

ACC 2023 热点速递:结构性心脏病研究进展

林吉斌^{1,2,3} 程翔^{1,2,3}

[摘要] 3月4—6日,2023年美国心脏病学会年会(ACC 2023)在美国新奥尔良市召开。结构性心脏病领域的多项临床研究揭晓了新进展。本文就主动脉瓣 Evolut Low Risk 3年随访结果、二尖瓣 COAPT 试验5年结果、UK Mini Mitral 试验和 STS/ACC TVT 注册研究,三尖瓣 TRILUMINATE Pivotal 研究等作一简要介绍。

[关键词] 结构性心脏病;经导管主动脉瓣置换术;经导管缘对缘修复

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.04.006

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A

Highlights from ACC 2023: research progress of structural heart disease

LIN Jibin^{1,2,3} CHENG Xiang^{1,2,3}

(¹Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China; ²Hubei Key Laboratory of Biological Targeted Therapy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; ³Hubei Engineering Research Center for Immunological Diagnosis and Therapy of Cardiovascular Diseases, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology)

Corresponding author: CHENG Xiang, E-mail: nathanxc@mail.hust.edu.cn

Abstract On March 4–6, ACC 2023 was held in New Orleans, US. Several clinical studies in the field of structural heart disease have revealed new progress. Here, we present a brief review on 3-year follow-up results of Evolute Low Risk in aortic valve stenosis, COAPT 5-year follow-up results, UK Mini Mitral and STS/ACC TVT Registry Analysis in mitral regurgitation, and TRILUMINATE Pivotal in tricuspid regurgitation.

Key words structural heart disease; transcatheter aortic valve replacement; transcatheter edge to edge repair

近年来,得益于技术的不断进步,结构性心脏病成为心血管介入中发展最迅速的方向之一。3月4—6日,2023年美国心脏病学会年会(ACC 2023)在美国新奥尔良市以线上+线下形式召开,其中在结构性心脏病领域有许多精彩纷呈的报告。包括主动脉瓣 Evolut Low Risk 3年随访结果、二尖瓣 COAPT 试验5年结果、UK Mini Mitral 试验和 STS/ACC TVT 注册研究,三尖瓣 TRILUMINATE Pivotal 研究等。本文将对其中部分内容作一简要介绍。

1 Evolut Low Risk 3年随访结果

随着瓣膜的迭代和经验的累积,经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)的适应人群在不断扩展:从外科手术风险极高危到中、高危再到低危人群,我们见证了TAVR 20多年的迅猛革新和发展。Evolut Low Risks 试验是一项国际多中心、非劣效性随机对照

试验,旨在评估外科手术低风险患者行TAVR的临床效益。该研究纳入了1414例外科手术低风险的重度主动脉瓣狭窄患者,随机分成TAVR组(730例)或外科开胸的主动脉瓣置换手术(surgical aortic valve replacement, SAVR)组(684例)。患者平均年龄74岁,女性占比35%,STS风险评分<3%。Evolut Low Risk 试验曾先后公布了TAVR对比SAVR的1年、2年随访结果,为重度主动脉瓣狭窄患者临床管理策略的转变提供了依据。本次会议公布了该试验随访3年的临床和超声心动图结果,论文同期发表在 *J Am Coll Cardiol* 杂志^[1]。

研究结果显示,随访3年时,TAVR组患者主要终点(全因死亡率或致残性卒中)相对SAVR组降低了30%,分别为7.4%和10.4%($P=0.051$),TAVR组不劣于甚至优于SAVR组,显示出持久的临床效益(主要终点方面,两组之间的百分比差值分别为:第1年:-1.8%;第2年:-2.0%;第3年:-2.9%)。瓣膜血流动力学方面,TAVR组患者随访3年时仍有明显改善:术后跨瓣压差在TAVR组和SAVR组分别为9.1 mmHg和12.1 mmHg($P<0.001$);瓣膜有效开口面积在两组分别为

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉,430022)

²生物靶向治疗研究湖北省重点实验室

³心血管疾病免疫诊疗湖北省工程研究中心

通信作者:程翔,E-mail:nathanxc@mail.hust.edu.cn

2.2 cm² 和 2.0 cm² ($P < 0.001$)。TAVR 组患者术后 3 年轻度及以上瓣周漏发生率较高(21.3% vs. 2.7%, $P < 0.001$), 而中重度瓣周漏在两组中发生率均 $< 1\%$, 并且无显著差异。此外, 起搏器植入方面, TAVR 较 SAVR 组发生率高(23.2% vs 9.1%, $P < 0.001$), 但新发房颤更低(13.1% vs 40.0%, $P < 0.001$)。这些结果将为临床决策提供重要依据, 期待未来更长随访周期的数据。

2 COAPT 试验 5 年结果、STS/ACC TVT 注册研究和 UK Mini Mitral 试验

流行病学数据显示, 在瓣膜疾病中, 二尖瓣的患病率最高, 尤其是二尖瓣反流(mitral regurgitation, MR)^[2]。外科手术仍是治疗 MR 的重要手段, 但有相当一部分患者因各种原因无法手术, 微创治疗和经导管二尖瓣介入治疗因此应运而生。介入治疗包括经导管二尖瓣修复术和经导管二尖瓣置换术 2 种, 前者中的经导管缘对缘修复(transcatheter edge to edge repair, TEER)是新近炙手可热的一项技术。

COAPT 试验是一项平行对照、开放标签、多中心的研究, 入选了 614 例经指南指导药物治疗(guideline determined medication therapy, GDMT)后仍有心脏症状且合并 3~4 级继发性 MR 的患者, 随机分成对照组(312 例)和 TEER 组(MitraClip)。研究的主要终点是随访 24 个月内因心衰导致的再住院, 结果表明: MitraClip 组年化再住院率较对照组下降了 47%(35.8% vs 67.9%, $P < 0.001$); MitraClip 组 2 年死亡率下降了 38%(29.1% vs 46.1%, $P < 0.001$); 器械 12 个月安全率为 96.6%。这些结果首次证实了 MitraClip 的有效性和安全性^[3]。本次会议上, 研究者报道了该研究的 5 年随访结果, 同期发表在 *N Engl J Med* 杂志^[4]。研究结果表明, MitraClip 组 5 年内因心衰住院的年化率为 33.1%, 而对照组为 57.2% ($HR = 0.53, 95\% CI: 0.41 \sim 0.68$)。全因死亡率方面, MitraClip 组和对照组分别为 57.3% 和 67.2% ($HR = 0.72, 95\% CI: 0.58 \sim 0.89$)。不同年龄、性别、MR 严重程度、左心室功能、心肌病病因和手术风险亚组分析均得出相似结论。5 年随访期间, 患者的症状(NYHA 心功能分级)也有所改善, 而器械相关事件仅在 1.4% 的患者中发生, 且都在术后 30 d 内。这表明, MitraClip 是安全的, 并可显著降低心衰再住院率和死亡率。MitraClip 组 73.6% 的患者和对照组 91.5% 的患者存在 5 年内因心衰再次入院或死亡的情况 ($HR = 0.53, 95\% CI: 0.44 \sim 0.64$), 提示这部分患者预后仍然不佳, 需要有进一步的其他治疗措施来改善预后。

STS/ACC TVT 注册研究是由美国胸外科医师协会(STS)与 ACC 合作的一项研究, 收集美国所有在临床试验之外接受经导管心脏瓣膜手术患者的数据进行回顾性研究。本次会议上, 该研究揭

晓了真实世界中 TEER 治疗退行性 MR 的有效性数据^[5]。选取了 2014 年 1 月 1 日—2022 年 6 月 30 日共 19088 例用 MitraClip 行 TEER 的患者(平均年龄 82 岁, 49% 女性, 中位数 STS 4.6)。排除标准: 中度以下反流、继发性 MR、先前介入/外科二尖瓣术后、二尖瓣叶钙化、缺血性心肌病、心源性休克、感染性心内膜炎等。该研究的主要终点是手术成功, 其他终点包括在医院或手术后 30 d 或 1 年内死亡。结果表明, 88.9% 的患者获得了手术成功(定义为术后中度或更低的残余反流并且无严重狭窄), 64.2% 的患者观察到术后轻度或更低的反流。较手术失败组, 手术成功组患者 1 年死亡率(14.0% vs 26.7%, $P < 0.001$), 因心衰再住院率(8.4% vs 16.9%, $P < 0.001$)和二尖瓣再次介入治疗率(2.1% vs 13.5%, $P < 0.001$)均显著降低。研究结果还显示, 手术成功率随着时间的推移有所提高: 从 2014 年的 81.5% 增加到 2022 年的 92.2%, 这可能与术者经验的积累和器械的更新迭代有关。

微创二尖瓣修复是二尖瓣治疗中的另一种实践。微创胸骨切开术缺乏与传统手术同样安全有效的证据, UK Mini Mitral 试验则填补了这项空白^[6]。这是一项多中心、随机对照试验, 纳入了 330 例需要进行二尖瓣修复的退行性 MR 患者(平均年龄 67 岁, 30% 女性), 并随机分组。研究主要终点为术后 12 周时身体功能改善情况。试验结果表明, 术后 12 周, 微创修复与传统术式组患者身体功能改善情况相同, 均恢复到术前水平。而在术后 6 周时, 微创修复组患者身体功能改善、中等强度体力活动和睡眠质量均较传统术式组更佳。微创组的瓣膜修复率达到 96%, 与传统手术组类似。术后 1 年, 两组患者中超过 92% 的患者无或仅有轻度瓣周漏。微创组的住院时间短于传统手术组。这些结果表明, 对于合适的患者, 微创二尖瓣修复是一个合理的选择。

3 TRILUMINATE Pivotal 研究

三尖瓣反流(tricuspid regurgitation, TR), 起病早期症状隐匿, 且无理想的治疗手段, 传统外科手术治疗存在着创伤大、并发症多、死亡率高等风险。主动脉瓣及二尖瓣经导管介入治疗的发展, 使得 TEER 对重度 TR 进行治疗成为可能。TRILUMINATE Pivotal 研究是第一个评估三尖瓣 TEER 较药物治疗安全性和有效性的前瞻性、随机对照、多中心临床研究。核心入选标准包括有症状重度 TR, 经 GDMT 和(或)心衰辅助装置治疗超过 30 d, 外科手术风险 \geq 中危等。核心的排除标准包括需要其他瓣膜干预、LVEF $\leq 20\%$ 、解剖结构不合适等。该试验包括一个随机试验(1:1 入选可能将 TR 减少到中度或更低的 350 例患者, 包括 175 例 TriClip 组和 175 例药物组)和一个单臂队

(下转第 269 页)

- 2003,421(6920):230.
- [38] North BJ, Marshall BL, Borra MT, et al. The human Sir2 ortholog, SIRT2, is an NAD⁺-dependent tubulin deacetylase[J]. *Mol Cell*, 2003, 11(2):437-444.
- [39] McLendon PM, Ferguson BS, Osinska H, et al. Tubulin hyperacetylation is adaptive in cardiac proteotoxicity by promoting autophagy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(48):E5178-E5186.
- [40] Tao H, Yang J-J, Shi K-H, et al. Epigenetic factors MeCP2 and HDAC6 control α -tubulin acetylation in cardiac fibroblast proliferation and fibrosis [J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(5):415-426.
- [41] Villalobos E, Criollo A, Schiattarella GG, et al. Fibroblast Primary Cilia Are Required for Cardiac Fibrosis [J]. *Circulation*, 2019, 139(20):2342-2357.
- [42] Eddé B, Rossier J, Le Caer JP, et al. Posttranslational glutamylation of alpha-tubulin[J]. *Science*, 1990, 247(4938):83-85.
- [43] Valenstein ML, Roll-Mecak A. Graded Control of Microtubule Severing by Tubulin Glutamylation [J]. *Cell*, 2016, 164(5):911-921.
- [44] Kerr JP, Robison P, Shi G, et al. Detyrosinated microtubules modulate mechanotransduction in heart and skeletal muscle[J]. *Nature Communications*, 2015, 6:8526.
- [45] Ki SM, Kim JH, Won SY, et al. CEP41-mediated ciliary tubulin glutamylation drives angiogenesis through AURKA-dependent deciliation[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(2):e48290.
- [46] Fan Z, Peng W, Wang Z, et al. Identification of biomarkers associated with metabolic cardiovascular disease using mRNA-SNP-miRNA regulatory network analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):351.
- [47] Saji K, Fukumoto Y, Suzuki J, et al. Colchicine, a microtubule depolymerizing agent, inhibits myocardial apoptosis in rats[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2007, 213(2):139-148.
- [48] Caporizzo MA, Chen CY, Bedi K, et al. Microtubules Increase Diastolic Stiffness in Failing Human Cardiomyocytes and Myocardium[J]. *Circulation*, 2020, 141(11):902-915.
- [49] Caporizzo MA, Chen CY, Salomon AK, et al. Microtubules Provide a Viscoelastic Resistance to Myocyte Motion[J]. *Biophys J*, 2018, 115(9):1796-1807.
- [50] Fassett JT, Xu X, Hu X, et al. Adenosine regulation of microtubule dynamics in cardiac hypertrophy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(2):H523-H532.
- [51] Fassett J, Xu X, Kwak D, et al. Adenosine kinase attenuates cardiomyocyte microtubule stabilization and protects against pressure overload-induced hypertrophy and LV dysfunction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 130:49-58.

(收稿日期:2022-12-26)

(上接第 264 页)

列(均接受 TriClip 治疗)。主要终点是全因死亡或三尖瓣外科手术、心衰再入院和生活质量改善(KCCQ 评分至少增加 15 分)的复合终点。本次会议揭晓了该研究的结果,论文同期发表在 *N Engl J Med* 杂志上^[7]。TriClip 治疗 30 d 后,87%的 TR 降至中度或以下,而对照组仅为 4.8% ($P < 0.001$)。TriClip 治疗后,患者生活质量显著改善,这与 TR 降低程度相关。此外,研究表明, TriClip 治疗没有三尖瓣手术通常带来的风险:30 d 主要不良事件率仅为 1.7%,死亡为 0.6%。但遗憾的是, TEER 组和对照组在全因死亡或三尖瓣外科手术、心衰再住院率方面无显著差异。该研究标明,重度 TR 患者进行三尖瓣 TEER 是安全的,降低了反流严重程度,改善了患者生活质量。TRILUMINATE Pivotal 试验将继续随访 5 年,未来结果值得期待。

综上所述,本届 ACC 会议在结构性心脏病领域带来了多项研究结果,这对未来治疗方案的选择提供了更多依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Forrest J, Deeb G, Yakubov SJ, et al. Three-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients with Aortic Stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023.
- [2] Yang Y, Wang Z, Chen Z, et al. Current status and etiology of valvular heart disease in China: a population-based survey[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):339.
- [3] 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.
- [4] Stone GS, Abraham WT, Lindenfeld J, et al. Five-Year Follow-up after Transcatheter Repair of Secondary Mitral Regurgitation[J]. *N Engl J Med*, 2023.
- [5] Makkar R, Chikwe J, Chakravarty T, et al. Safety and Efficacy of Transcatheter Edge-to-Edge Repair in Degenerative Mitral Regurgitation: An Analysis from the STS/ACC TVT Registry[R]. New Orleans: American College of Cardiology, 2023.
- [6] Akowuah E. Minimally invasive thoracoscopically-guided right minithoracotomy versus conventional sternotomy for mitral valve repair: a multicentre randomised controlled trial[R]. New Orleans: American College of Cardiology, 2023.
- [7] Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, et al. Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation[J]. *N Engl J Med*, 2023.

(收稿日期:2023-03-14)