

经导管二尖瓣反流治疗评估的现状与展望

谢雅舒(综述) 潘翠珍[△](审校)

(复旦大学附属中山医院心超室 上海 200032)

【摘要】 随着社会的发展,我国的老龄人口显著增加,二尖瓣反流(mitral regurgitation, MR)发病率随着年龄增长有增高趋势,且MR是最常见的瓣膜病之一,严重威胁患者的生命。经导管二尖瓣反流治疗与传统手术相比能取得相似的临床结果,且能改善心衰伴MR患者的健康状况,以MitraClip为代表的MR介入治疗技术的发展为许多重度反流患者带来了治疗机会,作为一个多学科合作领域,医学影像学在其中扮演重要角色,MR程度在围术期的精准评估尤为重要。本文主要归纳了二维多普勒超声心动图敏感性高、可多参数联合定量、有国内专家协作组提出的简化方法可参考等优点及心脏磁共振(cardiovascular magnetic resonance, CMR)评价全面、可重复性高等优点。本文在超声评估受反流束数量、角度、植入二尖瓣装置的影响、可重复性不高、操作人员依赖性强等不足的基础上提出技术量化自动化的方向,在CMR尚不能定量评估和参考数据不足的基础上展望了许多科研序列,有望未来应用于临床。

【关键词】 二尖瓣反流; 治疗; MitraClip; 评估方法

【中图分类号】 R542.5+1 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2020.05.021

Evaluation of transcatheter mitral regurgitation therapeutics: current situation and prospect

XIE Ya-shu, PAN Cui-zhen[△]

(Department of Cardiac Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 With the development of society, the elderly population in China has increased significantly, the incidence of mitral regurgitation (MR) has increased with age, and MR is one of the most common valvular diseases, which seriously threatens the lives of patients. Transcatheter mitral regurgitation treatment can achieve similar clinical outcomes compared with traditional surgery, and can improve the health status of patients with heart failure with MR. The development of MR interventional therapy, represented by MitraClip, has brought treatment opportunities for many patients with severe regurgitation. As a multidisciplinary cooperative field, medical imaging plays an important role in the accurate assessment of MR in perioperative period. This review summarizes the advantages of high sensitivity of two-dimensional doppler echocardiography, multi-parameter joint quantification, simplified method proposed by domestic expert cooperation group, high reproducibility and comprehensive evaluation of cardiovascular magnetic resonance (CMR) evaluation. The direction of quantitative automation of technology is prospected in this review on the basis of ultrasound evaluation, which is influenced by the number of reflux beams, angle, mitral valve implantation, low reproducibility and operator dependence. Because of the lack of quantitative evaluation and reference data of CMR, we look forward to the future application of many scientific research sequences in clinic.

上海市科学技术委员会科研计划项目(18ZR1436100)

[△]Corresponding author E-mail: pan.cuizhen@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间:2020-09-11 09:34:01 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20200909.1514.022.html>

【Key words】 mitral regurgitation; therapeutics; MitraClip; evaluation methods

* This work was supported by the Scientific Research Plan of Shanghai Science and Technology Committee (18ZR1436100).

瓣膜疾病是一个重要的公共卫生问题,研究表明,二尖瓣反流(mitral regurgitation, MR)是美国最常见的瓣膜疾病之一^[1]。在中国,具体发病率尚不清楚,但根据目前已有资料显示,我国重度MR患者超过1 000万,其发病率约是主动脉瓣狭窄患者的5倍以上^[2-3]。MR发病原因和严重程度不同,其临床表现和结局有很大差异,重度MR是肺动脉高压、心房颤动、心力衰竭、心脏瓣膜病死亡率升高的重要原因。2011年一项研究表明,以MitraClip为代表的介入治疗降低MR程度不如常规手术,但临床结局的改善与安全性和传统手术相似^[4]。迄今为止,MitraClip是唯一经美国食品药品监督管理局(FDA)批准的器械,最新欧美指南均将外科手术高危、禁忌行外科手术、症状性重度原发性二尖瓣反流(primary mitral regurgitation, PMR)作为MitraClip适应证。目前,MitraClip急性期血流动力学有效改善率高达90%~95%,器械相关的并发症发生率很低^[2]。有关功能性二尖瓣反流(functional mitral regurgitation, FMR)的临床试验正在进行,有分析表明,对于PMR和FMR,经皮缘对缘修复术很可能是有效和安全的方式^[5]。MitraClip的患者选择、手术计划制定、手术时机选择、术中监测、手术是否成功、临床预后评价都有赖于MR的评估^[6-8]。本文将对与经导管二尖瓣反流治疗相关的MR的评估方法做一简要梳理并展望今后的研究方向。

本文所叙述的评价方法主要针对慢性MR,是由于慢性MR更常见,多为PMR,而急性MR多为FMR,且PMR与FMR的评价方法稍有区别^[9],加之急性MR常因导致血流动力学变化而影响评估的准确性,比如急性心肌梗死后乳头肌破裂的急性MR常伴低血压、心肌病快速发病常导致肺水肿伴发左房压增高,而低血压和增高的左房压均会导致MR的喷射速度在反流口处减低,这会导致MR的严重程度被低估。这些都使得要准确评估急性MR的严重程度并不容易,但目前也尚未有确切的解决措施。

最近,有研究表明超声心动图评价经皮二尖瓣介入治疗后的MR与一般情况下的评估原则相似^[10],但是无论哪一种经导管MR的治疗,MR术中

的评价有其独特性,因此,下文将会从术前、术中、术后的角度对各评估方法的技术特点、优缺点加以概括。

超声心动图的评价方法 2003年,美国超声心动图学会和其他权威机构首次建议用二维多普勒超声心动图评估瓣膜反流严重程度^[11]。虽然,多普勒超声心动图是目前诊断MR最敏感的方法,对评估血流动力学和二尖瓣修复过程中MR反流程度的急性变化很重要,且多普勒超声心动图测量反流严重程度的参数与临床预后有密切关联^[11-13]。但是,由于每一种方法都有特定的技术要求、优点和局限性;不同的病因可能出现同一参数的结果相同;最终评价结果的不同可能导致不同的治疗决策;故其评价相对繁琐,其基本原则有:综合成像、多参数整合、个体化以及准确地描述结果^[13],术前与术后的参数设置保持一致。

彩色血流多普勒 彩色血流多普勒(color Doppler, CD)评估反流的三大CD参数是缩流颈宽度(vena contracta width, VCW)、反流束面积及有效反流口面积(effective regurgitant orifice area, EROA),其受到血流动力学、镇静/麻醉状态的影响、技术因素以及植入的二尖瓣装置等因素的影响^[14]。术前评估通常采用经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE),术中评估常采用经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE),术后评价通常使用TTE,在某些难以判断的情况下则使用TEE。

优点 CD是一种初筛的方法,操作比较简单,容易测量,可以对MR的严重程度进行粗略评估;能有效预测退行性MR和FMR预后;并且,整个围手术期MR的评估都可以使用血流汇聚近端等速表面积法(PISA),这保证了其技术因素相对固定,PISA测得的较大的EROA意味着MR较严重,血流汇聚区的等速半径小是轻度MR的特征;CD的原理决定了此方法还可以定位MR的起源和进入左心房(left atrium, LA)的方向。

局限性 反流束呈偏心性或贴壁的情况下,CD精确性不够。此外,在术前、术中、术后使用CD评价多个反流束时均会过高估计反流的严重程度;术

前评估时,如果该反流束不是全心收缩期的MR,同样容易高估其严重程度;术中评估时,需使用药物来调整心率和血压以达到术前的血流动力学状态,才能做出准确的评估;术后评估时,植入的二尖瓣装置可能会掩盖反流束或血流汇聚区,房间隔穿刺所导致较大的房间隔缺损也会使得评估不准确。另外,使用PISA法需要多次测量,不仅繁琐,而且计算关系中的平方关系会使测量时的较小误差造成最终误差偏大。

脉冲多普勒 脉冲多普勒(pulsed wave doppler, PWD)通过评价二尖瓣前向血流和肺静脉血流模式进行MR定量评估。

优点 术前二尖瓣前向血流速度E峰速度 >1.2 m/s是重度MR的征象。无论术前、术中或术后,A波为主的二尖瓣前向血流可以排除重度MR,在术前获得的PWD相关指标,均可以在装置放置完成后通过TEE或TTE即刻获得,这有助于判断急性期血流动力学的改善情况,比如,在排除了术后MV狭窄时,速度时间积分(velocity-time integral,VTI)和二尖瓣E波速度下降代表了MR术后即刻明显改善。另外,无论术前术后,肺静脉血流收缩期翻转也是重度MR的指标。

局限性 影响二尖瓣E波速度的因素比较多,这给判断术后E波速度下降的原因带来了困难。在术前,若患有二尖瓣狭窄或是房颤引起的MR,则E峰速度 >1.2 m/s不再是重度MR的指标。在术中和术后,除MR程度下降外,左室(left ventricle, LV)充盈压的改变,装置植入相关的MV狭窄也能影响E波的速度。对于肺静脉血流模式而言,如果LV压力低,肺静脉压力会表现为正常,因此其不能作为重度MR的排除性指标。此外,任何病因学所导致的LA压升高以及房颤都会导致肺静脉血流模式收缩期前向血流变钝,所以收缩期变钝的前向血流对重度MR的判断没有特异性。

连续多普勒 连续多普勒(continuous wave doppler, CWD)能够反映反流束对血流动力学的影响,可以描述LV和LA之间的瞬时压差,是一种定性评估MR的手段^[15]。主要评估参数有3个:射流轮廓,射流密度,峰值速度。

优点 CWD操作简单,能通过记录射流轮廓来表达血流动力学的特点是CWD的优势,术前和术后射流轮廓呈三角形意味着反流压力波很明显,

代表了重度MR,而射流轮廓呈抛物线形则代表了轻度MR。由于射流密度与红细胞数成正比,在增益一定的情况下,通过频谱的信号强度对MR进行定性评估比较简单,频谱信号越亮,则MR程度越重,频谱信号越弱,则MR程度越轻。

局限性 在瓣叶连枷或偏心性射流的情况下,CWD的描述是不正确的,比如,程度更轻的完全性中心性射流可能比程度更加严重的偏心性射流的频谱信号更强,这会导致MR程度的误评。

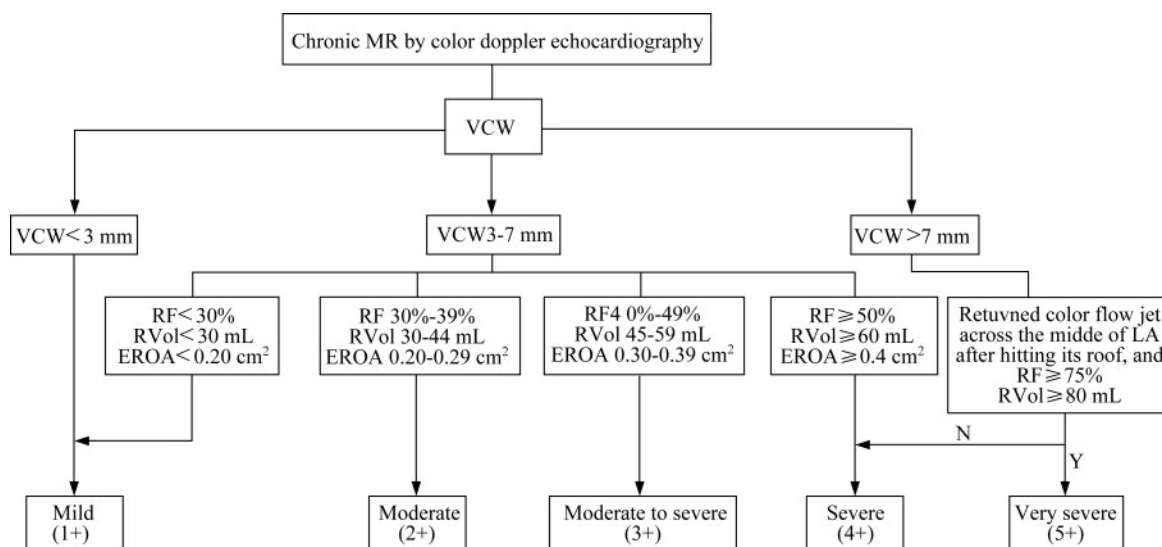
多参数联合与定量方法 上述参数各具优缺点,这就要求在评估MR时应注意多参数整合的原则,如果上述标准都把MR确定为轻微的或较少的,进行定性评估即可,如果大多数参数评定为重度MR,需要进一步定量评估。但是,随着MR严重程度的进展,预后会恶化,建议初诊时即做到量化。因此,多参数联合与定量评估有重要的临床意义。

多参数联合对于术后出现并发症或者由于病因学所导致的评估困难,目前还没有好的解决办法。其余的主要问题是二尖瓣装置放置后如何评估以及多个反流束和反流束呈偏心性时评估不准确。如果植入的二尖瓣装置掩盖了反流束或血流汇聚区,应该考虑使用PWD获得定量评估的指标。对于使用PISA法评估多个反流束或反流束呈偏心性时结果不准确的缺点,联合脉冲多普勒法(二尖瓣SV法)能够弥补,但它不适用于合并主动脉瓣狭窄的患者。有研究表明,可以利用三维彩色多普勒TEE测量缩流颈面积(vena contracta area, VCA)来评估MR的程度,因此它能为经导管二尖瓣介入术提供可靠的定量依据^[15]。此外,三维CD也能够解决二维CD不能测量多个不同方向反流束的问题,是一种更优的定量方法。但是,三维CD的时间分辨率和空间分辨率要求高,应用有限,因此,建议联合PWD获得二尖瓣血流图来进行评估。

由于LA增大是慢性MR的结果之一,PMR患者左室容量超负荷状态最终会导致LV增大^[16],所以LA和LV容积也是在多参数联合分析中可利用的参数。一般来说,LA大小(直径)正常能排除严重的慢性MR,但LA扩大不是重度MR的特有征象^[14]。此外,LA容积与LA直径相比,不仅能更好地反映心房大小,且对MR患者的预后预测也有一定帮助^[17]。在腔室容积的测量方面3D比2D更有优势,因此,首选3D超声心动图进行测量。

定量方法如果多个参数的分析是有交叉重叠的(把MR分为三级时具有MR中、重度重叠的特点),则应采用定量方法,即以VCW为一级指标简单分为轻度和其他($VCW < 3$ mm为轻度, $VCW > 3$ mm为其他暂不能确定的程度),再计算EROA、

反流容积(regurgitant volume, RVol)和反流分数(regurgitant fraction, RF)^[18]。国外的定量方法可将MR分为4个级别^[15],但是为了更好地评估经导管MR治疗的效果,国内学者建议将其细分为六度(包括无反流时)。



VCW=Vena contracta width RF=Regurgitant fraction RVol=Regurgitant volume EROA=Effective regurgitant orifice area. Reproduced from PAN CZ, PAN WZ, ZHOU DX, *et al.* Expert consensus on echocardiographic evaluation of transcatheter interventions for mitral regurgitation in China^[18], with permission from Chin J Intervent Cardiol.

图1 二尖瓣反流程度简化评估图

Fig 1 Simplified flow chart of grading the severity of chronic mitral regurgitation by echocardiography

CMR的评价方法 虽然超声心动图仍然是评估瓣膜反流的首选方式,但CMR有其独特性,通常在以下情况使用:超声心动图图像质量不理想时;当二维超声心动图特征与多普勒检查结果不一致时;超声心动图评价瓣膜返流程度与临床评价不一致时^[19]。

优点 CMR相较于超声具有许多独特的优点,比如,自由选择成像平面可以对4个心脏瓣膜进行全面评估;成像没有透声条件的限制;能够精确重复测量心脏重塑指标(即心室体积,功能和质量);造影条件下可以提供有关心肌存活和瘢痕形成的信息;CMR是评估LA体积、LV容积、RF最准确及具有高重复性的方法^[11,20]。

局限性 CMR目前在评估MR方面的主要问题是不能准确地进行定量评估以及CMR的MR分级参考数据有限,但目前也有研究表明,CMR与超声心动图之间对MR的评估具有良好的相关性^[15]。此外,其目前使用并不广泛,除了费用较高外,还与使用时有许多条件限制有关,如不能在床旁进行、

有幽闭恐惧症者不能进行、安装了某些心脏器械的患者不能进行等。

总结与展望 随着经导管二尖瓣夹合术的成熟,对MR的精确评估显得尤为重要。目前已有的评估方法各具优点和局限性,根据上文对各参数的总结和比较,未来的发展应着眼于超声和CMR技术的进步。

在超声方面应该更多地量化自动化以减少测量误差,增加可重复性,比如目前的Heart Model A. I能够在获取图像后直接提供LV和LA容积数据,可定量可重复,大大减小了测量人员之间的变异性。研究表明,GI3DQ在自动测量RVol方面表现出了可行性^[21]。因此,在评估MR时需测量的EROA、RVol和RF也可以开发自动化量化的新技术。目前超声缺乏评估预后的量化指标,因此探索与预后相关的量化的数据也是未来的方向^[19]。三维成像在测量容积方面精准,但是对图像质量要求很高,如果能降低对时间分辨率和空间分辨率的要求,将大大拓宽其临床适用范围。

在CMR方面,4D Flow技术主要用于判断跨瓣血流速度、压差、血流模式等血流动力学参数,T1 mapping/ECV序列主要用于早期评价MR所致心室重构改变,心肌应变技术用于监测早期心肌功能障碍。虽然这些新序列目前尚处于科研阶段,但都展现出了应用于临床全面评估MR的潜力,因此,应该同时着眼于开发定量评估的新序列^[22]。有研究基于CMR电影序列,在提取影像组学特征后建立机器学习模型,结果显示该模型能提供MR严重程度的客观依据,因此利用影像组学技术回顾性提取特征建立定量分析模型可能是未来的热点^[23]。此外,建立不同分析软件的参考值范围,将提高CMR对MR的评估效能。

参 考 文 献

- [1] NKOMO VT, GARDIN JM, SKELTON TN, *et al.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study [J]. *The Lancet*, 2006, 9540(368): 1005-1011.
- [2] 潘文志, 周达新, 葛均波. 经导管二尖瓣反流治疗最新进展 2018 [J]. *中国医学前沿杂志*, 2018, 1(10): 1-5.
- [3] LI J, PAN W, YIN Y, *et al.* Prevalence and correlates of mitral regurgitation in the current era: an echocardiography study of a Chinese patient population [J]. *Acta Cardiol*, 2016, 71(1): 55-60.
- [4] STONE GW, LINDENFELD JA, ABRAHAM WT, *et al.* Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(24): 2307-2318.
- [5] CHIARITO M, PAGNESI M, MARTINO EA, *et al.* Outcome after percutaneous edge-to-edge mitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Heart*, 2018, 104(4): 306-312.
- [6] GLOWER DD, KAR S, TRENTA A, *et al.* Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high risk patients: results of the EVEREST II study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(2): 172-181.
- [7] PARANSKAYA L, D' ANCONA G, BOZDAGTURAN I, *et al.* Residual mitral valve regurgitation after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip® system is a risk factor for adverse one-year outcome [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81(4): 609-617.
- [8] FELDMAN T, WASSERMAN HS, HERRMANN HC, *et al.* Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST phase I clinical trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(11): 2134-2140.
- [9] LANCELLOTTI P, MOURA L, PIERARD LA, *et al.* European Association of echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease) [J]. *Eur J Echocardiogr*, 2010, 11(4): 307-332.
- [10] 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.
- [11] DETAINT D, MESSIKA-ZEITOUN D, MAALOUF J, *et al.* Quantitative echocardiographic determinants of clinical outcome in asymptomatic patients with aortic regurgitation: a prospective study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008, 1(1): 1-11.
- [12] ENRIQUEZ-SARANO M, AVIERINOS JF, MESSIKA-ZEITOUN D, *et al.* Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(9): 875-883.
- [13] TOPILSKY Y, NKOMO VT, VATURY O, *et al.* Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(12): 1185-1194.
- [14] 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.
- [15] ELEONORA A, MACKENSEN GB, EL-TALLAWI KC, *et al.* Diagnostic value of 3-dimensional vena contracta area for the quantification of residual mitral regurgitation after mitralclip procedure [J]. *JACC: Cardiovasc Interv*, 2019, 6(12): 582-591.
- [16] ZOGHBI WA, ASCH FM, BRUCE C, *et al.* Guidelines for the evaluation of valvular regurgitation after percutaneous valve repair or replacement: a report from the american society of echocardiography developed in collaboration with the society for cardiovascular angiography and interventions, japanese society of echocardiography, and society for cardiovascular magnetic resonance [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019, 32(4): 431-475.
- [17] EL-TALLAWI KC, MESSIKA-ZEITOUN D, ZOGHBI WA, *et al.* Assessment of the severity of native mitral valve regurgitation [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2017, 3(60): 322-333.