化的严重程度与 TAVI 后 48 h 内发生 CVE 密切相关。综上,房颤和动脉粥样硬化是 TAVI 后 CVE 的关键独立

危险因素。

1.2.4 脑灌注不足引发 CVE

全身麻醉、瓣周漏、主动脉瓣关闭不全、血管并发症以及大出血等情况可能导致血流动力学不稳定并导致脑灌注压力超过大脑自身调节能力。此外,TAVI 术中常规进行心室快速起搏用于减少心输出量,而射血分数非常低的患者在心室快速起搏后可能会出现长时间的低血压,进而导致脑灌注不足,导致分水岭脑梗死^[25]。

2 TAVI 后 CVE 的预防策略

由于 TAVI 后发生的 CVE 大多源于微栓塞,理论上可通过减少血栓形成、碎片栓塞脱落或通过使用机械屏障防止其阻塞脑血管来预防 CVE 的发生。因此,提升手术操作技术、围手术期的抗血栓治疗以及改进装置的性能对 TAVI 后 CVE 的预防至关重要。

2.1 抗血栓治疗

接受 TAVI 患者的抗血栓治疗目前是 TAVI 领域最重要的研究之一,然而,TAVI 后的最佳抗血栓治疗方案目前尚未达成一致。目前主流的研究策略有单药抗血小板治疗(single antiplatelet therapy, SAPT)、双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)以及口服抗凝剂(oral anticoagulant, OAC)联合或不联合抗血小板治疗。

美国心脏协会瓣膜性心脏病患者管理指南^[26]建议,对于无 OAC 适应证行 TAVI 的患者,术后推荐使用阿司匹林 75~100 mg 每日口服;对于出血风险低的患者,可使用 3~6 个月阿司匹林联合氯吡格雷的 DAPT,或使用维生素 K 拮抗剂抗凝治疗至少 3 个月;对于高栓塞风险患者,可考虑在行 TAVI 后接受 DAPT 3~6 个月后更换为长期 SAPT。欧洲心脏病学会瓣膜性心脏病指南^[27]则建议,若患者存在其他 OAC 治疗的适应证,TAVI 后应终身使用 OAC 治疗;若无其他 OAC 治疗的适应证,建议术后终身使用 SAPT。大多数中心在术中采用的抗凝剂是肝素,一项非随机回顾性研究^[28]比较了基于体重的标准剂量肝素与以活化凝血时间为指导的调整肝素剂量的有效性和安全性,结果显示,以活化凝血时间为指导的患者接受的肝素总剂量更低,但 CVE 发生率无差异。Zilberszac 等^[29]在研究中发现比伐卢定可作为无法接受肝素治疗的行 TAVI 患者的替代抗凝治疗选择,但会导致轻微血管并发症的发生。Ichibori 等^[30]的研究显示与 SAPT 相比,DAPT 增加了出血风险。Rodés-Cabau 等^[31]发现,与 DAPT 相比,SAPT 减少了出血性 CVE 的发生。

综上,对于 TAVI 后的最佳抗血栓治疗方案国内外尚未形成统一,当前的实践指南主要基于专家意

见,还需在未来进行大型随机对照试验以完善该领域的知识,为 TAVI 后抗血栓治疗方案的选择提供更多的循证医学证据支持。

2.2 栓塞保护装置

脑栓塞保护装置 (cerebral embolic protection devices, CEPD) 通过过滤栓子或将栓子转入降主动脉来降低 CVE 风险。目前,CEPD 的使用稳步增加,新技术不断涌现,但 CEPD 广泛使用和预防 CVE 的证据尚不清楚^[32]。目前,临床应用较广的 CEPD 主要有美国的 Sentinel 和以色列的 TriGuard 两种。

Sentinel CEPD 是一个 6 F 的双过滤设备,术中放置于头臂动脉和左颈总动脉。Kapadia 等^[33]于 2017 年进行的一项研究在 TAVI 术中放置 Sentinel CEPD 用于过滤术中产生的栓子,结果显示术后在 99% 的滤器中发现了栓子碎片,病理学检查提示为血栓、钙化、瓣膜组织、血管壁成分和异物。Haussig 等^[34]对 Sentinel CEPD 的有效性进行了研究,分别对 TAVI 后 24 h 内、术后 2 d 和术后 7 d 的患者进行扩散加权磁共振成像检查,结果发现术中放置 Sentinel CEPD 组的新病灶数量显著减少,48 h 后新发的大脑病变体积显著减少。一项多中心随机试验^[35]发现使用 Sentinel CEPD 后,神经认知功能减退率显著降低。2020 年进行的 PROTECTED TAVR 研究^[36]纳入了 51 个中心的 3 000 例拟行 TAVI 的主动脉瓣狭窄患者,按 1:1 随机分为 CEPD 组 ($n=1\,501$) 和对照组 ($n=1\,499$),结果显示,在主要终点方面,CEPD 组与对照组术后 72 h 内或出院前的 CVE 发生率无显著差异 (2.3% vs 2.9%, $P=0.30$),大多数 CVE 发生于 TAVI 后 24 h 内,CEPD 组及对照组分别有 0.5% (8/1 501) 和 1.3% (20/1 499) 的患者出现致残性卒中,两组差异存在统计学意义,表明使用 Sentinel CEPD 后可降低致残性卒中的发生率。

TriGuard CEPD 也是目前国内外研究较多的脑血栓保护装置之一,该装置经股动脉插入,由一个自我定位、自我稳定的多边形网格组成,用以保护主动脉弓上的脑血管。Lansky 等^[37]于 2015 年首次完成了对 TriGuard CEPD 有效性和安全性的多中心随机对照试验,共有 85 例患者被纳入,并以 1:1 的比例随机分配到设备组 ($n=46$) 和对照组 ($n=39$)。结果显示设备组术后 30 d 内的 CVE 发生率小于对照组,但差异无统计学意义 ($P=0.34$)。随后,Naizif 等^[38]于 2019 年对新一代设备 TriGuard 3 (TG3) CEPD 进行了多中心随机对照试验,将 179 例拟行 TAVI 的患者以 2:1 的比例随机分为 TG3 组 ($n=121$) 和对照组 ($n=58$),试验结果表明,与预先制定的目标相比,TAVI 期间使用

TG3 CEPD 在主要安全终点事件上达到目标,进一步证明其安全性。然而,与对照组相比,TG3 组在主要分层有效性终点中未显示出优势。

CEPD 作为 TAVI 的辅助设备,近年来其对脑保护的作用受到了大量学者的关注。尽管目前的研究结果表明大脑病变的数量有所减少,病变的大小有所减小,但 CEPD 在 TAVI 围手术期的临床疗效仍缺乏确凿证据。加之 CEPD 需放置于头臂动脉和左颈总动脉或主动脉弓起始段,对术者学习曲线及主动脉弓解剖形态有一定要求,进一步增加了手术步骤及风险。因此是否在接受 TAVI 的患者中常规使用 CEPD 仍是一个有争议的问题,需更多研究进一步证明其优越性,期待 BHF PROTECT-TAVI 等正在进行的前瞻性随机对照试验结果公布,为 CEPD 的临床应用提供可靠证据。

3 展望

近年随着对 TAVI 后 CVE 研究的深入,对其机制和预防策略等方面已有初步认识,但尚未形成国内外行业共识。针对不同发病机制,采用循证研究证实的防治策略才能得到更好的效果。因此,未来需开展更多的大型随机对照试验,从术中操作、抗栓方案及栓塞保护装置的选择和围手术期管理等方面着手改进,逐步形成适合 TAVI 后防治 CVE 发生的个体化和精准化治疗管理策略。随着 TAVI 相关研究的进展和新技术的出现,TAVI 后的 CVE 发病率势必会进一步降低,TAVI 也将给日益增加的主动脉瓣膜疾病患者带来更好疗效。

参考文献

- [1] Strange G, Stewart S, Playford D, et al. Risk for mortality with increasingly severe aortic stenosis; an international cohort study [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2023, 36(1): 60-68. e2.
- [2] Lee CH, Inohara T, Hayashida K, et al. Transcatheter aortic valve replacement in Asia: present status and future perspectives [J]. *JACC Asia*, 2021, 1(3): 279-293.
- [3] 白琳, 彭勇, 赵振刚, 等. 2022 版《经导管主动脉瓣植入术后抗血栓治疗中国专家共识》解读 [J]. *华西医学*, 2022, 37(4): 1-6.
- [4] 中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会. 经导管主动脉瓣置入术中国专家共识 (2020 更新版) [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2020, 28(6): 301-309.
- [5] Takagi K, Naganuma T, Tada N, et al. The predictors of peri-procedural and sub-acute cerebrovascular events following TAVR from OCEAN-TAVI registry [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2020, 21(6): 732-738.
- [6] 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.
- [7] VARC-3 Writing Committee, G  n  reux P, Piazza N, et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(19): 1825-1857.
- [8] van Nieuwkerk A, Romaguera R, Tchetchet D, et al. Stroke after transcatheter

- aortic valve implantation; incidence and temporal trends between 2007 and 2022 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(8 suppl): 823-823.
- [9] Almarzooq ZI, Kazi DS, Wang Y, et al. Outcomes of stroke events during transcatheter aortic valve implantation [J]. *EuroIntervention*, 2022, 18(4): e335-e344.
 - [10] Ricco JB, Castagnet H, Christiaens L, et al. Predictors of early stroke or death in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(8): 105912.
 - [11] Linder M, Higgen FL, Voigtländer L, et al. Stroke events after transcatheter aortic valve implantation; temporal relationships and affected brain regions [J]. *Am Heart J*, 2022, 247: 112-122.
 - [12] Ciobanu AO, Gherasim L, Vinereanu D. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation; epidemiology, mechanism, and management [J]. *Am J Ther*, 2021, 28(5): e560-e572.
 - [13] Richter I, Abdel-Wahab M, Desch S, et al. Cerebral embolic protection in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation; recent advances [J]. *Kardiolog Pol*, 2022, 80(6): 644-650.
 - [14] Nijenhuis VJ, Ten Berg JM, Hengstenberg C, et al. Usefulness of clopidogrel loading in patients who underwent transcatheter aortic valve implantation (from the BRAVO-3 randomized trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(9): 1494-1500.
 - [15] Nombela-Franco L, Webb JG, de Jaegere PP, et al. Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation [J]. *Circulation*, 2012, 126(25): 3041-3053.
 - [16] Knol WG, Budde RPJ, Mahtab EAF, et al. Intimal aortic atherosclerosis in cardiac surgery: surgical strategies to prevent embolic stroke [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021, 60(6): 1259-1267.
 - [17] Kawakami R, Gada H, Rinaldi MJ, et al. Characterization of cerebral embolic capture using the SENTINEL device during transcatheter aortic valve implantation in low to intermediate-risk patients; the SENTINEL-LIR study [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2022, 15(4): e011358.
 - [18] Andreasen C, Gislason GH, Køber L, et al. Incidence of ischemic stroke in individuals with and without aortic valve stenosis; a Danish retrospective cohort study [J]. *Stroke*, 2020, 51(5): 1364-1371.
 - [19] Cristiano L, Coppolino F, Donatiello V, et al. Use of dexmedetomidine in transfemoral transcatheter aortic valve implantation (tf-TAVI) procedures [J]. *Adv Ther*, 2020, 37: 2337-2343.
 - [20] Biccirè FG, Tanzilli G, Prati F, et al. Prediction of new onset atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention using the C2HEST and mC2HEST scores; a report from the multicenter REALE-ACS registry [J]. *Int J Cardiol*, 2023, 386: 45-49.
 - [21] Ryan T, Grindal A, Jinah R, et al. New-onset atrial fibrillation after transcatheter aortic valve replacement; a systematic review and meta-analysis [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2022, 15(6): 603-613.
 - [22] Doshi R, Pisipati S, Taha M, et al. Incidence, 30-day readmission rates and predictors of readmission after new onset atrial fibrillation who underwent transcatheter aortic valve replacement [J]. *Heart Lung*, 2020, 49(2): 186-192.
 - [23] Fukamizu S, Hojo R, Kitamura T, et al. Recurrent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation ablation and prior stroke; a study based on etiological classification [J]. *J Arrhythm*, 2020, 36(1): 95-104.
 - [24] Miyasaka M, Sharma RP, Maeno Y, et al. Investigation of computed-tomography based predictors of acute stroke related to transcatheter aortic valve replacement; aortic wall plaque thickness might be a predictive parameter of stroke [J]. *J Invasive Cardiol*, 2020, 32(2): E18-E26.
 - [25] Armijo G, Nombela-Franco L, Tirado-Conte G. Cerebrovascular events after transcatheter aortic valve implantation [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 104.
 - [26] Writing Committee Members, Otto CM, Nishimura RA, 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(4): e25-e197.
 - [27] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease; developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(7): 561-632.
 - [28] Bernelli C, Chieffo A, Montorfano M, et al. Usefulness of baseline activated clotting time-guided heparin administration in reducing bleeding events during transfemoral transcatheter aortic valve implantation [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(2): 140-151.
 - [29] Zilberszac R, Chandiramani R, Hengstenberg C, et al. Clinical outcomes after TAVR with heparin or bivalirudin as periprocedural anticoagulation in patients with and without peripheral arterial disease; results from the BRAVO-3 randomized trial [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 96(3): E377-E386.
 - [30] Ichibori Y, Mizote I, Maeda K, et al. Clinical outcomes and bioprosthetic valve function after transcatheter aortic valve implantation under dual antiplatelet therapy vs. aspirin alone [J]. *Circ J*, 2017, 81(3): 397-404.
 - [31] Rodés-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, et al. Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve; the ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) randomized clinical trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(13): 1357-1365.
 - [32] 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.
 - [33] 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.
 - [34] Haussig S, Mangner N, Dwyer MG, et al. Effect of a cerebral protection device on brain lesions following transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis; the CLEAN-TAVI randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 316(6): 592-601.
 - [35] van Mieghem NM, van Gils L, Ahmad H, et al. Filter-based cerebral embolic protection with transcatheter aortic valve implantation; the randomised MISTRAL-C trial [J]. *EuroIntervention*, 2016, 12(4): 499-507.
 - [36] 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.
 - [37] Lansky AJ, Schofer J, Tchetché D, et al. A prospective randomized evaluation of the TriGuard™ HDH embolic DEFLECTION device during transcatheter aortic valve implantation; results from the DEFLECT III trial [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(31): 2070-2078.
 - [38] 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.

收稿日期: 2023-06-05