

成比例与不成比例二尖瓣反流超声心动图 评估与进展*

李佳桐¹ 刘坦¹ 周羿¹ 李贺¹ 方凌云¹ 吴文谦¹ 刘捷¹ 贺林¹ 孙振兴¹
张静¹ 张丽¹ 李玉曼¹ 谢明星¹

[摘要] 二尖瓣反流是常见的心脏瓣膜病,其中继发性二尖瓣反流占比较高,预后较差。以往在二尖瓣反流患者的临床管理决策中,未充分考虑左室重构程度与心功能改变的影响,使合理的个体化治疗方案的制定缺乏充分依据。近年来,临床观察与研究表明,左室舒张末期容积和左室射血分数与有效反流口面积及反流容积呈内在相关,影响疾病和进展与预后。依据反流程度与左室重构程度的比例关系,继发性二尖瓣反流可分为“成比例”与“不成比例”两类亚型,此分类有助于临床管理决策。超声心动图是评价二尖瓣反流与左室重构程度的首选影像学方法,本文旨在介绍超声心动图在“成比例”与“不成比例”继发性二尖瓣反流中的应用与研究进展。

[关键词] 继发性二尖瓣反流;超声心动图;二尖瓣介入治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.08.001

[中图分类号] R541.3 **[文献标志码]** A

Echocardiographic assessment of progression of proportional and disproportional mitral regurgitation

LI Jiatong LIU Tan ZHOU Yi LI He FANG Lingyun WU Wenqian LIU Jie HE Lin
SUN Zhenxing ZHANG Jing ZHANG Li LI Yuman XIE Mingxing

(Department of Ultrasound, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Clinical Research Center for Medical Imaging in Hubei Province, Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China)

Corresponding author: XIE Mingxing, E-mail: xiemx@hust.edu.cn

Abstract Mitral regurgitation is a common valvular heart disease, among which secondary mitral regurgitation has large proportion and poor prognosis. Previously, clinical management decisions for patients with mitral regurgitation did not fully consider the impact of left ventricular remodeling and cardiac function changes, resulting in a lack of sufficient evidence for the formulation of reasonable individualized treatment plans. Clinical observations and studies in recent years have revealed that the left ventricular end-diastolic volume and ejection fraction are intrinsically correlated with the effective regurgitatory orifice area and regurgitatory volume, which affect disease progression and prognosis. Secondary mitral regurgitation can be categorized into "proportional" and "disproportionate" subtypes based on the proportional connection between the degree of regurgitation and the degree of left ventricular remodeling, which can aid in clinical therapy decisions. Echocardiography is the preferred imaging method to evaluate the degree of mitral regurgitation and left ventricular remodeling. This paper reviews the clinical application and research progress of echocardiography in "proportional" and "disproportionate" secondary mitral regurgitation.

Key words secondary mitral regurgitation; echocardiography; transcatheter mitral valve intervention

二尖瓣反流(mitral valve regurgitation, MR)是常见心脏瓣膜病之一,随着人口老龄化加剧,其

发病率呈明显上升趋势,在老年人口中患病率高达22%^[1-3]。继发性二尖瓣反流(secondary MR, SMR)约占MR的65%^[4-5]。临床上,SMR的准确评价与及时干预,能减轻反流程度,减慢病情进展,改善预后。对SMR的临床观察与研究表明,不同治疗决策将产生不同的临床结果^[6-9]。国际上已发布相关MR超声评估指南^[10-11],主要使用二尖瓣反

*基金项目:国家自然科学基金(No:82230066、82001854、82001852);湖北省重点研发计划项目(No:2021BCA138)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院超声医学科 湖北省影像医学临床医学研究中心 分子影像湖北省重点实验室(武汉,430022)

通信作者:谢明星, E-mail: xiemx@hust.edu.cn

流分数 $>50\%$,对MR程度进行界定并指导临床决策,但该参数未充分考虑有效反流口面积(effective regurgitant orifice area, EROA)和反流容积(regurgitant volume, RVol)对左室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)和左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)的影响。近年来研究表明,根据EROA、LVEDV和LVEF的不同比例关系,可将SMR分为“成比例”与“不成比例”二类亚型^[12-14],并协助临床管理决策,以获得理想的治疗效果。超声心动图参数是评价与区分这两类SMR的主要依据,本文将对超声心动图在“成比例”与“不成比例”SMR中的应用与进展进行综述。

1 成比例与不成比例MR

1.1 临床研究背景与新概念

2018年,关于心力衰竭合并SMR患者经导管二尖瓣介入治疗效果,新英格兰医学杂志(*N Engl J Med*)发表了二项重要研究结果,即COAPT和MITRA-FR研究结果,二者得出的主要结论不同^[6-7]。COAPT研究表明,SMR患者可从介入治疗中获益,而MITRA-FR研究显示,该类患者从介入治疗中获益甚微。对比分析两项研究原始数据,MITRA-FR研究中,纳入的患者左室扩张明显(平均LVEDV为252 mL),但MR程度相对较轻(平均EROA为 0.31 cm^2),提示MR主要由于左室扩大、重构,致二尖瓣装置正常的空间结构发生改变,引起其功能异常,从而继发MR;COAPT研究中,纳入患者MR程度重(平均EROA: 0.41 cm^2 vs 0.31 cm^2),而左室重构程度较轻(平均LVEDV:192 mL vs 252 mL),MR的程度与左室重构的相关性小。尽管两项研究纳入的患者在反流程度上相似,均为重度SMR,但存在左室重构程度的明显差异,这2类患者经导管介入治疗后,其临床获益不同。上述2项重要的临床研究表明,SMR患者介入治疗后的临床转归,并非单纯取决于MR程度,其左室重构的程度也是决定患者转归与预后的重要因素^[15]。

2014年,AHA/ACC发布的心脏瓣膜病管理指南中,修订了界定重度SMR的参数值,将EROA从 0.4 cm^2 降至 0.2 cm^2 ,RVol从60 mL降至30 mL,此修订值并未得到业界的广泛认同^[16-17],如质疑仅根据EROA和RVol测值,来评估SMR患者反流程度是否合理?SMR反流程度受多种因素影响,包括左心大小及功能,以及左室和左房之间的压力梯度等。因此在临床上,单纯对反流程度本身进行评估,存在一定局限性。2014年,Grayburn等^[18]通过Gorlin液压原理推导EROA和RVol与LVEDV的内在联系,研究发现在LVEF保持一定数值的情况下,反流程度指标EROA、RVol与LVEDV呈线性相关。由此,该研

究团队提出,可根据EROA和LVEDV的比例关系来描述SMR对心脏功能影响的设想,为“成比例”与“不成比例”SMR概念的产生奠定了基础。

2019年,Grayburn等^[19]首次提出“成比例”与“不成比例”MR的理论,并依据COAPT与MITRA-FR临床研究数据,对该概念进行了科学验证,进而依据该理论对这2项研究的差异性进行了合理解释。“成比例”与“不成比例”MR理论,通过综合反流程度(EROA、RVol)和左室重构程度(LVEDV、LVEF)这2大因素,从一个新的角度,对SMR的严重程度进行评估,可更客观反映MR的临床特征。根据EROA与LVEDV的比值关系,SMR可分为3个亚组^[19]:①成比例严重SMR:SMR且与左心室重构程度成比例($\text{EROA}/\text{LVEDV}=1.3\sim 1.4$);②不成比例严重SMR:SMR但与左心室重构程度不成比例($\text{EROA}/\text{LVEDV}>1.3\sim 1.4$);③非严重的SMR。“成比例”与“不成比例”MR理论可解释COAPT和MITRA-FR研究结果的不一致。

1.2 临床意义与机制

目前,SMR作为一个异质性群体,特别是重度SMR,其治疗存在重大挑战。部分患者SMR与左室重构有关,神经激素拮抗剂和再同步装置的合理使用,可以逆转左室的不良重构,改善患者临床预后^[20-21]。但部分患者SMR的产生,主要是由节段性心肌结构与功能损伤所致,左室整体形态与功能重构不显著,因此无法通过缩小左室腔来改善预后。

“成比例”与“不成比例”MR理论,将重度SMR进一步分为两种亚型。对“成比例”SMR患者,左室扩大和重构使乳头肌移位和二尖瓣环扩张,致二尖瓣叶对合不良;“不成比例”SMR患者,SMR多继发于心室收缩不同步,如QRS波显著延长、乳头肌收缩不协调、下壁和(或)侧壁心肌梗死等^[22],此类患者MR程度重,而左室结构与功能重构不明显,即反流程度与左室重构程度“不成比例”。

对于SMR患者,临床决策的关键在于评估SMR是否为疾病进展的决定因素。“不成比例”SMR,MR本身是临床事件的始动因素,也是决定疾病进程的核心因素。临床上,实施二尖瓣功能恢复正常的干预措施,可使此类患者受益大,如心脏再同步或二尖瓣介入治疗^[13]。“成比例”SMR患者,MR本身主要继发于左室重构,药物治疗逆转左室重构可改善预后,针对瓣膜本身的二尖瓣介入治疗则无法改变临床结局^[23]。“成比例”与“不成比例”SMR理论,综合评估了左室重构和MR程度这两个影响患者临床结局的主要因素,从而可更科学以指导临床决策。

2 成比例与不成比例的 MR 超声心动图评估

成比例与不成比例 SMR 超声心动图评价参数包括反流程度指标(EROA、RVol)和左室重构指标(LVEDV、LVEF)。反流程度指标 EROA、RVol 可通过二维或三维超声近端等速表面积法(proximal isovelocity surface area, PISA),以及容积法获取;左室重构指标 LVEDV、LVEF,可采用二维超声 Simpson 法及三维超声方法获取。

PISA 法是目前评估反流程度最常用的定量方法^[24-25],可采用二维及三维超声进行评估。PISA 法的计算依据流体动力学原理,即反流束经过反流口前会形成流速递增但表面积递减的中心性近半球形。临床应用中,可在心尖多切面局部放大二尖瓣口反流图像,在彩色血流成像模式下,调节血流速度标尺为 30~40 cm/s,使反流信号颜色反转,并显示完整的半球形反流汇聚区。此时, $EROA = 2\pi r^2 \times Va / Peak MRV$, $RV = EROA \times TVIMR$ (r : 半球形半径; Va : 混叠速度; $Peak MRV$: 连续多普勒测量的最大反流速度; TVI : 二尖瓣反流时间-速度积分)。PISA 法的计算假设基于反流束经过反流口前形成半球形的等速血流汇聚球面区,因而,其对中心性反流、圆形反流口的评估准确性较高。但 SMR 多为偏心性反流,反流口多为非圆形,采用二维 PISA 法评估准确性较低。

理论上,三维超声 PISA 法可不依赖几何形态假设,自动计算血流会聚区三维表面积^[26]。研究表明^[27],调节彩色多普勒尼奎斯特速度极限至 28 cm/s 时,三维 PISA 法测得的二尖瓣 EROA 最接近传统容积法计算结果,其准确性显著高于二维 PISA 法。值得注意的是,PISA 法测量 EROA 受限于数个假设条件。其一,假设反流口位于中心呈圆形,且等速血流汇聚区呈半球形,但在临床实践中,SMR 多为偏心性反流,反流口呈新月形和非半球形,其等速血流汇聚区形态复杂且呈不对称性。其二,PISA 法假设近端等速表面最大半径发生在最大反流速率和最大反流速度的同时,通常只测量收缩期反流口的最大值并且假设该值恒定^[28]。SMR 患者反流程度受血流动力学影响呈现动态变化,其收缩具有双相特征,两个峰值分别于收缩早期、收缩晚期和等容舒张期^[29],此外反流口的几何形态也随血流动力学改变而变化^[30-31]。PISA 法因受假设条件限制,未能考虑 SMR 的动态变化特性,其评估 SMR 患者反流严重程度有待进一步探讨。

鉴于 PISA 法评估 SMR 的局限性,传统容积测量评估方法重新受到关注。在容积测量法中, $RVol = \text{二尖瓣入量} - \text{主动脉瓣出量}$ 。其中,二尖瓣入量可采用多普勒法和辛普森法两种方法获取^[32]。在多普勒法定量评估中,二尖瓣入量和主动脉瓣出量分别通过经过瓣口的横截面积乘以瓣口的速度-时间积分获取。需要注意的是,瓣环直径的测量、取样点放置的位置,以及脉冲多普勒描

记血流速度轮廓的准确度均影响二尖瓣反流量的测定。在辛普森法评估中,二尖瓣入量可通过二维测量 LVEDV 减去左室收缩末期容积(或 $LVEDV \times LVEF$)。

近期研究表明,与 PISA 法相比,基于容积法测得的 SMR 患者 EROA 和 RVol 等指标显示出较好的预测价值^[33]。在一项纳入 177 例中至重度 SMR 且 $LVEF < 35\%$ 的临床研究中,Igata 等^[33]研究者分别采用容积法和 PISA 法测量反流程度指标 EROA 和 RVol,并评估其对 SMR 患者 3 年不良结局(全因死亡或心脏移植)的预测价值。研究显示,容积法获取的 EROA 和 RVol 指标在预测 SMR 预后方面优于 PISA 法。Hu 等^[34]研究者认为 PISA 法因其假设条件的限制,往往高估 SMR 反流程度,即根据 PISA 法测量 EROA 和 RVol 可能纳入低风险 SMR 患者,而容积法评估公式中纳入了反映左室重构的指标 LVEDV 和 LVEF,更有可能对 SMR 患者进行更准确的风险分层。

3 成比例与不成比例 MR 超声的应用

“成比例”与“不成比例”MR 理论一经提出,即用于 MITRA-FR 和 COAPT 两大 SMR 临床试验的二次分析^[35-36]。随后,该理论对 SMR 患者的预后价值得到广泛探讨。Cimino 等^[37]首次运用该理论对 SMR 进行前瞻性临床研究,将 EROA/LVEDV 大于 0.14 的患者归类为“不成比例”,比值 ≤ 0.14 的患者归类为“成比例”,并评估其对 Mitra-Clip 手术疗效的影响。结果显示,“成比例”SMR 患者 1 年内全因死亡率和心力衰竭住院率高,MR 复发率高,预后较差,进一步验证了该分类体系的预后价值。同样,Namazi 等^[38]纳入 379 例中度以上 SMR 患者,考虑到 EROA 指标的局限性,研究采用 RVol 替代 EROA,并评估 RVol/LVEDV 对预后的影响。结果显示,在接受药物治疗的 SMR 中, $RVol/LVEDV \geq 0.2$ 的患者 5 年死亡率更高,相反,对于接受二尖瓣介入治疗的 SMR 患者,较高的 RVol/LVEDV 比值与较低的全因死亡率呈独立相关,这与 Layoun 等^[39]的研究结果一致。由此可见,左室重构程度与治疗反应和生存率相关,在评估 SMR 时,结合左室重构程度的综合评价是评估患者预后的基础。综上,对于“不成比例”SMR,应考虑进行二尖瓣手术矫正,减轻反流程度,而“成比例”SMR 则应接受药物治疗,改善左室重构。

然而,关于“成比例”与“不成比例”MR 的临床应用价值,目前尚在探讨中。一些学者针对 COAPT 和 MITRA-FR 研究进行后续分析,结果显示患者预后与 EROA/LVEDV 比值间无强相关性^[35,40]。Ooms 等^[41]研究显示“不成比例”SMR 患者接受经导管二尖瓣修复术后早期反流程度减轻,但术后 1 年反流程度反而加重,使根据“成比例”与“不成比例”MR 理论,筛选合适患者的可靠性受到质疑^[42]。需注意的是,“成比例”与“不成比例”MR

是一种新理念的探讨,而非约定俗成的金标准。如何根据比值对 SMR 进行更详细的分型,仍尚未有共识,其他指标如右心功能、心肌纤维化及左心储备功能等,是否影响患者的临床结局^[36],也仍处于探索阶段。

4 展望

“成比例”与“不成比例”MR 这一新理论,给 SMR 的临床决策带来了新证据。目前“成比例”与“不成比例”MR 的临床研究多为回顾性研究,在回顾性研究中,“成比例”与“不成比例”尚可区分。然而,在临床实践中,准确区分二者存在一定挑战。此外,SMR 具有动态变化的特点,“不成比例”SMR 可进展为“成比例”SMR^[39],因此,测量时机可能影响二者评估的准确性^[43]。此外,SMR 发病机制复杂,除受心室重构的影响以外,还与心房结构和功能变化及心律失常等因素密切相关。对于心房心肌病和房性心律失常等特殊类型的“不成比例”SMR,现有的评估方法无法体现上述相关因素。“成比例”与“不成比例”SMR 是一种新的理论框架,而非一种具体的方法,未来需要针对不同类型 SMR,以及 SMR 发生发展的不同阶段,纳入更多相关影响因素,进行深入的探讨,期待有助于 SMR 患者最佳治疗方案的决策以及预后改善。

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] 齐喜玲, 许海燕, 刘庆荣, 等. 中国老年退行性心脏瓣膜病住院患者诊疗现状分析[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(8): 771-776.
- [3] d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(47): 3515-3522.
- [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] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(1): 23-32.
- [9] 宋光远, 刘然, 卢志南, 等. 功能性二尖瓣反流的治疗策略[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(6): 433-438.
- [10] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(7): 561-632.
- [11] 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(2): 252-289.
- [12] Packer M, Grayburn PA. New evidence supporting a novel conceptual framework for distinguishing proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(4): 469-475.
- [13] Bartko PE, Heitzinger G, Arfsten H, et al. Disproportionate functional mitral regurgitation: advancing a conceptual framework to clinical practice [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(10): 2088-2090.
- [14] Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Distinguishing proportionate and disproportionate subtypes in functional mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(4): 726-729.
- [15] Bandera F, Generati G, Pellegrino M, et al. Mitral regurgitation in heart failure: insights from CPET combined with exercise echocardiography [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(3): 296-303.
- [16] Beigel R, Siegel RJ. Should the guidelines for the assessment of the severity of functional mitral regurgitation be redefined? [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(3): 313-314.
- [17] Marwick TH, Zoghbi WA, Narula J. Redrawing the borders: considering guideline revision in functional mitral regurgitation [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(3): 333-335.
- [18] Grayburn PA, Carabello B, Hung J, et al. Defining "severe" secondary mitral regurgitation: emphasizing an integrated approach [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(25): 2792-2801.
- [19] Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT Trials [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(2): 353-362.
- [20] Martens P, Belien H, Dupont M, et al. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(4): e12435.
- [21] Nasser R, Van Assche L, Vorlat A, et al. Evolution of functional mitral regurgitation and prognosis in medically managed heart failure patients with reduced ejection fraction [J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(9): 652-659.

- [22] Karaca O, Omaygenc MO, Cakal B, et al. Effect of QRS narrowing after cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in patients with systolic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(3): 412-419.
- [23] Packer M, Grayburn PA. Contrasting effects of pharmacological, procedural, and surgical interventions on proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation in chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2019, 140(9): 779-789.
- [24] Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013, 14(7): 611-644.
- [25] Grayburn PA, Thomas JD. Basic principles of the echocardiographic evaluation of mitral regurgitation[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(4): 843-853.
- [26] Thavendiranathan P, Liu S, Datta S, et al. Quantification of chronic functional mitral regurgitation by automated 3-dimensional peak and integrated proximal isovelocity surface area and stroke volume techniques using real-time 3-dimensional volume color Doppler echocardiography: in vitro and clinical validation[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(1): 125-133.
- [27] 周玮, 邓又斌, 刘红云, 等. 三维近端等速表面积法定量二尖瓣反流: 选择合适的 Nyquist 速度极限[J]. *中国超声医学杂志*, 2014, 30(9): 796-799.
- [28] Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017, 30(4): 303-371.
- [29] Hung J, Otsuji Y, Handschumacher MD, et al. Mechanism of dynamic regurgitant orifice area variation in functional mitral regurgitation: physiologic insights from the proximal flow convergence technique[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(2): 538-545.
- [30] Yosefy C, Levine RA, Solis J, et al. Proximal flow convergence region as assessed by real-time 3-dimensional echocardiography: challenging the hemispheric assumption[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007, 20(4): 389-396.
- [31] Little SH, Igo SR, Pirat B, et al. In vitro validation of real-time three-dimensional color Doppler echocardiography for direct measurement of proximal isovelocity surface area in mitral regurgitation[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(10): 1440-1447.
- [32] Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003, 16(7): 777-802.
- [33] Igata S, Cotter BR, Hang CT, et al. Optimal quantification of functional mitral regurgitation: comparison of volumetric and proximal isovelocity surface area methods to predict outcome[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(11): e018553.
- [34] Hu R, Chen T. Leaning too much on the power of proximal isovelocity surface area? don't forget the volumetric method for quantifying functional mitral regurgitation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(11): e021914.
- [35] Lindenfeld J, Abraham WT, Grayburn PA, et al. Association of effective regurgitation orifice area to left ventricular end-diastolic volume ratio with transcatheter mitral valve repair outcomes: a secondary analysis of the COAPT Trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(4): 427-436.
- [36] Messika-Zeitoun D, Iung B, Armoiry X, et al. Impact of mitral regurgitation severity and left ventricular remodeling on outcome after mitral clip implantation: results from the Mitra-FR Trial[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(4): 742-752.
- [37] Cimino S, Agati L, Filomena D, et al. 3D Echo Characterization of Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation before and after Percutaneous Mitral Valve Repair[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(3): 110.
- [38] Namazi F, van der Bijl P, Fortuni F, et al. Regurgitant volume/left ventricular end-diastolic volume ratio: prognostic value in patients with secondary mitral regurgitation[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(4): 730-739.
- [39] Layoun H, Mentias A, Kanaan C, et al. Differences in patterns of progression of secondary mitral regurgitation[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2023, 24(2): 223-231.
- [40] Gaasch WH, Aurigemma GP, Meyer TE. An appraisal of the association of clinical outcomes with the severity of regurgitant volume relative to end-diastolic volume in patients with secondary mitral regurgitation[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(4): 476-481.
- [41] Ooms JF, Bouwmeester S, Debonnaire P, et al. Transcatheter edge-to-edge repair in proportionate versus disproportionate functional mitral regurgitation[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2022, 35(1): 105-115. e8.
- [42] Bartko PE, Hülsmann M, Goliash G. The authors reply: proportionality of functional mitral regurgitation: questioning the model's fundamentals and its applicability in clinical practice[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(6): 1458.
- [43] Hagendorff A, Knebel F, Helfen A, et al. Disproportionate mitral regurgitation: another myth? A critical appraisal of echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021, 37(1): 183-196.