

经导管二尖瓣缘对缘修复术的研究现状*

曾秋棠¹ 钟禹成¹ 潘成梁¹ 俞健¹

[摘要] 外科手术是低中危的二尖瓣反流(MR)患者的黄金标准治疗方法,但许多患者因围术期风险过大禁忌外科手术。近年来,MR在高龄高危手术风险患者中的患病率越来越高,多项临床研究证实了经导管二尖瓣缘对缘修复为MR最重要、最广泛的治疗手段,具有较高的安全性、有效性以及耐久性。目前许多其他经导管二尖瓣修复技术正在研发中,并处于研究阶段,期待越来越多的经导管二尖瓣修复技术问世,给治疗MR带来新的选择。

[关键词] 二尖瓣反流;经导管缘到缘二尖瓣修复;可用装置;局限性

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.05.001

[中图分类号] R542.5 **[文献标志码]** C

Research of transcatheter mitral edge-to-edge repair

ZENG Qiutang ZHONG Yucheng PAN Chengliang YU Jian

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: ZENG Qiutang, E-mail: Zengqt139@sina.com

Summary Although surgery is the gold standard treatment for low-to-moderate-risk mitral regurgitation (MR) patients, surgery is contraindicated in many patients due to excessive perioperative risk. In recent years, the prevalence of MR in elderly patients with high risk of surgery has been increasing. Several clinical studies have confirmed that transcatheter mitral valve edge-to-edge repair (TEER) is the most important and extensive treatment for MR with high safety, efficacy and durability. Many other transcatheter mitral valve repair techniques are currently under development and are in the research stage, and it is expected that more and more transcatheter mitral valve repair techniques will come out, bringing new options for the treatment of MR.

Key words mitral regurgitation; transcatheter edge-to-edge mitral valve repair; available devices; limitation

二尖瓣反流(mitral regurgitation,MR)是最常见的心脏瓣膜病之一,其发病率是主动脉瓣病变4倍之多,且随着年龄增长呈逐渐增加趋势。研究表明,在美国人群中,65岁以上和75岁以上人群的发病率分别为6.4%和9.3%^[1]。研究证实,伴有心功能不全的中重度MR的患者预后差,5年病死率高达50%^[2]。MR的机制大致可分为两类:一类为退行性MR(DMR),另一类为功能性MR(FMR)。在DMR中,反流的原因是二尖瓣叶或二尖瓣装置受累,通常是由于纤维弹性不足所致;而在FMR中,二尖瓣叶和装置并无异常,而是由于左心室重塑而发生反流,导致粘合不良^[3]。ACC/AHA指南建议对重症DMR进行手术治疗,且尽可能行修复手术,根据临床情况推荐I级、IIa级

和IIb级^[4-5]。然而,许多患者并不适合接受手术,实际上只有大约50%的有适应证的DMR患者接受了手术^[6]。此外,FMR的手术治疗仅对有持续症状的严重FMR患者给予IIb级推荐,反映了在这一人群中手术治疗的不确定性。近年来,经导管缘到缘二尖瓣修复(transcatheter edge-to-edge repair,TEER)技术已发展成MR手术的替代方案。

1 TEER技术的临床研究

目前TEER的大多数指南建议都来自于MitraClip系统在DMR和FMR中的临床评估,其临床证据最主要来源于EVEREST系列研究。EVEREST初步队列研究纳入107例中至重度MR患者^[7]。手术成功率(定义为出院前MR反流<2⁺)共有79例(73.8%),其中51例(64%)患者MR≤1⁺。30d内10例(9%)患者发生主要不良事件,其中1例发生非手术相关的死亡;9例患者夹合器部分脱位(另有1例发生在30d后),但未引起严重并发症。30%患者在平均3.2年内接受外科手

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:82070310)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科(武汉,430022)

通信作者:曾秋棠,E-mail:Zengqt139@sina.com

术。1年随访时,66%患者达到有效终点(无死亡、无需外科手术,且 $MR < 2^+$)。23例FMR患者具有类似结果。该研究显示,MitraClip具有良好的安全性、较高手术成功率及良好的中期持续效果。

EVEREST II是一项前瞻性、多中心、随机对照II期研究,旨在比较MitraClip手术与二尖瓣外科手术在治疗MR方面的安全性和疗效^[8]。该研究入选279例反流程度为 3^+ 或 4^+ 、有或无症状的患者(27%FMR,73%DMR)。根据纽约心脏协会(NYHA)心功能分级标准,约50%患者存在3级或4级心力衰竭。研究者将患者按2:1比例随机分为MitraClip组和外科手术组,研究有效终点为12个月时无死亡、无需外科手术且 $MR < 2^+$ 。该研究结果显示MitraClip在改善MR方面稍劣于传统外科手术,但安全性更高,而在改善临床终点方面两者效果类似。而EVEREST II的5年随访结果表明,两组生存率无差异,MitraClip组终点MR复发到 3^+ 以上或者需要再次外科手术概率明显高于外科手术组。然而,MitraClip组MR复发到 3^+ 以上或者需要再次外科手术大部分发生在6个月内,若从6个月后开始计算,两组无差异^[9]。鉴于该研究完成于2005~2008年,当时的术者经验有限,且一项很重要的指导技术(三维超声)并没有被应用,导致MitraClip组手术成功率只有77%,远低于目前的90%~95%,因此,评价EVEREST II的研究结论时需要考虑这些因素。

COAPT研究^[10]和MITRA-HR研究^[11]是为了证实MitraClip治疗FMR的大型临床试验。COAPT研究入选美国和加拿大78个中心共614例心力衰竭合并 3^+ 至 4^+ FMR患者,1:1随机分为标准药物治疗组及MitraClip组,随访24个月。研究结果显示,MitraClip组2年病死率为29.1%,对照组为46.1%;MitraClip组年化再住院率为35.8%,对照组年化再住院率为67.9%。在MitraClip组存活患者中,12个月 $MR \leq 2^+$ 的比例达到94.8%,2年时达99.1%,显示出优异的治疗效果,并且在6min步行试验改善、生活质量评分改善、NYHA分级、左心室逆重构等方面也都显著优于药物治疗组。MITRA-HR研究入选304例重度FMR患者,患者1:1随机分到介入治疗组(MitraClip+药物治疗)和药物治疗组,随访24个月。研究结果显示,在主要有效终点(全因死亡或因心力衰竭再住院)发生率方面,MitraClip组与药物治疗组无统计学差异(54.6% : 51.3%, $OR = 1.16$, $P = 0.53$)。至此MitraClip的临床研究并未停止,目前仍然在进行的研究包括RESHAPE-HF2、MATTERHORN、REPAIR-MR、EVOLVE-MR等,相信会给临床带来更多的支持。

此外,基于已经成熟的TEER理念,爱德华公

司研发的PASCAL于2017年进行多中心FIM研究^[12],该研究共纳入23例患者(中位数年龄75),二尖瓣反流均为 $3^+/4^+$,STS评分中位数6.8%。植入PASCAL装置后,74%的患者术后 $MR \leq 1^+$,96%的患者术后 $MR \leq 2^+$,30d病死率为13%,95%的存活患者在30d时显示症状改善。随后PASCAL进行了一项前瞻性多中心、单臂试验CLASP^[13]。随访1年时,FMR患者和DMR患者的生存率分别为89%和96%,免于心力衰竭住院率分别为80%和100%。30d的超声心动图随访显示96%的患者MR降至 $MR \leq 2^+$,这一比例在1年时增加到100%,82%的患者在12个月时 $MR \leq 1^+$ 。目前PASCAL正在进行FDA批准的CLASP II D/II F大规模随机对照研究试验,与MitraClip进行安全性和有效性的对比,预计在不久的将来,会给我们带来更多的TEER临床研究进展。

2 TEER技术的适应证

美国FDA于2013年10月25日批准MitraClip用于治疗手术风险极高的DMR患者。根据2014年和2017年ACC/AHA心脏瓣膜病指南更新显示^[4-5],建议对有严重症状(NYHA III级和IV级)的慢性重度DMR(D期)患者进行TEER,这些患者具有适合TEER的有利解剖结构和合理的预期寿命,但由于并存极高危的手术风险及已接受最佳药物治疗(II b类,B)。此外,上述指南提到,TEER为FMR提供了一种侵入性较小的替代手术方式,但在美国尚未获批临床使用。基于COAPT研究结果公布,于2019年3月14日FDA批准MitraClip用于治疗已接受最佳药物治疗仍有严重症状的中重度或重度FMR。2020年ACC/AHA心脏瓣膜病指南再次更新^[14],推荐TEER用于治疗外科手术高危或禁忌、解剖结构合适、预期寿命超过一年的中重度DMR患者(II a类,B);对于FMR,指南推荐经最佳药物治疗后仍持续存在心力衰竭症状且左室射血分数下降,解剖结构合适、预期寿命超过一年及非重度肺动脉高压的患者(II a类,B)。

3 TEER技术的可用装置

近年来,器械行业出现了治疗二尖瓣疾病的技术爆炸式增长。在TEER领域,目前市场上有以下几种系统。唯一同时获得FDA和CE认证的TEER器械是MitraClip,全球各地应用已超过10万多例^[15]。2003年进行了第1次MitraClip手术,2008年获得CE标志,2013年FDA批准用于治疗DMR和2019年获批准用于FMR。MitraClip系统通过股静脉途径和房间隔穿刺术进入左心房/左心室,由可控制的夹子输送导管组成,该导管能够在3D实时经食管超声成像的辅助下定位夹子装置,并允许对反流的二尖瓣进行缘到缘修复。Mitra-

Clip 器械有 4 代,第 3 代目前使用最广泛(NTR、XTR)。NTR 和 XTR 要求瓣叶长度分别至少为 6 mm 和 9 mm,以及理想的二尖瓣面积(MVA) $>4\text{ cm}^2$ 。MitraClip XTR 的夹持宽度比 NTR 长 5 mm,因为手臂更长(120°时为 22 mm,NTR 为 17 mm)。因此,XTR 抓取瓣叶更容易、更快,可以减少所需的夹子数量,并能将 TEER 治疗扩大到解剖结构较差的患者,如较大的连锁缝。MitraClip 家族的第 4 代器械(MitraClip G4)已于 2019 年 7 月 15 日被 FDA 批准用于 MR。目前新系统 G4 包括四个型号(NT、XT、NTW 和 XTW)(图 1)。MitraClip G4 系统允许独立的瓣叶抓取,在夹子输送方面改进更明显,并能通过引导导管连续测量左房压力。NTW 的纵向尺寸与 NTR 相似,但尺寸更宽(6 mm : 4 mm),使接合宽度增加了 50%。

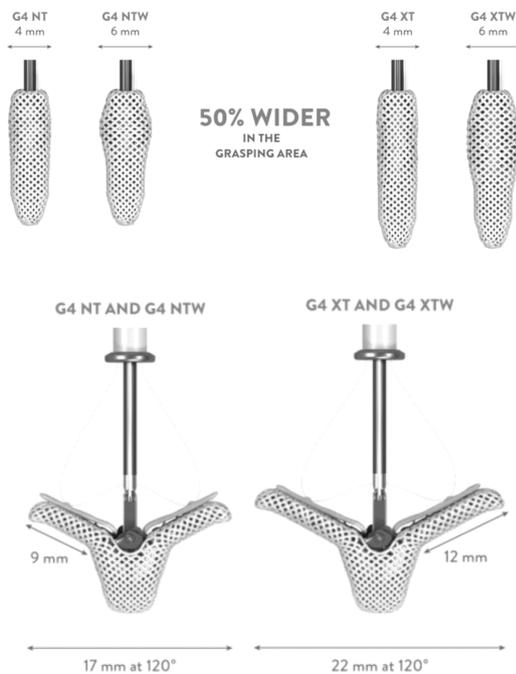


图 1 MitraClip G4 产品示意图
Figure 1 MitraClip G4 Product Diagram

PASCAL 系统(爱德华生命科技公司,美国加利福尼亚)是第 2 个 TEER 修复系统(图 2),最近于 2019 年 2 月获得 CE 认证和关键的 CLASP II D(用于 DMR)和 II F(用于 FMR)试验目前正在美国进行,旨在获得 FDA 的批准。PASCAL 系统具有一些独特的特征。该装置设计容易负向于在左心房和左心室导航,并提供高度的操纵性。器械中央有一个 10 mm 的中心隔板,用来减少抓取的瓣叶上的张力。该器械的桨也更宽和更弯曲,以进一步减少张力。最后,该系统允许独立抓取阀门叶片。

ValveClamp 是全球首款经心尖 TEER 器械^[16-17],由复旦大学附属中山医院葛均波院士与上

海捍宇医疗合作研发,相对于经静脉途径的 TEER 器械,具有操作简便,强大的夹合效应,捕获面积大,单纯超声引导减少 X 线辐射,导管操作时间短等优点,且已于 2020 年进入国家药品监督管理局的创新医疗器械特别审批通道,目前完成上市前临床试验入组。

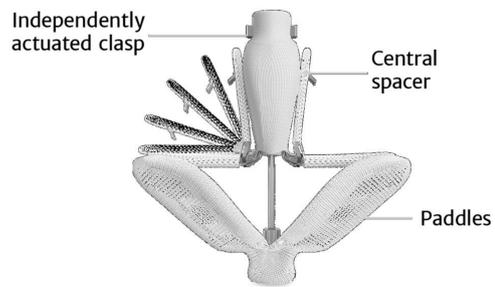


图 2 PASCAL 产品示意图
Figure 2 Schematic diagram of PASCAL products

DragonFly 是由杭州德晋和浙江大学附属第二医院联合开发的经股静脉 TEER 器械,2020 年 7 月完成首例人体植入,已完成了探索性临床研究,目前已进入上市前临床研究。该器械具有以下优势:①夹合中心处独特的封堵网结构,可以进一步减少中心反流,降低瓣叶应力,减少瓣叶损伤风险;②稳定的传动机械结构系统,有助于提升手术操作的稳定性和可靠性;③可控制的单臂单侧瓣叶捕获特性,以应对复杂的解剖结构病变;④输送系统和操作手柄的设计优化,增强操作手感。

Neonova 是江苏臻亿医疗科技有限公司自主研发的另一款经股静脉 TEER 器械,2021 年已在华中科技大学附属协和医院和厦门心血管病医院完成 FIM 研究,短期随访结果显示其在 DMR 和 FMR 均有很好的疗效,目前 Neonova 上市注册确证性临床试验已经同期开展。不同于其他同类 TEER 器械,Neonova 有其独特的优势:①多款不同型号的瓣叶夹设计,符合中国人解剖特点,可以满足抓捕不同原因导致瓣叶的脱垂;②两个独立的瓣叶捕获固定装置,若出现单侧瓣叶固定捕获不佳可进行单独调整,从而减少反复双侧捕获对瓣叶造成的伤害;③特殊的封堵结构设计可以有效减少反流,使夹合器跟二尖瓣叶贴合更加紧密,同时减少瓣叶折叠程度,降低瓣叶所受的应力;④独特的机械结构设计,可以在夹合器缠绕二尖瓣腱索时轻松脱离;⑤优异的输送系统控弯性能,实现了极小的控弯半径和扭转传动比,从而确保器械顺畅精确地到达病变部位;⑥可同时运用于三尖瓣反流病变。

4 TEER 技术的局限性

TEER 技术也有许多局限性:①对于瓣叶增厚和严重钙化,以及运动受限的短二尖瓣后叶等特殊

解剖学结构并不适用;②TEER 技术在一定程度上可以导致舒张期二尖瓣瓣口面积减少 40%~50%,对于某些瓣口面积 $<4.0\text{ cm}^2$ 的患者,应该避免使用该技术;最近,一项回顾研究结果显示,二尖瓣环术后平均压差 $>5\text{ mmHg}$ 与较高的病死率、病死率和再介入终点有关^[18]。二尖瓣环术后左房压力指数升高预示心力衰竭恶化和再住院^[19]。③由于残留 MR 与更高的病死率相关,而 TEER 技术无法达到完全纠正严重的反流并阻止疾病进一步发展,尤其是对于瓣环明显扩大的 FMR 患者,手术效果可能欠佳。因此,临床上亟需一些新的经导管二尖瓣修复技术和器械,以及经导管二尖瓣置换器械来改善 TEER 的局限性。

5 展望

TEER 技术未来发展趋势:①适应证进一步拓展,包括非中心区域反流病变、外科术后衰败瓣膜、以及低危患者等;②多手段联合治疗,特别是对于瓣环明显扩张的 FMR 患者,联合瓣环成形术,可以有效减少 MR 复发;③TEER 术后复发治疗,再次 TEER 术或经导管二尖瓣瓣膜置换术,目前均只有个案报道,需要经验的积累和操作水平的提升;④器械装置改进升级,经静脉途径的 TEER 器械目前仍然存在设计复杂、操作繁琐等不足,尚需进一步改进。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study[J]. *Lancet*, 2006, 368(9540):1005-1011.
- [2] Goode D, Dhaliwal R, Mohammadi H. Transcatheter mitral valve replacement: state of the art[J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2020, 11(3):229-253.
- [3] Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, et al. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(27):2194-2202.
- [4] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force On Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70:252-289.
- [5] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148:e1-e132.
- [6] Mirabel M, Iung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28:1358-1365.
- [7] Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitralClip system: safety and mid-term durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) cohort[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(8):686-694.
- [8] Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59:130-139.
- [9] Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66:2844-2854.
- [10] Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(24):2307-2318.
- [11] 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.
- [12] Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study[J]. *Lancet*, 2017, 390(10096):773-780.
- [13] Lim DS, Kar S, Spargias K, et al. Transcatheter valve repair for patients with mitral regurgitation: 30-day results of the CLASP study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(14):1369-1378.
- [14] Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77:450-500.
- [15] Davidson LJ, Davidson CJ. Transcatheter treatment of valvular heart disease: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(24):2480-2494.
- [16] Ge Z, Pan W, Zhou D, et al. Effect of a novel transcatheter edge-to-edge repair device on the three-dimensional geometry of mitral valve in degenerative mitral regurgitation[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 97(1):177-185.
- [17] 潘文志, 龙愉良, 周达新, 等. 经导管二尖瓣缘对缘修复 (TEER) 的过去、现在和未来[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2021, 28(12):1409-1413.
- [18] Ben-Shosha J, Overtchook P, Buithieu J, et al. Predictors of outcomes following transcatheter edge-to-edge mitral valve repair[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(15):1733-1748.
- [19] Sudarsky D, Kusniec F, Grosman-Rimon L, et al. Immediate post-procedural and discharge assessment of mitral valve function following transcatheter edge-to-edge mitral valve repair: correlation and association with outcomes[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(22):5448.