

三尖瓣反流的介入治疗进展

杨力凡¹ 周达新¹

〔摘要〕 三尖瓣反流是一种进展性疾病,普遍存在于健康人群和器质性心脏病患者,其治疗是心脏手术中具有挑战性的难题,目前主要以外科手术为主。对于一些高龄且有多种并发症的患者,外科开胸手术治疗的风险很大。近年来,关于三尖瓣反流的介入治疗已逐渐成为心脏瓣膜治疗的新热点。

〔关键词〕 三尖瓣反流;介入治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.04.004

〔中图分类号〕 R542.5 **〔文献标志码〕** A

The progress in interventional therapy of tricuspid regurgitation

YANG Lifan ZHOU Daxin

(Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China)

Corresponding author: ZHOU Daxin, E-mail: zhou_daxin@sina.com

Summary Tricuspid regurgitation is a progressive disease that usually occurs on healthy people and patients with organic heart disease. Surgery is still the main method to cure the disease but remains challenge. Open-heart surgery carries the risk for some elderly or patients with multiple complications. In recent years, the interventional treatment of tricuspid regurgitation has gradually become a new hot spot in the treatment of valvular heart disease.

Key words tricuspid regurgitation; interventional therapy

三尖瓣也称右房室瓣,由前瓣、后瓣与隔瓣组成。三尖瓣反流(tricuspid regurgitation, TR)一般由左侧心脏疾病引起,当出现左房压增高和(或)肺动脉高压时,右心室肥大,三尖瓣扩张,瓣叶对合不良,最终导致 TR。此疾病临床以功能性 TR(functional tricuspid regurgitation, FTR)多见,占有 TR 的 80%~85%,目前针对此疾病有药物治疗、介入治疗和外科治疗。本文拟对 FTR 的介入治疗作一综述。

1 FTR 的介入治疗指征

目前经导管 TR 治疗主要应用于无法手术或手术存在高风险的患者,特别是左侧心脏瓣膜术后发生 TR 的患者^[1]。重度 FTR 的治疗策略是瓣膜修复,或者对药物治疗无效的 TR 进行瓣膜置换,对于伴有心力衰竭(心衰)的患者,优先选择瓣膜修复^[2]。

研究证明,二尖瓣修复术后,患者左室射血分数增加,肺动脉压力下降,右心室与三尖瓣环缩小,TR 得到改善,且 TR 改善程度与肺动脉压力下降程度呈正相关^[3-6]。但若同时对二尖瓣和三尖瓣进行手术则具有更高的病死率。但有学者认为,单纯对二尖瓣干预,忽略 TR 情况的策略仅能暂时改善术后的 TR,无法保证能长期维持^[6]。

也有学者认为,在 TR 出现临床症状之前,三尖瓣环已有扩张等结构改变,所以二尖瓣手术后,轻中度 TR 仍会继续存在,并且会逐渐加重,中重度 TR 是长期病死率的预测因子^[7-9]。所以,对左

心瓣膜疾病的患者进行手术的同时,应积极对三尖瓣进行手术。美国心脏病学会和美国心脏协会(ACC/AHA)以及欧洲心脏病学会(ESC)心脏瓣膜病治疗指南提出,二尖瓣手术中应同时对重度 TR(I 级推荐)、轻中度 TR 伴三尖瓣环扩大(II a 级推荐)或进展性右室扩大(II 级推荐)的患者进行三尖瓣修复^[6,10]。

另外,右心室功能是决定重度 TR 能否手术的重要因素,其与术后长期病死率密切相关,患者是否存在右心室功能衰竭不仅影响腔静脉瓣植入术的预后,对三尖瓣原位置换术也有一定程度的影响^[11]。

2 经导管三尖瓣修复

TR 的三尖瓣环是不均匀扩张的,前、后瓣环的某些部位扩大最明显,而隔瓣环基本不变,所以 TR 可以只对前、后瓣环进行修复,不处理隔瓣环,三尖瓣修复通过减少三尖瓣环面积,促进瓣叶吻合,减少 TR^[9]。最新研究表明,瓣膜修复和瓣膜置换的结果相似,但瓣膜修复比置换有更低的死亡风险,比起瓣膜置换,更建议瓣膜修复^[5,12-13]。但对于重度 TR,有时更适合使用瓣膜置换。

2.1 Mitraclip 系统

Mitraclip 系统是一种治疗高风险患者的有前景的新策略,最初为治疗功能性二尖瓣反流而设计,现在也适用于治疗 FTR。Hammersting 等^[14]采用经颈静脉途径,对中心重度 TR 的患者,先将第 1 个夹子夹在靠近反流中心的前叶和隔叶的联合处,以便第 2 个夹子放置,夹子放置后可接受的平均三尖瓣梯度为 3 mmHg(1 mmHg = 0.133

¹复旦大学附属中山医院心内科(上海,200032)
通信作者:周达新, E-mail: zhou_daxin@sina.com

kPa)。入选 Mitraclip 治疗的是右心室扩大和三尖瓣环扩张的高危 TR 患者,虽然已经有数例异常三尖瓣患者使用 Mitraclip 成功进行了手术,但未见大规模临床试验^[4,15]。对于 2/3 的二尖瓣术后重度 FTR 患者,即使使用 Mitraclip 对三尖瓣进行修复,也无法改善症状,甚至会增加病死率。有研究认为应进一步建立基于临床症状和超声心动图标准,入选合适的患者使用 Mitraclip 进行治疗^[8,16]。

2.2 Mitralign 系统

Mitralign 系统模拟 Kay 外科手术,经颈静脉途径,在瓣环内植入缝线,通过锁定装置将 2 根缝线收紧,折叠三尖瓣隔瓣瓣环,使三尖瓣前后叶隆起来,导致三尖瓣双瓣化^[15]。SCOUT 试验(Mitralign 经皮三尖瓣瓣膜成形术早期可行性)已在美国注册,其 30 d 试验结果令人鼓舞,目前已证实:该系统装置是安全的,且能成功缩小三尖瓣环面积,减少反流量,改善左心室射血分数^[17]。

2.3 TriCinch 系统

TriCinch 系统的原理:在三尖瓣环靠近前后叶联合处放置锚定装置,再将连接锚定装置的自扩张支架放置在下腔静脉(inferior vena cava, IVA)中,保持三尖瓣环上的张力,将条带拉向 IVA 时,锚定装置缩短前后瓣环的距离,减小间隔叶面积,重塑前后叶结构^[18-19]。目前尚鲜见关于此系统的临床研究发表,PREVENT 试验(TriCinch 系统经皮治疗 TR)正在招募患者^[15]。

2.4 FORMA 系统

对于重度 TR,更简单的方法是将修复装置放置在反流孔的中心,减小孔口大小。FORMA 修复系统旨在保留瓣叶的接合,此手术从左锁骨下静脉进入,将锚定装置与垫片连接,锚定装置位于右心室壁内,再使用超声心动图将垫片放置在瓣叶的中心联合(反流孔)处,当三尖瓣闭合时,垫片可提供瓣叶的接合表面,减少反流量^[20]。该设备的早期可行性试验目前正在招募患者^[15]。

3 腔静脉植入带瓣膜支架

由于三尖瓣解剖结构,且 TR 通常继发右室扩大,带瓣膜支架难以固定在三尖瓣原位。Lauten 等^[21]在动物实验中,将带瓣膜支架分别置于上腔静脉(superior vena cava, SVA)和 IVA 靠近右心房的位置,间接替代三尖瓣,使腔静脉压力下降。SVA 瓣为漏斗状,具有可覆盖整个瓣膜底部的裙边,可防止瓣周漏,瓣膜固定在中央静脉中,可避免在右室流入道中引入异物,且对心室结构损伤较小。由于 TR 对患者的影响主要由下肢静脉充血引起,Lauten 等^[22-23]提出单瓣植入 IVA,并首次在人体上成功进行 IVA 三尖瓣植入术,此手术可立即消除 IVA 反流,但需要长期随访评估手术的长期预后以及潜在的有害影响。目前,单中心 HOV-

ER 试验^[15](经导管在 IVA 植入 Edwards-Sapient XT 瓣膜治疗 TR)正运用该方法治疗重度 TR 无法手术或手术风险高的充血性肝病患者,此试验目前在测试短期(<30 d)安全性和中长期(6 个月和>1 年)疗效。

Hahn 等^[15]认为此介入方法应用于临床存在一些限制:首先,人类的 TR 通常合并三尖瓣环扩张,IVA 压显著升高;其次,人体肝静脉流入 IVA 的距离比羊的解剖距离短;再次,异位瓣膜置换虽然减少静脉反流,但是无法改善右心室和右心房持续性超负荷,其对心脏和肝脏功能的影响未知;最后,在腔静脉植入支架后,随着 TR 的减少,生物力学和分子生物学指标均会出现明显的改变,但对其知之甚少^[24-25]。

此技术的另一个限制在于人工生物瓣膜的耐久性,关于人工材料的耐久性长期以来都是研究的热门话题。Lauten 等^[22]提出脱细胞瓣膜,此瓣膜表现出超强耐久性,通过消除细胞基质中的异种细胞,减少移植物的免疫原性,再通过自体细胞促进基质重塑,在表面覆盖一层新内皮层,使降解率和钙化率降低。

Amerini 等^[26]认为,不同患者的三尖瓣解剖情况不同,若想延长带瓣膜支架的使用寿命,只有根据患者心脏成像和施加在腔静脉等表面上的锚定力,使用个体化支架,才能均匀分布力,使支架稳定,从而减少血栓形成,使支架使用长久。

4 经导管三尖瓣置换

经导管三尖瓣置换是治疗 TR 的终极方法。Agarwal 等^[10]发表了第 1 篇健康母羊经皮三尖瓣原位瓣膜置换的研究,同时提出此手术面临着重大挑战:①三尖瓣环直径较大,设计置换瓣膜难度较大;②三尖瓣解剖结构模糊,影像学成像和定位不准确;③三尖瓣处血流压力和速度偏低,有利于生物瓣膜血栓沉积;④三尖瓣瓣膜不易固定,支架材料的耐久性有限,且易形成瓣周漏。

目前关于经皮三尖瓣置换的临床案例较少,术者对于这种手术的经验非常有限。经导管 Sapient 瓣膜通过股静脉植入三尖瓣,但缺乏明确的瓣膜放置点^[2]。Melody 肺动脉瓣是一种牛颈静脉瓣,有研究者通过将经皮 Melody 肺动脉瓣假体植入右心房来治疗 TR,但是此手术需要退化的生物假体,提供用于固定心脏内装置的“固体基础”。Melody 瓣膜有“裙边”,可使密闭性更好,且此瓣膜具有长支架,有助于瓣膜放置定位,且不易导致房室结等的结构损伤^[2,26]。

5 展望

目前,TR 越来越受到临床关注,但其有效的治疗方法不多,如何根据患者的临床症状、右心衰竭程度、血流动力学和三尖瓣解剖图像等选择合适的

治疗方法尚无定论。对于 TR, 单纯药物治疗无法完全改善其症状, 虽然外科治疗已在临床应用多年, 但具有创伤大、并发症多、病死率高等不足。越来越多的研究者将 TR 的治疗关注点转为介入治疗, 未来的研究应该进一步探讨 TR 介入治疗的可行性。

参考文献

- [1] Vahanian A, Juliard JM, Brochet E. When surgery is not an option: is there a clinical need for transcatheter tricuspid valve therapies? [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2017, 65(5): 500—503.
- [2] Sevimli S, Aksakal E, Tanboga IH, et al. Percutaneous valve-in-valve transcatheter tricuspid valve replacement with simultaneous paravalvular leak closure in a patient with refractory right heart failure [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(7): e79—e80.
- [3] Medvedofsky D, Aronson D, Gomberg-Maitland M, et al. Tricuspid regurgitation progression and regression in pulmonary arterial hypertension: implications for right ventricular and tricuspid valve apparatus geometry and patients outcome [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(1): 86—94.
- [4] Toyama K, Ayabe K, Kar S, et al. Postprocedural Changes of Tricuspid Regurgitation After MitraClip Therapy for Mitral Regurgitation [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(5): 857—861.
- [5] Coffey S, Rayner J, Newton J, et al. Right-sided valve disease [J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 68(10): 1221—1226.
- [6] Ohno Y, Attizzani GF, Capodanno D, et al. Association of tricuspid regurgitation with clinical and echocardiographic outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip System: 30-day and 12-month follow-up from the GRASP Registry [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(11): 1246—1255.
- [7] Cho JY, Kim KH, Kim JY, et al. Predictors of reversible severe functional tricuspid regurgitation in patients with atrial fibrillation [J]. *J Cardiol*, 2016, 68(5): 419—425.
- [8] Gafoor S, Petrescu OM, Lehr EJ, et al. Percutaneous tricuspid valve regurgitation repair with the mitralclip device using an edge-to-edge bicuspidization technique [J]. *J Invasive Cardiol*, 2017, 29(3): E30—E36.
- [9] Owais K, Taylor CE, Jiang L, et al. Tricuspid annulus: a three-dimensional deconstruction and reconstruction [J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(5): 1536—1542.
- [10] Agarwal S, Tuzcu EM, Rodriguez ER, et al. Interventional cardiology perspective of functional tricuspid regurgitation [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009, 2(6): 565—573.
- [11] Lauten A, Ferrari M, Figulla HR. Letter by Lauten et al regarding article, “Interventional cardiology perspective of functional tricuspid regurgitation” [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3(3): e10, e11.
- [12] Jang JY, Heo R, Lee S, et al. Comparison of Results of Tricuspid Valve Repair Versus Replacement for Severe Functional Tricuspid Regurgitation [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(6): 905—910.
- [13] Nurozler F, Kutlu T, Kucuk G. Association of edge-to-edge repair to De Vega annuloplasty for tricuspid incompetence [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2007, 41(3): 192—196.
- [14] Hammerstingl C, Schueler R, Malasa M, et al. Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation with the MitraClip system [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(10): 849—853.
- [15] Hahn RT. Transcatheter valve replacement and valve repair: review of procedures and intraprocedural echocardiographic imaging [J]. *Circ Res*, 2016, 119(2): 341—356.
- [16] Alozie A, Westphal B, Kische S, et al. Surgical revision after percutaneous mitral valve repair by edge-to-edge device: when the strategy fails in the highest risk surgical population [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46(1): 55—60.
- [17] Hahn RT, Meduri CU, Davidson CJ, et al. Early Feasibility Study of a Transcatheter Tricuspid Valve Annuloplasty: SCOUT Trial 30-Day Results [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(14): 1795—1806.
- [18] Taramasso M, Nietlispach F, Zuber M, et al. Transcatheter repair of persistent tricuspid regurgitation after MitraClip with the TriCinch system: interventional valve treatment toward the surgical standard [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(16): 1259.
- [19] Calen C, Taramasso M, Guidotti A, et al. Successful TriCinch-in-TriCinch Transcatheter Tricuspid Valve Repair [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(8): e75—e77.
- [20] Puri R, Rodes-Cabau J. Transcatheter interventions for tricuspid regurgitation: the FORMA Repair System [J]. *EuroIntervention*, 2016, 12(Y): Y113—Y115.
- [21] Lauten A, Figulla HR, Willich C, et al. Percutaneous caval stent valve implantation: investigation of an interventional approach for treatment of tricuspid regurgitation [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(10): 1274—1281.
- [22] Lauten A, Figulla HR, Willich C, et al. Heterotopic valve replacement as an interventional approach to tricuspid regurgitation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(5): 499—500.
- [23] Lauten A, Ferrari M, Hekmat K, et al. Heterotopic transcatheter tricuspid valve implantation: first-in-man application of a novel approach to tricuspid regurgitation [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(10): 1207—1213.
- [24] Vahanian A, Juliard JM. When transcatheter therapy moves to the “forgotten valve” [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(22): 2484—2486.
- [25] Lauten A, Laube A, Schubert H, et al. Transcatheter treatment of tricuspid regurgitation by caval valve implantation—experimental evaluation of decellularized tissue valves in central venous position [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 85(1): 150—160.
- [26] Amerini A, Hatam N, Malasa M, et al. A personalized approach to interventional treatment of tricuspid regurgitation: experiences from an acute animal study [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 19(3): 414—418.