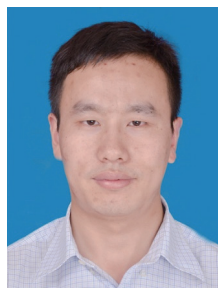


· 标准 · 方案 · 指南 ·



专家介绍: 卞士柱, 陆军军医大学第二附属医院心内科副主任医师、讲师。长期从事高原军事医学、高原相关疾病的临床防治与基础研究。主持国家自然科学基金、军队后勤科研重点项目子课题、军队后勤科研青年培育项目等6项课题; 参与国家自然科学基金重点项目、军队重大课题等4项。以第一/通信作者发表论文14篇, 其中SCI论著11篇, 累计影响因子43.7; 参编专著2部, 获实用新型专利2件(第2); 获中华医学科技奖一等奖1项(第3)、国防科技大赛二等奖1项(第4), 获中华医学心血管分会青年学组“心血管病学菁英”荣誉、重庆市“中青年高端医学人才”计划; 担任Frontiers in Physiology杂志编委、《实用心脑血管病杂志》青年编委、European Journal of Epidemiology等杂志审稿人; 任中国医师协会心血管内科医师协会肺血管学组委员等职; 研究成果多次在国际会议(World Congress on High Altitude Medicine and Physiology & Mountain Emergency Medicine)、国内会议上交流。

关于心力衰竭继发二尖瓣反流临床诊治的 12 个要点 ——《2021 HFA/EACVI/EHRA/EAPCI 立场声明: 心力衰竭患者继发二尖瓣反流的管理》解读



扫描二维码
查看原文

丁小涵^{1,2}, 徐御政¹, 卞士柱¹

【摘要】 继发性二尖瓣反流(SMR)是多种心脏疾病共同的重要合并症, 因其改变了血流动力学, 不仅加重了原发心脏疾病病情, 还导致心血管疾病不良预后。随着以MitraClip为代表的SMR介入治疗技术的飞速发展, SMR的临床诊治已发生了革命性改变。然而, 对于心力衰竭继发二尖瓣反流的临床诊治, 目前尚无正式的临床诊治指南或共识。2021年, 欧洲心脏协会(ESC)的心力衰竭协会(HFA)、欧洲心血管影像协会(EACVI)、欧洲心脏节律协会(EHRA)以及欧洲经皮心血管介入治疗协会(EAPCI)联合发布了《2021 HFA/EACVI/EHRA/EAPCI立场声明: 心力衰竭患者继发二尖瓣反流的管理》, 这是世界范围内首次对心力衰竭继发二尖瓣反流临床管理进行的正式立场声明。本文从心力衰竭继发二尖瓣反流的临床流行、病理生理学机制、临床初步评价和影像学检查方法、临床管理过程和诊疗决策方面对该声明进行详细阐述和解读, 以期为心力衰竭继发二尖瓣反流的临床诊治提供实用性的指导。

【关键词】 心力衰竭; 二尖瓣闭锁不全; 二尖瓣反流; 临床管理; 指南

【中图分类号】 541.62 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.243

丁小涵, 徐御政, 卞士柱.关于心力衰竭继发二尖瓣反流临床诊治的12个要点——《2021 HFA/EACVI/EHRA/EAPCI立场声明: 心力衰竭患者继发二尖瓣反流的管理》解读[J].实用心脑血管病杂志, 2022, 30(9): 1-7. [www.syxnf.net]

DING X H, XU Y Z, BIAN S Z.Twelve points on the clinical diagnosis and treatment of mitral regurgitation secondary to heart failure——interpretation of the Management of Secondary Mitral Regurgitation in Patients with Heart Failure: a Joint Position Statement from the HFA, EACVI, EHRA, and EAPCI of the ESC [J].Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(9): 1-7.

Twelve Points on the Clinical Diagnosis and Treatment of Mitral Regurgitation Secondary to Heart Failure—— Interpretation of the Management of Secondary Mitral Regurgitation in Patients with Heart Failure: a Joint Position Statement from the HFA, EACVI, EHRA, and EAPCI of the ESC DING Xiaohan^{1,2}, XU Yuzheng¹, BIAN Shizhu¹

1.Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81901916); 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2019jcyj-msxmX0576); 军队后勤科研项目(18QNP002)

1.400037重庆市, 陆军军医大学第二附属医院心血管内科 2.730000甘肃省兰州市, 联勤保障部队第九四〇医院干部病房

通信作者: 卞士柱, E-mail: bianshizhu@163.com

2. Department of Health Care and Geriatrics, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: BIAN Shizhu, E-mail: bianshizhu@163.com

【 Abstract 】 Secondary mitral regurgitation (SMR) is an important comorbidity common to a variety of heart diseases. Because of its altered hemodynamics, it not only aggravates the condition of the primary heart disease, but also leads to a poor prognosis of cardiovascular disease. With the rapid development of SMR interventional treatment technology represented by MitraClip, the clinical diagnosis and treatment of SMR has undergone revolutionary changes. However, there is no formal clinical guidelines or consensus on the clinical diagnosis and treatment of mitral regurgitation secondary to heart failure. In 2021, the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the European Heart Association (ESC) jointly issued the *Management of Secondary Mitral Regurgitation in Patients with Heart Failure: a Joint Position Statement from the HFA, EACVI, EHRA, and EAPCI of the ESC*. This is the first official position statement worldwide on the clinical management of mitral regurgitation secondary to heart failure. This article elaborates and interprets this statement in terms of the clinical prevalence, pathophysiological mechanisms, clinical preliminary evaluation and imaging methods, clinical management process and treatment decision-making of mitral regurgitation secondary to heart failure, in order to provide practical guidance for the clinical diagnosis and treatment of mitral regurgitation secondary to heart failure.

【 Key words 】 Heart failure; Mitral valve insufficiency; Mitral regurgitation; Clinical management; Guidebook

心力衰竭是各种心脏疾病的严重表现或终末阶段，其发病率有不断升高的趋势，病死率和再住院率亦居高不下^[1-2]。《中国心血管健康与疾病报告2020》^[3]显示，我国心力衰竭患病率在过去15年间增加了44%，心力衰竭患者增加了900多万例。《ESC晚期心力衰竭的立场声明》^[4]显示，加权后晚期心力衰竭患病率为1.3%，即约有1 370万例晚期心力衰竭患者。心力衰竭患者的临床预后及生存极大地依赖于二尖瓣的结构完整和功能改善，同时二尖瓣反流（mitral regurgitation, MR）也是心力衰竭患者最常见的瓣膜问题之一，已有研究证实心力衰竭患者MR发生率>35%，其中非瓣膜本身病变引起的MR称为继发性二尖瓣反流（secondary mitral regurgitation, SMR）^[5-6]或功能性二尖瓣反流（functional mitral regurgitation, FMR）。与同等反流程度的原发性MR患者相比，SMR患者预后较好，这可能与SMR程度随心功能及血流动力学变化有关^[4]。因此，临床上需要全面评估MR的类型（病因）及严重程度，尤其是对心力衰竭继发MR的全面评估，从而采取不同的处理策略。

几十年前，对于心力衰竭继发MR的临床诊治无明确、严格意义上的指南、共识或联合声明，其治疗方式的探索均为零星的单中心小样本量研究且处于尝试阶段^[5, 7-8]。经过几十年的积累，已经有大量临床数据及临床实践经验为SMR的临床管理提供了有效的指导^[8-9]。近期中华医学会胸心血管外科分会瓣膜病外科学组发布了《功能性二尖瓣关闭不全外科治疗中国专家共识》^[9]，从外科学角度阐述了SMR的诊断、分型、评估和治疗策略，但该共识并未重点阐述心力衰竭继发MR的临床诊治。此外，中国医师协会超声分会

超声心动图专业委员会、中华医学会超声医学分会超声心动图学组、中华医学会心血管病分会结构性心脏病学组、中国医师协会心血管病分会结构性心脏病专业委员会于2019年发布了《二尖瓣反流介入治疗的超声心动图评价中国专家共识》^[10]，其详细介绍了介入治疗前MR的超声评估方法。但目前尚未见专门针对心力衰竭继发MR的临床诊治指南。

尽管部分诊疗措施和策略仍处于临床验证和随访阶段，2021年欧洲心脏协会（European Society of Cardiology, ESC）的四大核心协会——心力衰竭协会（Heart Failure Association, HFA）、欧洲心血管影像协会（European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI）、欧洲心脏节律协会（European Heart Rhythm Association, EHRA）以及欧洲经皮心血管介入治疗协会（European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, EAPCI）综合评价了既往临床研究数据和结论，并总结临床实践经验，联合发布了《2021 HFA/EACVI/EHRA/EAPCI立场声明：心力衰竭患者继发二尖瓣反流的管理》（以下简称《联合声明》）^[1]，这是世界范围内首次针对心力衰竭继发MR的正式联合声明，从而为心力衰竭继发MR的临床管理提供了循证医学依据和指导。《联合声明》从心力衰竭继发MR的临床流行、病理生理学机制、临床初步评价和影像学检查方法、临床管理过程和治疗决策方面进行了详细阐述和指导。本文从以上4个方面的12个要点出发，对心力衰竭继发MR的临床诊治进行解读，以为临床医务人员提供指导。

1 心力衰竭继发MR的临床流行

国外研究显示，65岁以上老年人中重度MR的发生

率高达2.3%；中重度MR可明显增加老年人10年死亡率〔RR=2.23, 95%CI (2.06, 2.41)〕, 无论左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)是否>50%, 伴有中重度MR的老年人死亡率均明显高于普通人群^[9]。我国估算MR患者约有1 000万例(包括原发性MR和SMR), 但是只有不到50%的患者接受了手术治疗^[8]。研究发现, 1/3以上心力衰竭患者合并中度或重度MR(即SMR), 且已证实SMR是心力衰竭患者不良预后的独立预测因子, 其可导致不良结局、病情加速恶化等, 尤其在射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者中, SMR与血流动力学不稳定、不良心血管事件的发生以及神经体液激活等均有密切关系^[1, 3]。SMR不仅对心力衰竭患者的心脏功能和临床预后产生不利影响, 还会对患者的远期预后产生巨大影响^[1, 4]。因此, 临床工作中必须对心力衰竭继发MR给予足够的重视。

2 心力衰竭继发MR的病理生理学机制

根据常见病因, 可将SMR分为缺血性SMR和非缺血性SMR两类。其中缺血性SMR常继发于心肌梗死后, 患者左心室(left ventricle, LV)扩大呈球形变, 导致瓣环扩大、乳头肌移位, 有时伴有缺血导致的乳头肌功能失调甚至乳头肌断裂; 非缺血性SMR则常见于长期高血压、扩张型心肌病或主动脉瓣病变导致的LV扩大、LV收缩功能下降患者。随着病程的延长及年龄的增长, SMR患者的瓣叶和腱索会出现一定程度的增厚、钙化等病理改变。

SMR的病理生理是一个复杂的过程, 涉及LV重塑过程中的瓣膜闭合、二尖瓣瓣叶束缚力以及影响LV前/后负荷的血流动力学因素等^[1], 具体如下: (1)二尖瓣瓣叶的束缚力增加: 原因是LV扩张、LV呈球形或节段性运动功能障碍等。(2)二尖瓣闭合力降低: 可能是由于LV收缩功能降低、LV收缩不同步、左心房压升高及二尖瓣环收缩减少所致。(3)二尖瓣功能改变: 可能是由于瓣膜面积缩小及厚度增加所致。

3 心力衰竭继发MR的临床初步评价和影像学检查方法

临床初步评价是对患者基本情况、疾病严重程度的初步评价, 而影像学检查可为临床初步评价提供客观依据和诊疗指导。

3.1 心力衰竭继发MR的临床初步评价

心力衰竭继发MR的临床初步评价应包含以下内容: (1)病史和体格检查: 明确心功能、血流动力学、容量状态以及心力衰竭严重程度; (2)心电学检查: 评价基础节律以及QRS波宽度; (3)实验室检查: 明确血红蛋白、肾功能指标以及利钠肽等水平; (4)LV功能评价: 主要检测心肌瘢痕和活动能力等; (5)有创或无创冠状动脉造影: 行冠状动脉造影或冠状动脉CTA检查, 以明确冠

状动脉病变情况。

3.2 心力衰竭继发MR的影像学检查方式

3.2.1 经胸超声心动图(transsthoracic echocardiography, TTE)检查

TTE检查是评价心力衰竭继发MR严重程度最重要的方式, 也是评估LV功能、MR严重程度的标准初始筛查工具。TTE检查可全面评价心力衰竭继发MR患者的二尖瓣、LV和左心房的结构和功能(甚至评价相关瓣膜疾病情况、右心室功能以及估测肺动脉压)^[11-12]。SMR在TTE检查中的主要表现为: 瓣叶和腱索无明显病变, 反流主要来自LV功能异常引起的瓣叶活动受限和/或瓣环扩大引起的瓣叶对合不良。然而目前SMR严重程度的诊断标准存在争议, 分析原因为:

(1)由于反流口常呈不规则形状, TTE检查的定量评估存在技术困难, 常低估SMR严重程度; (2)根据自然病史, SMR患者即使反流口面积较小, 但其预后仍较差^[1]。对于SMR严重程度的诊断标准, 目前仍推荐采用与原发性MR相同的评估标准, 主要基于以下考虑:

(1)TTE检查对反流量的评估需结合多指标判断, 不应仅依赖反流口面积; (2)心力衰竭继发MR患者的预后不仅由反流量决定, 还受到其他众多因素影响;

(3)目前国际上多数SMR相关的外科RCT均采用原发性MR的评估标准^[10]。《二尖瓣反流介入治疗的超声心动图评价中国专家共识》^[10]将MR严重程度分为1~4级, 其中4级定义为重度, 具体评估指标见表1。

表1 超声心动图定量评估MR严重程度
Table 1 Quantitative assessment of MR severity by echocardiography

指标	轻度 (1级)	中度		重度 (4级)
		2级	3级	
反流束面积	小、中心性反流, 持续时间短	-	不固定	大型中心性反流(>50%左心房面积)或偏心性贴壁反流
收缩颈宽度(mm)	<3	3~7	≥7	-
有效反流口面积(cm ²) (2D PISA法)	<0.20	0.20~0.29	0.30~0.39	≥0.40
反流容积(ml)	<20	20~44	45~59	≥60
反流分数(%)	<30	30~39	40~49	≥50

注: 2D PISA=二维彩色血流汇聚; -表示无内容

3.2.2 常规超声心动图检查

进行常规超声心动图检查时应采用多个参数联合评估心力衰竭继发MR严重程度。由于二维TTE检查在评价心力衰竭继发MR严重程度上具有一定局限性, 因此, 三维超声心动图在临床实践中具有重要价值。心力衰竭继发MR是一种随负荷状态变化而动态变化的疾病, 检查时患者负荷状态不同其检查结果亦不同, 因此该检查应在患者处于临床稳定状态(血流动力学稳定、控制血压以及优化药物治疗情况下)时进行。此外, SMR的定义一般根据临床观

察性研究、基于不良结局将有效反流口面积 (effective regurgitant orifice area, EROA) $>20 \text{ mm}^2$ 或反流量 $\geq 30 \text{ ml}$ 定义为严重SMR^[10]。然而, 定量评价SMR严重程度具有高度的操作者依赖性, 很难稳定地重复操作, 为了降低这种偏倚, 需要联合多种参数进行综合评估, 这些参数包括EROA和反流量等^[11-13]。

3.2.3 经食管超声心动图检查 经食管超声心动图检查可用于评估心力衰竭继发MR严重程度及血流动力学。经食管超声心动图检查可以更准确地描述瓣叶情况, 能够提供更多、更精确的解剖学评价参数, 从而评估心力衰竭继发MR的严重程度^[11]。此外, 经食管超声心动图检查对LV功能以及SMR交互作用下的血流动力学有重要评估意义^[11-12]。因此, 经食管超声心动图检查在心力衰竭继发MR的评价中具有重要参考价值。

3.2.4 心脏磁共振检查 心脏磁共振检查可精确地评价LV容积和LVEF, 同时对心室壁的致密化、异常改变具有较高的灵敏度, 且可通过检测心肌纤维化和瘢痕来精确量化MR严重程度, 但由于其价格昂贵以及操作复杂, 临床应用有限^[11]。

3.3 二尖瓣重要解剖学特征 采用影像学检查精确评估二尖瓣重要解剖学特征是制定心力衰竭继发MR治疗策略的重要基础^[8]。如果需要分析心力衰竭继发MR患者的二尖瓣重要解剖学特征, 需要评估如下参数:

(1) 二尖瓣参数: 瓣叶附着情况、反流位置(中央型或者周围型)、有无瓣叶的钙化、后叶与瓣环平面的夹角、后叶瓣叶长度、瓣膜面积是否 $>4 \text{ cm}^2$; (2) LV参数: LV舒张末期内径、LV收缩末期内径、LV容积、LVEF、LV不同步性、LV球形指数(LV长轴与LV短轴比值)、乳头肌距离以及局部室壁运动情况。

4 心力衰竭继发MR的临床管理过程和治疗决策

4.1 心脏诊治团队的重要性 心力衰竭以多种心血管、心血管外系统并发症为主要特征, 临床上对心力衰竭患者的管理是复杂的和综合性的, 尤其是心力衰竭继发MR患者, 更具有特殊性。在心血管药理学、心脏外科学、心血管诊疗设备、经导管治疗方法快速发展的今天, 多学科的临床管理是《联合声明》^[1]所推荐的(IC类), 以期让每例患者获得个性化的最佳管理模式、治疗秩序和治疗时机。

尽管目前没有强有力的证据支持, 但在既往复杂冠心病以及瓣膜性心脏病患者的临床诊治过程中, 由心脏诊治团队进行的临床管理和治疗决策可让心力衰竭患者明显获益^[8]。心力衰竭心脏诊治团队应该包括心力衰竭专科专家、心血管影像专家、心脏电生理学专家、介入心脏病学专家、具有二尖瓣疾病外科手术经验的体外心脏外科专家各1名, 并按照相关制度定期规律会诊, 尤其是在需要讨论患者复杂临床情况、瓣膜解剖学特征或需

要制定临床决策时, 更需要团队的协作。

4.2 规范的临床药物治疗是基石 药物治疗是HFrEF合并SMR患者的一线治疗方案。《联合声明》^[1]及《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[14]均推荐心力衰竭继发MR患者在接受外科手术前, 首先在心力衰竭专科医师指导下应用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素II受体阻断剂(angiotensin receptor blockers, ARB)或血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitors, ARNI)、 β -受体阻滞剂、盐皮质激素拮抗剂及利尿剂联合药物治疗。阶梯性的药物治疗应持续数周至数月, 并根据患者治疗效果和病情严重程度而定。大量研究已证明, 药物治疗可以改善患者生存结局^[10], 甚至可以减轻MR严重程度^[11-12]。对于心房颤动继发MR患者, 积极转复窦性心律是首选治疗方法, 在无法转复的情况下应积极控制心室率并同时给予上述药物治疗。心力衰竭继发MR患者药物治疗的时间目前尚无统一标准, COAPT研究^[15]要求入选患者接受30 d以上的标准药物治疗, MITRA-FR研究^[16]要求入选者在12个月内至少经过1次标准药物治疗。建议所有心力衰竭继发MR患者应首先接受1~3个月的标准药物治疗, 之后再评估SMR严重程度^[1]。

症状性中度或者重度SMR临床管理的第一步是对心力衰竭继发MR患者应用优化的和规范化的指南指导的药物治疗(guideline-directed medical therapy, GDMT)。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[14]强调神经体液拮抗剂(包括ACEI和ARB、 β -受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂)是HFrEF继发MR患者治疗的基石, 患者应该逐渐滴定至指南靶剂量或其最大耐受剂量, 除非患者有药物禁忌证或对药物不耐受。已有研究证实, 上述药物具有改善LV功能不全或抑制心肌重构的作用^[14]。此外, 另有证据证实, ACEI和 β -受体阻滞剂在缓解SMR的同时, 可改善LV几何结构和功能, 故应给予心力衰竭继发MR患者足够的基础用药^[17]。

在上述药物治疗基础上, 若患者仍存在心力衰竭症状, 则需要考虑包括伊伐布雷定在内的药物优化治疗。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[14]推荐的伊伐布雷定的应用条件包括患者伴有窦性心律且心率 $>70 \text{ 次/min}$ 或拒绝应用、不耐受 β -受体阻滞剂。同时, 可将ACEI或ARB更换为沙库巴曲缬沙坦。PRIME研究对心力衰竭继发MR患者在标准药物治疗基础上应用沙库巴曲缬沙坦进行治疗, 并随访1年, 结果显示, 患者EROA及反流量明显降低, 且未发生低血压或其他不良反应^[18]。

对于心力衰竭继发MR患者, 还可采用其他治疗,

包括: (1) 利尿剂、硝酸酯类和肼苯哒嗪可降低患者的LV前、后负荷, 并可改善患者临床症状; (2) 心房颤动继发MR患者应口服抗凝剂; (3) 其他可选择的治疗方案主要为节律和心率控制(包括导管消融), 其均可能改善心力衰竭继发MR患者的症状^[1]。

4.3 心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)仍可获益 心力衰竭患者常见心室不同步, 而心室不同步可通过多种机制参与SMR的发生。尽管没有前瞻性的RCT证据, 但有其他研究证实, CRT可明显抑制重度MR患者QRS波增宽、改善LV整体功能并抑制LV重构, 同时也可改善乳头肌的不同步, 最终通过增加二尖瓣闭合能力来抑制瓣叶运动或降低静息状态下的二尖瓣附着力, 从而缓解SMR^[19]。一项大样本量的RCT证实, CRT植入术可改善心力衰竭继发MR患者短期预后, 但其并不能改善患者远期预后^[19]。

4.4 冠状动脉血运重建的必要性 心力衰竭患者接受血运重建的获益已被大量研究证实, 但仅有有限的数据证实心力衰竭继发MR患者接受外科治疗与接受药物治疗相比具有较低的心血管不良事件发生率^[1]。研究显示, 单纯冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft, CABG)后, 50%的患者SMR可获得改善^[1]。目前有关心力衰竭继发MR患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)有效性的数据仍有限, 小样本量的研究观察到约1/3的患者MR可得到缓解, 且患者具有较高的生存率^[20]。

4.5 外科手术治疗的指征和时机 二尖瓣环成形术是最常用的外科治疗MR的方法, 其短期内可减轻MR严重程度、改善症状, 且可逆转LV重构^[21]。《2017 ESC/EACTS瓣膜性心脏病管理指南》^[21]推荐了外科手术治疗的指征, 包括: (1) 重度SMR且LVEF>30%, 拟行CABG(ⅠC); (2) 症状性SMR和LVEF<30%, 并且有心肌活力或血运重建指征的证据(ⅡaC); (3) 症状性重度SMR且LVEF>30%, 但不适合进行血运重建(ⅡbC)。然而, 在制定指南时, 很多证实经导管二尖瓣修复术(transcatheter mitral valve repair, TMVR)能够使患者得到更大潜在获益的有力证据尚未发表^[21], 同时, 目前支持外科手术治疗的证据仍十分有限。因此, 心力衰竭继发MR患者接受外科手术需要慎重考虑。那么, 在心力衰竭继发MR患者缺乏有效的外科治疗的情况下, 新联合型修补技术与瓣环亚结构的重建术(乳头肌复位)可能是缓解心力衰竭继发MR病情更有效的方法。

因此, 在真实世界的临床实践中, 由于单纯瓣膜外科手术具有较高的操作风险且临床获益不确切, 其在治疗心力衰竭继发MR方面很少应用。此外, 在晚期心力衰竭继发MR患者的治疗上, 心脏移植术或左心辅助装

置(作为最终的治疗方法或移植过渡期的应用)可能具有较好效果。

4.6 新技术的应用 TMVR是一个飞速发展的领域, 手术方式和器械日新月异, 其中经导管二尖瓣缘对缘修复术(transcatheter mitral edge to edge repair, TEER)在原发性MR中的安全性和有效性已获得足够的证据支持, 且比外科手术更具有优势^[5, 22-23]。然而, TEER在心力衰竭继发MR患者中的应用仍处于探索和稳步推进阶段。《2017 ESC/EACTS瓣膜性心脏病管理指南》^[21]推荐对于接受优化药物治疗后仍有症状的、LV功能受损的心力衰竭继发MR患者进行TEER(ⅡbC), 但是证据级别和推荐度均不够高。尽管近年来关于TEER治疗心力衰竭继发MR效果研究的结果不尽一致, 但近年来已有RCT部分证实了经导管介入治疗在心力衰竭继发MR患者中的应用价值^[21]。一项纳入>100 000例患者的研究显示, 经导管二尖瓣钳夹术已成为欧洲心力衰竭继发MR患者的一线介入治疗选择^[22]。研究发现, TEER后心力衰竭继发MR患者的NYHA分级改善, 6 min步行距离延长, LV重构逆转, 存活率提高; 同时指出, 晚期心力衰竭(NYHA分级为Ⅳ级)、LVEF严重降低(<30%)、EROA极高(>70 mm²)、NT-proBNP极高(>10 000 ng/L)、明显的右心室功能不全(三尖瓣环平面收缩期偏移<15 mm)、严重的肺动脉高压或三尖瓣反流以及重要合并症(如明显的肾功能不全)是患者预后不良的预测因素^[24-26]。

评价经导管二尖瓣钳夹术治疗心力衰竭继发MR效果的临床研究主要有3个, 其结论不一致, 其中来自法国和美国/加拿大的两项RCT评估了经导管二尖瓣钳夹术治疗优化药物治疗后有症状的心力衰竭继发中重度MR患者的安全性和有效性^[27-28], 而另外一项RESHAPE-HF2研究正在进行中, 尚未揭盲^[1, 28]。MITRA-FR研究^[16]中, 心力衰竭继发MR患者被随机分配接受经导管二尖瓣钳夹术+GDMT或单纯GDMT, 结果显示: 与单纯GDMT相比, 经导管二尖瓣钳夹术+GDMT对患者12个月全因死亡率或因心力衰竭住院的主要终点事件没有影响〔HR=1.16, 95%CI(0.73, 1.84)〕, 并未给心功能状态、6 min步行距离、生活质量或LV舒张末期容积带来额外的获益。而在COAPT研究^[15]中, 受试者随机接受经导管二尖瓣钳夹术+优化GDMT与单纯优化GDMT, 结果显示: 经导管二尖瓣钳夹术+优化GDMT明显降低了主要终点事件发生率〔因心力衰竭住院率分别为35.8%和67.9%; HR=0.53, 95%CI(0.40, 0.70), P<0.001〕, 同时也降低了次要终点事件发生率。虽然这两项试验在研究设计上相似, 但二者之间的患者选择、药物治疗方法、超声评价标准、技术因素(手术操作、影像学操作技术)差异可能导致了不

同的结果^[1]。正在进行的RESHAPE-HF2研究^[1, 28]将650例心力衰竭继发中重度MR (EROA>30 mm²)患者随机分为经导管二尖瓣钳夹术+GDMT组或单纯GDMT组,主要终点为心血管死亡或因复发性心力衰竭住院治疗,结果预计在2022年底揭晓。这些研究和未来研究的结果加上正在进行的对MITRA-FR、COAPT研究数据库的分析,最终将确定经导管二尖瓣钳夹术的安全性,从而为临床医生能够在正确的时机为患者选择正确的治疗方案提供依据^[24]。

4.7 临终关怀是对患者的伦理和人文诊疗 对于预期在症状或生活质量改善方面获益甚微的心力衰竭继发MR患者,应避免昂贵、高风险和最终可能无效的治疗,如心脏外疾病、严重右心室损伤或肺部疾病、神经或肌肉骨骼疾病导致的活动能力受损或晚期痴呆导致患者预期寿命非常短 (<1年),应为其提供专科姑息治疗和临终关怀。

5 小结

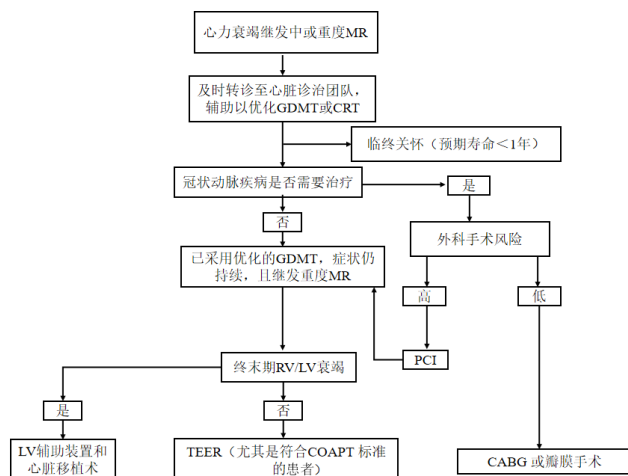
SMR与心力衰竭患者的不良预后独立相关,目前临床对SMR的及时评估和管理仍然不够理想;依据大量强有力的诊断标准开展及时的多学科评估、选择基于循证医学证据的治疗方案将明显增加心力衰竭继发MR患者的临床获益。除了临床评估、影像学评价以及GDMT外,介入治疗亦是心力衰竭继发MR的前沿治疗手段。在临床实践中,应及时将心力衰竭继发MR患者转诊至心脏诊治团队进行评估和管理,并全面优化和调整药物治疗方案,必要时可根据指南建议辅以CRT,而且应进行长期随访。此外,临床上应结合药理学、电生理检查和经导管介入治疗的优缺点,从而采取最佳治疗方案。心力衰竭继发MR的临床诊治流程见图1^[1]。

作者贡献: 卞士柱进行文章的构思与设计,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理;丁小涵、徐御政进行文献/资料收集;丁小涵进行文献/资料整理,撰写论文;丁小涵、卞士柱进行论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] COATS A J S, ANKER S D, BAUMBACH A, et al. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (13): 1254-1269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab086.
- [2] 邹玉宝, 王倩. 关于射血分数降低的心力衰竭治疗的10个关键问题——《2021 ACC专家共识决策路径: 优化心力衰竭的治疗》解读 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29 (3): 1-10. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.036.



注: MR=二尖瓣反流, GDMT=指南指导的药物治疗, CRT=心脏再同步化治疗, RV=右心室, LV=左心室, TEER=经导管二尖瓣缘对缘修复术, CABG=冠状动脉旁路移植术

图1 心力衰竭继发MR的临床诊治流程

Figure 1 Clinical diagnosis and treatment process of MR secondary to heart failure

- [3] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2020概要 [J]. *中国循环杂志*, 2021, 36 (6): 521-545. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.06.001.
- [4] GREENBERG B, FANG J, MEHRA M, et al. Advanced heart failure: trans-atlantic perspectives on the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology position statement [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20 (11): 1536-1539. DOI: 10.1002/ehfj.1313.
- [5] KAMPAKTSIS P N, LEBEHN M, WU I Y. Mitral regurgitation in 2020: the 2020 focused update of the 2017 American College of Cardiology expert consensus decision pathway on the management of mitral regurgitation [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, 35 (6): 1678-1690. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.08.056.
- [6] MURPHY S P, IBRAHIM N E, JANUZZI J L Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: a review [J]. *JAMA*, 2020, 324 (5): 488-504. DOI: 10.1001/jama.2020.10262.
- [7] 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. DOI: 10.1093/ehjci/ehj105.
- [8] MEMBERS W C, OTTO C M, NISHIMURA R A, 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 (4): 450-500. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.035.
- [9] 中华医学会胸心血管外科分会瓣膜病外科学组. 功能性二尖瓣关闭不全外科治疗中国专家共识 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2022, 38 (3): 156-163. DOI: 10.3760/cma.j.cn112434-

- 20220126-00029.
- [10] 中国医师协会超声分会超声心动图专业委员会, 中华医学会超声医学分会超声心动图学组, 中华医学会心血管病分会结构性心脏病学组, 等.二尖瓣反流介入治疗的超声心动图评价中国专家共识 [J].中国介入心脏病学杂志, 2019, 27 (1): 6-12.DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2019.01.003.
- [11] BARTKO P E, PAVO N, PÉREZ-SERRADILLA A, et al.Evolution of secondary mitral regurgitation [J].Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018, 19 (6): 622-629.DOI: 10.1093/ehjci/ehy023.
- [12] ZOGHBI W A, ADAMS D, BONOW R O, 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.DOI: 10.1016/j.echo.2017.01.007.
- [13] THAVENDIRANATHAN P, PHELAN D, THOMAS J D, et al.Quantitative assessment of mitral regurgitation: validation of new methods [J].J Am Coll Cardiol, 2012, 60 (16): 1470-1483.DOI: 10.1016/j.jacc.2012.05.048.
- [14] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018 [J].中华心血管病杂志, 2018, 46 (10): 760-789.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [15] IUNG B, MESSIKA-ZEITOUN D, BOUTITIE F, et al.Characteristics and outcome of COAPT-eligible patients in the MITRA-FR trial [J].Circulation, 2020, 142 (25): 2482-2484.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049743.
- [16] OBADIA J F, ARMOIRY X, IUNG B, et al.The MITRA-FR study: design and rationale of a randomised study of percutaneous mitral valve repair compared with optimal medical management alone for severe secondary mitral regurgitation [J].EuroIntervention, 2015, 10 (11): 1354-1360.DOI: 10.4244/EIJV10I11A232.
- [17] SEFEROVIC P M, PONIKOWSKI P, ANKER S D, et al.Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management.An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J].Eur J Heart Fail, 2019, 21 (10): 1169-1186.DOI: 10.1002/ejhf.1531.
- [18] MCDONALD M, VIRANI S, CHAN M, et al.CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction [J].Can J Cardiol, 2021, 37 (4): 531-546.DOI: 10.1016/j.cjca.2021.01.017.
- [19] RUSCHITZKA F, ABRAHAM W T, SINGH J P, et al.Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex [J].N Engl J Med, 2013, 369 (15): 1395-405. DOI: 10.1056/NEJMoa1306687.
- [20] NEUMANN F J, SOUSA-UVA M, AHLSSON A, et al.2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization [J].Eur Heart J, 2019, 40 (2): 87-165.DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
- [21] BAUMGARTNER H, FALK V, BAX J J, et al.2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease [J].Eur Heart J, 2017, 38 (36): 2739-2791.DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
- [22] IUNG B, URENA M.Transcatheter mitral valve repair for primary and secondary mitral regurgitation: new insights from a nationwide registry [J].Eur J Heart Fail, 2021, 23 (8): 1377-1379. DOI: 10.1002/ejhf.2203.
- [23] GODINO C, MUNAFÒ A, SCOTTI A, et al.MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International MitraBridge Registry [J].J Heart Lung Transplant, 2020, 39 (12): 1353-1362.DOI: 10.1016/j.healun.2020.09.005.
- [24] OOMS J F, VAN MIEGHEM N M.Transcatheter repair and replacement technologies for mitral regurgitation: a European perspective [J].Curr Cardiol Rep, 2021, 23 (9): 125.DOI: 10.1007/s11886-021-01556-6.
- [25] WEBB J G, HENSEY M, SZERLIP M, et al.1-year outcomes for transcatheter repair in patients with mitral regurgitation from the CLASP study [J].JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13 (20): 2344-2357.DOI: 10.1016/j.jcin.2020.06.019.
- [26] GEIS N A, PULS M, LUBOS E, et al.Safety and efficacy of MitraClip™ therapy in patients with severely impaired left ventricular ejection fraction: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry [J].Eur J Heart Fail, 2018, 20 (3): 598-608.DOI: 10.1002/ejhf.910.
- [27] CORPATAUX N, BRUGGER N, HUNZIKER L, et al.The role of transcatheter mitral valve leaflet approximation for the treatment of secondary mitral regurgitation: current status and future prospects [J].Expert Rev Med Devices, 2021, 18 (3): 261-272. DOI: 10.1080/17434440.2021.1899804.
- [28] AILAWADI G, LIM D S, MACK M J, et al.One-year outcomes after MitraClip for functional mitral regurgitation [J].Circulation, 2019, 139 (1): 37-47.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031733.

(收稿日期: 2022-05-19; 修回日期: 2022-07-08)

(本文编辑: 崔丽红)