

# 二尖瓣反流诊断策略及手术治疗进展

杨铠瑞 孙煌 柴圣杰 赵双凤 彭云珠

**【摘要】** 二尖瓣反流是成人心脏瓣膜病最常见的类型,发病率和死亡率较高。目前二尖瓣反流诊断技术不断提高,通过超声心动图、心脏磁共振及心脏计算机断层扫描技术,人们对二尖瓣结构的认识更加深入。在药物治疗的基础上,外科及介入手术治疗推陈出新,以 MitralClip 缘对缘修复术为代表的介入治疗技术的发展,提升了疗效及安全性,使更多患者获益。

**【关键词】** 二尖瓣反流;二尖瓣修复;二尖瓣置换;二尖瓣脱垂

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.01.004

二尖瓣反流是成人心脏瓣膜病最常见的类型,可分为退行性二尖瓣反流(DMR)和功能性二尖瓣反流(FMR)。DMR是由瓣膜结构异常所致,又称原发性二尖瓣反流。FMR多继发于左室扩张和功能障碍,又称继发性二尖瓣反流。

## 1 二尖瓣疾病现状

据统计,在75岁以上的人群中,中、重度二尖瓣反流的发病率可达9.3%<sup>[1]</sup>,在瓣膜性心脏疾病中的占比约12.5%<sup>[2]</sup>。但遗憾的是,大多数患者并未采取相应的干预措施,1项纳入1 095例中度至重度二尖瓣反流患者的研究显示,多达53%的患者未进行手术及药物治疗<sup>[3]</sup>。死亡率高、心力衰竭发生率高及手术治疗比例低是目前二尖瓣疾病管理中存在的主要问题<sup>[4]</sup>。由于心室代偿性扩张,DMR患者可多年无症状,一旦发展到失代偿期,则出现不可逆的左室功能障碍。如果早期进行干预,则能显著改善生存率。因此,早期准确诊断二尖瓣反流并及时治疗极为重要。

## 2 二尖瓣结构异常及临床意义

二尖瓣脱垂是DMR中最常见的结构异常类型,此类型二尖瓣环的动态功能正常,对避免二尖瓣反流有一定作用。有研究指出二尖瓣脱垂与心源性猝死的风险增加密切相关<sup>[5]</sup>。二尖瓣环的组织学显示,二尖瓣脱垂所致心律失常的特征是左室乳头肌和下壁基底段心肌存在纤维化。Lee等<sup>[6]</sup>在部分二尖瓣脱垂患者中首次发现了一种异常的

结构耦合,即心脏的房壁(二尖瓣连接处与左心室附着区)之间出现了分离,由此提出了二尖瓣环分离(MAD)。Perazzolo等<sup>[7]</sup>发现,在伴有左室纤维化、二尖瓣脱垂的猝死患者中,MAD更长。上述研究提示,MAD可用于预测心律失常所致的心源性猝死,这为心源性猝死的研究提供了新的思路。

## 3 二尖瓣反流的主要诊断技术

### 3.1 超声心动图

及时准确地发现瓣膜结构异常对二尖瓣疾病治疗干预措施的选择至关重要。超声心动图常用于术前评估手术指征、术中确定跨隔针的尖端位置及指导器械放置、术后评价疗效及并发症<sup>[8]</sup>。其中,经胸超声心动图主要是识别二尖瓣疾病,常用于明确其严重程度并帮助区分病因。经食管超声心动图主要用于经导管二尖瓣介入治疗患者的术前筛选和识别,是术前定性评估二尖瓣反流和术中指导的常用影像学手段。经食管超声心动图三维重建成像技术可以准确评估二尖瓣和主动脉瓣的动力学特征及结构耦合情况。

超声心动图技术增加了二尖瓣的可视化,可进一步剖析二尖瓣反流的机制。Namazi等<sup>[9]</sup>通过左室应变对继发性二尖瓣反流进行危险分层并评估预后,研究发现左心室应变优于左室射血分数。三维超声的出现,有助于增加对二尖瓣裂痕的认识,发现过去二维超声无法识别的各类瓣膜问题。

### 3.2 心脏磁共振

心脏磁共振作为超声诊断结构性心脏病的重要补充,可准确而全面地评估二尖瓣形态并进行量化,帮助临床医生分析和预测二尖瓣反流患者的诊

基金项目:云南省卫生科技计划项目(2018NS0098);云南省科技计划项目(2018BA064);昆明医科大学研究生创新基金(2020S142)  
作者单位:650032 昆明医科大学第一附属医院心血管内科  
通信作者:彭云珠, E-mail: pengyunzhu0308@163.com

治结局。因此,对于需要进一步评估二尖瓣反流严重程度的患者,Garg 等<sup>[10]</sup>建议将心脏磁共振作为二线无创检查方法。对于无症状的重度二尖瓣反流患者,也可用于明确左心情况。此外,心脏磁共振 T1 加权成像可以明确弥漫性心肌纤维化与复杂性室性心律失常之间的关联,即具有复杂性室性心律失常的二尖瓣脱垂患者的 T1 明显较短,这一发现进一步表明弥漫性心肌纤维化在二尖瓣脱垂相关性心律失常中的潜在作用<sup>[11]</sup>。心脏磁共振技术与超声心动图技术在筛检是否存在 MAD 时几乎没有差异,但考虑到费用及时间成本等问题,不建议将心脏磁共振作为常规筛查方法。当需要进一步明确心律失常是否与 MAD 有关时,心脏磁共振可以更加准确地测量后外侧壁纵向 MAD 距离以及诊断乳头肌纤维化<sup>[12]</sup>。

### 3.3 心脏计算机断层扫描

心脏计算机断层扫描在瓣膜形态评估、手术着陆区选择、与毗邻结构关系的确定以及二尖瓣反流的判定和分级中发挥着重要作用,主要用于指导二尖瓣相关手术。目前心脏计算机断层扫描亦可用于检测二尖瓣置换术后瓣周漏,其诊断准确率高于经胸超声心动图,可与经食管超声心动图媲美,并且能减少患者的主观不适<sup>[13]</sup>。

## 4 二尖瓣反流治疗与管理

二尖瓣反流患者应尽早进行干预,症状轻微且无血流动力学改变者可予药物治疗,但临床试验证明药物治疗仅能改善二尖瓣反流患者的症状,不能延长生存时间,因此手术治疗仍作为二尖瓣反流的优选治疗。美国心脏病学会 (ACC) / 美国心脏协会 (AHA) 与欧洲心脏病学会 (ESC) 推荐对于外科手术高危或有禁忌、手术入路及心脏结构方面无禁忌、预期寿命超过 1 年的症状性重度 DMR 患者,可行 MitralClip 治疗。目前越来越多的研究显示,MitralClip 对于 FMR 患者也有良好效果,COAPT 研究<sup>[14]</sup>显示 MitralClip 可以显著降低心力衰竭合并二尖瓣反流患者的死亡率。

### 4.1 药物治疗

目前,FMR 患者的一线治疗药物包括血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、 $\beta$ 受体阻滞剂和醛固酮拮抗剂。对于伴有传导系统异常的患者,双心室起搏心脏再同步化治疗可减轻二尖瓣反流严重程度,改善左心室功能。对于严重 DMR 患者,可使用利尿剂减少后负荷,缓解心力衰

竭的体征和症状。

### 4.2 外科手术治疗

目前,外科手术为原发性二尖瓣反流的主要治疗方法。外科术式主要分为 2 类,第一类为外科二尖瓣修复,包括环状瓣膜成形、四边形切除、滑动瓣叶成形、腱索修复等,第二类为外科二尖瓣置换术。外科手术虽然让绝大多数患者受益,但存在术后并发症多、高龄患者手术风险高等问题。1 项纳入 840 例外科修补术后患者的观察研究显示,老年患者( $\geq 75$  岁)生存率明显低于其他年龄段患者<sup>[15]</sup>。接受外科二尖瓣置换术后,有 3%~10% 的患者检出瓣膜瓣周漏<sup>[16]</sup>。此外,瓣膜变性、瓣膜裂开、瓣膜修复失败及心内膜炎等多种原因可能导致再次手术。一般来说,植入的生物假体瓣膜均可能出现退化,从而影响患者短期和长期预后。有研究显示,多达 1/3 的患者可能需要进行二尖瓣再次手术(中位数时间为 8 年)<sup>[17]</sup>。Mehaffey 等<sup>[18]</sup>发现美国弗吉尼亚州在过去 15 年内需要再次手术的患者数量年增长率为 10%。与首次进行二尖瓣手术的患者相比,再次手术的风险更高,并且随着手术次数增加,死亡率也会增加。使用机械瓣膜与生物瓣膜的患者长期生存率无明显差异,机械瓣膜再次手术发生率较低,但使用机械瓣膜的患者术后需终生抗凝,这会增加卒中和出血等不良事件的风险<sup>[19]</sup>。

### 4.3 介入手术治疗

MITRA-FR 研究<sup>[20]</sup>和 COAPT 研究<sup>[14]</sup>是对比保守治疗与手术治疗继发性二尖瓣反流效果差异性的研究。MITRA-FR 研究<sup>[20]</sup>对选择保守治疗和手术治疗的患者进行 12 个月的随访,发现 2 组患者住院治疗死亡率和全因死亡率无明显差异。COAPT 研究<sup>[14]</sup>对患者进行 24 个月的随访,发现存在心力衰竭的中度至重度 FMR 患者,在使用指南推荐的最大剂量的药物治疗后仍有症状,而介入治疗患者心力衰竭住院率较低,死亡率较低,生活质量和心功能均优于采用单独药物治疗的患者。2 项大型研究奠定了二尖瓣介入手术的研究基础,让更多临床医生和患者开始接纳经导管二尖瓣修复手术。

经导管二尖瓣手术包括经导管二尖瓣修复术和经导管二尖瓣置换术(TMVR),是中、重度二尖瓣反流患者治疗的重要选择<sup>[21]</sup>。原发性反流和功能性反流患者均可通过瓣膜修复获益。

经导管二尖瓣修复术又可细分为瓣叶修复、

瓣膜成形、腱索植入等多种手术方式<sup>[22]</sup>, 每种术式又包含多种操作系统, 具有代表性的包括缘对缘瓣叶修复术 (MitralClip 和 PASCAL 修复系统), 瓣膜成型术 (Mitralign、Cardioband 和 Carillon 系统), 以及腱索植入术 (Harpoon 和 NeoChord 系统)。

MitralClip 是目前美国食品药品监督管理局 (FDA) 唯一批准的二尖瓣反流介入治疗器械, 因此, 大部分地区优先采用 MitralClip 缘对缘手术治疗<sup>[23]</sup>。包括经导管直接瓣环成形术和腱索置换术在内的新技术正在研发过程中, 拥有宽桨叶夹合装置以及独立的小叶捕获功能的 PASCAL 修复系统已在德国批准用于二尖瓣反流的介入治疗, 且具有较高安全性, 是 MitralClip 的主要竞争对手<sup>[24]</sup>。回顾性队列研究显示 2 种设备的安全性和临床疗效相似, 目前多项研究正在对 MitralClip 与 PASCAL 进行更严格的对比评价<sup>[25-26]</sup>。另一项研究显示, 使用 PASCAL 导管二尖瓣修复系统的 FMR 和 DMR 患者, 并发症发生率低且生存率高, 二尖瓣反流减少, 生活质量和二尖瓣功能状态显著改善<sup>[27]</sup>。关于二尖瓣介入治疗的大量研究主要针对 DMR 患者, 对 FMR 患者的修复效果尚有争议。Mitralign 经导管瓣环成形术通过模仿外科手术金标准, 减小瓣环尺寸, 对中高危及 FMR 患者安全可行, 该治疗可使左室逆向重构, 症状在治疗后 6 个月内明显改善<sup>[28]</sup>。Cardioband 也是一种局部瓣膜成形环, 患者术后在心功能、住院率及死亡率等方面明显获益<sup>[29]</sup>。NeoChord 手术适用于腱索植入的二尖瓣介入手术, 该手术采用小切口开胸的方法将人工腱索经心尖途径送入左室, 连接左室心肌和二尖瓣, 形成人工腱索, 从而改善二尖瓣反流, 在术后 3 个月和 1 年时, 患者总生存率均为 98%, 证明了该术式的可行性与安全性<sup>[30]</sup>。

对于因生物瓣膜退化或瓣环成形术失败而需要再次手术的高危患者, TMVR 较传统外科手术的手术风险更低, 也具有更好的长期生存率<sup>[31]</sup>。然而, 现阶段 TMVR 尚处于临床应用早期阶段, 并没有与目前热度极高的经导管主动脉瓣置换术 (TAVR) 并肩发展。在 1 项大型 TMVR 研究中, 置入瓣膜在缓解二尖瓣反流和改善症状方面有明显效果, 短期安全性可, 但需要进一步研究其对长期生存的影响<sup>[32]</sup>。1 项有关 TMVR 早期可行性的研究表明, 在二尖瓣植入后 30 d 内, 瓣膜功能良好, 患者没有发生死亡、卒中或再次手术<sup>[33]</sup>。1 项对比 2012 年

至 2016 年行外科二尖瓣修复与 TMVR 患者的并发症及再入院率的长期随访研究发现, TMVR 术后并发症及再入院率逐渐下降, 其安全性逐渐提高<sup>[34]</sup>。TMVR 有较好的发展前景。

## 5 小结

随着人口老龄化不断加剧, 二尖瓣相关问题可能成为未来需要面对的新挑战。重视二尖瓣管理, 开展二尖瓣诊治相关研究尤为重要。新型影像学方法有助于深入了解二尖瓣疾病, 各类新型术式的出现和发展使二尖瓣疾病的治疗更为简单。随着介入技术的迅速发展, 以二尖瓣为代表的结构性心脏病的诊治及综合管理将不断完善, 让更多的患者获益。

## 参 考 文 献

- [1] Hu P, Liu XB, Liang J, et al. A hospital-based survey of patients with severe valvular heart disease in China[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 231:244-247.
- [2] Marciniak A, Glover K, Sharma R. Cohort profile: prevalence of valvular heart disease in community patients with suspected heart failure in UK[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(1):e012240.
- [3] Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(2):185-186.
- [4] Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, et al. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10124):960-969.
- [5] Miller MA, Dukkupati SR, Turagam M, et al. Arrhythmic mitral valve prolapse: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(23 Pt A):2904-2914.
- [6] Lee APW, Jin CN, Fan YT, et al. Functional implication of mitral annular disjunction in mitral valve prolapse: a quantitative dynamic 3D echocardiographic study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(12):1424-1433.
- [7] Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, et al. Morphofunctional abnormalities of mitral annulus and arrhythmic mitral valve prolapse[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(8):e005030.
- [8] Aman E, Smith TW. Echocardiographic guidance for transcatheter mitral valve repair using edge-to-edge clip[J]. *J Echocardiogr*, 2019, 17(2):53-63.
- [9] Namazi F, van der Bijl P, Hirasawa K, et al. Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with secondary mitral regurgitation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(7):750-758.
- [10] Garg P, Swift AJ, Zhong L, et al. Assessment of mitral valve regurgitation by cardiovascular magnetic resonance imaging[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(5):298-312.



- [11] Bui AH, Roujol S, Foppa M, et al. Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia[J]. *Heart*, 2017, 103(3):204-209.
- [12] Dejgaard LA, Skjølsvik ET, Lie ØH, et al. The mitral annulus disjunction arrhythmic syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(14):1600-1609.
- [13] Weir-McCall JR, Blanke P, Naoum C, et al. Mitral valve imaging with CT: relationship with transcatheter mitral valve interventions[J]. *Radiology*, 2018, 288(3):638-655.
- [14] Stone GW, Weissman NJ, Mack MJ, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(20):1980-1981.
- [15] Detaint D, Sundt TM, Nkomo VT, et al. Surgical correction of mitral regurgitation in the elderly: outcomes and recent improvements[J]. *Circulation*, 2006, 114(4):265-272.
- [16] Ruiz CE, Hahn RT, Berrebi A, et al. Clinical trial principles and endpoint definitions for paravalvular leaks in surgical prosthesis: an expert statement[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(16):2067-2087.
- [17] Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, et al. Mechanical or biologic prostheses for aortic-valve and mitral-valve replacement[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(19):1847-1857.
- [18] Mehaffey HJ, Hawkins RB, Schubert S, et al. Contemporary outcomes in reoperative mitral valve surgery[J]. *Heart*, 2018, 104(8):652-656.
- [19] Chikwe J, Chiang YP, Egorova NN, et al. Survival and outcomes following bioprosthetic vs mechanical mitral valve replacement in patients aged 50 to 69 years[J]. *JAMA*, 2015, 313(14):1435-1442.
- [20] Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(24):2297-2306.
- [21] Fishbein GA, Fishbein MC. Mitral valve pathology[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2019, 21(7): 61.
- [22] Kuwata S, Taramasso M, Guidotti A, et al. Ongoing and future directions in percutaneous treatment of mitral regurgitation[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2017, 15(6):441-446.
- [23] Walther C, Fichtlscherer S, Holubec T, et al. New developments in transcatheter therapy of mitral valve disease[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(4):1728-1739.
- [24] Mauri V, Besler C, Riebisch M, et al. German multicenter experience with a new leaflet-based transcatheter mitral valve repair system for mitral regurgitation[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(23):2769-2778.
- [25] Geis NA, Schlegel P, Heckmann MB, et al. One-year results following PASCAL-based or MitraClip-based mitral valve transcatheter edge-to-edge repair[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(2):853-865.
- [26] Gerçek M, Roder F, Rudolph TK, et al. PASCAL mitral valve repair system versus MitraClip: comparison of transcatheter edge-to-edge strategies in complex primary mitral regurgitation[J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(12):1890-1899.
- [27] Webb JG, Hensey M, Szerlip M, et al. 1-year outcomes for transcatheter repair in patients with mitral regurgitation from the CLASP study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(20):2344-2357.
- [28] Nickenig G, Schueler R, Dager A, et al. Treatment of chronic functional mitral valve regurgitation with a percutaneous annuloplasty system[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(25):2927-2936.
- [29] Weber M, Öztürk C, Taramasso M, et al. Leaflet edge-to-edge treatment versus direct annuloplasty in patients with functional mitral regurgitation[J]. *EuroIntervention*, 2019, 15(10):912-918.
- [30] Colli A, Manzan E, Aidietis A, et al. An early European experience with transapical off-pump mitral valve repair with NeoChord implantation[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 54(3):460-466.
- [31] Yoon SH, Whisenant BK, Bleiziffer S, et al. Transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprosthetic valves and failed annuloplasty rings[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(9):1121-1131.
- [32] Sorajja P, Moat N, Badhwar V, et al. Initial feasibility study of a new transcatheter mitral prosthesis: the first 100 patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(11):1250-1260.
- [33] Zahr F, Song HK, Chadderdon SM, et al. 30-day outcomes following transfemoral transseptal transcatheter mitral valve replacement: intrepid TMVR early feasibility study results[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2022, 15(1):80-89.
- [34] Hendrickson MJ, Bhyan P, Arora S, et al. Trends in inpatient complications and readmissions after transcatheter or surgical mitral valve repair from 2012 to 2016[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(2):272-274.

( 收稿:2021-01-26 修回:2022-11-26 )

( 本文编辑:胡晓静 )