

## · 综述 ·

## 合并巨大左心室的瓣膜病治疗现状

王湘 李刚 王水云

(中国医学科学院阜外医院深圳医院心脏大血管外科, 广东 深圳 518000)

**【摘要】** 合并巨大左心室的瓣膜病往往伴随着心功能不全,是手术治疗的重要危险因素之一。了解巨大左心室的评估以及相关病理生理改变,对把握患者的手术时机、改善患者长期预后至关重要。随着心肌保护、术中监测措施、人工瓣膜设计等综合因素的不断进步,常规瓣膜置换术仍是主要的手术方式并取得满意的效果,但近年来介入瓣膜植入技术取得快速发展,很可能为合并巨大左心室的瓣膜病患者提供一种更安全的手术方式选择。

**【关键词】** 巨大左心室;主动脉瓣反流;二尖瓣反流;危重瓣膜病;介入瓣膜

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.09.001

## Treatment Status of Valvular Heart Disease with Giant Left Ventricle

WANG Xiang, LI Gang, WANG Shuiyun

(Department of Cardiac and Large Vascular Surgery, Fuwai Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen 518000, Guangdong, China)

**【Abstract】** Valvular heart disease with giant left ventricle is often accompanied by cardiac insufficiency, which is one of the important risk factors for surgical treatment. Understanding the evaluation of giant left ventricle and related pathophysiological changes is very important for grasping the timing of surgery and improving the long-term prognosis of patients. At the same time, with the continuous progress of myocardial protection, intraoperative monitoring measures, prosthetic valve design and other comprehensive factors, the conventional valve replacement is still the main surgical method and has achieved satisfactory results. The rapid development of interventional valve implantation technology in recent years is likely to provide a safer surgical option for patients with valvular heart disease and giant left ventricle.

**【Keywords】** Giant left ventricle; Aortic regurgitation; Mitral regurgitation; Critical valvular heart disease; Interventional valve

心脏瓣膜病造成巨大左心室的患者,主要是由于瓣膜结构或功能异常导致左心室长期容量负荷和/或压力负荷过重,造成心室重塑而逐渐扩大,心肌细胞出现坏死和纤维化而逐渐失去代偿能力。当患者左心室发生不可逆重构和纤维化时,即使手术治疗后左心室亦不能缩小,心脏功能无法恢复,导致患者预后不佳。现主要讨论主动脉瓣反流(aortic regurgitation, AR)和二尖瓣反流(mitral regurgitation, MR)合并巨大左心室的外科治疗及介入治疗方面的新进展。

### 1 巨大左心室的定义

1994年朱家麟教授<sup>[1]</sup>首次将巨大左心室的诊断标准定为超声心动图左心室舒张末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)  $\geq 70$  mm,左心室收缩末内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)  $\geq 50$  mm,同时伴有心功能减低[短轴缩短率(fraction shortening, FS)  $< 0.25$ ,射血分数(ejection

fraction, EF)  $< 0.40$ ];如果 LVEDD  $\geq 80$  mm, LVESD  $\geq 60$  mm, FS  $< 0.25$ ,则称为高危患者。2005年美国超声心动图学会指南<sup>[2]</sup>,将左心室分为正常大小、轻度扩大、中度扩大、重度扩大4个级别,女性左心室重度扩大为 LVEDD  $\geq 62$  mm, LVEDD 指数  $\geq 38$  mm/m<sup>2</sup>;男性左心室重度扩大为 LVEDD  $\geq 69$  mm, LVEDD 指数  $\geq 37$  mm/m<sup>2</sup>。在国内外临床研究中常以 LVEDD  $\geq 65$  mm或 70 mm 作为分组标准,并认为巨大左心室是手术治疗的危险因素之一<sup>[3-6]</sup>。

### 2 术前影像学评估

超声心动图是最常用的无创评估手段,用来评估心脏瓣膜病理类型、病变严重程度、心室舒张末期和收缩末期的容积以及心脏功能等。近年研究发现基于超声心动图斑点成像技术,对心肌变形进行整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)功能评估,纵向的心肌收缩功能左心室 GLS 评估比径向的左室射血

分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)能更敏感、更准确地反映重度 MR 患者心功能受损程度,在手术危险分层和预测预后方面优于 LVEF,有助于准确地把握手术时机,但 GLS 的分界数值尚无权威标准<sup>[7-8]</sup>。

随着磁共振成像的应用,心脏磁共振成像在评估瓣膜反流性病变方面已凸显优势,在确定病变类型、预测疾病发展趋势、选择手术时机、评估心脏功能等方面更为精确,电影图像显示使病变更为直观,可为经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)和经导管二尖瓣缘对缘修复术(transcatheter edge-to-edge mitral valve repair, TEER)治疗 MR 提供更有价值的指导<sup>[9-10]</sup>。

### 3 合并巨大左心室的 AR 外科治疗

#### 3.1 常规外科治疗

在 AR 患者中,扩大的左心室特别是扩大的 LVESD 反映了左心室容量超负荷和收缩功能受损的严重程度,扩大的左心室往往伴随左心室收缩功能减退,LVEF 偏低;如果患者 LVEF 正常,那么扩大的 LVESD 即表明左心室组织结构已发生明显重构,重构的左心室可能会导致随后出现较严重的左心室收缩功能减退和较严重的临床症状,以及增高主动脉瓣置换术后患者的死亡率<sup>[11]</sup>。研究表明早期手术干预是必要的,特别对于无症状患者,直接测量左心室容量负荷状态是预测患者心血管事件一个较敏感的指标,且优于 LVESD 指数<sup>[12]</sup>,因此多数研究直接采用 LVESD 数值。但亦有研究认为对于女性或低体重人群<sup>[13-14]</sup>,LVESD 指数在预测手术死亡率方面可能更有效,LVESD 指数  $\geq 25$  mm/m<sup>2</sup> 是手术死亡的危险因素<sup>[15-17]</sup>。LVEDD 也是反映 AR 患者左心室容量超负荷程度的一个重要指标,不断增加的 LVEDD 数值也预示着患者应接受手术。对无症状患者,应每 3~6 个月检测 EF 和 LVEDD 的变化,逐渐进展性变化(LVEF  $\leq 55\%$ ~ $60\%$ ,或 LVEDD  $\geq 65$  mm)时即应实施主动脉瓣置换术<sup>[17-19]</sup>。

梅奥诊所一项早期的随访研究(为期 10 年)<sup>[20]</sup>发现,未行手术治疗的重度 AR 患者有较高的心血管事件导致的死亡率,有症状患者随访期间的死亡率较高,EF  $< 50\%$  或 LVESD 指数  $\geq 25$  mm/m<sup>2</sup> 是较高心血管事件死亡率的预测因素,而随访期间接受手术治疗的,心血管事件相关死亡率显著降低。根据 2020 年 ACC/AHA 指南<sup>[19]</sup>推荐,对无症状的重度 AR 患者,在症状出现前以及 LVEF  $\leq 55\%$  时接受主动脉瓣置换术,会获得较好的近远期效果。而来自欧洲的研究<sup>[21]</sup>将 AR 早期手术定义为无症状患者伴随 LVEF 中度下降(维持在  $45\%$ ~ $50\%$ ),LVESD 为 50~55 mm,纽约

心功能分级 II 级;晚期手术定义为患者有严重症状伴纽约心功能分级 III 或 IV 级或 LVEF  $< 45\%$ ,或 LVESD  $\geq 55$  mm;长期随访发现晚期手术患者更容易发生心力衰竭和猝死,早期手术组整体存活率在 5、10、15 年均优于晚期手术组。美国克利夫兰医学中心的研究<sup>[22]</sup>认为 EF  $\leq 30\%$  为严重左心室功能低下,并以此为界分为两组,统计发现严重心功能不全组和非严重心功能不全组的 LVEDD 为  $(7.5 \pm 0.7)$  cm vs  $(6.4 \pm 1.0)$  cm ( $P < 0.000 1$ ),LVESD 为  $(5.9 \pm 0.79)$  cm vs  $(4.2 \pm 0.89)$  cm ( $P < 0.000 1$ ),可见 AR 患者的心功能状态和左心室大小相关,严重 LVEF 低下仍是手术的危险因素,且往往伴随着巨大的左心室;随着药物的合理使用、顺行灌注和逆行灌注相结合的心肌保护、TEER 术中的指导更有利于排气和指导血管活性药物的使用,以及人工瓣膜的发展和双腔植入型心律转复除颤器的使用等因素,EF 对手术结果的影响正在逐渐减弱,而两组的远期生存率也因相关医疗技术的进步而逐渐趋于一致。

上述研究均提倡早期手术的理念,尽管左心室扩大、心功能不全是手术的危险因素,但随着医疗技术的进步,常规体外循环主动脉瓣手术仍取得满意的近远期效果,常规主动脉瓣置换术仍是治疗合并巨大左心室重度 AR 的主要手术方式。

#### 3.2 介入治疗

TAVR 治疗高危主动脉瓣狭窄患者取得良好效果,但重度 AR 患者往往具有扩张的主动脉瓣环和主动脉窦部,实施 TAVR 有较高的瓣周漏发生率,因此对于体外循环高风险患者,术前应仔细评估主动脉瓣叶和瓣环的钙化程度以及主动脉瓣环的大小<sup>[19]</sup>。国内外多中心采用新的介入装置 J-Valve 实施 TAVR 治疗高危重度 AR 患者,近期效果满意<sup>[23-24]</sup>。国内随访研究<sup>[24]</sup>显示 TAVR 治疗后总体生存率为  $88.4\%$ ,免于死亡和再次手术率为  $83.7\%$ ,存活患者无轻度以上瓣周漏发生,中期效果满意。

### 4 合并巨大左心室的 MR 外科治疗

#### 4.1 常规外科治疗

慢性 MR 包括继发性和原发性两种病理类型,继发性 MR 是由于左心室或左心房病变引起,比如缺血引起的二尖瓣后乳头肌功能失调、心房颤动等病因;而原发性 MR 是一种累及二尖瓣装置如瓣叶、腱索、乳头肌和瓣环等,导致瓣叶不能闭合,血流在心脏收缩时从左心室反流至左心房的病理状态,常见病因如巴洛综合征、腱索断裂、瓣叶脱垂、风湿性心脏病等。长时间原发性 MR 会引起左心室容量超负荷,会导致左心室扩大、心功能下降,患者往往伴随着左心房扩大

和心房颤动,相较 AR 更容易合并肺动脉高压。

国内两个临床研究<sup>[4,6]</sup>分别以 LVEDD $\geq$ 70 mm 和 65 mm 为分组标准,对重度 MR 合并巨大左心室患者采用瓣膜置换术,术前予以强心、利尿和营养心肌等治疗,术后患者的左心室逐渐缩小,研究发现慢性心功能不全是影响远期存活的主要因素,推测主要原因是国内患者接受手术治疗的时机较晚,即使手术后左心室明显缩小,但长期 MR 造成的心功能损害并不能完全逆转。国际指南<sup>[19]</sup>推荐,有症状的重度 MR 患者,或无症状但出现左心室功能受损、左心室扩大, LVEF < 60% 或 LVESD $\geq$ 40 mm,即应手术治疗,在刚出现肺动脉高压或新发心房颤动时,由于二尖瓣成形的可能性大及手术风险较小,也应积极手术。由于患者和医务人员对于症状的定义认识不统一,且存在患者调整生活方式后,自认为症状减轻或无症状,因此国内普遍存在手术时机推迟的情况。

有经验的心脏中心和团队实施二尖瓣成形术治疗原发性 MR 在免于二次手术、心功能恢复、抗凝并发症等方面明显优于二尖瓣置换术<sup>[25-26]</sup>,建议对老年人也应尝试二尖瓣成形术<sup>[27]</sup>。但二尖瓣成形术并不适合风湿性心脏病患者,二尖瓣置换术的近远期效果也明显优于治疗效果不满意的二尖瓣成形术<sup>[19]</sup>。MR 的血流动力学特点会导致左心室扩大,左心室壁牵拉二尖瓣腱索、乳头肌等装置,进而引起 MR 逐渐加重,因此成形效果不满意时,应果断实施二尖瓣置换术,以避免手术时间过长造成心肌进一步损害,以及术后慢性心功能不全和再次手术等。

## 4.2 介入治疗

使用 MitraClip 装置实施 TEER 是目前经皮介入及超声引导治疗 MR 较为成熟的手段,2011 年在《新英格兰医学杂志》上发表了“EVEREST II”1 年临床试验结果,在减轻或消除 MR 有效性方面,TEER 对于常规二尖瓣成形术或换瓣术并未显示出优势,但在包括呼吸机使用、输血、感染等因素的复合不良事件发生率方面具有明显优势<sup>[28]</sup>,建议在把握适应证的情况下,MitralClip 治疗 MR 可获得良好的临床效果。5 年随访研究显示 MitralClip 组因残余 MR 接受再次手术有 78% 发生在术后 6 个月内,6 个月后两组在远期死亡、再次手术等方面无明显区别<sup>[29]</sup>,可见选择合适病例、精确的术中操作至关重要。之后的 COAPT 临床试验<sup>[30]</sup>主要评估 MitralClip 对功能性 MR 合并心力衰竭患者的有效性和安全性,对照规范药物治疗组,MitralClip 组患者在 2 年期间具有更低的心力衰竭原因导致的再住院率和全因死亡率。在平均年龄 77 岁高危患者组实施 MitralClip,在 1 年内明显改善了临床

症状及左心室逆向重构<sup>[31]</sup>,而在平均年龄 82 岁的高龄高危患者组,MitralClip 亦具有明确的有效性和安全性,尽管 1 年内因心力衰竭再住院率为 20.2%,但经多因素校正后统计分析,除残余 MR 外,还与不断增长的年龄、术前低 EF 值、较严重的肺疾病、肾透析、重度三尖瓣反流有关<sup>[32]</sup>。目前经左胸小切口二尖瓣人工腱索植入术和经皮二尖瓣置换术已有成功报道<sup>[33-34]</sup>,为安全起见,多数经皮介入治疗重度 MR 病例选择以 LVESD $\leq$ 60 mm 或 70 mm、EF $\geq$ 20% 或 30% 为标准<sup>[28-32]</sup>,因此有理由相信多种微创技术极可能在合并巨大左心室的 MR 病例中广泛应用。随着 MitraClip 装置的更新迭代,TEER 的手术适应证在不断扩展,2023 年 EXPAND G4 临床试验<sup>[35]</sup>显示,对于以往认为不适合 TEER 的情况(包括 TEER 可能引起二尖瓣狭窄,可能会残留中度以上 MR,以及由于心源性或非心源性合并症不适合 TEER 的患者),采用 MitraClip G4 装置实施 TEER 后,MR 程度、心脏功能以及生活质量评分在 30 d 时均明显改善,而不良事件发生率 < 3%,全因死亡率 < 1.8%,在有效性和安全性方面均显示了良好结果。经皮二尖瓣置换术在减少术后 MR 方面较 TEER 更具明显优势,但目前仍主要应用于二尖瓣生物瓣衰败、成形环术后或自体二尖瓣环明显钙化的患者,能否应用于合并巨大左心室的 MR 患者,尚需进一步的介入装置改进和临床试验证实<sup>[36]</sup>。

## 5 总结与展望

综上所述,巨大左心室、心功能不全仍然是 AR 和 MR 外科手术的危险因素。随着手术技术、心肌保护等综合医疗因素的进步,常规体外循环下手术也取得满意效果。随着术前超声心动图和磁共振成像评估手段的不断进步,微创经皮介入技术以及介入器材的不断改进,介入技术将会在合并巨大左心室的 AR 和 MR 病例中广泛应用<sup>[37]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] 朱家麟.关于危重心脏瓣膜病标准的探讨[J].中华外科杂志,1994,32(6):323-324.
- [2] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification; a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2005, 18(12):1440-1463.
- [3] Fukunaga N, Ribeiro RVP, Lafreniere-Roula M, et al. Left ventricular size and outcomes in patients with left ventricular ejection fraction less than 20[J]. Ann Thorac Surg, 2020, 110(3):863-869.
- [4] 尚亮,姜胜利,任崇雷,等.二尖瓣关闭不全合并巨大左心室外科治疗效果[J].中国体外循环杂志,2015,13(1):29-32,56.
- [5] Han D, Zhang Y, Xue DM, et al. Valve replacement for valvular heart disease

- with giant left ventricle [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19 ( 16 ) : 3001-3005.
- [6] 龚达,李温斌,陈宝田,等.二尖瓣关闭不全合并巨大左心室外科治疗及远期随访[J].*心肺血管病杂志*,2014,33(1):21-24.
- [7] Kim HM,Cho GY,Hwang IC,et al. Myocardial strain in prediction of outcomes after surgery for severe mitral regurgitation[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*,2018, 11(9):1235-1244.
- [8] Hiemstra YL,Tomsic A,van Wijngaarden SE,et al. Prognostic value of global longitudinal strain and etiology after surgery for primary mitral regurgitation[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*,2020,13(2 Pt 2):577-585.
- [9] Lee JC,Branch KR,Hamilton-Craig C,et al. Evaluation of aortic regurgitation with cardiac magnetic resonance imaging:a systematic review[J]. *Heart*,2018, 104(2):103-110.
- [10] Gajjar K,Kashyap K,Badlani J,et al. A review of the pivotal role of cardiac MRI in mitral valve regurgitation[J]. *Echocardiography*,2021,38(1):128-141.
- [11] Tarasoutchi F,Grinberg M,Spina GS,et al. Ten-year clinical laboratory follow-up after application of a symptom-based therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominant rheumatic etiology[J]. *J Am Coll Cardiol*,2003,41(8):1316-1324.
- [12] Detaint D,Messika-Zeitoun D,Maalouf J,et al. Quantitative echocardiographic determinants of clinical outcome in asymptomatic patients with aortic regurgitation:a prospective study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*,2008,1(1): 1-11.
- [13] Saisho H,Arinaga K,Kikusaki S,et al. Long term results and predictors of left ventricular function recovery after aortic valve replacement for chronic aortic regurgitation[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*,2015,21(4):388-395.
- [14] Pizarro R,Bazzino OO,Oberti PF,et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation[J]. *J Am Coll Cardiol*,2011,58(16):1705-1714.
- [15] Mentias A,Feng K,Alashi A,et al. Long-term outcomes in patients with aortic regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*,2016,68(20):2144-2153.
- [16] Yang LT,Michelena HI,Scott CG,et al. Outcomes in chronic hemodynamically significant aortic regurgitation and limitations of current guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*,2019,73(14):1741-1752.
- [17] de Meester C,Gerber BL,Vancraeynest D,et al. Do guideline-based indications result in an outcome penalty for patients with severe aortic regurgitation? [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*,2019,12(11 Pt 1):2126-2138.
- [18] Zhang Z,Yang J,Yu Y,et al. Preoperative ejection fraction determines early recovery of left ventricular end-diastolic dimension after aortic valve replacement for chronic severe aortic regurgitation[J]. *J Surg Res*,2015,196(1):49-55.
- [19] 2020 ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease)[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*,2020,162(2):e183-e353.
- [20] Dujardin KS,Enriquez-Sarano M,Schaff HV,et al. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study [J]. *Circulation*,1999,99(14):1851-1857.
- [21] Tornos P,Sambola A,Permanyer-Miralda G,et al. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery[J]. *J Am Coll Cardiol*,2006,47(5):1012-1017.
- [22] Bhudia SK,McCarthy PM,Kumpati GS,et al. Improved outcomes after aortic valve surgery for chronic aortic regurgitation with severe left ventricular dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*,2007,49(13):1465-1471.
- [23] Garcia S,Ye J,Webb J,et al. Transcatheter treatment of native aortic valve regurgitation:the North American experience with a novel device [J]. *JACC Cardiovasc Interv*,2023,16(16):1953-1960.
- [24] 刘欢,杨晔,陆云涛,等.经心尖经导管主动脉瓣置换术治疗高危单纯无钙化主动脉瓣关闭不全多中心临床研究 2 年结果[J]. *中华外科杂志*,2018, 56(12):910-915.
- [25] El-Eshmawi A,Castillo JG,Tang GHL,et al. Developing a mitral valve center of excellence[J]. *Curr Opin Cardiol*,2018,33(2):155-161.
- [26] Bonow RO,Adams DH. The time has come to define centers of excellence in mitral valve repair[J]. *J Am Coll Cardiol*,2016,67(5):499-501.
- [27] Badhwar V,Peterson ED,Jacobs JP,et al. Longitudinal outcome of isolated mitral repair in older patients: results from 14,604 procedures performed from 1991 to 2007 [J]. *Ann Thorac Surg*,2012,94(6):1870-1877, discussion 1877-1879.
- [28] Feldman T,Foster E,Glower DD,et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation[J]. *N Engl J Med*,2011,364(15):1395-1406.
- [29] Feldman T,Kar S,Elmariah S,et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation:5-year results of EVEREST II [J]. *J Am Coll Cardiol*,2015,66(25):2844-2854.
- [30] Stone GW,Lindenfeld J,Abraham WT,et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure[J]. *N Engl J Med*,2018,379(24):2307-2318.
- [31] Whitlow PL,Feldman T,Pedersen WR,et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair:the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study[J]. *J Am Coll Cardiol*,2012,59(2): 130-139.
- [32] Sorajja P,Vemulapalli S,Feldman T,et al. Outcomes with transcatheter mitral valve repair in the United States:an STS/ACC TVT registry report[J]. *J Am Coll Cardiol*,2017,70(19):2315-2327.
- [33] Wang S,Meng X,Hu S,et al. Initial experiences of transapical beating-heart mitral valve repair with a novel artificial chordal implantation device[J]. *J Card Surg*,2022,37(5):1242-1249.
- [34] Webb JG,Murdoch DJ,Boone RH,et al. Percutaneous transcatheter mitral valve replacement:first-in-human experience with a new transseptal system[J]. *J Am Coll Cardiol*,2019,73(11):1239-1246.
- [35] Rogers JH,Asch F,Sorajja P,et al. Expanding the spectrum of TEER suitability:evidence from the EXPAND G4 post approval study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*,2023,16(12):1474-1485.
- [36] Bartorelli AL,Monizzi G,Mastrangelo A,et al. Transcatheter mitral valve replacement:there is still work to be done [J] *Eur Heart J Suppl*,2022,24(suppl 1):I16-I21.
- [37] Zhu D,Wang S,Taramasso M,et al. Transcatheter mitral edge-to-edge repair: past,present,and the future[J]. *Sci Bull (Beijing)*,2022,67(17):1728-1731.

收稿日期:2024-05-06