

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.05.08

经导管介入治疗二尖瓣置换术后
重度三尖瓣反流的回顾性分析

金 屏, 翟蒙恩, 徐臣年, 郭 红, 曾 飞, 周国磊, 刘 洋, 杨 剑

[摘要]:目的 探究二尖瓣置换术后继发重度三尖瓣反流患者行介入三尖瓣置换治疗的临床应用疗效。方法 2019 年 8 月至 2020 年 12 月, 本中心共有 7 例二尖瓣置换术后继发重度三尖瓣反流患者接受了经导管介入三尖瓣置换术。男性 1 例, 女性 6 例, 年龄 54~78 (66.43±8.52) 岁。患者术前 NYHA 分级均为 III~IV 级。结果 手术成功率 100%, 1 例患者术后治疗无效死亡。与介入三尖瓣植入前相比, 植入后患者的三尖瓣反流量明显降低。结论 经导管三尖瓣置换术是治疗重度三尖瓣反流患者的安全有效治疗策略。

[关键词]: 经导管三尖瓣置换术; 二尖瓣置换术; 三尖瓣反流; 随访

Single-center retrospective study of interventional treatment for severe tricuspid regurgitation after mitral valve replacement

Jin Ping, Zhai Mengen, Xu Chennian, Guo Hong, Zeng Fei, Zhou Guolei, Liu Yang, Yang Jian

Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an, 710032, China

Corresponding author: Yang Jian, Email: yangjian1212@hotmail.com

[Abstract]: Objective To explore the clinical efficacy of interventional tricuspid valve replacement in patients with severe tricuspid regurgitation after mitral valve replacement. Methods From August 2019 to December 2020, 7 patients (1 male and 6 females), aged 54~78 (66.43±8.52) years old, with severe tricuspid regurgitation after mitral valve replacement underwent transcatheter tricuspid valve replacement in our center. The preoperative NYHA grades of all patients were grade III~IV. Results The success rate of the operation was 100%, but one patient died of ineffective postoperative treatment. The patients' tricuspid regurgitation volume were significantly reduced after LuX-Valve implantation. Conclusion Transcatheter tricuspid valve replacement (LuX-Valve) is a safe and effective treatment strategy for patients with severe tricuspid regurgitation.

[Key words]: Transcatheter tricuspid valve replacement; Mitral valve replacement; Tricuspid regurgitation; Follow up

三尖瓣关闭不全是临床上常见的瓣膜疾病, 临床表现有三尖反流 (tricuspid regurgitation, TR) 等。TR 根据发病原因可分为原发性和继发性 TR, 其中继发性 TR 主要是由左心系统瓣膜疾病引起的, 尤其是二尖瓣病变^[1]。最近的一项荟萃分析显示, 中

度至重度 TR 明显增加患者死亡风险, 不管是否合并肺高压和右心功能障碍^[2]。重度 TR 患者 5 年平均生存率不足 50%^[3]。因此, 对于合并重度 TR 患者, 纠治 TR 是改善患者预后的重要治疗目标。尽管传统开胸手术依然是治疗三尖瓣关闭不全的金标准, 然而由于围术期死亡率高、手术切口大、术中出血量多、患者恢复时间长、长期预后不佳, 其应用大大受限^[4]。据美国心血管外科数据库资料显示, 单纯三尖瓣外科手术占每年心脏外科瓣膜手术的比例低于 3%。

近年来, 瓣膜病介入治疗领域快速发展, 三尖瓣介入治疗也取得了重要进展。三尖瓣介入成形装置 TriClip (Abbott, 美国)^[5] 和 PASCAL (Edwards Lifesciences, 美国)^[6] 已经在欧美国家正式上市进入临

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2016YFC110100); 国家自然科学基金 (82000373); 西京医院学科助推计划 (XJZT19MJ25)

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学西京医院心血管外科 (金 屏、翟蒙恩、徐臣年、刘 洋、杨 剑); 830099 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区中医医院心胸外科 (曾 飞); 730000 兰州, 甘肃省人民医院心血管外科 (周国磊)

通讯作者: 杨 剑, Email: yangjian1212@hotmail.com

床应用。国内 DragonFly-TTM 也已进行首例人体临床应用。三尖瓣介入置换装置方面, NaviGate (NaviGate Cardiac Structures, 加拿大)^[7]、EVOQUE (Edwards Lifesciences, 美国)^[8] 和 LuX-Valve (宁波健世生物科技有限公司, 中国)^[9] 等介入瓣膜和相关器械均已处于临床应用和研究阶段。在这项回顾性研究中, 本文将简要介绍本中心 7 例患者接受 LuX-Valve 介入治疗的临床试验结果和经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料 空军军医大学第一附属医院心血管外科 2019 年 8 月至 2020 年 12 月, 共有 7 例二尖瓣置换术后继发重度 TR 患者接受了经导管介入三尖瓣置换术。经过心脏团队综合评估, 这些患者均为外科手术高危或禁忌。其中男性 1 例, 女性 6 例, 年龄 54~78 岁, 术前纽约心功能分级均为 III~IV 级。该研究得到空军军医大学第一附属医院伦理委员会的批准 (批准文号: QX20191018-X-1), 治疗策略均符合《赫尔辛基宣言》, 并已获得书面知情同意。

1.2 入选标准和排除标准 入选标准: ① 年龄 ≥ 50 周岁; ② 严重三尖瓣关闭不全; ③ 存在严重三尖瓣关闭不全的临床症状, NYHA 分级 $\geq$ III 级; ④ 左心收缩功能良好 [左室射血分数 (left ventricle ejection fraction, LVEF) $\geq 50\%$]; ⑤ 经多学科心脏团队评估为不适合外科手术的高危患者。排除标准: ①

心脏超声评估肺动脉收缩压 ≥ 55 mmHg; ② 左心功能不全 (LVEF $< 50\%$); ③ 需要手术干预的主动脉瓣、二尖瓣或肺动脉病变; ④ 人工瓣膜置换 1 年以内或存在人工瓣膜中度以上功能障碍者; ⑤ 先天性 Ebstein 畸形或有右心室结构发育不良者; ⑥ 存在右室流出道梗阻或活动期感染性心内膜炎或心腔内肿块者; ⑦ 右侧毁损肺患者; ⑧ 右侧严重胸膜腔粘连或无法开胸分离粘连者; ⑨ 有心源性休克或血循环不稳定者; ⑩ 呼吸衰竭患者; ⑪ 严重的肝、肾功能障碍者; ⑫ 严重的冠状动脉狭窄未经外科或者介入治疗者; ⑬ 3 个月内发生脑血管意外者; ⑭ 3 个月内发生急性消化道溃疡或上消化道出血者; ⑮ 对阿司匹林、肝素、氯吡格雷、镍钛合金或造影剂过敏者; ⑯ 重度老年痴呆者; ⑰ 无法接受抗凝或抗血小板治疗的受试者; ⑱ 预期寿命 ≤ 1 年; ⑲ 入选前参加其他药物或器械临床试验尚未达到研究终点时限者; ⑳ 研究者判断受试者依从性差, 无法按照要求完成研究; ㉑ 研究者判断不适合入组的其他情况。

1.3 LuX-Valve 系统 该瓣膜系统主要由四个部分构成: 经戊二醛固定后的由牛心包制成的三叶瓣; 裙边式自膨胀式镍钛瓣膜支架; 鸟舌状室间隔锚定装置以及两个前瓣抓手 (见图 1)^[10]。该瓣膜系统不依赖于径向支撑, 对于右冠无明显压迫, 因而不影响冠脉血流, 对于传导束也没有过度压迫, 因此 III 度房室传导阻滞的发生率也明显减少。

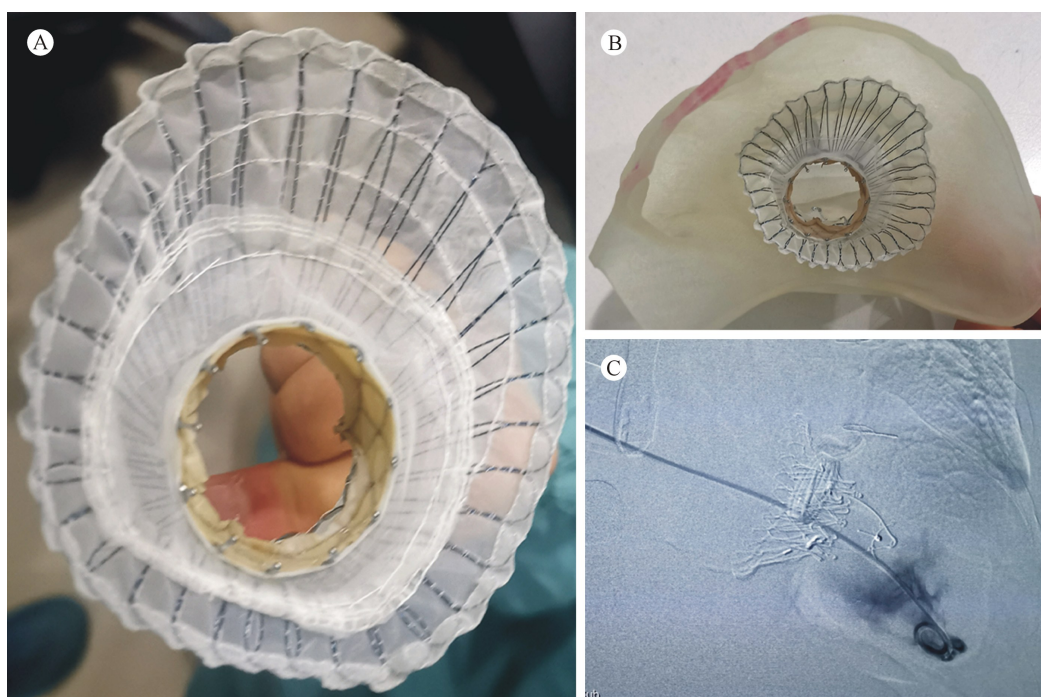


图 1 LuX-Valve

注: A: 实物图; B: 植入心脏 3D 打印模型图; C: 术中释放后数字减影血管造影图

1.4 手术步骤 静脉注射丙泊酚、枸橼酸芬太尼、罗库溴铵进行诱导麻醉后行气管插管机械辅助通气;静脉滴注丙泊酚、枸橼酸芬太尼、罗库溴铵维持麻醉状态;通过右侧股动脉置管监测动脉血压变化;监测心电图变化;通过股静脉置入 6 F 猪尾导管至上腔静脉,并通过数字减影血管造影技术显影右房和三尖瓣,确定最佳成像位置;在患者右侧第 4 肋间隙做肋间切口;全身肝素化后,在右心房用 4-0 Prolene 线缝合两个荷包;切开右房,置入输送系统,并收紧荷包;在超声和 X 线引导下,将输送系统放入右室;缓慢撤回外鞘,释放瓣膜抓手,通过回撤整个输送系统令两个瓣叶抓手捕获三尖瓣前瓣叶;释放右房盘片,调节输送装置在超声指导下尽可能减少 TR;待瓣膜方向和位置调整至最佳状态时,释放锚定针并固定至室间隔;撤出输送系统后收紧荷包,逐层关胸,静脉注射鱼精蛋白 1:1 中和肝素。

1.5 数据采集 瓣膜植入前后,通过导管监测右房收缩压和舒张压、右室收缩压和舒张压、肺动脉收缩压和舒张压,并通过食道超声检测 TR 量。

1.6 统计学分析 采用 GraphPad Prism 软件进行统计学分析。实验结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。

瓣膜植入前后差异显著性采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术前基本资料 7 例患者均有二尖瓣置换手术史,年龄为 54~78 岁,平均年龄 66.43 岁。其中 6 例为女性,1 例为男性,平均右房收缩期左右径为 56.29 mm,术后平均住院天数 5.14 d,见表 1。

2.2 术中瓣膜植入前后右房、右室、肺动脉压力以及 TR 变化情况 手术过程中监测了瓣膜植入前后患者右房、右室、肺动脉压力以及 TR 变化情况。结果显示,7 例患者瓣膜植入前后的右房收缩压、右房舒张压、右室收缩压、右室舒张压、肺动脉收缩压、肺动脉舒张压等,上述指标经统计学分析均无统计学差异($P > 0.05$)。瓣膜植入后的 TR 量较植入前明显降低($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 瓣膜植入后 1 个月左房、左室大小及收缩功能变化情况 通过比较患者术前和术后 1 个月左房、左室大小及收缩功能发现:与植入前相比,6 例生存患者瓣膜植入后左房收缩期横径和左室舒张末容积轻度增加,而 LVEF 轻度降低,但变化均无统计学差异($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 患者一般资料

患者	年龄(岁)	性别	二尖瓣手术时间	术后住院天数	右房收缩期左右径(mm)	反流量(ml)
1	59	男	13 年前	5	53	27
2	54	女	11 年前	4	58	40
3	78	女	13 年前	5	50	35
4	70	女	19 年前	6	55	46
5	66	女	17 年前	3	62	37.8
6	75	女	3 年前	8	45	14
7	63	女	11 年前	5	71	16

表 2 瓣膜植入前后患者右房、右室、肺动脉压力及三尖瓣反流情况($n=7, \bar{x}\pm s$)

检测项目	植入前	植入后	P 值
右房平均压(mmHg)	24.35 $\pm$ 8.53	26.16 $\pm$ 7.85	0.27
右室收缩压(mmHg)	42.40 $\pm$ 3.71	45.40 $\pm$ 3.36	0.37
右室舒张压(mmHg)	22.20 $\pm$ 3.11	23.00 $\pm$ 2.83	0.77
肺动脉收缩压(mmHg)	44.00 $\pm$ 3.08	40.60 $\pm$ 9.78	0.53
肺动脉舒张压(mmHg)	24.20 $\pm$ 5.63	22.40 $\pm$ 9.76	0.79
三尖瓣反流量(ml)	30.83 $\pm$ 12.23	3.40 $\pm$ 1.76	0.001

表 3 瓣膜植入前后患者左房、左室大小及收缩功能情况变化($n=6, \bar{x} \pm s$)

检测项目	植入前	植入后	P 值
左房收缩期横径(mm)	59.17±15.37	64.17±15.75	0.06
左室舒张末容积(mm)	85.00±8.99	91.67±15.23	0.15
左室射血分数(%)	56.50±3.33	55.00±2.90	0.27

3 讨论

迟发性 TR 是二尖瓣手术的重要并发症,可导致患者活动能力明显下降且常常提示预后不佳^[11]。该病的发病机理仍未完全阐明,但主要归因于三尖瓣功能异常。该病的发生常常是由持续存在的肺动脉高压、二尖瓣功能障碍、进行性主动脉瓣疾病或左心室衰竭等因素而导致的右心后负荷增加所引起,但在没有这些因素的情况下也可能发生。二尖瓣术后并发的房颤也是 TR 的重要因素^[12]。此外,初次手术时未能识别和纠正 TR 也可能是导致迟发性 TR 的重要原因。因此,二尖瓣手术时如果已经伴随三尖瓣功能障碍,应同期行三尖瓣修复,以改善患者预后并避免二次开刀修复三尖瓣^[13]。需要注意的是,TR 患者出现临床症状就医时,往往已经处于晚期,肝脏长期淤血导致肝功能明显受损,可伴随腹水、下肢水肿等右心衰竭症状,多数患者无法承受开胸手术和体外循环的打击,从而丧失手术机会。此外,药物治疗也往往效果不佳。对于这类患者,寻求微创治疗方案可能是唯一选择。

近年来,三尖瓣介入治疗取得了重要进展。首先是三尖瓣修复器械方面。2020 年 4 月,雅培研发的 TriClip™经导管三尖瓣修复系统获得欧盟 CE 标志。TriClip™也成为世界上第一款获批的经导管三尖瓣修复装置。TriClip 的临床随机对照研究 TRI-LUMINATE 证实了其在治疗 TR 方面的安全性和有效性^[14-15]。2020 年 5 月,爱德华研发的 PASCAL 三尖瓣缘对缘修复系统也获得欧盟 CE 标志。基于 PASCAL 系统在三尖瓣反流的 FIM 取得了满意效果^[6]。国内方面,2020 年 12 月 15 日,由浙江大学医学院附属第二医院王建安教授团队成功应用 DragonFly-T™经导管三尖瓣瓣膜夹系统完成中国大陆首例人体临床应用。其次是三尖瓣置换器械方面。目前世界上还没有已经批准上市的三尖瓣置换装置。Navi Gate、EVOQUE 和 LuX-Valve 等瓣膜产品均处于临床试验阶段。在上述三种瓣膜中,LuX-Valve 是国内宁波健世研发的经右心房植入介入三尖瓣自膨胀生物瓣膜。该瓣膜不依赖于径向力支撑,与径

向力锚定装置相比,可以大大减少冠状动脉损伤、房室传导阻滞的发生。需要注意的是,术前、术中和术后精准、实时、充分的影像学评估对于提高该手术成功率、手术效果,改善患者长期预后有着非常重要的作用。例如,术前利用 CT 精确测量三尖瓣环形态及尺寸并且选择合适的瓣膜,能明显减少瓣膜支架对瓣膜的压迫以及预防瓣周漏。对患者右房大小和形态的准确评估并且选择合适的右房盘片,能明显降低介入瓣膜对右房功能的影响。术中经食道超声和 X 线透视检查对于确定肋间切口、右心房穿刺点部位、锚定装置定位有很重要的作用。

2020 年,Lu 等^[9]报道了 LuX-Valve 治疗外科手术风险极高危重度 TR 患者(Euroscore II 平均评分为 10)的中期结果,结果显示:手术成功率为 97.8%,82.6%的患者较植入前返流程度下降 2 级,术后半年死亡率为 17.4%。本研究初步报道了 LuX-Valve 在本中心治疗二尖瓣置换术后继发 TR 患者的临床效果。结果表明,LuX-Valve 安全性较好,能有效降低三尖瓣反流量,改善患者生活质量。值得注意的是,瓣膜植入前后短时间内患者右房、右室、肺动脉压力无明显变化,这可能是因为 TR 患者往往有较长时间病史,右房、右室和肺动脉均已经发生重塑,压力在短期内不会明显改善。此外,瓣膜植入后,三尖瓣前向血流增多,患者左房和左室大小均轻度增加,左室收缩功能轻度降低,但较植入前无明显统计学差异。此外,本研究报道患者住院时间偏长,平均住院日为 5.14 d,这主要是由于临床试验需要,术后需住院留观并完善相关检查。在纳入的 7 例患者中,1 例患者术后治疗无效死亡。该例患者术前三尖瓣反流为极大,瓣膜置换后,由于三尖瓣前向血流较术前急剧增多,肺血明显增多引起急性左心衰竭,是患者死亡的关键因素。因此,适应证的严格把握,挑选合适的患者,对于确保介入三尖瓣置换术的临床效果有极为重要的意义。

综上所述,TR 作为一种临床上常被忽视的严重右心系统疾病,药物治疗和开胸治疗往往效果不佳。三尖瓣介入治疗技术蓬勃发展,未来可能成为 TR 患者的重要治疗方式。目前三尖瓣介入治疗技术操作

仍相对复杂,完成例数还较少,相关瓣膜和器械的临床安全性和有效性仍需大规模随机对照研究进行验证。此外,各种不同的介入技术优点和缺点并存,根据患者的具体情况,选择最合适的治疗方案,才能使患者得到最大获益。

参考文献:

- [1] Essayagh B, Antoine C, Benfari G, *et al*. Functional tricuspid regurgitation of degenerative mitral valve disease: a crucial determinant of survival[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(20): 1918–1929.
- [2] Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, *et al*. Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(5): 476–484.
- [3] Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, *et al*. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, 21(2): 157–165.
- [4] Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, *et al*. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(24): 2953–2960.
- [5] Huynh K. TriClip system reduces tricuspid regurgitation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(2): 70.
- [6] Kodali S, Hahn RT, Eleid MF, *et al*. Feasibility study of the transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(4): 345–356.
- [7] Elgharably H, Harb SC, Kapadia S, *et al*. Transcatheter innovations in tricuspid regurgitation: Navigate[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(6): 493–495.
- [8] Fam NP, Ong G, Deva DP, *et al*. Transfemoral transcatheter tricuspid valve replacement[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(10): e93–e94.
- [9] Lu FL, Ma Y, An Z, *et al*. First-in-man experience of transcatheter tricuspid valve replacement with lux-valve in high-risk tricuspid regurgitation patients[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(13): 1614–1616.
- [10] Demir OM, Regazzoli D, Mangieri A, *et al*. Transcatheter tricuspid valve replacement: principles and design[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 129.
- [11] McCartney SL, Taylor BS, Nicoara A. Functional tricuspid regurgitation in mitral valve disease[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 23(1): 108–122.
- [12] McCarthy PM, Szlapka M, Kruse J, *et al*. The relationship of atrial fibrillation and tricuspid annular dilation to late tricuspid regurgitation in patients with degenerative mitral repair[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(6): 203–2040.
- [13] Zientara A, Genoni M, Graves K, *et al*. Tricuspid valve repair for the poor right ventricle: tricuspid valve repair in patients with mild-to-moderate tricuspid regurgitation undergoing mitral valve repair improves in-hospital outcome[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 65(8): 612–616.
- [14] Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, *et al*. Transcatheter edge-to-edge repair for treatment of tricuspid regurgitation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(3): 229–239.
- [15] Nickenig G, Weber M, Lurz P, *et al*. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation; 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10213): 2002–2011.

(收稿日期:2021-02-02)

(修订日期:2021-05-26)

(上接第 264 页)

- [7] 全军重症医学专业委员会,中华医学会检验医学分会. 中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(5): 457–474.
- [8] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179–c184.
- [9] Tauber H, Streif W, Fritz J, *et al*. Predicting transfusion requirements during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(3): 692–701.
- [10] Luu S, Woolley IJ, Andrews RK. Platelet phenotype and function in the absence of splenic sequestration (Review)[J]. *Platelets*, 2021, 32(1): 47–52.
- [11] Hilal T, Mudd J, DeLoughery TG. Hemostatic complications associated with ventricular assist devices[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2019, 3(4): 589–598.
- [12] Blum FE, Weiss GM, Cleveland JC Jr, *et al*. Postoperative management for patients with durable mechanical circulatory support devices[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015, 19(4): 318–330.
- [13] Dalton HJ, Reeder R, Garcia-Filion P, *et al*. Factors associated with bleeding and thrombosis in children receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(6): 762–771.
- [14] Opfermann P, Bevilacqua M, Felli A, *et al*. Prognostic impact of persistent thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective analysis of prospectively collected data from a cohort of patients with left ventricular dysfunction after cardiac surgery[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(12): e1208–e1218.
- [15] Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, *et al*. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study[J]. *Crit Care*, 2013, 17(2): R73.
- [16] Lee EJ, Lee AI. Thrombocytopenia[J]. *Prim Care*, 2016, 43(4): 543–557.
- [17] Chen Z, Mondal NK, Ding J, *et al*. Paradoxical effect of non-physiological shear stress on platelets and von willebrand factor[J]. *Artif Organs*, 2016, 40(7): 659–668.

(收稿日期:2021-04-09)

(修订日期:2021-06-22)