

2017 年美国心脏病学会/美国心脏协会 心脏瓣膜病患者管理指南更新： 要点解读及前景展望



赵振刚¹, Hasan Jilaihawi²

1. 四川大学华西医院心脏内科(成都 610041)

2. 纽约大学朗格尼医学中心(美国纽约 10016)

赵振刚 译

四川大学华西医院心脏内科(成都 610041)



Hasan Jilaihawi: 医学博士, 现任纽约大学朗格尼医学中心副教授。Jilaihawi 医生在经导管介入治疗主动脉瓣疾病领域发展早期便投身其中, 现已完成超过 1 000 例经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)。他在苏格兰、英格兰、法国、加拿大及美国等国家先后接受过培训。他的研究领域之一为影像学在心脏手术中的应用, 其研究结果已极大地改善了包括 TAVR 在内的很多手术的安全性。Jilaihawi 医生的国际知名度也使他在很多国际大型心脏瓣膜临床研究中担任了指导术前计划的角色, 其中包括圣犹达、爱德华及启明医疗的瓣膜产品。

【摘要】 自 2014 版美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏协会(American Heart Association, AHA)心脏瓣膜病患者管理指南发布以来, 心脏瓣膜病的治疗领域又取得了一些重要进展。此次更新的内容主要涉及主动脉瓣狭窄治疗方式的选择、二尖瓣反流的干预策略、人工瓣膜类型的选择以及生物瓣的抗栓治疗策略。该文对 2017 年 ACC/AHA 指南更新的主要内容进行了总结和解读, 并在此基础上对心脏瓣膜病治疗领域的未来发展趋势进行了展望。

【关键词】 心脏瓣膜病; 经导管心脏瓣膜病治疗; 抗栓治疗; 指南更新

心脏瓣膜病的治疗, 尤其是经导管心脏瓣膜病介入治疗, 是近年来发展十分迅速、受到医学界广泛关注的前沿领域。自 2014 版美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏协会(American Heart Association, AHA)心脏瓣膜病患者管理指南(以下简称“2014 年指南”)发布以来^[1], 大量新证据的出现使得指南更新的必要性日益突显, 以便能及时推广与本领域发展水平相符的最佳诊疗方案, 造福广大患者。实际上, 过去几年中公布的多项比较不同干预措施相对效果的重磅随机对照研究结果^[2-5], 已经使心脏团队的决策和实践发生了巨大转变。2017 年心脏瓣膜病管理指南更新(以下简称“2017 年指南”)的主要内容集

中于主动脉瓣狭窄治疗方式的选择、二尖瓣反流(mitral regurgitation, MR)的干预策略、人工瓣膜类型(生物瓣/机械瓣)的选择以及生物瓣的抗栓治疗策略^[6]。本文将对 2017 年指南中更新的主要内容进行总结和解读, 并由此展望心脏瓣膜病治疗领域的未来发展趋势。

1 主动脉瓣狭窄治疗方式的选择

在欧美发达国家, 经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)已经成为对于无法进行外科手术或手术风险高、有明显临床症状的重度主动脉瓣狭窄患者的主要治疗方式, 并被越来越多地应用于治疗外科手术中危(获批的适应证)甚至低危患者(随机对照试验正在进行)。鉴于 TAVR 在无法进行外科手术或手术高危患者中良好的长期效果及其在中低危患者中相

DOI: 10.7507/1002-0179.201801145

通信作者: Hasan Jilaihawi, Email: hasanjilaihawi@gmail.com

中文翻译: 赵振刚; Email: zhaozhengang@foxmail.com

对于外科开胸主动脉瓣置换 (surgical aortic valve replacement, SAVR) 的非劣效性, 2017 年指南提高了在上述不同风险度的患者中对于 TAVR 的推荐级别^[2-3, 7-8]。

1.1 无法进行外科手术的患者

PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valve) I B 随机对照试验的 2 年随访结果显示, 在无法进行 SAVR 的重度主动脉瓣狭窄患者中, TAVR 明显优于内科保守治疗 (包括球囊主动脉瓣成形术), 显著降低了患者的死亡风险 [43.3%、68.0%; 风险比 (hazard ratio, HR)=0.58, 95% 置信区间 (confidence interval, CI) (0.36, 0.92), $P=0.02$]^[9]。基于该研究结果, 2014 年指南推荐 TAVR 作为无法接受外科手术且预计存活期超过 12 个月的重度主动脉瓣狭窄患者的首选治疗方案 (I 类推荐, B 级证据)^[1]。PARTNER I B 研究的 5 年随访结果以及一项单组观察性研究为 TAVR 在该类患者中的应用提供了进一步的证据^[7, 10]。后者显示, 在无法进行外科手术的患者中, 采用自扩张式瓣膜进行 TAVR, 1 年全因死亡率为 26%, 明显低于接受保守治疗的预期死亡率 (43%)^[10]。因此, 在 2017 年指南中, TAVR 对于无法外科手术的重度主动脉瓣狭窄患者仍为 I 类推荐, 证据水平由 B 级提升为 A 级。

1.2 外科手术高风险患者

在仍可考虑 SAVR 但手术风险高的患者中, 2017 年指南对于 TAVR 的推荐级别进一步提升。PARTNER I A 随机对照试验的中期随访结果显示, 在该类患者中, TAVR 不劣于 SAVR, 接受这两种治疗方式的患者 2 年生存率相当^[11]。基于此, 2014 年指南认为对于外科手术风险高的患者, TAVR 是 SAVR 合理的替代治疗方案 (II a 类推荐, B 级证据)。随后于 2015 年公布的 PARTNER I A 试验 5 年随访结果进一步证明 TAVR 在长期效果和耐久性方面同样不劣于 SAVR^[8]。此外, 美国 CoreValve 高风险研究首次证明了 TAVR 优于 SAVR, 该研究共纳入 795 例外科手术高风险患者, 随机分配至 TAVR 组和 SAVR 组, 1 年随访结果显示 TAVR 组全因死亡率明显较低 (14.2%、19.1%, $P=0.04$)^[2]。随访至 3 年, TAVR 组全因死亡和卒中复合终点的发生风险仍然明显低于 SAVR 组 (37.3%、46.7%, $P=0.006$)^[12], 进一步验证了上述发现。此外, 众多大样本的全国性或国际性注册登记研究显示, TAVR 在真实世界中的表现同样十分优

异^[13-17]。因此, 在 2017 年指南中, TAVR 在外科手术高风险患者中的推荐级别由 II a 类提高到 I 类, 证据级别由 B 级提升至 A 级^[6]。

至于高风险患者是选择 TAVR 还是 SAVR, 2017 年指南建议在充分考虑患者偏好、合并症、解剖特征和预期寿命等特质的基础上作出个体化的治疗决策^[10]。

1.3 外科手术中等风险患者

TAVR 适应证向中低危患者中的扩展一直是近年来介入心脏病学领域的焦点话题。由于 PARTNER II 研究达到了非劣效性终点, 2017 年指南认为对于外科手术中危主动脉瓣狭窄患者, TAVR 是 SAVR 的合理替代治疗方案 (II a 类推荐, BR 级证据)^[6]。这是 TAVR 作为外科中危主动脉瓣狭窄患者的可选治疗方式首次被写入 ACC/AHA 指南中。PARTNER II 研究显示, 采用球囊扩张式瓣膜进行 TAVR 的患者与接受 SAVR 的患者相比, 2 年全因死亡和致残性卒中复合终点发生风险相当 [$HR=0.89$, 95%CI (0.73, 1.09), $P=0.25$]。随后, 另一项同样具有里程碑意义的随机对照试验 SURTAVI (Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation) 进一步验证了 PARTNER II 研究的结论。SURTAVI 研究结果显示, 采用自扩张式瓣膜进行 TAVR 组与 SAVR 组相比, 2 年死亡和致残性卒中复合终点的发生风险相当 [12.6%、14.0%, 率差 95%CI (-5.2%, 2.3%), 非劣效性验后概率 >0.999]^[18]。但遗憾的是, 2017 年指南在 SURTAVI 试验结果公布前 1 周即已出版, 因此未能纳入该研究的结果, 否则在外科中危主动脉瓣狭窄患者中对于 TAVR 的推荐级别应该会更高。而且值得注意的是, PARTNER II 和 SURTAVI 研究中使用的大多为第 1 代 TAVR 器械, 如果使用新一代的 TAVR 器械, TAVR 组的结果应该会更好。将使用新一代球囊扩张式瓣膜 (SAPIEN 3) 进行 TAVR 的患者与 PARTNER II 试验中 SAVR 组患者通过倾向性评分匹配后再进行组间比较, 结果发现, TAVR 组主要复合终点事件 (死亡、卒中和中重度瓣周漏) 的发生率明显低于 SAVR 组 (汇总加权比例差值 $= -9.2\%$, 95%CI (-13.0%, -5.4%), $P<0.0001$)^[19]。相信在未来的指南中, 外科中危主动脉瓣狭窄很可能将成为 TAVR 的 I 类适应证。

在此, 指南再次强调了个体化风险、价值偏好等特质在为中危患者选择治疗方案时的重要性。尽管 TAVR 和 SAVR 在改善患者预后方面的效果

相当,但各种并发症的发生风险存在很大差异^[3,18]。接受 SAVR 治疗的患者围手术期发生严重出血、急性肾损伤和新发心房颤动的风险明显较高,而进行 TAVR 治疗的患者出现血管并发症和严重传导阻滞(如果使用自扩张式瓣膜)的可能性更大^[3,18]。但毫无疑问,所有患者都会强烈倾向于选择创伤小、恢复快、住院时间短,同时治疗效果相当甚至更优的治疗方式,而 TAVR 正是这样一种治疗技术。TAVR 技术的这些优势进一步佐证了美国食品和药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准将 TAVR 用于中危患者的合理性。不久的将来, TAVR 有望成为主动脉瓣狭窄的主要治疗方式,包括外科手术低危患者。

1.4 外科手术低风险患者

对于有症状或无症状、外科手术风险低的重度主动脉瓣狭窄患者, SAVR 仍然是指南唯一推荐的治疗手段(I类推荐, B级证据)^[6]。然而无论在临床实践还是临床试验中, TAVR 均已被用于治疗低危主动脉瓣狭窄患者^[20-23]。NOTION (Nordic Aortic Valve Intervention) 研究将 280 例患者(81%为低危患者)进行随机分组,给予 TAVR 或 SAVR 治疗,结果显示两组患者 1 年主要复合终点(全因死亡、卒中和心肌梗死)的发生风险相当(13.1%、16.3%, 优效性 $P=0.43$)^[23]。尽管 NOTION 试验不足以改变指南推荐和临床实践,但它仍然为预测主动脉瓣狭窄治疗领域的未来发展趋势提供了重要参考。目前, NOTION 2 研究(ClinicalTrials.gov 注册编号: NCT02825134)正在进行,预计将纳入 992 例年龄 ≤ 75 岁的低危患者,并按 1:1 的比例随机分配至 TAVR 组或 SAVR 组。由于纳入了相对年轻的患者,该研究将有助于评估 TAVR 的长期效果及瓣膜耐久性。同时,该研究还将纳入主动脉瓣二叶式畸形患者,而 TAVR 在该类患者中的安全性和有效性是在中国患者和西方年轻、低风险患者中推广 TAVR 技术面临的一个关键问题。此外,还有 2 项大规模的随机对照试验(预计各纳入约 1 300 例外科手术低患者)也正在进行,即 PARTNER III (ClinicalTrials.gov 注册编号: NCT02675114) 和 Medtronic 低风险 TAVR (ClinicalTrials.gov 注册编号: NCT02701283) 研究,这 2 项研究的 TAVR 组患者将分别使用新一代的 Edwards SAPIEN 3 和 Medtronic CoreValve Evolut R 经导管瓣膜系统。这些研究无疑将转化为强有力的证据,帮助我们全面认识 TAVR 技术的应用潜力并改变主动脉瓣狭窄治疗领域的未来格局。

2 MR 的治疗

2.1 原发性 MR

2017 年指南中关于原发性 MR 的外科干预指征及干预手段的选择与 2014 年指南基本一致^[1,6]。2017 年指南推荐将二尖瓣修复用于病变局限于前叶或前叶及后叶且预期可成功、持久修复的重度原发性 MR 患者(I类推荐, B级证据)或病变局限于后叶的重度原发性 MR 患者(I类推荐, B级证据)^[6]。事实上,病变仅累及后叶且累及范围不超过后叶 1/2 的重度原发性 MR 被视为二尖瓣置换的禁忌证,除非尝试修复失败[III类推荐(有害), B级证据]^[6]。

无症状的重度原发性 MR 的干预时机是 2017 年指南的重点更新内容。通常, MR 将导致心室和瓣环扩张,后两者反过来又会进一步增加 MR (“MR 导致 MR”)。这个恶性循环如果不被及时切断,将最终导致不可逆的左心室功能不全和不良预后。根据 2014 年指南,如果患者没有明显的临床症状,则必须存在左心室功能不全[左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $<60\%$ 和(或)左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD) ≥ 40 mm]才具有干预指征(I类推荐, B级证据)^[1]。然而,近期研究提示,等到左心室功能不全出现时才进行干预为时已晚。来自国际二尖瓣反流数据库注册研究的数据显示, LVEF $<60\%$ 是原发性 MR 患者死亡的独立预测因素[校正 $HR=1.39$, 95%CI (1.03, 1.88)],与随访观察相比,早期手术可明显改善患者长期预后(10 年生存率: 86%、69%, $P<0.001$)、降低心力衰竭的风险(10 年内心力衰竭发生率: 7%、23%, $P<0.001$)^[24-25]。此外,另一项研究提示,为使原发性 MR 患者的左心室功能获得最大程度地保护或逆转,二尖瓣修复应当在 LVEF $\geq 64\%$ 、LVESD <37 mm 时进行^[26]。因此,2017 年指南认为,在达到 LVEF $<60\%$ 或 LVESD ≥ 40 mm 这两个既往采用的干预指征之前,如果连续超声随访显示上述指标出现恶化趋势,则早期手术干预是合理的(IIa 类推荐, C-LD 级证据)^[6]。

2.2 继发性 MR

继发性 MR 的预后很大程度上取决于潜在的心肌病和左心室功能状态,这类患者是否能够从外科手术或经皮介入治疗中获益仍然存在疑问,这也反映在了 2017 年指南中。

对于有症状的重度继发性 MR 患者,2017 年指南维持了在冠状动脉旁路移植术(coronary artery

bypass graft, CABG) 或 SAVR 同时进行二尖瓣手术的 II a 类推荐, 以及在没有其他心脏手术指征时进行单纯二尖瓣手术的 II b 类推荐^[6]。但鉴于近期 2 项随机对照试验所显示的不利结果^[4-5], 二尖瓣修复在继发性 MR 患者的治疗中的地位有所降低。

一项纳入了 251 例缺血性 MR 患者的试验显示, 尽管接受二尖瓣修复与二尖瓣置换的患者术后 2 年生存率和左心室重构的情况无明显差异, 但修复组中、重度 MR 复发率明显高于置换组 (58.8%、3.8%, $P < 0.001$)^[4]。因此, 对于经过了包括心脏再同步化治疗在内的最佳优化的心力衰竭治疗后仍然存在严重症状[纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) III ~ IV 级]的重度慢性缺血性 MR 患者, 2017 年指南推荐采用保留腱索的二尖瓣置换术 (II a 类推荐, BR 级证据)^[6]。

此外, 另一项随机对照试验显示, 对于中度缺血性 MR 患者, 同期进行 CABG 和二尖瓣修复相对于单纯 CABG 并未改善患者 2 年生存率或左心室重构, 反而增加了脑卒中和室上性心律失常的发生率^[5]。这些发现对 2014 年指南中的相关推荐内容提出了质疑^[1]。因此 2017 年指南已经不再推荐对中度慢性缺血性 MR 的患者在 CABG 时同期进行二尖瓣修复^[6]。

2.3 经导管二尖瓣介入治疗的地位

长期以来, 外科开胸手术由于具有满意、持久的临床效果, 一直是重度 MR 的标准治疗方案。然而, 至少有 50% 的重度 MR 患者因为手术风险高等原因而未接受手术治疗^[27]。经导管二尖瓣修复术由于创伤小、安全性好, 对于这类患者而言是一种十分具有吸引力的替代治疗方案。目前, MitraClip 缘对缘修复系统是 FDA 批准的唯一一种经导管二尖瓣修复器械, 批准的适应证为无法接受外科手术的原发性退行性 MR 患者。EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) 随机对照试验的 5 年随访结果和多项注册研究的结果并未增强 2017 年指南中对于 MitraClip 的推荐^[28]。与 2014 年指南一致, 经导管二尖瓣修复 (采用 MitraClip) 在 2017 年指南中仍然是经过最佳药物治疗后仍具有严重症状 (NYHA III ~ IV 级)、解剖条件适合、无法进行外科手术的重度慢性原发性 MR 患者可以选择的治疗方式 (II b 类推荐)^[6]。直到目前为止, 经导管二尖瓣修复在继发性 MR 治疗中的价值仍不明确。目前正在进行的 COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional

Mitral Regurgitation) 研究 (ClinicalTrials.gov 注册编号: NCT01626079) 旨在评估采用 MitraClip 进行经导管二尖瓣修复相对于最佳药物治疗在继发性 MR 患者中的有效性。

经导管二尖瓣置换是介入心脏病学领域的前沿技术。但这项技术的发展目前尚处于起步阶段。多款具有不同设计特点的器械目前处于临床前早期可行性试验阶段。与主动脉瓣相比, 二尖瓣的解剖和病理都要复杂得多, 因此经导管二尖瓣置换技术的发展势必会明显慢于 TAVR。不过在不久的将来, 经导管二尖瓣置换术有望成为那些因为二尖瓣解剖条件不佳或手术风险过高而不适合进行修复或外科置换的重度 MR 患者的优选治疗方案。

3 人工瓣膜类型的选择和抗栓治疗策略

3.1 人工瓣膜类型的选择

2014 年指南推荐 60 岁以下患者进行 SAVR 或二尖瓣置换时选用机械瓣, 70 岁以上患者选用生物瓣, 而 60 ~ 70 岁的患者则建议根据患者具体情况进行个体化选择^[1]。近期的几项大样本研究显示, 年龄在 50 ~ 70 岁进行主动脉瓣或二尖瓣置换的患者, 选用生物瓣者长期预后与选用机械瓣者相当, 此外, 经导管瓣中瓣植入技术的发展为出现生物瓣衰败的患者提供了一种微创、安全、有效的再次治疗机会, 因此 2017 年指南将推荐选用机械瓣的年龄上限降低至 50 岁^[6, 29-33]。尽管存在残余压差及瓣膜患者不匹配的潜在风险 (尤其是先前置换了较小型号的外科生物瓣的患者), 但得益于 TAVR 技术的迅速发展, 经导管瓣中瓣植入治疗人工生物瓣衰败的总体安全性和临床效果良好^[32-33]。美国 FDA 早在 2015 年即已批准将 Medtronic CoreValve 系统用于 TAVR 瓣中瓣 (治疗人工生物主动脉瓣衰败), 并于 2017 年批准 Edwards SAPIEN 3 瓣膜用于 TAVR 瓣中瓣和经导管二尖瓣瓣中瓣 (治疗人工生物主动脉瓣和二尖瓣衰败)。

2017 年指南认为, 就人工瓣膜类型的选择而言, 50 ~ 70 岁这个年龄段属于“灰色地带”, 而有关于在这些患者中机械瓣和生物瓣孰优孰劣的争论仍将继续。但无论如何, 瓣膜类型的选择应当是医患双方共同参与、在耐久性和出血/血栓栓塞风险之间进行权衡, 并且充分考虑患者偏好、依从性及主动脉根部解剖特点的决策过程^[6]。此外, 患者还应充分获悉, 如果未来出现生物瓣衰败需要再次干预, 可通过经导管瓣中瓣技术进行治疗。如果选用生物瓣, 并且预计患者今后可能因为瓣膜衰败需

要再次干预,则在进行外科瓣膜置换时应尽可能选用较大型号的瓣膜,以确保患者未来仍有进行经导管瓣中瓣治疗及获得最佳效果的条件^[32]。

尽管瓣膜类型的选择始终是争论焦点,但近年来人工生物主动脉瓣和二尖瓣的使用比例一直在不断提高。根据美国胸外科医师学会(Society of Thoracic Surgeons, STS)数据库的 SAVR 统计数据,生物瓣的使用比例从 1998 年的 37.7% 上升到了 2011 年的 63.5%^[34]。虽然在所有年龄段的患者中都能观察到该现象,但在 55~64 岁的患者中这种增长趋势最为明显。同样,德国主动脉瓣疾病注册登记研究的数据显示,2011 年—2015 年,65 岁以下患者中人工生物主动脉瓣的使用比例从 50.1% 提高到 65.7%^[35]。与此同时,美国 STS 数据库的统计报告显示,人工机械二尖瓣的使用比例已从 2000 年的 68% 大幅减少到 2007 年的 37%^[36]。

3.2 人工生物瓣的抗栓治疗策略

关于人工机械瓣抗栓治疗策略的建议,2017 年指南与 2014 年指南基本保持一致,但对外科或经导管置换生物瓣的患者,2017 年指南则倾向于推荐更长时间或更强的抗栓治疗方案。

2014 年指南认为,在外科主动脉瓣或二尖瓣生物瓣置换术后的前 3 个月使用维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)维持抗凝治疗是合理的(对于二尖瓣和主动脉瓣生物瓣置换患者,推荐级别分别为 II a 和 II b)^[6],这一推荐建议与既往研究观察到的人工瓣膜内皮化完成时间(约手术后 3 个月)是吻合的,并且术后 3 个月内也是血栓栓塞事件发生风险最高的时期。然而,近期一项大型的观察性研究显示,采用生物瓣进行 SAVR 的患者,如术后 3 个月即停止 VKA 治疗,则心血管死亡风险明显增加^[37]。在 3 个月后未继续接受 VKA 治疗的患者中,术后第 90~179 天内每 100 人年的心血管死亡事件数为 6.50[95%CI (4.67, 9.06)],接受 VKA 治疗的患者中,这一数字仅为 2.08[95%CI (0.99, 4.36)],校正后: 3.51, 95%CI (1.54, 8.03)]^[37]。此外,另一项研究显示,外科生物瓣血栓发生率为 11.6%,明显高于预期^[38],进一步引发了人们对于既往指南推荐的外科生物瓣置换术后抗栓治疗策略的担忧。因此,2017 年指南推荐在出血风险较低、采用生物瓣进行主动脉瓣或二尖瓣置换的患者中延长 VKA 抗凝时程至 6 个月,目标国际标准化比值(international normalized ratio, INR)为 2.5 (II a 类推荐, B-NR 级证据)^[6]。

对于 TAVR 术后患者,2014 年指南推荐使用由阿司匹林(75~100 mg/d)和氯吡格雷(75 mg/d)组

成的双联抗血小板治疗方案 1~6 个月,随后终身使用阿司匹林^[2],这也是目前最常用的 TAVR 术后抗栓治疗方案。然而,选用该方案主要是基于早期临床试验的经验和专家共识,并没有得到有力的循证证据的支持^[39]。最近一项基于四维 CT 的研究发现,约 40% 的 TAVR 术后患者存在生物瓣叶低密度影和瓣叶活动度减低,提示 TAVR 后生物瓣血栓形成的发生率可能被明显低估了^[40]。值得注意的是,在该研究中,瓣叶活动度减低仅见于未接受华法林治疗的患者,且这部分患者发生卒中的风险明显较高^[40]。后续研究进一步证实了上述发现^[41-42],引起了对于目前指南推荐的 TAVR 术后抗栓治疗方案的广泛质疑。鉴于这些研究结果,2017 年指南提出了新的抗栓治疗建议,认为在出血风险低的患者中,TAVR 后可考虑采用 VKA 进行至少 3 个月的抗凝治疗,目标 INR 为 2.5 (II b 类推荐, B-NR 级证据)^[6]。同时,在 2017 年指南中,TAVR 后使用阿司匹林和氯吡格雷进行 6 个月的双联抗血小板治疗同样被视为合理的抗栓治疗选择。然而最近发表的一项随机对照研究显示,相对于单用阿司匹林的患者,接受双联抗血小板治疗的患者并无更多获益,且出血并发症的发生风险还更高^[43]。不过这项研究的数据公布于 2017 年指南发表后,因此未能被纳入考量。对于双联抗血小板治疗与抗凝治疗之间的选择 2017 年指南也没有给出建议。目前多项在 TAVR 患者中比较 VKA、新型口服抗凝剂及抗血小板治疗等不同抗栓治疗方案的随机对照试验正在进行,这些研究有望为 TAVR 患者确定最佳的抗栓治疗策略。

4 结语

总之,2017 年指南充分体现了经导管瓣膜病介入治疗技术的发展给心脏瓣膜病患者的管理带来的巨大变革。作为主动脉瓣狭窄和外科生物瓣衰败的有效治疗手段,TAVR 的地位仍在不断提升。在具有干预指征的 MR 患者中,尽管外科手术仍然是标准治疗方案,但对于外科手术禁忌或高危患者,经导管二尖瓣介入治疗也是一种不可或缺的治疗选择。可以预见的是,目前心脏瓣膜病治疗领域正在进行的多项重要临床试验还将进一步转变我们的观念和临床实践。

参考文献

- 1 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 Am Coll

- Cardiol, 2014, 129(23): E521-E643.
- 2 Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*, 2014, 370(19): 1790-1798.
- 3 Leon MB, Smith CR, Mack MJ, *et al.* Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in Intermediate-Risk patients. *N Engl J Med*, 2016, 374(17): 1609-1620.
- 4 Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, *et al.* Two-Year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2016, 374(4): 344-353.
- 5 Michler RE, Smith PK, Parides MK, *et al.* Two-Year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2016, 374(20): 1932-1941.
- 6 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 Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2): 252-289.
- 7 Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, *et al.* 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015, 385(9986): 2485-2491.
- 8 Mack MJ, Leon MB, Smith CR, *et al.* 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015, 385(9986): 2477-2484.
- 9 Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2012, 366(18): 1696-1704.
- 10 Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, *et al.* Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(19): 1972-1981.
- 11 Kodali SK, Williams MR, Smith CR, *et al.* Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*, 2012, 366(18): 1686-1695.
- 12 Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, *et al.* 3-year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(22): 2565-2574.
- 13 Grover FL, Vemulapalli S, Carroll JD, *et al.* 2016 annual report of the society of thoracic surgeons/American college of cardiology transcatheter valve therapy registry. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(10): 1215-1230.
- 14 Walther T, Hamm CW, Schuler GA, *et al.* Perioperative results and complications in 15,964 transcatheter aortic valve replacements prospective data from the Gary registry. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(20): 2173-2180.
- 15 Gilard M, Schluter M, Snow TM, *et al.* The 2011-2012 pilot European Society of Cardiology Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: 12-month clinical outcomes. *EuroIntervention*, 2016, 12(1): 79-87.
- 16 Auffret V, Lefevre T, Van Belle EA, *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.
- 17 Yoon SH, Ahn JM, Hayashida K, *et al.* Clinical outcomes following transcatheter aortic valve replacement in Asian population. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(9): 926-933.
- 18 Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, *et al.* Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*, 2017, 376(14): 1321-1331.
- 19 Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, *et al.* Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*, 2016, 387(134): 2218-2225.
- 20 Unzue L, Garcia E, Teijeiro R, *et al.* Outcomes of patients at estimated low surgical risk undergoing transcatheter aortic valve implantation with balloon-expandable prostheses. *Cardiovasc Revasc Med*, 2017. doi: 10.1016/j.carrev.2017.08.012.
- 21 Frerker C, Bestehorn K, Schlueter MA, *et al.* In-hospital mortality in propensity-score matched low-risk patients undergoing routine isolated surgical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement in 2014 in Germany. *Clin Res Cardiol*, 2017, 106(8): 610-617.
- 22 Rosato S, Santini F, Barbanti M, *et al.* Transcatheter aortic valve implantation compared with surgical aortic valve replacement in low-risk patients. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(5): e003326.
- 23 Thyregod HG, Steinbruchel DA, Nissen H, *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis 1-Year results from the All-Comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(20): 2184-2194.
- 24 Tribouilloy C, Rusinaru D, Grigioni FA, *et al.* Long-Term mortality associated with left ventricular dysfunction in mitral regurgitation due to flail leaflets a multicenter analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(2): 363-370.
- 25 Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F, *et al.* Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA*, 2013, 310(6): 609-616.
- 26 Tribouilloy C, Rusinaru D, Szymanski CA, *et al.* Predicting left ventricular dysfunction after valve repair for mitral regurgitation due to leaflet prolapse: additive value of left ventricular end-systolic dimension to ejection fraction. *Eur J Echocardiogr*, 2011, 12(9): 702-710.
- 27 Mirabel M, Iung B, Baron G, *et al.* What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?. *Eur Heart J*, 2007, 28(11): 1358-1365.
- 28 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 Am Coll Cardiol*, 2015, 66(25): 2844-2854.
- 29 Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, *et al.* Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA*, 2014, 312(13): 1323-1329.
- 30 Chikwe J, Chiang YP, Egorova NN, *et al.* Survival and outcomes following bioprosthetic vs mechanical mitral valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA*, 2015, 313(14): 1435-1442.
- 31 McClure RS, McGurk S, Cevasco M, *et al.* Late outcomes comparison of nonelderly patients with stented bioprosthetic and mechanical valves in the aortic position: a propensity-matched analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(5): 1931-1939.

- 32 Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, *et al.* Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA*, 2014, 312(2): 162-170.
- 33 Ye J, Cheung A, Yamashita M, *et al.* Transcatheter aortic and mitral valve-in-valve implantation for failed surgical bioprosthetic valves an 8-year single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(13): 1735-1744.
- 34 Isaacs AJ, Shuhaiber J, Salemi A, *et al.* National trends in utilization and in-hospital outcomes of mechanical *versus* bioprosthetic aortic valve replacements. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(5): 1262.
- 35 Fujita B, Ensminger S, Bauer T, *et al.* Trends in practice and outcomes from 2011 to 2015 for surgical aortic valve replacement: an update from the German Aortic Valve Registry on 42 776 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017. doi: 10.1093/ejcts/ezx408.
- 36 Gammie JS, Sheng S, Griffith BP, *et al.* Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(5): 1431-1437.
- 37 Mérie C, Køber L, Skov Olsen P, *et al.* Association of warfarin therapy duration after bioprosthetic aortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications, and bleeding. *JAMA*, 2012, 308(20): 2118-2125.
- 38 Egbe AC, Pislaru SV, Pellicka PA, *et al.* Bioprosthetic valve thrombosis versus structural failure clinical and echocardiographic predictors. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(21): 2285-2294.
- 39 Dangas GD, Weitz JI, Giustino GA, *et al.* Prosthetic heart valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(24): 2671-2689.
- 40 Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, *et al.* Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N Engl J Med*, 2015, 373(21): 2015-2024.
- 41 Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, *et al.* Transcatheter aortic valve thrombosis: incidence, predisposing factors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(19): 2059-2069.
- 42 Pache G, Schoechlin S, Blanke P, *et al.* Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *Eur Heart J*, 2016, 37(28): 2263-2271.
- 43 Rodes-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, *et al.* Aspirin *versus* aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve: the ARTE (Aspirin *versus* Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(13): 1357-1365.

收稿日期: 2018-01-20 修回日期: 2018-01-28
本文编辑: 孙艳梅