

主动脉瓣狭窄合并疾病对经导管主动脉瓣置入术的影响

叶绪英 卢成志

【摘要】 近年来,经导管主动脉瓣置入术(TAVI)在不宜行外科手术的高风险主动脉瓣狭窄患者中广泛开展。TAVI 能在主动脉瓣狭窄合并冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭、肺动脉高压等的患者中安全开展,显示了该手术良好的安全性及有效性。该文介绍常见合并疾病对 TAVI 治疗的影响。

【关键词】 主动脉瓣狭窄;合并疾病;经导管主动脉瓣置入术

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.01.004

有症状的主动脉瓣狭窄患者如果不接受换瓣治疗,2 年生存率仅为 50%,5 年生存率仅为 20%。自 2002 年以来,经导管主动脉瓣置入术(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)发展迅速。接受 TAVI 的患者往往合并多种疾病, SOURCE 3 注册研究^[1]共纳入了 1 947 例经 TAVI 治疗的患者,其中主动脉瓣狭窄合并冠状动脉(冠脉)粥样硬化性心脏病(冠心病)占 51.5%、心力衰竭(心衰)占 36.3%,肾功能不全占 27.4%,慢性阻塞性肺疾病占 16.0%,心房颤动(房颤)占 22.6%。本文介绍常见合并疾病对 TAVI 治疗的影响。

1 冠心病

冠心病是主动脉瓣狭窄的主要合并疾病之一,在接受 TAVI 治疗的患者中,主动脉瓣狭窄伴低中危(Syntax 评分 <22)冠心病患者约占 47%,高危(Syntax 评分 >22)约占 18%^[2]。Snow 等^[3]的研究入选了 2 588 例经 TAVI 治疗的患者,通过冠脉造影发现 1 171 例伴冠心病,在随访 4 年,并校正了各种影响因素后发现,冠心病及冠心病的严重程度与患者术后的短期或长期生存率没有明显相关性,绝大部分主动脉瓣狭窄伴冠心病的患者仅行 TAVI 即有效,而无需行冠脉血运重建。但有学者认为这一结论应考虑患者的个体情况, Syntax 评分 <10 的患者更适宜仅行 TAVI^[4];而对大部分有明显冠脉病变的患者,仍应行完全血运重建。Kleczyński 等^[5]研究发现,未行完全血运重建的患者与无明显

冠脉狭窄及行完全血运重建的患者相比,术后 1 年死亡率明显增加(75.0% 对 7.1%),且部分血运重建与慢性完全闭塞(chronic total occlusion, CTO)密切相关,CTO 患者的死亡率较无 CTO 患者更高(55.6% 对 14.1%),提示未行完全血运重建是 TAVI 死亡的独立预测因素。然而,受病变复杂性及是否能承受完全血运重建的影响, Syntax 评分 >22 的患者与不伴冠心病或 Syntax 评分较低的患者相比,很少接受完全血运重建,具有更高的死亡、卒中及心肌梗死风险^[2]。这些研究说明 TAVI 术前患者的冠脉病变严重程度关系到 TAVI 的预后,在条件允许的情况下应尽可能行完全血运重建。

经皮冠状动脉介入术(PCI)是目前冠脉血运重建的主要方法。对拟行 TAVI 的主动脉瓣狭窄伴冠心病患者行 PCI 安全可行^[6]。TAVI 和 PCI 之间的适宜间隔时间尚无定论, Singh 等^[7]报道,同次住院行 TAVI+PCI 的死亡率和并发症高于仅行 TAVI,他们认为应该在 TAVI 之前先行择期 PCI。

TAVI 术前 30 d 内和 >30 d 行 PCI 的临床结果无明显差异,但是前者小出血及血管损伤更多见^[8]。也有研究支持同时行 TAVI 和 PCI^[9]。PCI 术后的双联抗血小板治疗并不是 TAVI 的禁忌证,虽然其增加了 TAVI 术后出血的风险,但并没有增加死亡率^[10]。相关抗凝抗血小板治疗方案的临床试验正在进行中。

Baumbach 等^[11]用经主动脉途径 TAVI 和非体外循环冠脉旁路移植术(CABG)治疗严重主动脉瓣狭窄的冠脉严重病变患者,取得了良好效果。他们

发现联合手术更适用于瓷主动脉、Syntax 和美国胸外科医师学会(STS)评分较高的患者。另外, CABG 手术史并不影响 TAVI 的效果^[12]。

2 心律失常

在主动脉瓣狭窄需行 TAVI 的患者中,约 33.7% 伴心房颤动(房颤),其中永久性房颤占 67.3%、阵发性房颤占 25.0%、持续性房颤占 7.7%。Stortecky 等^[13]发现,如果不考虑房颤的类型,伴房颤的主动脉瓣狭窄患者 TAVI 术后 1 年心血管死亡率约是无房颤患者的 2 倍以上。Shaul 等^[14]发现,阵发性房颤对 TAVI 术的预后没有明显影响,而非阵发性房颤预示术后更高的卒中及死亡风险($HR=2.76$);未服用口服抗凝药的非阵发性房颤患者卒中及死亡风险是心律正常患者的 8.3 倍。房颤患者口服单一抗凝药物(华法林)即可安全接受 TAVI 术,加用 1 或 2 种抗血小板药物并不能降低 TAVI 术后患者卒中、主要心血管不良事件和死亡的发生率,反而增加了致命性出血风险($HR=1.85$)^[15]。控制房颤患者的心室率 <90 次/min,可以降低 1 年死亡率^[16]。约 8.8% 的主动脉瓣狭窄伴房颤患者在 TAVI 术后需置入永久心脏起搏器,右束支传导阻滞是 TAVI 术后安装永久起搏器的强预测因素($HR=7.03$)^[17]。48.6% 的主动脉瓣狭窄患者存在各种室性早搏,研究发现 TAVI 术后 12 个月,室性早搏的频率及严重程度明显减少,这可能与术后心功能改善有关^[18]。

3 肾脏疾病

与外科手术相比,主动脉瓣狭窄伴肾功能恶化的患者更宜行 TAVI^[19],但是肾脏病史往往提示预后不佳。Oguri 等^[20]分析了 2 929 例主动脉瓣狭窄伴慢性肾病患者行 TAVI 的死亡率,发现随着肾功能的恶化,患者术后 30 d 及 1 年的死亡率增加。4、5 期肾病患者的死亡原因主要是肾功能衰竭和感染。Allende 等^[21]发现,对 4、5 期慢性肾病患者,房颤和透析治疗史是重要的 TAVI 术后死亡预测因素,1 年死亡率达 71%。严重的肾脏疾病[肾小球滤过率(GFR) ≤ 30 mL/min]、消瘦虚弱、左室射血分数($LVEF$) $<30\%$ 、透析、肝病、氧气依赖的慢性阻塞性肺病、男性等均提示 TAVI 风险高,患者术后 1 年及以上的死亡率大幅增加^[22]。慢性肾病 3b 期至 5 期的患者,TAVI 术后永久起搏器置入、血管损伤、瓣周反流也更为常见^[23]。对于肾移植的患者,有小样本研究认为,TAVI 较外科手术临床效果好^[24],但这一结论尚需进一步证实。

4 肺动脉高压

肺动脉高压提示主动脉瓣狭窄患者行 TAVI 预后不佳。Scheele 等^[25]观察了 439 例经 TAVI 治疗的主动脉瓣狭窄伴肺动脉高压患者,根据术前平均肺动脉压(pulmonary arterial mean pressure, PAMP)分成 A 组($PAMP \leq 25$ mmHg)和 B 组($PAMP > 25$ mmHg)。TAVI 术后两组患者肺动脉高压及心功能均得到改善,但 B 组术后 30 d 及 1 年死亡率较 A 组高(4.8% 对 10.4%, 13.9% 对 23.4%),提示肺动脉高压是 TAVI 术后患者生存的独立危险因素。Lucon 等^[26]研究认为,肺动脉收缩压 ≥ 40 mmHg,尤其是 ≥ 60 mmHg, TAVI 术后 1 年死亡率明显升高(28%),但术后 30 d 死亡率无明显差异。有研究分析了毛细血管前性和毛细血管后性肺动脉高压对 TAVI 术后临床结果的影响^[27],发现纳入的患者中有 75% 伴肺动脉高压,其中毛细血管后性肺动脉高压占 82%,这部分患者在 TAVI 术后肺动脉收缩压即刻下降;而毛细血管前性肺动脉高压患者术后肺动脉压无明显变化。在校正各种影响因素后,混合性肺动脉高压仍是 TAVI 术后强烈的死亡预测指标($HR=3.28$)。

5 二尖瓣反流

在主动脉瓣狭窄拟行 TAVI 的患者中,伴中或重度二尖瓣反流的患者约占 22.2%^[28]。PARTNER 试验^[29]发现,TAVI 术后 30 d,57.7% 伴中重度二尖瓣反流的患者反流得到改善,5.8% 的患者反流加重。与外科手术相比,二尖瓣病变的严重程度并不影响 TAVI 术后患者的 2 年死亡率,这一结果说明主动脉瓣合并二尖瓣病变的患者可能更适合行 TAVI。Kiramijyan 等^[30]认为,中、重度二尖瓣反流患者的 TAVI 术后 30 d 死亡率较轻度反流患者更高,但 1 年死亡率没有差异。有荟萃研究分析了 8 个相关文献后认为,中或重度反流与无或轻度反流相比,前者 TAVI 术后 30 d 及 1 年死亡率均增加^[28]。研究还发现在 TAVI 术后 30 d 有 62.5% 的中、重度二尖瓣反流改善至中度以下;至术后 1 年时反流改善的比例增加至 77.7%。功能性与器质性二尖瓣反流患者的术后死亡率无显著差异,但前者术后反流程度、LVEF、心功能较后者的改善更为明显^[31]。

6 心力衰竭(心衰)

PARTNER 研究^[32]将因心衰不能行外科手术的 358 例主动脉瓣狭窄患者随机分为 TAVI 组及药物治疗组,TAVI 组患者术后 30 d 的 LVEF 明显

增加,左心室质量指数下降,术后 1 年左心室质量指数进一步降低,而药物治疗组的这些指标均没有明显改变。El-Mawardy 等^[33]将拟行 TAVI 的主动脉瓣狭窄伴心衰患者根据 LVEF 分为 LVEF>20% 组和 LVEF≤20% 组,结果发现两组术后即刻死亡率相近,术后 30 d 的出血、血管损伤、卒中发生率相似,但 LVEF≤20% 组全因死亡率较高。在 LVEF≤20% 组存活患者中,30 d 及 6 个月时的心功能分级及 LVEF 均明显改善,心脏超声及组织多普勒检查发现,部分患者术后舒张功能障碍改善。在主动脉瓣狭窄合并严重左心衰竭的患者中,LVEF<30% 提示患者行 TAVI 的术后死亡风险升高^[34],但左心功能可得到有效改善。约 26% 拟行 TAVI 的主动脉瓣狭窄患者伴右心衰。Testa 等^[34]根据术前三尖瓣环的收缩期位移(tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE),将此类患者分成正常组(TAPSE > 16 mm)、轻中度组(TAPSE 10~16 mm)、重度组(TAPSE < 10 mm),结果显示,与正常组和轻中度组的患者相比,重度组患者术后 1 个月及 1 年的死亡率均明显升高(HR 分别为 2.6 及 1.9),而前两组之间死亡率无显著差异。研究提示,严重的右心功能不全及右心扩大也是 TAVI 术后死亡的预测指标。TAVI 可以改善右心功能,TAVI 术后 1、6 个月,相关右心功能参数均得到明显改善^[35]。这些研究表明 TAVI 可改善心功能。

7 小结

严重主动脉瓣狭窄患者合并冠心病、心衰、房颤、肾功能不全等疾病较常见,TAVI 术后心衰、肺动脉高压、二尖瓣反流等合并疾病均有不同程度改善。TAVI 无需开胸手术条件要求相对较低,术后恢复快,为不宜手术的高风险主动脉瓣狭窄患者提供了一种安全有效的治疗选择。

参 考 文 献

- [1] Wendler O, Schymik G, Treede H, et al. SOURCE 3 registry: design and 30-day results of the European postapproval registry of the latest generation of the SAPIEN 3 transcatheter heart valve[J]. *Circulation*, 2017, 135(12): 1123-1132.
- [2] Stefanini GG, Stortecky S, Cao D, et al. Coronary artery disease severity and aortic stenosis: clinical outcomes according to SYNTAX score in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(37):2530-2540.
- [3] Snow TM, Ludman P, Banya W, et al. Management of concomitant coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: the United Kingdom TAVI Registry[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 199:253-260.
- [4] Taha S, Moretti C, D'Ascenzo F, et al. Impact of residual coronary artery disease on patients undergoing TAVI: a meta-analysis of adjusted observational studies[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 181:77-80.
- [5] Kleczynski P, Dziewierz A, Bagiński M, et al. Impact of coronary artery disease burden on 12-month mortality of patients after transcatheter aortic valve implantation[J]. *J Interv Cardiol*, 2016, 29(4):375-381.
- [6] Bajaj A, Pancholy S, Sethi A, et al. Safety and feasibility of PCI in patients undergoing TAVR: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heart Lung*, 2017, 46(2):92-99.
- [7] Singh V, Rodriguez AP, Thakkar B, et al. Comparison of outcomes of transcatheter aortic valve replacement plus percutaneous coronary intervention versus transcatheter aortic valve replacement alone in the United States[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(11):1698-1704.
- [8] Van Rosendaal PJ, van Der Kley F, Kamperidis V, et al. Timing of staged percutaneous coronary intervention before transcatheter aortic valve implantation[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(12):1726-1732.
- [9] Chakravarty T, Sharma R, Abramowitz Y, et al. Outcomes in patients with transcatheter aortic valve replacement and left main stenting: THE TAVR- LM REGISTRY[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(8): 951-960.
- [10] Rodes-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.
- [11] Baumbach H, Ahad S, Hill S, et al. Transaortic transcatheter aortic valve implantation and concomitant off pump revascularization[J]. *Innovations (Phila)*, 2016, 11(5):363-366.
- [12] Castellat P, Didier R, Bezon E, et al. Comparison of outcome of transcatheter aortic valve implantation with versus without previous coronary artery bypass grafting (from the France 2 registry) [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(3): 420-425.
- [13] Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, et al. Atrial fibrillation and aortic stenosis: impact on clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6(1):77-84.
- [14] Shaul AA, Kornowski R, Bental T, et al. Type of atrial fibrillation and clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2016, 21(5):519-525.
- [15] Altisent OA, Durand E, Munoz-Garcia AJ, et al. Warfarin

- and antiplatelet therapy versus warfarin alone for treating patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve replacement [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9 (16):1706-1717.
- [16] Biviano AB, Nazif T, Dizon J, et al. Atrial fibrillation is associated with increased mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: insights from the placement of aortic transcatheter valve (PARTNER) trial [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(1):e002766.
- [17] Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(1 Pt A): 60-69.
- [18] Tempio D, Pruiti GP, Conti S, et al. Ventricular arrhythmias in aortic valve stenosis before and after transcatheter aortic valve implantation[J]. *Europace*, 2015, 17(7):1136-1140.
- [19] Nguyen TC, Babaliaros VC, Razavi SA, et al. Impact of varying degrees of renal dysfunction on transcatheter and surgical aortic valve replacement[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(6):1399-1406.
- [20] Oguri A, Yamamoto M, Mouillet G, et al. Impact of chronic kidney disease on the outcomes of transcatheter aortic valve implantation; results from the France 2 registry [J]. *EuroIntervention*, 2015, 10(9):e1-e9.
- [21] Allende R, Webb JG, Munoz-Garcia AJ, et al. Advanced chronic kidney disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation; insights on clinical outcomes and prognostic markers from a large cohort of patients[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(38):2685-2696.
- [22] Conrotto F, Salizzoni S, Andreis A, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with advanced chronic kidney disease[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(9):1438-1442.
- [23] D'errigo P, Moretti C, D'ascenzo F, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis in patients with chronic kidney disease stages 3b to 5[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(2):540-547.
- [24] Fox H, Büttner S, Hemmann K, et al. Transcatheter aortic valve implantation improves outcome compared to open-heart surgery in kidney transplant recipients requiring aortic valve replacement[J]. *J Cardiol*, 2013, 61(6):423-427.
- [25] Schewel D, Schewel J, Martin J, et al. Impact of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) on pulmonary hyper-tension and clinical outcome in patients with severe aortic valvular stenosis[J]. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104(2): 164-174.
- [26] Luçon A, Oger E, Bedossa M, et al. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation; study from the France 2 Registry[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7(2):240-247.
- [27] O'sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, et al. Effect of pulmonary hypertension hemodynamic presentation on clinical outcomes in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation; insights from the new proposed pulmonary hypertension classificati[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8(7):e002358.
- [28] Chakravarty T, Van Belle E, Jilaihawi H, et al. Meta-analysis of the impact of mitral regurgitation on outcomes after transcatheter aortic valve implantation [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(7):942-949.
- [29] Barbanti M, Webb JG, Hahn RT, et al. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement; insight from the Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial Cohort A [J]. *Circulation*, 2013, 128(25):2776-2784.
- [30] Kiramijyan S, Magalhaes MA, Koifman E, et al. Impact of baseline mitral regurgitation on short- and long-term outcomes following transcatheter aortic valve replacement [J]. *Am Heart J*, 2016, 178:19-27.
- [31] Kiramijyan S, Koifman E, Asch FM, et al. Impact of functional versus organic baseline mitral regurgitation on short- and Long-Term outcomes after transcatheter aortic valve replacement [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117 (5): 839-846.
- [32] Douglas PS, Hahn RT, Pibarot P, et al. Hemodynamic outcomes of transcatheter aortic valve replacement and medical management in severe, inoperable aortic stenosis: a longitudinal echocardiographic study of cohort B of the PARTNER trial[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(2): 210-217.
- [33] El-Mawardy M, Wübken-Kleinfeld N, Schwarz B, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with severely reduced left ventricular systolic function: a single-center experience [J]. *Clin Res Cardiol*, 2014, 103 (8): 621-630.
- [34] Testa L, Latib A, De Marco F, et al. The failing right heart; implications and evolution in high-risk patients undergoing transcatheter aortic valve implantation [J]. *EuroIntervention*, 2016, 12(12):1542-1549.
- [35] Ayhan H, Durmaz T, Keleş T, et al. Improvement of right ventricular function with transcatheter aortic valve implantation[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2014, 48(3):184-188.

(收稿:2017-08-16 修回:2017-10-07)

(本文编辑:丁媛媛)