

左室重建装置研发及临床应用进展

俞吉维 朱政斌 杜润 张瑞岩

【摘要】 左室重建术可减少心室容积,重建心室几何结构,从而治疗心力衰竭。该文回顾了左室重建术的发展历程,介绍了微创杂交左室重建术、微创左室减容术、经皮左室重建术以及注射生物材料等技术。

【关键词】 心力衰竭;左心室重构;左心室重建装置

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.02.003

病理性左心室重构是机械因素、神经体液因素、基因等共同作用的结果,最终引起慢性心力衰竭(心衰)症状,影响患者远期的心功能及预后^[1]。传统的药物治疗可减缓或逆转左心室重构的进程,但无法改善机械因素在左心室重构中的作用。

已证实左室收缩末期容积(LVESV)和左室舒张末期容积(LVEDV)是心衰预后的独立预测因子^[2]。基于此,对急性心肌梗死(AMI)后左心室重构的患者,通过左室重建术重建心室几何结构,可能改善患者心功能及预后。

1 外科左室重建术的临床疗效及意义

1985 年, Jatene 等^[3]先后提出外科心室重建术(SVR)的概念,强调通过手术重建左心室几何结构,使心肌肌束尽可能恢复至 AMI 前的方向和位置。1989 年 Dor 等^[4-5]采用心内补片旷置无运动但无法切除的梗死区域,并同期行冠状动脉旁路移植术(CABG)。

RESTORE 研究入组了 1 198 例行 SVR 的室壁瘤患者,其 30 d 死亡率为 5.3%,左室容积显著缩小,左室射血分数(LVEF)改善,5 年随访生存率为 $(68.6 \pm 2.8)\%$ ^[6]。然而,SVR 具有较高的风险和创伤,其适应证及疗效存在争议。STICH 研究入选了 1 000 例前壁 AMI 患者,比较 CABG 联合 SVR 与单纯 CABG 的治疗效果,结果显示联合治疗虽能降低心室容量,但死亡率、心血管住院率等指标与

单纯 CABG 组相比无明显差异。术后 4 个月时亚组分析显示,将左室收缩末期容积指数(LVESVI)降至 70 mL/m^2 以下,联合治疗组患者的生存率显著改善,SVR 仍具临床治疗价值^[7-8]。SVR 一般与 CABG 等同期手术,因此,寻找创伤更小、治疗效果更佳的左室重建方法成为研究重点^[9]。

2 左室重建装置研发及临床应用

2.1 微创杂交左室重建术

Coapsys 装置被设计用于左室扩大合并功能性二尖瓣反流(FMR)的患者。该装置由置于心室前壁和后壁二尖瓣乳头肌附近心外膜的补片和连接线组成,通过收紧补片之间的连接线拉近乳头肌与二尖瓣距离,在减小 LVEDV 的同时可改善二尖瓣环几何结构(见图 1)。RESTOR-MV 随机对照研究拟入组 250 例将行 CABG 且伴有 FMR 的患者,随机分为 CABG 或 CABG+二尖瓣修复术组和 CABG+Coapsys 植入组,用以判断该装置的疗效。虽然该研究由于资金不足提前结束,但是后期分析发现,即使在对照组患者 FMR 程度更轻的情况下,165 例接受 Coapsys 植入的患者 2 年随访生存率更高(87% 对 77%, $P = 0.038$)^[10]。改进后的 iCoapsys 可在左室造影指导下,通过体外穿刺达到左室重建的效果,已在山羊动物试验中取得成功^[11],但后续未公布临床试验或设备研发计划。

2.2 微创左室减容术

微创心室减容术是通过美国 BioVentric 公司的 Revivent 心肌锚定系统实现,该装置由 2 颗锚定装置和 1 根连接线组成。术中经心尖切口穿刺至右心室,将 2 颗锚定装置先后置于室间隔右侧和左室侧壁心外膜侧,然后收紧连接线将左室游离壁与室间隔锚定,隔离无法切除的前间壁瘢痕和室壁瘤

基金项目:上海市申康三年行动计划(16CR3080B);上海市科委基金项目(15DZ1942002,14441902302);上海市卫生和计划生育委员会项目(20154Y0108)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心血管内科

通信作者:张瑞岩,E-mail: zhangruiyan@263.net

腔,降低心室容积。包括 11 例患者的首次临床试验结果显示,患者 1 年随访时 LVESV $[(72.6 \pm 26.9) \text{ mL/m}^2 \text{ 对 } (43.9 \pm 22) \text{ mL/m}^2, P < 0.000 1]$ 及 LVEDV $[(102.5 \pm 27.3) \text{ mL/m}^2 \text{ 对 } (69.5 \pm 27.2) \text{ mL/m}^2, P < 0.000 2]$ 较基线均显著下降^[12]。

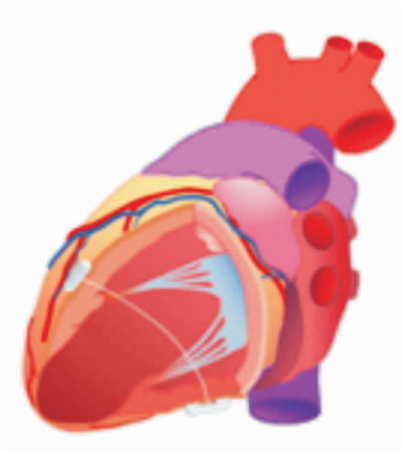
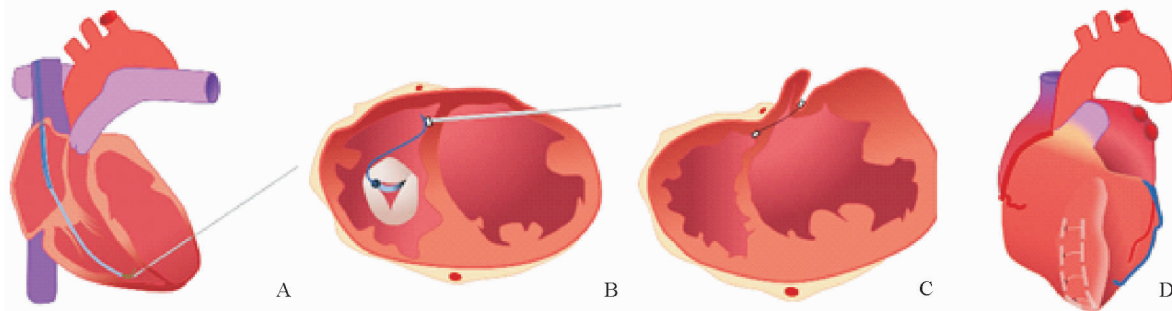


图 1 Coapsys 装置示意图

经改进的装置称 Revivent-TC,由心内科介入医生和心外科医生共同完成装置植入,首先经颈静脉将抓捕器送入右心室,再通过胸前小切口穿刺室壁瘤左室游离壁和室间隔至右心室并送入导丝,用右心室的抓捕器进行抓捕,建立颈内静脉-上腔静脉-右心房-三尖瓣-右心室-室间隔-左心室-左室游离壁轨道。沿此轨道送入锚定装置,继而收紧分别位于右心室和左室游离壁的上述锚定装置,完成室壁

瘤隔离。多数患者仅需要 2~4 个锚定装置即可完成左室重建(见图 2)。这一杂交手术方式与传统的心外科手术相比,无需心脏停跳和体外循环支持,无需大切口开胸和心室切开,显著减小手术创伤。

一项纳入 51 例接受 Revivent 患者和 20 例接受 Revivent-TC 患者的研究显示,术后 30 d 内死亡率为 5.6%,经过 1 年随访,患者 LVESVI 和 LVEDVI 分别由基线时的 70.9 mL/m^2 和 102.3 mL/m^2 下降至 49.7 mL/m^2 和 74.2 mL/m^2 (P 均 < 0.001),LVEF、6 min 步行试验(6MWT)及纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级均显著改善^[13]。Revivent-TC 是左室重建治疗中的重要里程碑,它完成了从传统外科向微创介入治疗的转化,已获准在欧洲上市。一项前瞻性、多中心、单臂研究入选了 89 例 AMI 后左室扩张的心衰患者,其中 86 例患者完成 Revivent-TC 治疗;院内死亡 4 例,其中 3 例为手术相关,总体 1 年生存率为 90.6%,术后 1 年随访,患者 LVEF 较术前改善 $[(29.8 \pm 8)\% \text{ 对 } (34 \pm 9)\%, P \text{ 均 } < 0.005]$,LVESVI、LVEDVI 均显著下降;患者心功能分级、明尼苏达生活质量评分以及 6MWT 均显著改善^[14]。该研究的局限性在于未设置对照组,为进一步验证该装置的有效性,一项用于比较在标准药物治疗基础上加用 Revivent-TC 是否对治疗效果有影响的随机对照研究正在进行中。



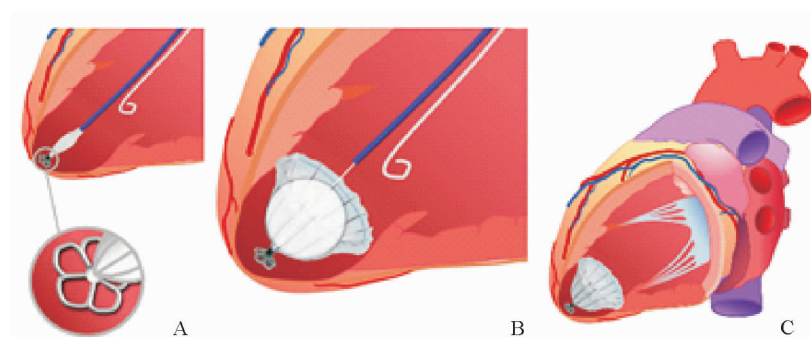
A 示沿颈静脉-上腔静脉将抓捕器送入右心室,经心尖小切口穿刺至右心室送入导丝,右心室内抓捕器抓捕导丝,建立右心室-室间隔-左心室-左室游离壁轨道;B 示沿建立的轨道将第一个锚定装置送至室间隔右心室侧;C 示第二个锚定装置经心尖切口送至左室游离壁心外膜侧,收紧 2 个锚定装置间连接线;D 示 2~4 个装置即可完成室壁瘤隔离

图 2 Revivent-TC 装置治疗示意图

2.3 经皮左室重建术

经皮左室重建术采用的左室隔离装置由镍钛金属骨架、聚四氟乙烯膜以及底座构成,形状类似降落伞。通过输送系统将折叠的左室隔离装置送入左室

心尖部,并用球囊扩张器扩张,使其支撑于心室壁,伞面将心室隔离为功能活动区域与无功能静止心腔,消除室壁瘤区域的逆向运动,提高心室机械效率,降低心室容积,减小室壁应力(见图 3)。



A 示通过输送系统将左室隔离装置送入左心室,借由底座完成装置定位;B 示通过输送系统自带球囊撑开左室隔离装置,支架顶端的倒刺将装置固定于室壁,完成室壁瘤隔离;C 示左室隔离装置成功隔离室壁瘤

图 3 左室隔离装置示意图

Cardiokinetix 公司研发的左室隔离装置 PARACHUTE 首次人体试验于 2005 年在美国和欧洲同时开展。该研究共入选 39 例室壁瘤患者,随访 1 年的结果显示患者 LVEDVI 及 LVESVI 较基线显著下降,随访 3 年时患者 LVEDVI 较基线显著下降,但 LVESVI 与基线无统计学差异,且患者 LVEF 较基线有所下降^[15-16]。

PARACHUTE CHINA 研究于 2014 年 9 月在我国开展。该研究共招募 31 例室壁瘤患者,其中 30 例患者成功植入装置,1 例术后 1 个月时因出血性卒中死亡,死亡原因与抗凝治疗相关。3 个月随访结果显示,患者 LVESVI $[(77.5 \pm 20.0) \text{ mL/m}^2$ 对 $(53.1 \pm 17.0) \text{ mL/m}^2$, $P < 0.001$] 和 LVEDVI $[(110.8 \pm 26.1) \text{ mL/m}^2$ 对 $(82.1 \pm 21.3) \text{ mL/m}^2$, $P < 0.001$] 显著下降,LVEF 及 NYHA 心功能分级均有所改善^[17]。左室隔离装置植入围术期抗凝方案目前尚未统一,一般采用术后 1 年口服阿司匹林 100 mg/d 和华法林(维持国际标准化比值 2.0~3.0),PARACHUTE 首次人体试验 3 年的缺血性和出血性卒中事件发生率为 15.9%(2 例缺血性卒中、2 例出血性卒中),PARACHUTE CHINA 随访 3 个月有 1 例出血性卒中,无缺血性卒中。

在欧洲开展的 PARACHUTE III 研究为一项前瞻性、非随机对照研究,共纳入 100 例患者,12 个月的随访结果显示,患者 LVESVI $[(84.0 \pm 24.2) \text{ mL/m}^2$ 对 $(70.5 \pm 24.5) \text{ mL/m}^2$, $P < 0.0001$] 和 LVEDVI $[(117.3 \pm 26.3) \text{ mL/m}^2$ 对 $(99.1 \pm 27.3) \text{ mL/m}^2$, $P < 0.0001$] 均显著下降,心源性死亡率为 8.4%,心衰再住院率为 24.1%。需要注意的是,即使术后服用低剂量阿司匹林联合华法林治疗不少于 12 个月,仍有 3.3% 的患者经超声心动图发现器械表面血栓形成^[18]。

PARACHUTE IV 级为首个随机对照试验,计划纳入 478 例 NYHA 心功能 III~IV 级、LVEF 15%~35%、左室活动异常的患者,随机分为药物治疗组及左室隔离装置植入组,主要终点为死亡或心功能恶化导致的住院。遗憾的是该研究在入组了 331 例患者后,因围手术期血栓事件及公司运营原因于 2017 年 6 月终止,同期在欧洲开展的 PARACHUTE V 上市后研究也已终止,不知相关研究将来能否继续。

一项 PARACHUTE 植入后 CT 影像研究发现,舒张早期血流速度与舒张早期二尖瓣间隔组织速度比值显著降低,而这一改变与患者临床表现改善相关^[19]。另一项研究发现 PARACHUTE 通过缩短乳头肌间距离,改善了二尖瓣几何形态^[20]。一项病理学研究观察了 3 例因接受心脏移植而取出 PARACHUTE 以及 4 例与器械植入无关的死亡患者的 PARACHUTE 装置,发现装置膜的两面均有生长良好的心内膜组织,但植入时间超过 2 年的装置表面心内膜出现钙化,这种钙化理论上可能导致远期的器械衰败或装置膜的破裂^[21]。

我国经皮左室重建术尚处于起步阶段,由心瑞医疗科技有限公司研发的 Heartech 左室隔离装置于 2016 年在上海交通大学医学院附属瑞金医院完成首例植入。该装置首次人体研究共入选 16 例患者,其中 15 例成功植入,1 例由于左室结构原因未能植入。30 d 随访结果显示,患者 LVESVI $[(72.47 \pm 22.77) \text{ mL/m}^2$ 对 $(50.13 \pm 13.36) \text{ mL/m}^2$, $P < 0.001$] 及 LVEDVI $[(106.27 \pm 28.01) \text{ mL/m}^2$ 对 $(83.20 \pm 16.87) \text{ mL/m}^2$, $P = 0.001$] 均显著下降,此外 LVEF、6MWT、欧洲多维健康量表评分均较基线改善^[22]。Heartech 左室隔离装置 II 期临床试验正在开展。

2.4 生物材料注射

上述器械主要针对 AMI 后已经发生心室几何结构变化的患者,而生物材料注射主要用于发生左心室重构的早期。研究者将羟磷灰石微球注入 31 只 AMI 绵羊模型的心肌中,结果显示,该方法能抑制 AMI 后的左心室扩张,改善 LVEF。注射羟磷灰石微球的 AMI 绵羊模型中心肌胶原含量较未干预的 AMI 绵羊模型更少,纤维化程度更低^[23]。该材料尚未被用于人体。

心肌基质水凝胶由猪的心肌组织通过脱细胞加工而成。在大鼠和猪的动物实验中,注射基质水凝胶可增加梗死区的存活心肌细胞、维持心脏功能^[23-24]。目前 I 期临床试验正在招募 AMI 后患者,以研究基质水凝胶的安全性。新材料如人羊膜基质水凝胶也在动物实验中证实可改善 AMI 后左室功能及梗死面积^[25]。

通过冠状动脉注射生物材料被证实同样可行。一项研究纳入 27 例 AMI 患者,在 AMI 发生 7 d 后,通过冠状动脉注射 2 mL 1%海藻酸钠+0.3%葡萄糖酸钙,患者耐受良好。该研究基于假设:生物材料注射后可渗透梗死组织,形成生物可吸收心脏基质^[26]。PRESERVATION I 研究是一项随机对照研究,纳入 303 例 AMI 后 2~5 d 患者,并以 2:1 分为研究组和对照组,研究组经梗死相关冠状动脉注射生物可吸收心脏基质,对照组使用生理盐水作为安慰剂。该研究最终虽然未能证明两组患者在 6 个月随访时 LVEDVI 或不良事件发生率有显著差异,但改变注射剂量或注射时机能否产生更佳效果,值得进一步研究^[27]。

LoneStar Heart 公司研制的 Algisyl-LVR 是一种含海藻酸钠和海藻酸钙的凝胶混合液,手术时将两者混匀,按 1 cm 针距环左心室注入心肌内。左心室厚度增加可使室壁应力下降,左心室容积降低,从而延缓心衰进程。AUGMENT-HF 研究是一项多中心前瞻性随机对照试验,评价海藻凝胶酸盐左室重建术的有效性与安全性。研究共纳入 78 例心衰患者,45 例研究组中有 40 例成功注射 Algisyl-LVR,对照组仅接受标准药物治疗,研究组术后 30 d 有 3 例死亡(8.57%),术后 6 个月随访结果显示患者心肌峰值摄氧量、6MWT 及 NYHA 心功能分级均较对照组明显改善。1 年随访结果显示研究组上述指标继续改善,但研究组死亡率高于对照组(22.5%对 10.5%)。AUGMENT-HF 研究未设

盲、样本量较小,因此需要更大规模的双盲试验提供证据^[28]。

3 展望

外科左室重建术和经皮左室重建术均改善了患者的生活质量和心脏功能状态,但尚无明确证据表明能使患者远期生存获益。外科左室重建术的临床研究设计对象局限于计划行 CABG、二尖瓣置换术等手术治疗的患者。而创伤小、操作便捷的经皮左室重建术的出现使相关临床研究的设计突破了这一局限,后期开展的更大规模的研究将论证此类器械的安全性和有效性。相较于依赖杂交手术的锚定系统,左室隔离装置的优势在于可完全经导管完成放置。对于围绕器械相关的诸如手术适应证、术前影像分析、介入时机、器械植入后抗凝方案等问题亟需相关临床研究来解答。

参 考 文 献

- [1] 冯硕,张瑞岩. 急性心肌梗死后左室重构发生的影响因素[J]. 国际心血管病杂志, 2019, 46(5):267-269.
- [2] Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, et al. Left ventricular remodeling in heart failure: Current concepts in clinical significance and assessment [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2011, 4(1):98-108.
- [3] Jatene AD. Left ventricular aneurysmectomy. Resection or reconstruction [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1985, 89(3):321-331.
- [4] Dor V, Saab M, Coste P, et al. Left ventricular aneurysm: A new surgical approach [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 1989, 37(1):11-19.
- [5] Dor V, Di Donato M, Sabatier M, et al. Left ventricular reconstruction by endoventricular circular patch plasty repair: a 17-year experience [J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 13(4):435-447.
- [6] Buckberg G, Athanasuleas C, Conte J. Surgical ventricular restoration for the treatment of heart failure [J]. Nat Rev Cardiol, 2012, 9(12):703-716.
- [7] Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction [J]. N Engl J Med, 2009, 360(17):1705-1717.
- [8] Michler RE, Rouleau JL, Al-Khalidi HR, et al. Insights from the stich trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 146(5):1139-1145.
- [9] 朱天宇,张瑞岩. 左心室重建术的发展过程[J]. 国际心血管病杂志, 2016, 43(3):133-138.
- [10] Grossi EA, Patel N, Woo YJ, et al. Outcomes of the RESTOR-MV trial (randomized evaluation of a surgical treatment for off-pump repair of the mitral valve) [J]. J Am

- Coll Cardiol, 2010, 56(24):1984-1993.
- [11] Pedersen WR, Block P, Leon M, et al. Icoapsys mitral valve repair system: Percutaneous implantation in an animal model [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2008, 72(1):125-131.
- [12] Cheng Y, Aboodi MS, Wechsler AS, et al. Epicardial catheter-based ventricular reconstruction: a novel therapy for ischaemic heart failure with anteroapical aneurysm [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013, 17(6):915-922.
- [13] Brugaletta S, Castella M, Hernandez-Enriquez M, et al. New transcatheter treatment of the dilated ischemic cardiomyopathy with revivent system [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(13):1448.
- [14] Klein P, Anker SD, Wechsler A, et al. Less invasive ventricular reconstruction for ischaemic heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(12):1638-1650.
- [15] Mazzaferri EL Jr, Gradinac S, Sagie D, et al. Percutaneous left ventricular partitioning in patients with chronic heart failure and a prior anterior myocardial infarction: results of the percutaneous ventricular restoration in chronic heart failure patients trial [J]. Am Heart J, 2012, 163 (5): 812-820.
- [16] Costa MA, Mazzaferri EL Jr, Sievert H, et al. Percutaneous ventricular restoration using the parachute device in patients with ischemic heart failure: three-year outcomes of the parachute first-in-human study [J]. Circ Heart Fail, 2014, 7 (5):752-758.
- [17] Yang YJ, Huo Y, Xu YW, et al. Percutaneous ventricular restoration therapy using the parachute device in chinese patients with ischemic heart failure: three-month primary end-point results of parachute china study [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(17):2058-2062.
- [18] Thomas M, Nienaber CA, Ince H, et al. Percutaneous ventricular restoration (PVR) therapy using the Parachute device in 100 subjects with ischaemic dilated heart failure: One-year primary endpoint results of Parachute III, a European trial [J]. EuroIntervention, 2015, 11(6):710-717.
- [19] Yun CH, Sun JY, Templin B, et al. Improvements in left ventricular diastolic mechanics after parachute device implantation in patients with ischemia heart failure: a cardiac computerized tomographic study [J]. J Card Fail, 2017, 23 (6):455-463.
- [20] Tam CC, Fares A, Alaiti A, et al. Cardiac computed tomography assessment of the near term impact of percutaneous ventricular restoration therapy (parachute® on mitral valve geometry [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2016, 88(2):E45-E51.
- [21] Ladich E, Otsuka F, Virmani R. A pathologic study of explanted parachute devices from seven heart failure patients following percutaneous ventricular restoration [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 83(4):619-630.
- [22] Zhu Z, Yu J, Xu K, et al. First-in-man study of Heartech® percutaneous left ventricular partitioning device for treatment of heart failure postmyocardial infarction [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2019, 94(6):845-853.
- [23] Singelyn JM, Sundaramurthy P, Johnson TD, et al. Catheter-deliverable hydrogel derived from decellularized ventricular extracellular matrix increases endogenous cardiomyocytes and preserves cardiac function post-myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(8): 751-763.
- [24] Seif-Naraghi SB, Singelyn JM, Salvatore MA, et al. Safety and efficacy of an injectable extracellular matrix hydrogel for treating myocardial infarction [J]. Sci Transl Med, 2013, 5 (173):173ra125.
- [25] Henry JJD, Delrosario L, Fang J, et al. Development of injectable amniotic membrane matrix for postmyocardial infarction tissue repair [J]. Adv Healthc Mater, 2020, 9 (2):e1900544.
- [26] Frey N, Linke A, Suselbeck T, et al. Intracoronary delivery of injectable bioabsorbable scaffold (IK-5001) to treat left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction: a first-in-man study [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2014, 7(6):806-812.
- [27] Rao SV, Zeymer U, Douglas PS, et al. Bioabsorbable intracoronary matrix for prevention of ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68 (7):715-723.
- [28] Mann DL, Lee RJ, Coats AJ, et al. One-year follow-up results from AUGMENT-HF: a multicentre randomized controlled clinical trial of the efficacy of left ventricular augmentation with Algisyl in the treatment of heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(3):314-325.

(收稿:2019-01-25 修回:2020-02-08)

(本文编辑:丁媛媛)