· 述评 ·

室间隔化学消融治疗肥厚型梗阻性心肌病 15 年回顾

李占全 石蕴琦

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.01.001

肥厚型心肌病(HCM)是一种与遗传相关的心脏疾病,人群发病率为 1/500,而肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)是 HCM 中的一种类型,约占 1/4。HOCM 在老年人中主要引起心绞痛、心力衰竭、晕厥等不适,在年轻人中主要引发猝死。HOCM 年死亡率约为 2%～4%,猝死发生率≤1%。对于部分 HOCM 患者药物治疗不能达到理想的效果,非药物治疗方法的发明对 HOCM 传统治疗有极大的帮助。现有非药物治疗方法主要为室间隔心肌切除术和经皮室间隔心肌化学消融术(percutaneous transluminal septal myocardial ablation, PTSMA),两种方法均可减轻 HOCM 患者的症状,提高生活质量。由于 PTSMA 创伤小、操作方便,HOCM 患者接受介入治疗的人数,估计是接受手术治疗的 15～20 倍。

1 PTSMA 发展历史

1981 年 Waller 等[1]发现 1 例 HOCM 青年女性患者于确诊 13 年后发生室间隔心肌梗死,后胸骨旁杂音消失,超声心动图显示室间隔厚度由 23 mm 降至 15 mm,左室流出道(LVOT)增宽。Gietzen 等[2]也发现用类似经皮冠状动脉腔内成形(PTCA)技术选择性阻塞前降支发出的第一间隔支可缓解 HOCM 的 LVOT 梗阻。1989 年 Berghoefer 最先描述了这种技术[3]。1995 年 Sigwart 等[4]在英国皇家布鲁顿医院应用 PTSMA 成功治疗 3 例 HOCM 患者,并随访 1 年,临床症状明显好转。该方法是将心导管送入肥厚室间隔的供应血管,注射无水酒精,导致血管的急性硬化和闭塞,造成室间隔上部心肌梗死,使肥厚的室间隔变薄,从而拓宽 LVOT 并降低压力阶差。这种技术除常用 PTSMA 描述外,还有以下多种:酒精间隔消融(alcohol septal ablation, ASA)、酒精介导间隔消融(alcohol-induced septal ablation, AISA)、非外科间隔变薄治疗(nonsurgical septal reduction therapy, NSRT)、间隔肥厚冠脉消融(transcoronary ablation of septal hypertrophy, TASH)、非外科间隔心肌减少(nonsurgical myocardial septal reduction, NMSR)、酒精间隔变薄(alcohol septal reduction, ASR)、冠脉酒精间隔消融(transcoronary ethanol septal ablation, TESA)、Sigwart 氏方法(Sigwart's procedure)。

2 PTSMA 应用现状

自 1995 年,Sigwart 等[4]应用 PTSMA 技术治疗 HOCM 已经过去 15 年了,这期间 PTSMA 技术快速在世界各地开展,检索 pubmed 发现涉及室间隔酒精消融治疗 HOCM 文献 700 余篇。

我国赵林阳等[5]在 1998 年首次报道 PTSMA 治疗 HOCM,随后辽宁省人民医院等近 30 家单位先后开展了此项技术。2001 年全国 PTSMA 总手术例数达 150 例,居亚太地区之首。2010 年我国卫生部 HOCM 化学消融注册资料显示,PTSMA 已在北京、天津、上海、黑龙江、吉林、辽宁、山西、江苏、浙江、安徽、福建、山东、河南、湖北、湖南、广东、广西、四川、云南、陕西、甘肃、新疆等 20 个省市自治区近百家医院开展,居前 5 位的医院为辽宁省人民医院、北京安贞医院、上海市第六人民医院、武汉亚洲心脏病医院、福建医科大学附属协和医院。统计 2009 年 2 月至 2010 年 8 月全国 PTSMA 手术总例数,仅在 1 年半的时间内,全国手术例数已达 286 例,手术成功率达 82.9%,严重不良反应 1.4%,未见死亡报道。国内 PTSMA 技术已达到国外水平。

3 PTSMA 疗效及安全性评价

Seggewiss 等[6]在早期进行了当时世界最大样本 PTSMA 疗效及安全的观察,共收集了 1996 年 1

作者单位:110016 沈阳,辽宁省人民医院心内科

万方数据

月至 1999 年 6 月 HOCM 患者 384 例，其中行 PTSMA 241 例（占 63%），药物治疗 111 例（占 29%），外科手术 32 例（占 8%）。对行 PTSMA 的患者进行左室流出道压力阶差（LVOTPG）和心功能的术前及术后 3 个月、1 年、2 年的对比研究，结果显示，LVOTPG 随着时间的推移进一步下降，心功能改善，运动时间及运动耐力也逐渐提高。Alam 等[7]荟萃分析 1996—2005 年发表的 42 个研究，入选行 PTSMA 的患者 2959 例，随访观察 1.5～43.2 个月，入选患者年龄为 35.4～72 岁，男女之比1.17∶1。静息 LVOTPG 术前、术后分别为 65.3、15.8 mmHg。应激 LVOTPG 术前、术后分别为 125.4、31.5 mmHg，基底室间隔厚度术前、术后分别为20.9、13.9 mm。心功能 NYHA 分级术前、术后分别为 2.9 、1.2。资料显示，PTSMA 可使 LVOTPG 持续下降，改善 HOCM 患者症状和心功能，提高了患者的活动能力，活动时间由 325.3 s 延长到437.5 s。手术成功率为 89%，6.6%患者需行再次消融，1.9%患者需行外科室间隔心肌切除术。研究显示，30 d 死亡率平均为 1.5%，远期死亡率为 0.5%。其他并发症：室性颤动 2.2%，左前降支（LAD）闭塞 1.8%，完全房室阻滞导致植入永久性起搏器10.5%，心包积液 0.6%。荟萃分析结果显示，PTSMA 可以获得良好的近期及中期临床和超声的效果。有研究报道 55 例具有手术高危风险的 HOCM 患者接受 PTSMA 治疗后症状得到改善，并没有发生手术相关性死亡，提示 PTSMA 治疗药物难治症状严重的 HOCM 患者安全、有效。研究显示，远期年死亡率为 2.4%，高龄（>65 岁）是一独立的死亡预测因素。

2003 年美国心脏病学学会和欧洲心脏病学学会《肥厚型心肌病专家共识》[8]中比较分析了 PTSMA 与外科间隔心肌切除术（myectomy，MM）疗效及安全性（见表 1）。结果显示，PTSMA 可以改善 HOCM 患者的临床症状，降低 LVOTPG，是治疗药物难治性有症状 HOCM 患者的一种治疗选择，但由于该技术应用时间不长，还有许多不确定的问题。Gietzen 等[9]报道 80 例行 PTSMA 患者，随访 7 个月显示，PTSMA 安全、有效。

2007 年，Seggewiss 等[10]报道了 PTSMA 长期随访结果，对 100 例 PTSMA 患者术后 3 个月、1 年、8 年进行随访，发现心功能 NYHA 分级由术前 2.8±0.6 分别降至 1.4±0.6、1.5±0.6、1.6±0.7（$P<0.0001$）。无创监测发现 LVOTPG 进行性降低，室间隔厚度减小，运动能力提高。

表 1 MM 与 PTSMA 安全性比较

	MM	PTSMA
手术死亡率	1%～2%	1%～2%
静息 LVOTG	<10 mmHg	<25 mmHg
症状	改善	改善
疗效	通常	不确定
高度 AVB	1%～2%	5%～10%
长期猝死风险	非常低	不确定
随访时间	>40 年	6 年
心肌瘢痕	缺少	存在

2009 年 Alam 等[11]对 7 项涉及 PTSMA 与 MM 比较的研究行荟萃分析，其中 2 项因资料不完整剔出。由于现在还没有 PTSMA 与 MM 的随机对照研究，所以采用病例对照研究（case-control studies）。共包括 351 例患者，其中 183 例行 PTSMA，168 例行 MM。PTSMA 组患者平均年龄为（54.4±6.3）岁，MM 组平均年龄为（45.0±4.4）岁，PTSMA 组患者年龄较大（$P=0.02$）。PTSMA 组随访观察时间在 3～27.7 个月，MM 组 3～45.6 个月。所有患者心功能 NYHA 分级在Ⅱ～Ⅳ，两组 LVOTPG 基线值没有差异。荟萃分析结果显示，尽管在随访中发现静息 LVOTPG 均可下降＜20 mmHg，但 MM 组较 PTSMA 组下降更明显[（10.8±6.3）mmHg 对（18.2±6.7）mmHg，$P<0.001$]。两组患者心功能得到改善，不存在差异（1.5±0.3 对 1.3±0.2，$P=0.2$）。两组之间住院死亡率无差异。中期随访发现，PTSMA 和 MM 可以减低 LVOTPG 和心功能 NYHA 分级，但因房室传导阻滞（AVB）导致植入永久性起搏器，PTSMA 组高于 MM 组（18.4%±7.9%对 3.3%±3.9%，$P=0.04$）。

率先应用此项技术的英国皇家布鲁顿医院[12]报道了最早接受 PTSMA 治疗的 12 例 HOCM 患者 10 年随访结果，LVOTPG 下降维持超过 10 年。LVOTPG 由术前 70 mmHg，在术后 126 个月降到 3 mmHg（$P<0.01$）。2 例患者接受了再次 PTSMA，2 例患者于术后 91 个月和 102 个月时猝死，心功能 NYHA 分级在术前为 2.7±0.6，术后 10 年降至 1（$P<0.01$），患者症状得到长期改善。此项具有历史意义的小队列研究证实，PTSMA 可以长

万方数据

期改善 HOCM 患者的症状及血流动力学。

2001 年辽宁省化学消融术协作组报道了 PTSMA 治疗 HOCM 近期疗效观察，结果显示，PTSMA 能显著降低 LVOTPG，近期疗效可靠[13]。2003 年辽宁省人民医院报道了 119 例患者行 PTSMA 术后 2 年的随访结果，术前与术后平均静息 LVOTPG 显著下降，LVOT 宽度增加，心功能提高。术后无频发室性早搏、短阵室性心动过速及其他恶性心律失常发生[14]。目前，在国内文献中，PTSMA 术后即刻至 2 年内的文章较多；2～5 年的文章有 9 篇；＞5 年未见报道。现有资料显示，PTSMA 安全、有效。

4 PTSMA 有待解决问题

4.1 手术指征

汇总分析国内外 PTSMA 手术指征，各国间及各个术者间不尽相同，选择 LVOTPG 作为进行 PTSMA 的具体标准存在差异。任何治疗方法的疗效评估均以临床症状改善为标准，LVOTPG 不一定与临床症状相平行，故适应证中静息 LVOTPG 必须≥50 mmHg，令人产生怀疑。Gietzen 等[16]观察 2 组病例，1 组静息 LVOTPG＜30 mmHg 应激后为 (111±45) mmHg(n=54)，另 1 组静息 LVOTPG ≥30 mmHg(n=95)，PTSMA 术后疗效无差异(评估指标：IVS 厚度、NYHA、运动耐量、氧耗量、运动峰值心脏指数、负荷肺动脉压)。Maron 等[8]对 LVOTPG＜50 mmHg 的患者手术治疗表明，与术前 LVOTPG 较高的患者比较，同样获得了临床症状的明显改善。因此，LVOTPG≥50 mmHg 作为 PTSMA 的重要适应证之一，可能受到挑战。

有学者选择静息 LVOTPG ＞30 mmHg，或应激 LVOTPG ＞ 50 mmHg 作为 PTSMA 的手术指征[8,15,16]。而另一些学者及 2003 年 ACC/ESC《肥厚型心肌病专家共识》中主张静息或应激 LVOTPG≥50 mmHg 为 PTSMA 手术指征[17-20]。有部分学者采用静息或应激 LVOTPG≥30 mmHg，还有学者主张静息 LVOTPG ≥ 30 mmHg，或应激 LVOTG ≥ 60 mmHg，作为 PTSMA 手术指征。我国《经皮经腔间隔心肌消融术治疗的参考意见》建议静息 LVOTPG≥50 mmHg，或应激 LVOTPG≥70 mmHg，北京阜外心血管病医院采用静息 LVOTPG ＞ 50 mmHg 或应激 LVOTPG ＞ 100 mmHg 作为 PTSMA 是否进行的重要指标之一。

综上所述，目前还没有一个公认 PTSMA 手术指征，作为手术判断主要指标 LVOTPG 的理想值是多少还有待考证。选择低了，会给患者增加不必要的手术风险和经济负担；选择高了，使部分 HOCM 患者得不到及时治疗。目前，我国的 LVOTPG 标准高于国外大多数心脏中心采用的标准，国内 HOCM 患者获得的 PTSMA 益处可能小于国外，根据多项荟萃研究，我国应重新修改 LVOTPG 的参考值。

4.2 靶血管确定

正确选择支配肥厚室间隔的间隔支血管，是 PTSMA 手术成功的关键。一般为左前降支的间隔支，由于靶血管在解剖学上存在高度变异，有时难于确定。心肌声学造影(MCE)可以帮助寻找理想的靶血管，Faber 等[21]对 162 例 HCM 患者行 PTSMA，3 个月后随访发现 MCE 组较非 MCE 组 LVOTPG 下降更为明显，且前者并发症显著低于后者。但声学造影剂有效显影时间短、还可能产生心室颤动等并发症，有待于不断完善。另外，间隔支血管与主血管成角，使得导丝很难进入。尽管已有报道用磁导航技术可以克服这一困难，但设备价格昂贵等原因，现在尚未广泛开展。仍然需要寻求经济、安全更好的方法提高 PTSMA 手术成功率。

4.3 酒精用量

酒精用量在 PTSMA 术中主要取决两种指标：一个为消融终点，LVOTPG 下降＞50%；另一个指标为出现 AVB 等严重心律失常。多项研究显示，随着 PTSMA 术后时间的延长，LVOTPG 可以进一步下降，没有必要术中为追求达到消融终点值而注入大量酒精。LVOTPG 下降＞50%作为判断手术成功指标是否合适？多个研究显示，PTSMA 并发症与酒精用量有关，与注入速度关系不大。Veselka 等[22]证实低注射剂量(1 ml)对大多数患者(室间隔厚度＜31 mm)仍然有效，乙醇的剂量不是术后 LVOT 梗阻改善的一个独立预测因素。究竟多少剂量的酒精注入靶血管能产生最佳的室间隔梗死面积、获得最佳的临床及血流动力学的效果，还需要进一步探索。

5 结语

PTSMA 是难治性 HOCM 一种治疗方法，长期随访研究显示，可以改善患者的临床症状和心功能，提高生活质量。但因缺少与间隔心肌切除术的随机对照研究，应用时间短，还有很多尚未解决问题待于深入研究，所以要慎重对待 PTSMA。

万方数据

参 考 文 献

[1] Waller BF, Maron BJ, Epstein SE, et al. Transmural myocardial infarction in hypertrophic cardiomyopathy: a cause of conversion from left ventricular asymmetry to symmetry and from normal-sized to dilated left ventricular cavity[J]. Chest, 1981, 79(4): 461-465.

[2] Gietzen F, Leuner C, Gerenkamp T, et al. Relief of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy by transient occlusion of the first septal branch of the left coronary artery[J]. Eur Heart J, 1994, 15(Suppl): 125-130.

[3] Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography[J]. Circulation, 1998, 98(22): 2415-2421.

[4] Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. Lancet, 1995, 346(8969): 211-214.

[5] 赵林阳, 王大伟, 杨 平, 等. 经导管化学消蚀心肌治疗肥厚性梗阻型心肌病: 附 1 例报告[J]. 中华心血管病杂志, 1998, 26(1): 70-71.

[6] Seggewiss H, Faber L, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 1999, 47(2): 94-100.

[7] Alam M, Dokainish H, Lakkis N. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review of published studies[J]. J Interv Cardiol, 2006, 19(4): 319-327.

[8] Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, at el. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(9): 1687-1713.

[9] Gietzen FH, Leuner CJ, Obergassel L, at el. Transcoronary ablation of septal hypertrophy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: feasibility, clinical benefit, and short term results in elderly patients[J]. Heart, 2004, 90(6): 638-644.

[10] Seggewiss H, Rigopoulos A, Welge D, at el. Long-term follow-up after percutaneous septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. Clin Res Cardiol, 2007, 96(12): 856-863.

[11] Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy-alcohol septal ablation vs. myectomy: ameta-analysis[J]. Eur Heart J, 2009, 30(9): 1080-1087.

[12] Lyne JC, Kilpatrick T, Duncan A, at el. Long-term follow-up of the first patients to undergo transcatheter alcohol septal ablation[J]. Cardiology, 2010, 116(3): 168-173.

[13] 辽宁省化学消融术协作组. 经皮经冠状动脉室间隔化学消融术治疗梗阻性肥厚型心肌病的近期疗效观察[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(1): 8-11.

[14] 张 明, 李占全, 金元哲, 等. 经皮经腔间隔心肌化学消融术治疗肥厚型梗阻性心肌病两年疗效观察[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(2): 122-125.

[15] Maron BJ. Role of alcohol septal ablation in treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. Lancet, 2000, 355(9202): 425-426.

[16] Lakkis N, Plana JC, Nagueh S, et al. Efficacy of nonsurgical septal reduction therapy in symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and provocable gradients[J]. Am J Cardiol, 2001, 88(5): 583-586.

[17] Seggewiss H. Medical therapy versus interventional therapy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. Curr Control Trials Cardiovasc Med, 2000, 1(2): 115-119.

[18] Holmes DR Jr, Valtti US, Nishimura RA. Alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy: indications and technique[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2005, 66(3): 375-389.

[19] Sherrid MV. Pathophysiology and treatment of hypertrophic cardiomyopathy[J]. Prog Cardiovase Dis, 2006, 49(2): 123-151.

[20] Nishimura RA, Ommen SR. Hypertrophic cardiomyopathy: the search for obstruction[J]. Circulation, 2006, 114(21): 2200-2202.

[21] Faber L, Ziemssen P, Seggewiss H. Targeting percutaneous transluminal septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy by intraprocedural echocardiographic monitoring[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2000, 13(12): 1074-1079.

[22] Veselka J, Zemanek D, Tomasov P, et al. Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: ultra-low dose of alcohol(1ml) is still effective[J]. Heart Vessels, 2009, 24(1): 27-31.

(收稿: 2010-10-19 修改: 2010-12-15)

(本文编辑: 朱 映)

万方数据