

重度主动脉瓣狭窄伴左室功能不全患者的临床决策

王 建 王 焱

【摘要】 主动脉瓣狭窄是发病率最高的心脏瓣膜病,其主要治疗方法是外科主动脉瓣置换术。当患者出现左室扩大、射血分数降低及充血性心力衰竭时,外科主动脉瓣置换术的手术风险增大,造成了治疗困难。经导管主动脉瓣置入术是一种侵入性更小的治疗手段。该技术的发展为外科手术高危的重度主动脉瓣狭窄患者的治疗带来了新希望。

【关键词】 重度主动脉瓣狭窄;左室功能不全;外科主动脉瓣置换;经导管主动脉瓣置入

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.01.012

钙化性主动脉瓣病变(calcific aortic valve disease,CAVD)是指非风湿性原因引起的主动脉瓣增厚和钙化,根据是否存在左室流出道梗阻分为主动脉瓣硬化和主动脉瓣狭窄^[1]。最近的研究表明,主动脉瓣硬化和狭窄是CAVD的2个病理阶段。在65岁以上的老年患者中,主动脉瓣硬化约占25%,主动脉瓣狭窄约占2%~5%^[2-3]。重度主动脉瓣狭窄已成为外科主动脉瓣置换(surgical aortic valve replacement,SAVR)的主要指征。SAVR已被证实是重度主动脉瓣狭窄确切有效的治疗方法^[4]。其中,高龄患者的手术死亡率(3%~5%)及远期的治疗效果也是令人满意的^[5]。

高龄、合并症多等因素使外科手术的死亡风险增加(5%~15%),且影响了患者术后的生存期。一项回顾性研究显示,在有症状的重度主动脉瓣狭窄患者中,行传统SAVR的仅占35.2%,因手术风险过高接受经导管主动脉瓣置入(transcatheter aortic valve implantation,TAVI)或药物治疗的分别占5.6%和56.4%^[5]。未行SAVR的重度主动脉瓣狭窄患者中,2年的无心血管事件生存率仅有20%^[6]。主动脉瓣球囊成形(balloon aortic valvuloplasty,BAV)由于远期治疗效果不佳,其应用已经越来越少,目前只作为术前缓解患者症状的过渡治疗^[7]。

1 左室功能不全与重度主动脉瓣狭窄的诊断

重度主动脉瓣狭窄的主要诊断依据是超声心动图。典型表现为:瓣膜面积 $\leq 1.0\text{ cm}^2$ (或主动脉

瓣面积系数 $\leq 0.6\text{ cm}^2/\text{m}^2$),平均跨瓣压差 $\geq 40\text{ mmHg}$,主动脉瓣流速 $\geq 4\text{ m/s}$ 。然而,左室功能不全的患者前向血流减少,超声心动图测得主动脉瓣瓣口面积 $\leq 1.0\text{ cm}^2$,而跨瓣压差或主动脉瓣流速并不满足上述标准。如果行负荷的超声心电图,心输出量增加,瓣膜“真性”狭窄者,跨瓣压增大、流速增加,与典型表现相符;另一部分患者瓣口面积增加,而跨瓣压差和流速无明显增加,可判定为“假性”的重度主动脉瓣狭窄。临床上,需要鉴别此类患者是否存在“假性”的主动脉瓣的重度狭窄。在2014年美国心脏学会/美国心脏病学会(AHA/ACC)发布的心脏瓣膜病指南中,对主动脉瓣狭窄(AS)作出了分期:A:AS风险期;B:AS进展期;C1:无症状严重AS期;C2:无症状严重AS期合并左室功能障碍;D1:有症状严重AS合并高跨瓣压差;D2:有症状严重AS合并低跨瓣血流量(或低跨瓣压差)及LVEF降低;D3:有症状严重AS合并低跨瓣压差及LVEF正常,或严重AS合并跨瓣血流量反常性降低^[8]。Fougères等^[9]随访了107例未接受手术治疗的重度主动脉瓣狭窄患者,发现“假性”重度主动脉瓣狭窄组的预后明显优于“真性”重度主动脉瓣狭窄或不伴左室功能衰竭两组的患者。3组患者的5年死亡率分别为 $43\% \pm 11\%$ 、 $91\% \pm 6\%$ 及 100% , $P < 0.001$,提示此类患者的治疗策略应有别于“真性”主动脉瓣重度狭窄患者。因此,该指南推荐,对于有症状重度主动脉瓣狭窄伴左室功能不全,且超声心动图或侵入性血流动力学检测符合以下特征的患者行低剂量多巴酚丁胺试验(IIa类推荐、B级证据):(1)钙化的主动脉瓣使收缩期瓣膜开放受限;(2)LVEF $< 50\%$;(3)计算的主动脉瓣瓣口面积 $\leq 1.0\text{ cm}^2$;(4)主动脉瓣流速

$<4\text{ m/s}$ 或平均跨瓣压差 $<40\text{ mmHg}$ ^[8]。这有助于鉴别因左室心肌收缩功能不全或后负荷增加引起心输出量减少,导致主动脉瓣瓣口面积的低估^[10]。此外,低剂量多巴酚丁胺试验还能评估这类患者的左心功能储备情况,对于外科手术的风险评估及预后判断具有重要价值^[11-12]。

2 外科手术风险评估

目前,尚缺乏针对 TAVI 的危险分层以及死亡率预测的评估工具,只是参照外科手术的危險分层标准。EuroSCORE 和 STS-PROM 模型是欧洲心脏病协会(ESC)和美国胸外科协会(STS)提供的在线评分工具。计算 EuroSCORE 和 STS-PROM 预测的住院病死率,以筛选 SAVR 高危患者。预测死亡率 Logistic EuroSCORE $>20\%$ 、STS-PROM $>10\%$ 、EuroSCORE II $\geq 7\%$ 为高危组^[13]。手术风险评估还应考虑到该评分系统未涉及的其他危险因素,如胸部放疗、主动脉-冠状动脉搭桥手术史、瓷化主动脉(porcelain aorta,指主动脉大范围钙化)、动脉硬化等^[14]。

左室功能不全是重度主动脉瓣狭窄患者 SAVR 围术期和远期死亡的重要预测因子^[15-16]。随着现代外科技术的发展,单纯合并左室功能不全的重度主动脉瓣狭窄已不再是 SAVR 的禁忌证^[17]。Chukwuemeka 等^[17]的回顾性研究表明,在 132 例左室射血分数(LVEF) $<40\%$ 的接受 SAVR 的患者(45%为重度主动脉瓣狭窄,其余为主动脉瓣关闭不全)中,围术期死亡率仅 2.3%,1 年、5 年、10 年的生存率分别为 96%、79%和 55%。另一项研究纳入 2 563 例同时接受 SAVR 和冠状动脉旁路移植术(CABG)的患者,结果显示,重度左室功能不全组、中度左室功能不全组及左室功能正常组的术后 30 d 死亡率分别为 9.0%、4.3%和 2.9%,5 年死亡率分别为 36.3%、22.9%和 17.5%($P<0.001$)^[18]。表明左室功能不全是 SAVR 预后的独立危险因素,是评估患者进行 SAVR 风险的重要指标。

3 TAVI 治疗

TAVI 是针对无法进行 SAVR 或外科手术高危患者的一种治疗手段。研究证实,TAVI 对重度主动脉瓣狭窄患者预后的改善不亚于 SAVR^[19-20]。但对于合并严重左室功能不全的重度主动脉瓣狭窄患者,接受 TAVI 治疗的预后以及左室功能不全对患者预后影响的相关研究较少。

一项单中心研究表明,在左室功能不全(LVEF $\leq 30\%$)和左室功能正常(LVEF $>30\%$)的重度主

动脉瓣狭窄患者中,TAVI 术后 30 d 的复合终点无显著差异(21.0% 对 27.0%, $P=0.40$);合并左室功能不全的患者在 TAVI 术后,左室功能显著改善(LVEF 从 $25\% \pm 4\%$ 提高至 $34\% \pm 10\%$, $P=0.002$),两组的远期生存率无差异($P=0.29$);而选择药物治疗的重度主动脉瓣狭窄伴左室功能不全的患者中,死亡率明显升高(Log-rank $P=0.001$)^[21]。研究发现,重度主动脉瓣狭窄伴左室功能不全患者的 SAVR 风险评分更高(Logistic EuroSCORE 22.8% 对 14.8%, $P=0.012$),但两组住院或术后 30 d 死亡率、复合终点、术后 1 年无事件再住院率均无明显差异^[22]。这提示严重左室功能不全对接受 TAVI 的重度主动脉瓣狭窄患者围术期及远期预后的影响尚待进一步研究,借助 SAVR 的风险评估工具并不能准确预测接受 TAVI 治疗患者的预后。PARTNER 研究显示,合并左室功能不全(LVEF $<50\%$)的外科手术风险评估高危的重度主动脉瓣狭窄患者中,TAVI 组和 SAVR 组术后 30 d 和 1 年全因死亡率相似;1 年后,两组患者的平均 LVEF 均较基线显著改善,TAVR 组从 $35.7\% \pm 8.5\%$ 提高至 $48.6\% \pm 11.3\%$ ($P<0.0001$);SAVR 组从 $38.0\% \pm 8.0\%$ 提高至 $50.1\% \pm 10.8\%$ ($P<0.0001$)^[23]。OBSERVANT 研究在近期也公布了短期结果,入选的 162 例 LVEF $<35\%$ 患者中,接受 TAVI 和 SAVR 的两组患者 30 d 死亡率、急性心肌梗死、卒中、低心输出量状态、肾功能不全、术后重症监护病房和住院时间均无差异^[24]。

左室功能不全是 SAVR 手术相关死亡或其他严重不良事件的独立危险因素,但并非侵入性更小、对血流动力学影响更小的 TAVI 的禁忌证或预测因子,甚至可能是优先选择 TAVI 的适应证。严重的左室功能不全对接受 TAVI 治疗的重度主动脉瓣狭窄患者预后的影响还有待研究。

参 考 文 献

- [1] O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more)[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(8): 1721-1728.
- [2] Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study[J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 29(3): 630-634.
- [3] Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample[J]. J Am Coll Cardiol, 1993, 21(5): 1220-1225.

- [4] Shwarz F, Banman P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival[J]. *Circulation*, 1982, 66(5): 1105-1110.
- [5] van Geldorp MW, van Gameren M, Kappetein AP, et al. Therapeutic decisions for patients with symptomatic severe aortic stenosis: room for improvement? [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 35(6): 953-957.
- [6] Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome [J]. *Circulation*, 1997, 95(9): 2262-2270.
- [7] Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe; The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(13): 1231-1243.
- [8] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline 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[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(1): e1-e132.
- [9] Fougères E, Tribouilloy C, Monchi M, et al. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(19): 2426-2433.
- [10] Clavel MA, Ennezat PV, Maréchaux S, et al. Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(2): 175-183.
- [11] Monin JL, Monchi M, Gest V, et al. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(8): 2101-2107.
- [12] Monin JL, Quéré JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics [J]. *Circulation*, 2003, 108(3): 319-324.
- [13] Arangalage D, Cimadevilla C, Alkhoder S, et al. Agreement between the new EuroSCORE II, the Logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons score: implications for transcatheter aortic valve implantation [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014, 107(6-7): 353-360.
- [14] Vahanian A, Alfieri OR, Al-Attar N, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 34(1): 1-8.
- [15] Rankin JS, Hammill BG, Ferguson TB Jr, et al. Determinants of operative mortality in valvular heart surgery [J]. *J Thoracic Cardiovasc Surg*, 2006, 131(3): 547-557.
- [16] Halkos ME, Chen EP, Sarin EL, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with left ventricular dysfunction [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88(3): 746-751.
- [17] Chukwuemeka A, Rao V, Armstrong S, et al. Aortic valve replacement: a safe and durable option in patients with impaired left ventricular systolic function [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 29(2): 133-138.
- [18] Saxena A, Paramanathan A, Shi WY, et al. Impact of left ventricular dysfunction on early and late outcomes in patients undergoing concomitant aortic valve replacement and coronary artery bypass graft surgery [J]. *Cardiol J*, 2013, 20(4): 423-430.
- [19] Lefèvre T, Kappetein AP, Wolner E, et al. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(2): 148-157.
- [20] Reardon MJ, Adams DH, Coselli JS, et al. Self-expanding transcatheter aortic valve replacement using alternative access sites in symptomatic patients with severe aortic stenosis deemed extreme risk of surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(6): 2869-2876. e7.
- [21] Pilgrim T, Wenaweser P, Meuli F, et al. Clinical outcome of high-risk patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction undergoing medical treatment or TAVI [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27556.
- [22] van der Boon RM, Nuis RJ, Van Mieghem NM, et al. Clinical outcome following Transcatheter Aortic Valve Implantation in patients with impaired left ventricular systolic function [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 79(5): 702-710.
- [23] Elmariah S, Palacios IF, McAndrew T, et al. Outcomes of transcatheter and surgical aortic valve replacement in high-risk patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: results from the Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial (cohort A) [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6(6): 604-614.
- [24] Onorati F, D'Errigo P, Grossi C, et al. Effect of severe left ventricular systolic dysfunction on hospital outcome after transcatheter aortic valve implantation or surgical aortic valve replacement: results from a propensity-matched population of the Italian OBSERVANT multicenter study [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(2): 568-575.

(收稿: 2014-10-23 修回: 2014-12-05)

(本文编辑: 孙 雯)