

经导管介入治疗三尖瓣病变装置的研究进展



吕彦萌, 陆方林

第二军医大学附属长海医院 心血管外科 (上海 200433)

【摘要】 随着经导管介入主动脉瓣置换及二尖瓣修复等产品逐渐应用于临床, 不少研究者相继开发了各种三尖瓣介入治疗的装置。本文将对目前公开报道的有关经导管治疗三尖瓣病变装置进行综述, 重点介绍装置结构及部分早期临床结果。相信随着研究的深入, 经导管治疗三尖瓣病变技术会不断完善, 为患者提供安全、微创的治疗手段。

【关键词】 三尖瓣反流; 经导管治疗; 介入

Development of transcatheter therapy for tricuspid valve lesions

LV Yanmeng, LU Fanglin

Department of Cardiothoracic Surgery, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai, 200433, P.R.China

Corresponding author: LU Fanglin, Email: cts86227@163.com

【Abstract】 Recently, several transcatheter products for aortic valve replacement and mitral valve repair have been used in clinic, researchers have created a variety of tricuspid valve (TV) interventional devices. We review the current developments in the field of transcatheter TV intervention, focus on the structures of these devices and the early results of clinical trials. Undoubtedly, transcatheter intervention for TV is a promising, innovative and safety therapy for patients with severe tricuspid valve regurgitation.

【Key words】 Tricuspid valve regurgitation; transcatheter therapy; intervention

三尖瓣病变是较为常见的心脏瓣膜疾病, 常单独发生或合并其他部位瓣膜病变, 其病理改变主要以三尖瓣关闭不全为主^[1-2]。其中, 左心瓣膜术后发生三尖瓣关闭不全是临床上较为常见的棘手问题^[3-4]。外科治疗主要有三尖瓣成形术和三尖瓣置换术两种^[5], 均需要体外循环辅助, 对于左心瓣膜术后或植入生物瓣衰败需要再次手术的患者, 围术期的死亡率较高^[6]; 且约有半数的患者因年老、心功能低下及存在严重合并症无法接受体外循环手术治疗^[7]。为此, 有不少学者尝试探索适应症广、风险小的治疗方式。

目前经导管主动脉瓣置换及二尖瓣修复技术已经取得跨越式发展^[8-10], 国内有两款自主研发的介入主动脉瓣产品也已被国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 批准上市^[11-12], 而经导管介入治疗三尖瓣技术才刚刚起步, 虽已成为相关领域研究热点之一^[13], 但由于技术及材料等方面的限制, 该类产品

的功能及治疗效果还不尽完善。本文主要对目前经导管介入治疗三尖瓣的方式及装置进行综述, 讨论目前面临的问题, 以期对今后研究有所启示。

1 经导管腔静脉瓣膜装置

此类装置系经颈静脉或股静脉通路, 将瓣膜植入下腔静脉或者上腔静脉, 以期减少腹腔脏器淤血或周围水肿, 改善右心衰的症状。主要有以下几类产品:

1.1 Tric 装置

Tric 装置 (P+F Products+Features Vertriebs GmbH, Vienna, Austria in cooperation with Braile Biomedica, São José do Rio Preto, Brazil) 是由自膨胀的镍钛合金支架和三瓣叶牛心包瓣膜组成。术中通过 27 Fr 的导管经股静脉通路送入右心房, 在 X 线透视及食道超声辅助引导下, 释放瓣膜并固定于上下腔静脉与右心房接合处^[14]。据文献报告, 目前共 5 例有严重右心衰症状且有手术禁忌症的患者接受该装置植入, 成功植入 4 例患者, 1 例患者因支架无法按预期展开而中转开胸手术。30 d 随

访结果显示,心衰症状明显改善的有 2 例患者,但是 7 个月后的死亡率到达 80%,主要源于非心源性并发症。由于病例数较少,该装置的安全性及有效性还有待进一步研究^[15-16]。

1.2 Edwards valve

29 mm 的 SAPIEN XT or SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences, Irvine CA, USA) 该装置已广泛应用于临床的介入主动脉瓣置换^[1],近來有临床医生尝试将其植入到患者下腔静脉与右心房连接处治疗严重三尖瓣反流获得成功^[18]。文献报道共完成 10 例该类手术,1 例在上下腔静脉处各植入了此类瓣膜。所有患者均成功植入,无围术期严重并发症和明显瓣周漏,9 例患者术后右心衰症状获得明显改善,但 30 d 后 2 例患者死亡,主要源于颅内出血等非心源性并发症^[15]。意大利维也纳大学 Roberto Scarsini 随访了 4 例患者,其中 3 例超过 2.5 年,所有患者 NHYA 分级小于 2 级,超声提示植入瓣膜保持良好血流动力学特性,无明显跨瓣压差及瓣膜反流,生活质量得到明显提高^[19]。

1.3 Lausberg

最近,德国 Lausberg 等研发一种新型支架瓣膜,完成了部分动物实验。该装置由猪心包覆盖的管状镍钛合金支架和侧面的两叶牛心包瓣组成,与

前述两种装置不同的是,该装置横贯上下腔静脉,因此可以一步植入,在靠近下腔静脉侧有一个面向右心耳的两叶瓣设计,可以通过血流流动产生的生理旋涡来减少进入腔静脉的血液。已经成功植入 7 只母羊,术后无并发症发生,超声检查提示 6 枚支架瓣膜位置固定良好、功能正常,另 1 枚瓣膜因上下腔静脉直径过大未植入到理想位置。同时,Lausberg 利用离体灌注体外模型及尸体心脏循环模型,证明了整个装置在人体中的可适应性和血流动力学的可行性^[20]

该类装置的主要优势是介入途径容易实现,但是存在的问题是只间接减轻静脉淤血引起的临床症状,对三尖瓣自身反流无改善,易加重右心房淤血,导致右心搏动能力减弱,三尖瓣瓣环进一步扩大,因此,其远期疗效仍需进一步观察,目前已有多个中心注册临床试验来进一步评估其有效性和安全性(表 1)。

2 经导管三尖瓣环成形

三尖瓣环扩大是严重功能性三尖瓣反流的重要因素之一^[21],对于存在手术禁忌症或无法耐受体外循环的患者,通过介入成形减少反流是一种较好的选择。

表 1 经导管介入治疗三尖瓣病变装置

	原理	介入途径	数量	成功率 (%)	早期结果	进展研究
Tric	CAVI	TF	5	80	30 d 随访 2 例症状明显改善,7 个月死亡率 80%	-
Edwards Valve	CAVI	TF	10	100	腔静脉压力明显降低,心功能提升,2.5 年随访提示无明显反流	HOVER (NCT02339974), TRICAVAL (NCT02387697)
bileaflet stent	CAVI	TF	-	-	7 只母羊术后无并发症,6 只瓣膜在预定位置且功能正常。离体体外循环下瓣膜功能正常	-
Mitralign	Annuloplasty	TJ	30	93	30 d 随访三尖瓣瓣环直径及反流孔面积减少,心功能提升	-
TriCinch	Annuoplasty	TF	27	75	6 个月随访反流程度降低,心功能改善	PREVENT (NCT02098200)
TRAIPTA	Annuoplasty	TA	-	-	16 只猪术后三尖瓣瓣环直径降低,4 只反流量明显改善	-
Millipede	Annuoplasty	TF/常规	2	-	2 例患者术后三尖瓣瓣环直径缩小,无明显反流	-
Cardioband	Annuoplasty	TF	10	100	10 例患者 30 随访瓣环直径缩小,反流程度降低,临床症状改善	TRI-REPAIR (NCT02981953)
Forma	Coaptation	TJ	7	100	7 例患者无手术期并发症,30 天随访反流程度降低,症状明显改善	(NCT02471807), (NCT02787408)
MitraClip	Coaptation	TF/TJ	64	97	术后反流孔面积及反流量降低,30 d 随访心功能提升	-
SAPIEN or Melody	Replacement	TA/TJ	152	98	反流程度明显降低,13.3 个月随访死亡率 14.6%	-

CAVI: 静脉瓣膜植入; TF: 经股静脉途径; TJ: 经颈静脉途径; TA: 经心房途径

2.1 Mitralign 装置

Mitralign 装置 (Mitralign, Inc. Tewksbury, USA, 图 1), 已经获得英国标准协会 (BSI) CE 认证, 获准在欧盟国家上市, 用于治疗功能性二尖瓣反流^[22]。德国汉堡大学的 Joachim Schofer 医生首次将其用于功能性三尖瓣反流的治疗, 一位 89 岁因瓣环扩大导致严重三尖瓣关闭不全合并严重右心衰的女性患者。经颈静脉途径在前-后瓣交界和隔-后交界处植入垫片, 使用缝合修复技术收紧两个垫片之间的缝线, 有效缩小了三尖瓣环直径, 术后瓣膜面积减少 57%, 有效反流口面积减少 53%, 患者的右心功能、左心收缩力和肾功能得到明显改善^[23]。装置早期实验研究 (表 1) 共计成功植入 15 例患者, 无死亡或术后严重并发症发生, 30 d 随访发现 3 例患者垫片脱位, 余下 12 例患者三尖瓣环直径 ($P=0.019$) 及反流孔面积 ($P=0.020$) 明显缩小, 临床症状得到改善^[24]。该装置的不足在于植入垫片时可能会损伤右冠状动脉, 且在植入和收紧缝线时有损伤自身瓣叶和瓣环组织的风险。

2.2 TriCinch 装置

TriCinch 装置 (4Tech Cardio, Galway, Ireland) 是一种基于三尖瓣环重塑的装置, 由螺旋状固件、自膨胀镍钛合金支架和连接两者的涤纶带组成。经股静脉途径在三尖瓣前后叶结合处安装螺母后, 通过涤纶带连接植入下腔静脉的自膨胀支架, 三尖瓣环缩小的程度通过用涤纶带施加的张力来调整, 最后展开支架来保持张力, 术中使用食道超声来评估三尖瓣环环缩的直径。意大利 Azeem Latib 医生首次将其用于一例 72 岁患者, 因慢性心房颤动导致三尖瓣瓣环扩大, 出现严重三尖瓣反流和失代偿性右心衰竭。成功植入术该装置后, 三尖瓣反流明显减少, 随访后患者身体状况良好, 生活质量显著提高^[25]。目前已有计划进行该装置的临床试验^[26] (表 1)。

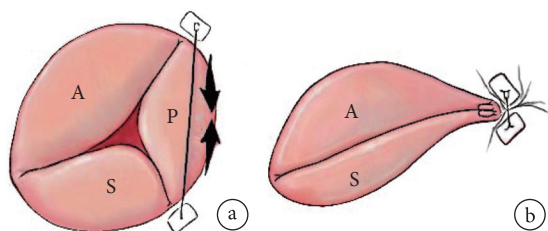


图 1 Mitralign 装置

a: 前-后瓣交界和隔-后交界处植入垫片; b: 收紧垫片间缝线使其二瓣叶化 A: anterior, 前瓣叶; S: septal 隔瓣叶; P: posterior, 后瓣叶

2.3 TRAIPTA (transatrial intrapericardial tricuspid annuloplasty)

TRAIPTA 经右心耳介入三尖瓣成形技术, 该装置是由镍钛合金材料做成的环、输送装置和缝线组成, 其原理是在心包腔内, 从房室沟束紧三尖瓣环。首先将 TRAIPTA 环置入输送系统, 在心房造影下穿刺右心耳进入心包腔, 在心包腔内进行装置的释放并调整位置, 使其绕过心尖部定位在房室沟, 收紧缝线并打结后, 将环固定在房室沟中, 退出输送装置, 最后封闭右心耳。动物实验中, 该装置成功应用于 16 只家猪, 9 只动物在术后行 MRI 检查发现后隔瓣间距减少 49%, 前后瓣间距减少 31%, 瓣膜面积减少 49%, 环缩三尖瓣环前后交界效果明显^[27]。但临床应用还有局限, 长期三尖瓣反流或二次手术的患者血栓和心包粘连的发生几率较大, 无法确保该装置能安全地从心外膜通路送入。

2.4 Cardioband

Cardioband (Valtech Cardio, Or-Yehuda, Israel) 是一种无缝线原位瓣环成形装置, 通过股静脉途径, 在三尖瓣瓣环处, 按顺时针方向围绕前隔瓣至隔后瓣的顺序, 将涤纶带固定在原位瓣环偏外侧的位置, 术中通过 X 线透视及食道超声确定瓣环位置后植入锚钉, 收紧 Cardioband 环。Shingo Kuwata 第一次将其植入一位 74 岁重度三尖瓣反流的女性患者, 术后三尖瓣反流变为轻度, 隔瓣和后瓣间的距离由 43mm 减少到 22mm, 植入过程中无冠脉损伤等并发症^[28]。早期研究 (表 1) 的 10 例成功植入的患者, 术后 30 天瓣环直径明显减少, 三尖瓣反流程度降低, 临床症状得到改善^[29]。

2.5 The Millipede

The Millipede (Millipede Inc, Santa Rosa, California, United States) 是经股静脉植入的半刚性瓣环, 其优点是可以调整瓣环位置, 稳固环缩三尖瓣瓣环。Rogers 等人将该装置用于 2 例患者的三尖瓣及二尖瓣修复, 术后三尖瓣环直径减少了 42% 和 45%, 超声提示无明显反流^[30]。

3 增加瓣叶接触面积途径

此类技术通过解决瓣叶畸形及改善瓣环接合程度来减少三尖瓣反流。一种是 Forma 修复系统 (Edwards Lifescience, Irvine, USA) 和原本用于二尖瓣修复的 MitraClip 装置 (Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois, USA)。

3.1 Forma 修复系统

Forma 修复系统由球囊和输送系统组成,经颈静脉通路将球囊置于三尖瓣瓣口内,另一端固定在右心室,由此,在收缩期球囊与三尖瓣瓣叶贴合而减少三尖瓣反流。该装置已经成功应用于7例功能性三尖瓣反流的患者,所有患者均无手术并发症,随访一个月,三尖瓣反流程度从重度降为中度,下肢水肿程度也减轻,生活质量明显改善^[31],目前两项该装置的临床研究正在进行(表1)。

3.2 MitraClip 二尖瓣夹合器

MitraClip 二尖瓣夹合器最早设计用于经导管治疗二尖瓣反流^[32],最近报道了64例植入严重三尖瓣反流的患者,夹合器成功植入62例患者,其中26例患者需要植入2个或更多的夹合器,术后反流面积及反流量得到明显降低,临床症状得到明显改善^[33]。该装置的应用仍有局限,主要是夹合器因角度问题定位困难,且瓣环扩大会导致后瓣叶裂隙增大及错位,夹闭不完全,会导致闭合处发生反流的风险。

4 经导管三尖瓣置换

选用介入主动脉瓣装置 SAPIEN (Edward Lifesciences, Irvine, CA, USA) and Melody valve (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) 用于三尖瓣位置的瓣膜置换,主要适应症是三尖瓣生物瓣衰败,以及曾植入三尖瓣瓣环再发三尖瓣病变的患者。文献报道,已有53个研究中心的152名生物瓣衰败的患者接受了 Melody ($n=94$) 或 Sapien ($n=58$) 置换,瓣膜成功植入150例患者,术后三尖瓣反流程度得到明显改善,平均随访13.3个月,22例患者死亡,77%的患者心功能 NAHA 评分小于2分 ($P<0.001$)^[34]。

综上所述,严重及复发性三尖瓣关闭不全的患者,往往因全身情况差、心功能低下,其外科手术的死亡率及并发症发生率较高,这部分患者的治疗,是心脏外科中较为棘手的问题^[35]。经导管介入治疗三尖瓣病变,具有创伤小、恢复快、适应症广的优点,近几年发展迅速,通过减少腔静脉淤血、环缩三尖瓣瓣环、改变瓣叶的对合及介入瓣膜置换等技术,部分临床早期效果令人振奋,但由于三尖瓣解剖结构的特殊性^[36],现有的经导管治疗三尖瓣病变的装置均有各自的临床应用局限性,相关研究也缺乏较长期的随访结果评估。相信随着材料科学、计算机模拟等学科的发展,经导管介入治疗三尖瓣病变装置必将越发成熟与完善,为更多的患者带来福音。

参考文献

- 1 王湘,卢耀星,李刚,等.对三尖瓣反流的评估及处理的意义和方法.中国胸心血管外科临床杂志,2016,23(2):183-186.
- 2 Muraru D, Surkova E, Badano LP. Revisit of functional tricuspid regurgitation; current trends in the diagnosis and management. Korean Circ J, 2016, 46(4): 443-455.
- 3 Igarashi T, Tanji M, Takahashi K, et al. Predictive factor of secondary tricuspid regurgitation after aortic valve replacement for aortic stenosis: the importance of myocardial hypertrophy and diastolic dysfunction. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 65(5): 259-266.
- 4 Takano H, Hiramatsu M, Kida H, et al. Severe tricuspid regurgitation after mitral valve surgery: the risk factors and results of the aggressive application of prophylactic tricuspid valve repair. Surg Today, 2017, 47(4): 445-456.
- 5 Jang JY, Heo R, Lee S, et al. Comparison of results of tricuspid valve repair versus replacement for severe functional tricuspid regurgitation. Am J Cardiol, 2017, 119(6): 905-910.
- 6 Rodés-Cabau J, Taramasso M, O'Gara PT. Diagnosis and treatment of tricuspid valve disease: current and future perspectives. Lancet, 2016, 388(10058): 2431-2442.
- 7 Jabbour RJ, Giannini F, Tanaka A, et al. Advances in percutaneous interventional therapies: the tricuspid valve. Future Cardiol, 2017, 13(3): 239-245.
- 8 Auffret V, Lefevre T, Van Belle E, et al. Temporal trends in transcatheter aortic valve replacement in france: FRANCE 2 to FRANCE TAVI. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(1): 42-55.
- 9 Rogers T, Torguson R, Bastian R, et al. Feasibility of transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients with symptomatic severe aortic stenosis: Rationale and design of the Low Risk TAVR (LRT) study. Am Heart J, 2017, 189: 103-109.
- 10 Alozie A, Paranskaya L, Westphal B, et al. Clinical outcomes of conventional surgery versus MitraClip therapy for moderate to severe symptomatic mitral valve regurgitation in the elderly population: an institutional experience. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 85.
- 11 Luo X, Wang X, Li X, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation using the J-Valve system: A 1-year follow-up study. J Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 154(1): 46-55.
- 12 Liao YB, Zhao ZG, Wei X, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the self-expandable venus A-Valve and CoreValve devices: Preliminary Experiences in China. Catheter Cardiovasc Interv, 2017, 89(S1): 528-533.
- 13 Brüstle K, Calen C, Kuwata S, et al. How to treat tricuspid valve disease: what's new on the horizon. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2017, 19(3): 18.
- 14 Lauten A, Ferrari M, Hekmat K, et al. Heterotopic transcatheter tricuspid valve implantation: first-in-man application of a novel approach to tricuspid regurgitation. Eur Heart J, 2011, 32(10): 1207-1213.
- 15 Rodés-Cabau J, Hahn RT, Latib A, et al. Transcatheter therapies for treating tricuspid regurgitation. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(15): 1829-1845.
- 16 Lauten A, Doenst T, Hamadanchi A, et al. Percutaneous bicaval valve implantation for transcatheter treatment of tricuspid regurgitation: clinical observations and 12-month follow-up. Circ Cardiovasc Interv, 2014, 7(2): 268-272.

- 17 Schulz E, Jabs A, Tamm A, *et al.* Comparison of transcatheter aortic valve implantation with the newest-generation Sapien 3 vs. Direct Flow Medical valve in a single center cohort. *Int J Cardiol*, 2017, 232: 186-191.
- 18 Laule M, Stangl V, Sanad W, *et al.* Percutaneous transfemoral management of severe secondary tricuspid regurgitation with Edwards Sapien XT bioprosthesis: first-in-man experience. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(18): 1929-1931.
- 19 Scarsini R, Lunardi M, Pesarini G, *et al.* Long-term follow-up after trans-catheter tricuspid valve-in-valve replacement with balloon-expandable aortic valves. *Int J Cardiol*, 2017, 235: 141-146.
- 20 Lausberg HF, Gryszkiewicz R, Kuetting M, *et al.* Catheter-based tricuspid valve replacement: first experimental data of a newly designed bileaflet stent graft prosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017.
- 21 范阜东, 何孝军, 潘俊, 等. 左心系统瓣膜术后再次行三尖瓣手术的临床疗效分析. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2016, 23(8): 784-787.
- 22 Schueler R, Nickenig G. The Mitralign: strategies for optimal patient selection and optimised results. *EuroIntervention*, 2016, 12(Y): Y67-69.
- 23 Schofer J, Bijuklic K, Tiburtius C, *et al.* First-in-human transcatheter tricuspid valve repair in a patient with severely regurgitant tricuspid valve. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(12): 1190-1195.
- 24 Hahn RT, Meduri CU, Davidson CJ, *et al.* Early Feasibility Study of a Transcatheter Tricuspid Valve Annuloplasty: SCOUT trial 30-day results. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(14): 1795-1806.
- 25 Latib A, Agricola E, Pozzoli A, *et al.* First-in-man implantation of a tricuspid annular remodeling device for functional tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(13): e211-214.
- 26 Calen C, Taramasso M, Guidotti A, *et al.* Successful tricinch-in-tricinch transcatheter tricuspid valve repair. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(8): e75-75e77.
- 27 Rogers T, Ratnayaka K, Sonmez M, *et al.* Transatrial intrapericardial tricuspid annuloplasty. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(3): 483-491.
- 28 Kuwata S, Taramasso M, Nietlispach F, *et al.* Transcatheter tricuspid valve repair toward a surgical standard: first-in-man report of direct annuloplasty with a cardioband device to treat severe functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J*, 2017, 38(16): 1261.
- 29 Von Bardeleben RS. Cardioband Tricuspid: A new era and gold standard through catheter. Presented at: Joint Interventional Meeting 2017; February 9, 2017; Milan, Italy.
- 30 Rogers JH. Transcatheter tricuspid valve therapies 5: millipede. description, results and a Case. Presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2016; November 1, 2016; Washington, USA.
- 31 Campelo-Parada F, Perlman G, Philippon F, *et al.* First-in-man experience of a novel transcatheter repair system for treating severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(22): 2475-2483.
- 32 Rahhab Z, Kortlandt FA, Velu JF, *et al.* Current MitraClip experience, safety and feasibility in the Netherlands. *Neth Heart J*, 2017, 25(6): 394-400.
- 33 Nickenig G, Kowalski M, Hausleiter J, *et al.* Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation with the edge-to-edge MitraClip technique. *Circulation*, 2017, 135(19): 1802-1814.
- 34 McElhinney DB, Cabalka AK, Aboulhosn JA, *et al.* Transcatheter tricuspid valve-in-valve implantation for the treatment of dysfunctional surgical bioprosthetic valves: an international, multicenter registry study. *Circulation*, 2016, 133(16): 1582-1593.
- 35 薛清, 徐志云, 韩林, 等. 二尖瓣成形术中轻度功能性三尖瓣反流的处理. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2011, 18(6): 503-506.
- 36 Huttin O, Voilliot D, Mandry D, *et al.* All you need to know about the tricuspid valve: Tricuspid valve imaging and tricuspid regurgitation analysis. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016, 109(1): 67-80.

收稿日期: 2017-05-13 修回日期: 2017-07-08
本文编辑: 董敏