

青年女性患者心脏瓣膜的选择

多力昆·木台力甫¹ 阿布都赛米·艾尼¹ 阿布都乃比·麦麦提艾力²

(1. 新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第一附属医院心脏外科, 新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】 心脏瓣膜置换术后的青年女性患者在围产期有较高的母婴不良事件发生率, 其中机械瓣膜置换术后母婴不良事件的发生率更高, 主要与抗凝治疗和机械瓣膜本身易致血栓形成特性有关。由于生物瓣膜衰败, 其长期耐久性有限, 生物瓣膜置换术后青年女性将可能面临再次手术, 因此在这些青年女性中选择生物瓣膜存在争议。现围绕机械瓣膜术后孕妇抗凝治疗、围产期的各种不良事件、新型瓣膜、新型换瓣技术等方面做一综述, 为有生育需求的青年女性患者在瓣膜选择方面提供理论基础。

【关键词】 人工心脏瓣膜; 孕妇; 抗凝药物; 心脏瓣膜疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.06.003

Choice of Heart Valve in Young Female Patients

Duolikun · Mutailifu¹, Abudusaimi · Aini¹, Abudunaibi · Maimaitiaili²

(1. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 2. Department of Cardiac Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

【Abstract】 Young female with prosthetic heart valves are associated with an increased risk of maternal or fetal/neonatal adverse events during perinatal period, particularly pregnant women with mechanical valves are associated with a higher risk of adverse events, primarily due to anticoagulant therapy and the inherent thrombogenic nature of mechanical valves. Young female with bioprosthetic valves will face reoperation due to bioprosthetic valve deterioration and its limited long-term durability, the choice for bioprosthetic heart valves in these young female is not indisputable. In this article, we reviewed the anticoagulant management for pregnant women after mechanical valve replacement, various adverse events during pregnancy, new generation prosthetic valves, and new valve replacement techniques, which provides a theoretical basis for the choice of valve replacement for young female with pregnancy wish.

【Keywords】 Prosthetic heart valve; Gravida; Anticoagulant drug; Valvular heart disease

在孕妇中心脏瓣膜疾病患者不在少数, 美国一项观察性研究^[1] 结果显示孕妇合并心脏瓣膜疾病患者约占 0.18%, 对于此类患者若不适合行心脏瓣膜修复术而需行心脏瓣膜置换术时, 选择瓣膜类型是个困难的问题。机械瓣膜具有耐用、远期再次手术率低等优点^[2], 但患者需终生接受抗凝治疗, 而且瓣膜处可出现血流动力学改变, 有较高的远期血栓及出血风险, 术后机械瓣膜开闭声音可造成一定的心理负担。机械瓣膜置换术后抗凝药物对孕产妇围产期的影响十分突出, 针对机械瓣膜置换术后的孕妇, 不管使用何种抗凝药物都要面临一定的风险, 如孕产妇围产期出血、血栓形成、胚胎/胎儿出血、胚胎/胎儿畸形等, 若同时考虑到母婴双方的安全性, 目前为止没有一个安全有效的抗凝治疗方案^[2-4]。生物瓣膜置换术后无需

接受终生抗凝治疗, 血栓及出血相关风险较低, 但一定时间后可出现瓣膜退行性病变, 面临再次手术的问题^[5-6]。与生物瓣膜相比, 机械瓣膜在分娩后近期出现不良事件的发生率更高^[7-8]。

现主要讨论机械瓣膜和生物瓣膜在孕妇中的应用以及面临的问题, 从新型瓣膜、新型换瓣技术等方面讨论青年女性患者选择机械瓣膜和生物瓣膜的利弊。

1 机械瓣膜在孕妇中的应用

1.1 机械瓣膜置换术后孕妇抗凝治疗

机械瓣膜置换术后常用的抗凝药物主要有维生素 K 拮抗剂(华法林)、肝素(包括低分子肝素、普通肝素)和新型口服抗凝药物(如利伐沙班、达比加群、阿哌沙班、依多沙班等)。妊娠时的高凝状态及机械瓣

膜置换术,可致孕妇血栓形成风险增加。对机械瓣膜置换术后孕妇而言,服用维生素 K 拮抗剂类抗凝药物的孕妇相关并发症的发生率最小,但维生素 K 拮抗剂可通过胎盘屏障,增加胚胎/胎儿畸形、胚胎/胎儿出血、产后孕妇出血等事件的风险^[9]。尽管欧美指南及中国专家共识提出孕期抗凝方案(表 1)^[2,10-12],但均无足够证据证明口服抗凝药物同时具有有效性和安全性^[10,13]。

肝素分子量为 13 000 ~ 15 000,不能通过胎盘屏障,普通肝素不会出现在母乳中(低分子肝素在母乳中可低浓度出现),所以肝素类药物对胎儿及婴儿均安全(图 1)。但孕妇长期应用肝素较普通人短期应用更复杂,因肝素主要经肾脏排出,随着孕周肾脏清除

率的变化,孕妇需调整药物剂量,且在机械瓣膜置换术后患者中使用低分子肝素与更多的血栓事件相关^[3,14]。

与华法林相比,新型口服抗凝药物具有无需密切监测凝血功能、与其他药物和食物相互作用更少、颅内出血风险更低、血药浓度数小时内即可达到治疗水平等优点^[15]。但新型口服抗凝药物可通过胎盘屏障,且在机械瓣膜置换术后患者中与较多的出血/血栓事件相关,目前不建议在妊娠期使用新型口服抗凝药物。2020 ACC/AHA 指南^[10]和 2021 ESC/EACTS 指南^[2]指出机械瓣膜置换术后患者不建议使用新型口服抗凝药物(ⅢB 类)。

表 1 欧美指南和中国专家共识对育龄妇女的瓣膜选择和机械瓣膜置换术后孕期抗凝方案意见

指南	瓣膜选择	抗凝方案
ACC/AHA 指南 ^[10]	在需瓣膜置换的育龄妇女中,建议使用生物瓣膜	华法林用量 ≤ 5 mg/d 的机械瓣膜置换术后孕妇,在与患者讨论风险和获益后,建议整个孕期继续使用华法林(Ⅱa 类 B-NR) 华法林用量 > 5 mg/d 的机械瓣膜置换术后孕妇,建议在孕早期使用低分子肝素(给药后 4 ~ 6 h 的抗 Xa 水平为 0.8 ~ 1.2 U/mL)至少 2 次/d,然后在孕中期和孕晚期使用华法林(Ⅱa 类 B-NR)
ESC/EACTS 指南 ^[2]	在需瓣膜置换的育龄妇女中,建议使用生物瓣膜	华法林需要量 < 5 mg/d 的患者中,建议整个孕期继续用华法林,分娩前更换为普通肝素 华法林需要量 ≥ 5 mg/d 的患者中,建议在孕早期使用低分子肝素,并进行严格的抗 Xa 监测(主动脉瓣置换:0.8 ~ 1.2 U/mL;二尖瓣置换:1.0 ~ 1.2 U/mL),孕中晚期使用华法林,分娩前改为普通肝素
中国专家共识 ^[11-12]	结合患者情况考虑,未给出确定的选择	在华法林服用剂量 ≤ 5 mg/d 就可使 INR 达标的情况下,流产、出血、胎儿致畸等风险较低,认为整个妊娠期间使用华法林抗凝是可行的(Ⅱa 类 B-NR) 当华法林服用剂量 > 5 mg/d 时,建议在妊娠早期剂量调整并使用低分子肝素达标(给药 4 ~ 6 h 后抗 Xa 水平为 0.8 ~ 1.2 U/mL),同时在妊娠中晚期继续使用华法林抗凝(Ⅱa 类 B-NR)

注:推荐级别(Ⅰ类:推荐;Ⅱa 类:应该考虑;Ⅱb 类:可以考虑;Ⅲ类:不推荐),证据水平(A:高质量证据,多个随机对照研究;B-R:中等质量证据,1 个或多个随机对照研究或荟萃分析;B-NR:中等质量证据,1 个或多个非随机化研究、观察性研究;C:专家一致的意见和/或小规模临床研究)。INR,国际标准化比值;抗 Xa,抗凝血因子 Xa。

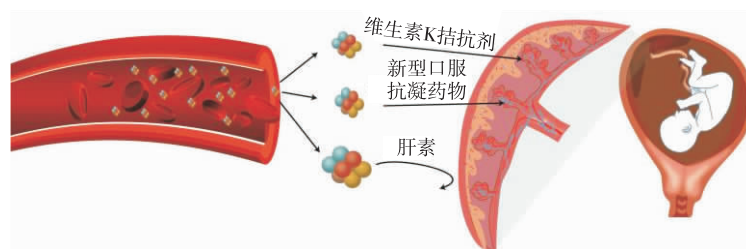


图 1 维生素 K 拮抗剂、新型口服抗凝药物和肝素的胎盘通透性比较

1.2 围产期的各种并发症

1.2.1 心血管相关并发症

心脏瓣膜置换术后心力衰竭、心律失常可能与孕期血流动力学改变、生物瓣膜退化等因素有关,血栓栓塞相关并发症常发生于围产期抗凝药物减量或停用。机械瓣膜置换术后患者血栓、出血发生率明显高于生物瓣膜置换术后患者,相关研究^[8]表明机械瓣膜置换术后孕妇颅内出血与应用抗凝药物有关。

1.2.2 母婴相关并发症

母婴相关并发症包括流产、早产、剖宫产(机械瓣

膜置换术后孕妇剖宫产率明显增高)、产后出血及血栓形成、胎儿畸形、出生低体重儿等。这些并发症更易发生在机械瓣膜置换术后患者中,与长期接受抗凝治疗有关^[16]。孕早期用维生素 K 拮抗剂,无论是哪种剂量,均可增加流产和孕晚期胎儿死亡风险。有报道^[3,17]称孕期口服华法林与胎儿颅内出血、内脏出血、产后出血及产后贫血有关,也是抗凝治疗的间接并发症。

1.3 新型机械瓣膜 On-X 瓣膜

On-X 瓣膜是以纯热解炭为材料的机械双叶瓣膜,

是唯一获得美国食品药品监督管理局批准的可降低国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) (On-X 瓣膜在主动脉瓣位置时, INR: 1.5 ~ 2.0) 的机械瓣膜。On-X 瓣膜在植入主动脉瓣后, 与标准华法林治疗 (INR: 2.0 ~ 3.0) 相比, 降低 INR 的抗凝治疗出血风险较低, 血栓形成率相当^[18]。Kim 等^[19]随访 20 年的回顾性研究及 Reyes 等^[20]随访 17 年的回顾性研究结果均显示 On-X 瓣膜有良好的临床结果, 早期和晚期死亡率相对低, 人工瓣膜相关并发症发生率低, 特别是在主动脉瓣位置, On-X 瓣膜具有更好的长期耐久性。

On-X 瓣膜术后孕妇相关的研究报告甚少, 根据前期发表的个案报告^[21], 在 On-X 瓣膜术后孕妇中, 与常规剂量的抗凝药物相比较, 低剂量抗凝药物的出血和血栓事件相关风险较低或相等, 为有怀孕需求的女性带来好处。

2 生物瓣膜在孕妇中的应用

在青年女性患者中使用生物瓣膜可避免围产期母婴相关不良事件, 但因其存在衰败风险, 使这类患者可能面临再次手术。然而随着科技发展, 新型材料的出现, 生物瓣膜的应用比例逐渐增高。美国一项调查研究^[22]结果显示, 在瓣膜置换的育龄妇女中生物瓣膜置换的比例逐渐升高, 2018 年在 15 ~ 49 岁女性中有约 50% 的主动脉瓣置换和约 60% 的二尖瓣置换为生物瓣膜。

由于机械瓣膜增加母婴相关风险, 2020 ACC/AHA 指南^[10]和 2021 ESC/EACTS 指南^[2]一致建议生育期妇女用生物瓣膜 (II a 类)。ROPAC 等多项研究和荟萃分析^[17, 23]比较该类患者机械瓣膜和生物瓣膜置换术后的预后, 结果显示机械瓣膜术后相关风险明显升高, 也支持青年育龄妇女换用生物瓣膜。

2.1 生物瓣膜退化机制

多因素导致生物瓣膜退化, 包括机械冲击、生物瓣膜的储存方法、瓣膜承受的压力、脂质介导的炎症和免疫应答、促钙化通道的激活等 (图 2)。生物瓣膜机械冲击明显处更易出现钙化, 而组织撕裂主要发生在钙化区^[24-25]。与右心瓣膜位置的生物瓣膜比较, 左心瓣膜位置的生物瓣膜较易出现瓣膜衰退从而增加母婴相关不良事件的发生率^[26], 主动脉瓣位置的生物瓣膜较二尖瓣位置的生物瓣膜更易出现瓣膜退化, 这可能与左心房室间压力差 > 左心室-主动脉瓣压力差, 继而二尖瓣承受更大的压力有关, 提示瓣膜承受的高压力可加速瓣膜退化^[27]。虽然固定生物瓣膜的化学物质戊二醛可降低生物瓣膜免疫抗原性, 但通过处理后剩下的细胞没有自我修复功能, 无法修复所遭受的损伤^[28]。

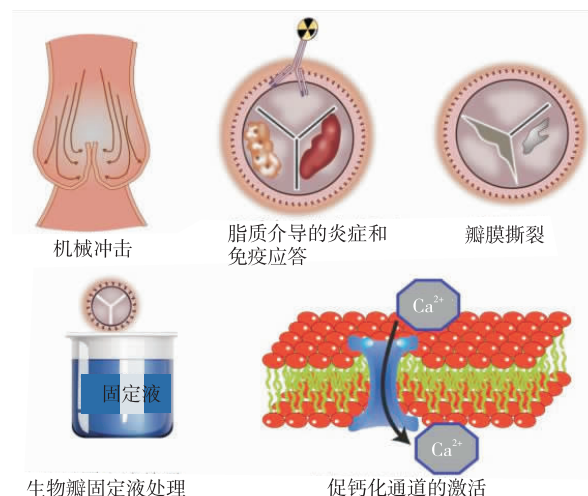


图 2 影响瓣膜衰败的因素

相关研究^[29]报道生物瓣膜在年轻人和儿童中较易出现退化, 原因可能是虽然进行了降低免疫抗原性处理, 但细胞内仍残留部分异种抗原; 加上儿童、年轻人免疫力强, 引起相应的免疫反应, 加速瓣膜退化。由于血容量增加、激素改变、体内炎症反应等因素可能加速孕妇瓣膜的衰败。

2.2 生物瓣膜的前景

生物瓣膜植入后对血流动力学影响小, 且患者无需终身抗凝, 避免了抗凝药物相关并发症, 在心脏瓣膜置换领域受到广泛的重视。老年患者中生物瓣膜的平均预期寿命约为 15 年, 但由于年轻人对瓣膜的免疫反应更明显, 钙化更快, 接受生物瓣膜置换的年轻患者术后瓣膜结构衰竭的风险更高, 瓣膜预期寿命更短, 在年轻患者中需谨慎使用^[24, 29]。随着技术的发展, 通过研发新的处理/储存生物瓣膜技术, 不断出现新的生物瓣膜材料、组织工程心脏瓣膜技术从而延长生物瓣膜使用寿命, 使之更接近于自然瓣膜。瓣中瓣技术的发展对生物瓣膜置换术后瓣膜衰败患者带来了微创且低风险的换瓣条件。

2.2.1 新型生物瓣膜

Magna Ease 生物瓣膜采用经过处理的牛心包组织作为瓣叶材料, 该瓣膜近远期预后均有良好的表现。一项针对 689 例 Magna Ease 生物瓣膜置换术后患者随访研究报告^[30]提示, 10 年内患者出现瓣膜衰败和再次手术的累积发生率分别为 3.6% 和 1.9%。年龄分段为 < 65 岁、65 ~ 75 岁和 > 75 岁的患者术后 10 年内瓣膜衰败率分别为 9.7%、2.6% 和 2.7% ($P = 0.013$), 以及再次手术发生率分别为 7.8%、3.3% 和 0.4% ($P = 0.002$), 年轻患者的瓣膜衰败及再次手术发生率相对较高。该研究结果中的年龄因素与本文前述的生物瓣膜衰败与年龄的关系一致。近期的一项荟萃分析^[31]和一项随机对照研究^[32]对 Magna

Ease、Crown PRT、Trifecta、Mitroflow 等人工生物瓣膜进行了对比,均提示 Magna Ease 生物瓣膜的表现优于其余瓣膜,Magna Ease 生物瓣膜具有良好的长期耐久性。另一种新型生物瓣膜 Inspiris Resilia 在人体内 5 年内未出现结构性退化,7 年无不良事件生存率为:免除全因死亡率为 85.4% (95% CI 82.2 ~ 88.7)、免除再次手术率为 97.2% (95% CI 95.5 ~ 99.0)、免除再次瓣膜衰败率为 99.3% (95% CI 98.3 ~ 100),具有良好的应用前景^[33-34]。另一项比较 Inspiris Resilia 和 Magna Ease 瓣膜的研究^[35]结果显示,两组患者近期预后无显著差异,30 个月生存率相似(94% vs 91%, $P = 0.89$)。但 Inspiris Resilia 瓣膜组的再次住院率和平均跨瓣压力梯度显著低于 Magna Ease 瓣膜组($P < 0.05$)。近期研发的新型瓣膜无长期预后研究结果,目前在人体内的耐久性尚不明确,仍需进行大规模长期随访研究进一步证实新型瓣膜的耐久性。但新一代的生物瓣膜在体内外试验中的表现优异,将有望弥补现有生物瓣膜的致命性缺点。

2.2.2 组织工程心脏瓣膜

组织工程心脏瓣膜是特殊类型的生物瓣膜,最大的特点是按照组织工程学原理制作,有自体活细胞和自体细胞外基质,与患者自身细胞一起生长,保留了自我更新和转化能力。将细胞接种到生物可降解的瓣膜状支架中,体外培养后植入患者体内,使瓣叶组织自然生长,支架最终被降解并被细胞外基质取代。组织工程心脏瓣膜中细胞支架作用非常重要,因为支架外部几何形状、表面特性、界面黏附性、生物相容性、降解和机械性能等不仅影响体外组织结构的生成,还影响瓣膜植入后的活性和功能^[36-37]。尽管组织工程心脏瓣膜目前仍处于体外试验阶段,但其优异的生物学再生能力、血流动力学特性、良好的耐久性 & 术后无需长期抗凝等优点,将来有望替代现有人工瓣膜,成为理想瓣膜^[38]。

2.3 经导管瓣中瓣技术

随着生物瓣膜的应用范围扩大,更多的患者面临着生物瓣膜衰败后的换瓣手术。此时患者可能需要开胸换瓣手术或经皮导管瓣膜置换术。由于再次开胸手术的周围粘连严重,手术难度相对较大,与初次瓣膜置换术相比,再次开胸手术具有更高的并发症发生率和死亡率^[39]。与开胸手术相比,介入瓣中瓣手术更安全有效,有更好的血流动力学特性,术后近、中期的卒中和出血的风险更低^[40]。X 射线下人工瓣膜瓣环较自身原有瓣膜瓣环更清晰,瓣膜定位更准确。外科手术换瓣后瓣膜尺寸较小的患者行瓣中瓣手术更易出现手术相关并发症,所以第一次外科手术

换瓣时建议扩大瓣环、选择更合适的瓣膜等,尽量避免瓣膜尺寸不合。瓣中瓣术后瓣膜的血流动力学特性很大程度上跟瓣膜大小有关,瓣膜越大则血流动力学特性越好。因此第一次外科手术换生物瓣膜时需注意上述原则,为将来经导管手术提供有利条件。

然而,经导管瓣中瓣手术为新兴技术,多应用于存在外科手术高风险且预期寿命较短的患者,长期疗效尚不明确,但多项现有研究^[41-42]表明该技术近期预后良好,对生物瓣膜衰败的患者来说是一种安全、有效的治疗选择。经皮瓣中瓣手术作为新盛行技术,发展空间大,将有望成为孕妇生物瓣膜衰败后的首选。

3 展望

有生育需求且需换心脏瓣膜的青年女性面临着困难的选择:是选择机械瓣膜以承担围产期的风险;还是选择生物瓣膜以避免围产期的风险,但可能在后期出现瓣膜衰败而需再次手术。两种选择各有利弊,对机械瓣膜置换术后孕妇目前没有一个对胎儿及孕妇均安全有效的抗凝治疗方案。大量临床研究及荟萃分析结果证明,生物瓣膜置换术后孕妇出现胎儿及孕妇相关的各类并发症明显低于机械瓣膜置换术后的同类患者。近期有一项回顾性队列研究^[43]结果显示,与一般孕妇相比,有瓣膜置换术史的孕妇在围产期不良事件发生率增加 21 倍,其中机械瓣膜置换术后和生物瓣膜置换术后围产期孕产妇不良事件发生率无差别。该研究结果与既往众多研究结果不一致,该研究群体局限于住院患者,数据未包括住院前的流产、使用的抗凝药物类型、孕晚期的并发症和死亡率等信息,这对研究结果产生了一定的影响,且该研究为回顾性研究,循证等级较低。由于机械瓣膜增加母婴相关风险,2020 ACC/AHA 指南^[10]和 2021 ESC/EACTS 指南^[2]一致建议生育期妇女用生物瓣膜(IIa 类),笔者认为对该类患者而言,目前的生物瓣膜耐久性尚不满足青年女性的需求,但生物瓣膜的研发及微创手术发展空间大,新研发的更加耐用的新型瓣膜有望弥补生物瓣膜衰败的缺陷。随着经导管瓣中瓣、环中瓣等微创手术技术的成熟,生物瓣膜术后瓣膜衰败患者可免受体外循环、全身麻醉及开胸等创伤,而微创的瓣膜置换术,为有生育需求的青年女性提供安全妊娠条件。

参考文献

- [1] Minhas AS, Rahman F, Gavin N, et al. Cardiovascular and obstetric delivery complications in pregnant women with valvular heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 2021, 158:90-97.
- [2] 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.
- [3] Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy [J]. *Eur Heart J*,

- 2018,39(34):3165-3241.
- [4] Bartczak-Rutkowska A, Trojnarowska O, Cieplucha A, et al. Maternal outcomes of pregnancy in women with mechanical heart valves prostheses—A single-center experience[J]. *Kardiologia Polska*, 2021, 79(11):1262-1264.
- [5] Malvindi PG, Luthra S, Olevano C, et al. Aortic valve replacement with biological prosthesis in patients aged 50-69 years[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021, 59(5):1077-1086.
- [6] Rodríguez-Caulo EA, Blanco-Herrera OR, Berastegui E, et al. Biological versus mechanical prostheses for aortic valve replacement[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 165(2):609-617. e7.
- [7] Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, et al. Mechanical or biologic prostheses for aortic-valve and mitral-valve replacement[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(19):1847-1857.
- [8] Jakobsen C, Larsen JB, Fuglsang J, et al. Mechanical heart valves, pregnancy, and bleeding: a systematic review and meta-analysis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2022, 49(5):542-552.
- [9] Daugherty MM, Zilberman-Rudenko J, Shatzel JJ, et al. Management of anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2020, 75(3):190-198.
- [10] Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2021, 143(5):e35-e71.
- [11] 中华医学会胸心血管外科分会瓣膜病外科学组. 心脏瓣膜外科人工瓣膜选择中国专家共识[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2022, 38(3):138-145.
- [12] 中华医学会胸心血管外科分会瓣膜病外科学组. 心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2022, 38(3):164-174.
- [13] Lester W, Walker N, Bhatia K, et al. British Society for Haematology guideline for anticoagulant management of pregnant individuals with mechanical heart valves[J]. *Br J Haematol*, 2023, 202(3):465-478.
- [14] Zullino S, Clemenza S, Mecacci F, et al. Low molecular weight heparins (LMWH) and implications along pregnancy: a focus on the placenta[J]. *Reprod Sci*, 2021, 29(5):1414-1423.
- [15] James AH, Sugrue R, Federspiel JJ. Novel antithrombotic agents in pregnancy anticoagulants and antiplatelet agents[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2023, 66(1):196-207.
- [16] Lameijer H, van Slooten YJ, Jongbloed MRM, et al. Biological versus mechanical heart valve prosthesis during pregnancy in women with congenital heart disease[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 268:106-112.
- [17] Singab H, Sami G. Mitral valve bioprosthesis is safer than mechanical mitral prosthesis in young women[J]. *Heart Surg Forum*, 2020, 23(5):E677-E684.
- [18] Chu MWA, Ruel M, Graeve A, et al. Low-dose vs standard warfarin after mechanical mitral valve replacement: a randomized trial[J]. *Ann Thorac Surg*, 2023, 115(4):929-938.
- [19] Kim JS, Kang Y, Sohn SH, et al. Long-term clinical outcomes of the On-X mechanical prosthetic valve in the aortic or mitral position—A single-center experience of up to 20 years' follow up[J]. *Circ J*, 2021, 85(7):1042-1049.
- [20] Reyes G, Muñoz D, Monguio E, et al. Long-term outcomes with the On-X bileaflet mitral valve: clinical events up to 17 years in 661 patients[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022, 62(5):ezac157.
- [21] Rottenstreich A, Kalish Y, Ta-Shma A, et al. Pregnancy with newer generation aortic On-X mechanical valve[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2021, 41(6):986-987.
- [22] Osman M, Kawsara A, Alkhouli M. National trends in mechanical and bioprosthetic valve replacement among women of childbearing age[J]. *Am J Cardiol*, 2021, 146:137-138.
- [23] Grashuis P, Khargi SDM, Veen K, et al. Pregnancy outcomes in women with a mitral valve prosthesis: a systematic review and meta-analysis[J]. *JTCVS Open*, 2023, 14:102-122.
- [24] Marro M, Kossar AP, Xue Y, et al. Noncalcific mechanisms of bioprosthetic structural valve degeneration[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(3):e018921.
- [25] Whelan A, Williams E, Fitzpatrick E, et al. Collagen fibre-mediated mechanical damage increases calcification of bovine pericardium for use in bioprosthetic heart valves[J]. *Acta Biomater*, 2021, 128:384-392.
- [26] Wichert-Schmitt B, Grewal J, Malinowski AK, et al. Outcomes of pregnancy in women with bioprosthetic heart valves with or without valve dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(21):2014-2024.
- [27] Chen CY, Lin CP, Hung KC, et al. Durability of biological valves implanted in aortic or mitral positions: a nationwide cohort study[J]. *Ann Thorac Surg*, 2023, 116(4):751-757.
- [28] Velho TR, Pereira RM, Fernandes F, et al. Bioprosthetic aortic valve degeneration: a review from a basic science perspective[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2022, 37(2):239-250.
- [29] Percy ED, Harloff M, Hirji S, et al. Subclinical structural valve degeneration in young patients with bioprosthetic aortic valves[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 111(5):1486-1493.
- [30] Francica A, Benvegnù L, San Biagio L, et al. Ten-year clinical and echocardiographic follow-up of third-generation biological prostheses in the aortic position[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2024, 167(5):1705-1713. e8.
- [31] Squiers JJ, Robinson NB, Audisio K, et al. Structural valve degeneration of bioprosthetic aortic valves: a network meta-analysis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 166(1):52-59.
- [32] Montero Cruces L, Carnero Alcázar M, Pérez Camargo D, et al. 5-year haemodynamic performance of three aortic bioprostheses. A randomized clinical trial[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2023, 64(2):ezad261.
- [33] Beaver T, Bavaria JE, Griffith B, et al. Seven-year outcomes following aortic valve replacement with a novel tissue bioprosthesis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, Sep 29. DOI:10.1016/j.jtcvs.2023.09.047.
- [34] Bartus K, Litwinowicz R, Bilewska A, et al. Final 5-year outcomes following aortic valve replacement with a RESILIA™ tissue bioprosthesis[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021, 59(2):434-441.
- [35] Bernard J, Georges G, Hecht S, et al. Mid-term clinical and echocardiographic results of the INSPIRIS RESILIA aortic valve: a retrospective comparison to the Magna Ease[J]. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*, 2023, 37(1):ivad117.
- [36] Ciolacu DE, Nicu R, Ciolacu F. Natural polymers in heart valve tissue engineering: strategies, advances and challenges[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5):1095.
- [37] Fioretta ES, Motta SE, Lintas V, et al. Next-generation tissue-engineered heart valves with repair, remodelling and regeneration capacity[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(2):92-116.
- [38] Cordoves EM, Vunjak-Novakovic G, Kalfa DM. Designing biocompatible tissue engineered heart valves in situ: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(10):994-1003.
- [39] Narayan P, Dimagli A, Fudulu DP, et al. Risk factors and outcomes of reoperative surgical aortic valve replacement in the United Kingdom[J]. *Ann Thorac Surg*, 2023, 116(4):759-766.
- [40] Xu X, Liu H, Gu J, et al. Valve-in-valve/valve-in-ring transcatheter mitral valve implantation vs. redo surgical mitral valve replacement for patients with failed bioprosthetic valves or annuloplasty rings: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heliyon*, 2023, 9(5):e16078.
- [41] van Nieuwkerk AC, Santos RB, Fernandez-Nofrerias E, et al. Outcomes in valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation[J]. *Am J Cardiol*, 2022, 172:81-89.
- [42] Buono A, Maffeo D, Troise G, et al. Trans-catheter valve-in-valve implantation for the treatment of aortic bioprosthetic valve failure[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(2):344.
- [43] Ng AP, Verma A, Sanaiha Y, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant patients with mechanical and bioprosthetic heart valves[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(10):e028653.