

The ICI Exclusive Partner In China
ICI中国独家战略合作伙伴



Translate Innovative Clinical Concepts to Medical solution
从创意到临床解决方案

Editorial Advisory Committee 编辑顾问委员会

Honorary Chief Editor 名誉主编	霍 勇 张 澍
Chief Editor 主编	孔祥清
Planner 策划	杨 笛 邓雪蕊
Editor 编辑	俸云波
Graphic Design 平面设计	高胜楠
Publisher 出品	365医学传播机构

Reader Service 读者服务

Email 电子邮件	cic@china-cic.com.cn
Web Site 网址	www.china-cic.com.cn

本刊文章为缩略版，阅读全文请登录<http://www.365heart.com>，输入文章ID号进行查看。

版权声明:

《中国心血管创新论坛（CIC）》为免费赠予中国内地读者的。本公司拥有 365heart 的商标、知识产权以及所有内容的独家拥有权，非经本公司书面同意，不得以任何形式和方式翻译或转载部分或全部内容。本刊发表的文字仅代表作者本人见解，与本刊立场和观点无关。

中国创造的春天

中国创造是最近的一个热点话题，习近平同志在谈到中国创造时表示：要深化科技体制改革，进一步突出企业的技术创新主体地位，变“要我创新”为“我要创新”，促进创新链、产业链、市场需求有机衔接。

这是中国创造的普遍问题，也是中国心血管病界目前面临的主要挑战和艰巨任务。一直以来，基础研究与临床实践各行其是，新产品的研发在实验室进行，仅在需要进行安全性的验证时，才会与临床建立一瞬间的联系。中国政府及广大的科学工作者们已经意识到这个问题并且着手改变。

一方面中国创造明显不足，另一方面中国创造即将迎来春天，在这种背景下，我们创意了“中国心血管创新论坛（China Innovations in Cardiology, CIC）”，她是全球著名的国际心脑血管系统应用及高科技生命科学技术创新大会（Innovation in Cardiovascular Interventions, 简称 ICI, 以色列）在中国的独家战略合作伙伴，是中国心血管领域转化医学的第一次尝试。目标是建立一个有效的机制，将患者需求与临床治疗理念、产品设计结合在一起，形成最终的高效解决方案。

CIC 确定了“从创意到临床解决方案”的中心思想，拟搭建一个临床专家、公共卫生政策制定者以及产业和投资界紧密沟通探讨的平台，进行合作研究，开发基于患者需求的新的治疗手段和产品，造福患者。以中国创造为目标，让“创新”落在实处，是我们举办这一论坛和编写本刊的最高宗旨。

作为 CIC 首期杂志，我们“抛砖引玉”地提出一些当今心血管转化医学中的最前沿的问题进行深入探讨。本期内容涉及：新型起搏器、左心耳封堵术、卵圆孔未闭的介入治疗、经皮主动脉瓣膜植入、以及经皮肺动脉瓣膜和二尖瓣植入等。

从转化医学的角度看，中国心血管要实现创新还有漫长的路要走，但我们相信，只要我们以患者需求为中心，紧密团结临床专家、公共卫生政策制定者以及产业和投资界的力量，必然能够走出具有中国特色的中国创造的新道路。

南京医科大学第一附属医院 孔祥清



2014年10月

目录

CONTENTS

新视野 | VISION

6

经导管主动脉瓣置入装置国产化是必由之路
高润霖

7

医生如何投入到医疗器械产业的创新中来
霍勇

9

医生最应参与医疗器械创新
霍勇

10

解析左心耳封堵术——在探索与完善中不断前行
张澍

12

葛均波专访：从中国TAVR发展看未来介入心脏病学

14

心房颤动的当代认识和展望
黄从新 吴钢

17

大力支持转化医学 全面推进创新发展
王虹

18

经导管心脏瓣膜病治疗进展
王建安 刘先宝

21

ICD植入后室性心律失常导管消融治疗及其时机选择
曹克将

23

孔祥清专访：经导管瓣膜置入成热点 器材国产化有望破“瓶颈”

26

创新是中国医疗产业的必经之路
赵亦伟

热点聚焦 | FOCUS

28

植入性器械治疗技术的发展趋势
张澍

30

心脏起搏领域最新临床研究
华伟

32

先健借外力抢跑心脏起搏器市场
项铮

热点聚焦 | FOCUS

33

心房颤动患者，左心耳如何处理？

黄从新

36

左心耳封堵术的应用前景和潜在的问题

姚焰

38

LAmbre封堵器行左心耳封堵的初步临床经验

林逸贤 姚焰 黄从新 徐亚伟

40

从Protect-AF研究看左心耳封堵术的未来

葛均波

42

TAVI基本要素——现场准备、心脏团队及患者选择

葛均波

43

经导管瓣膜性心脏病治疗重要进展——经导管二尖瓣置换术日前在英国伦敦诞生

吴永健

44

经导管主动脉瓣置入术的进展及国内现状

陈茂 冯沅 赵振刚

47

经皮主动脉瓣植入的现状和进展

孔祥清

50

瓣膜性心脏病介入治疗

秦永文 白元

52

经导管瓣膜病介入治疗器械研制路在何方

秦永文 宗刚军

54

经皮肺动脉瓣置入术研究进展

周达新 潘文志

57

卵圆孔未闭与反常栓塞研究现状与热点问题

张玉顺 何璐

60

有不明原因脑卒中的卵圆孔未闭患者是否封堵？

伍伟锋

■ 高润霖

中国工程院院士。曾任中国医学科学院心血管病研究所、阜外心血管病医院院（所）长、心内科主任、中国医师协会副会长、中华医学会心血管病学分会主任委员。现任该院学术委员会主任、心内科首席专家、研究员、博士生导师。并任北京医师协会名誉会长、中华医学杂志总编辑。主要研究领域为冠心病、介入心脏病学，为我国冠心病介入治疗先驱者之一，对介入心脏病学在我国的普及、推广、提高、规范化及器材国产化做出了重要贡献。

经导管主动脉瓣置入装置国产化是必由之路

中国医学科学院阜外心血管病医院 高润霖 □



经导管主动脉瓣植入（Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI）治疗外科换瓣有禁忌或外科手术高危的严重主动脉瓣膜狭窄是心血管介入治疗的一大进展，全世界已经有超过 10 万例病人接受该治疗，最长 10 年的随访资料和几个大规模临床试验的结果初步证实了该项技术的安全性和有效性；TAVR 已成为一项成熟、稳定技术，其结果可预测，世界各地有经验的术者结果恒定。

实施该项技术必须有配合默契的心脏团队（包括心内科、心外科、麻醉科、影像和重症监护的医师和护士），有先进的设备（最好是杂交手术室，如果没有杂交手术室也要求外科做好随时行外科手术的准备），因此该项技术只能稳步推进，要由经过培训的心脏团队在有条件的大型三级医院中首先开展，然后逐步推广。

TAVI 装置目前国内还没有市场化，参考国外该装置的市场价格，可以推断国外产品进入中国市场后将十分昂贵，难以满足中国普通百姓的需求，因此加速国产 TAVI 装置的研究显得非常必要。TAVI 装置国产化不但可以满足我国患者的巨大需求，而且也是我们在国际 TAVI 舞台上能够立足的重要标志。前不久在美国举行的 TCT 全体大会上现场直播了在阜外医院用国产装置进行的 TAVI 手术，取得圆满成功，获得广泛好评。我们欣喜地看到，国内同行在 TAVI 装置的研制方面已经做了大量基础工作，在 SFDA 的大力支持下，国产 TAVI 装置的临床试验已逐步有序展开，并已经取得初步的安全性和有效性评估。我们一定要把国产 TAVI 装置的临床试验做好，支持国产 TAVI 装置的研发、改进和应用，让我们的工作能走向世界，也希望国产 TAVI 不但能造福中国患者还能辐射到亚洲周边国家乃至欧洲和美国。

(ID : 92338)

■ 霍 勇

北京大学第一医院教授、主任医师、博士生导师、美国心脏学院院士（FACC），现任北京大学第一医院心内科及心脏中心主任，中华医学会心血管病学分会主任委员、中国医师协会心血管内科医师分会前任会长、中华医学会心血管介入治疗培训中心主任，卫生部医政司心血管疾病介入诊疗技术管理专家工作组组长，卫生部心血管内科专科医师考试专家委员会主任委员、卫生部合理用药专家委员会心血管药物专业组组长，亚太心脏协会（APHA）主席，亚太介入心脏病学会秘书长，《中国介入心脏病学杂志》、《中国医学前沿杂志（电子版）》、《美国心脏病学院杂志介入分册（中文版）》主编等多种期刊主编，民进中央委员、民进中央科技医卫委员会副主任、民进市委科技医卫委员会副主任、西城医卫联合支部主任等。



医生如何投入到医疗器械产业的创新中来

北京大学第一医院 霍 勇 □

医疗器械创新可以来自少部分临床医生

医疗器械的创新不是临床医生的主业，仅仅是一小部分，或者说一部分有想法、有头脑、有能力的人，也有时间和机会做这个事的人去进行的创新。客观来说，临床医生们很忙，不可能大家都来做这件事情，但是恰恰就需要在临床医生中的一些代表，他们一定是在一个很好的临床实践的基础上，来开展相关的一些工作。当然，如果主体临床工作没做好，却去开展医疗器械研发，这个路就歪了，我们也不鼓励所有人都做。更多是一小部分人，在本职工作做好的前提下开展。哪一部分人来做这个工作？这部分人一定是在实践当中产生的，而不是人为地规定谁可以做，谁不能做。

中国医生的医疗器械研发的创新阻力

在医疗器械研发的创新上，国内有很多医生做的很好，包括部分心内科医生。但是很遗憾，我们与国外医生在这方面比较还是有差距的，包括从想法到技术实现，再到产品产业化的推广等。关于创新，我个人认为应当更多的鼓励临床医生来做，而不仅仅是停留在简单的拷贝。谈到对中国医生创新的不利因素，客观上讲，应该从我们自身找原因，从我们的教育体系中找原因，尤其是我们相对死板的医学教育体系。创新从来不是医学教育的形式之一，总是告诉大家一定要有常规，什么都按照常规做，超过常规就不对。国外的创新环境也并非一开始就很棒，只是尝试后并达到一定程度，之后再逐渐产生了比较好的

结果。到目前为止，中国的创新环境已经比以前好多了。在这种情况下，我们医生的主观能动性的发挥是非常重要的，当然，其他的条件也需逐步完善。

心血管内科医疗器械的现状急需认证体系

心血管领域最重要的器械是介入治疗，我们从事各种各样的介入治疗，比如经皮的微创手术，一年可做到40万例，这是一个巨大的病人群。但是我国几乎没有自主知识产权的器械！全是国外的，我们再学习模仿。冠状动脉支架，我们国产的器械可以用到74%，即近三分之四是国产的，四分之一的是进口的。对于介入手术，我国病人数量多，从临床实践角度来说，中国的医生水平不比国外

差。但彼此的差距就在创新的东西，比如器械我们很少有自己的，我们拿不出真正的一个，支架上面涂层我们是第一个，但还没有一个真正的革命性的产品出现。介入技术，这不是医生本身的问题，重要的是医生在大的体制下，我们对技术没有一个很好的认证体系。医生没有认证体系，我们只管器械，不管技术。介入仅仅是为数不多的例子，国家层面介入的虽然在逐渐增加，但仍是九牛一毛，医疗器械成千上万，没有做到真正意义上

别人开汽车一样，自己从来不清楚汽车内在机制。所以，我们要求医生积极深入的参与。另一方面，我们要改变环境。从医疗器械技术本身来说，它需要结合的东西很多。除医生要清楚患者具体病症以外，还需要了解更多，比如球囊需要与材料学、计算机影像等结合起来。除此以外，医疗器械研发还需要投资，怎样获取投资？什么情况可以从投资人那获得投资？如何产业化？这些都需要良性的环境。当前，我们国家在鼓励创新，经济发

2014年1月，我在南京参加了中国心血管创新论坛（CIC）的首届峰会，来自政府、医学界、医疗创新企业、投资方的精英人士以圆桌讨论的形式对左心耳封堵术（LAA）、新型起搏器、经导管主动脉瓣植入术（TAVI）等热点议题进行了深入的探讨，交换各自看法，挑战传统理念，开拓出医疗创新的新思路。对于医学工作者而言，这样的一个平台提供给他们很多的机会，包括：参与前沿科学研究，匹



的管理。医疗器械和技术应用的不匹配，这会影响器械的发展。

如何让医疗器械的创新在医生中展开

首先，我们要鼓励中国的临床医生参与进来，不参与的话，你永远做旁观者。只是看人家研发的器械水平很高，我们自己永远是局外人，如同

展规模和速度也告诉我们没有创新是不行的。前十年、前二十年做的事，以后做未必就管用，这需要有可持续的创新。所以我认为，在政府的指导下，结合大环境，医生参与创新，才有可能。

CIC 平台为有想法的医生在创新道路上提供了一个很好的平台

配临床需求与工程可行性，与企业界和投资界合作孵化新技术，为自身的研究项目寻找融资和产业化的途径等。我相信，CIC 能为中国部分有想法的医生在创新道路上提供一个很好的平台，未来，有更多的医生将可能通过此平台获得将临床概念孵化成为有市场价值产品机会。

(ID : 102984)

医生最应参与医疗器械创新

北京大学第一医院 霍勇 □

据了解，目前心血管领域的医疗器械新技术大部分出自以色列。在这个仅有 800 万人口的国度中，与医疗器械创新相关的公司超过了 800 家，一年一度的国际心血管创新大会是公

司与临床医生、投资商相互寻找合作机会的重要时机。

在医疗技术创新的设计、研发、临床试验、上市后效果评价环节中，临床医生分别扮演着临床需求的提出者、技



术发明者或协助者、临床试验的执行业者、使用者的角色。“事实上，医生更应该参与产品的设计和研发，因为医生是真正知道临床上最需要哪些医疗器械的人。”北京大学第一医院教授霍勇说。

临床实践好的医生参与医疗器械创新

反观我国，近年来虽然经济发展迅速，但医疗技术创新能力较弱。如心血管治疗领域，支架、瓣膜、封堵器等医疗器械均发源于国外，难以满足临床和市场需求。现有技术研发多是企业和投资者的市场行为，临床医生参与甚少。大多数医生仅着眼于最后一个环节，少数人参与临床试验，涉及设计和研发的寥寥无几。

虽然医疗器械的创新不是临床医生的任务，但是，医学理念、工程技

术和投资资本是医疗创新的三大要素。“医生带来新想法，企业努力将想法变成产品，投资方则提供资金支持”。一位医疗器械公司的管理者和霍勇的观点不谋而合。

客观来说，中国的临床医生们很忙，不可能大家都来做这件事情。但是，恰恰就需要一些临床医生中的代表，一些有头脑、有能力的人，也有时间和机会做这个事的人去进行的创新。因此，霍勇表示，这些

医生一定是在一个很好的临床实践的基础上，来开展相关的一些工作。当然，如果主体临床工作没做好，却去开展医疗器械研发，这个路就歪了，我们不鼓励所有人都做。更多是一小部分人，在本职工作做好的前提下开展。哪一部分人来做这个工作？这部分人一定是在实践当中产生的，而不是人为地规定谁可以做，谁不能做。

医疗

霍勇说，“我们要鼓励中国的临床医生参与进来，不参与的话，你永远做旁观者。只是看人家研发的医疗器械水平很高，我们自己永远是局外人，

如同别人开汽车一样，自己从来不清楚汽车内在机制”。所以，医生积极深入的参与医疗器械研发，另一方面，可以促进医疗器械技术的创新；另一

方面，医疗技术需要结合的东西很多，医生除了要清楚患者具体病症以外，还需要了解更多，比如球囊需要与材料学、计算机影像等结合起来。

中国医生参与的创新阻力

除了没有时间外，还有哪些客观因素使中国医生没有积极参与到医械创新中来呢？霍勇的看法是，谈到中国医生创新的不利因素，客观上讲，应该从我们自身找原因，从我们的教育体系中找原因，尤其是我们相对死板的医学教育体系。创新从来不是医

学教育的形式之一，总是告诉大家一定要有常规，什么都按照常规做，超过常规就不对。国外的创新环境也并非一开始就很棒，只是尝试后并达到一定程度，之后再逐渐产生了比较好的结果。

到目前为止，中国的创新环境已

经比以前好多了。在这种情况下，我们医生的主观能动性的发挥是非常重要的，当然，其他的条件也需逐步完善。“关于创新，我个人认为应当更多的鼓励临床医生来做，而不仅仅是停留在简单的拷贝。”霍勇说。

(ID : 102985)



解析左心耳封堵术

——在探索与完善中不断前行

中国医学科学院阜外心血管病医院 张 澍 □

心房颤动抗凝治疗现状堪忧—— 创造左心耳封堵术临床应用空间

随着人口老龄化进程的不断加剧，全世界尤其是中国的心房颤动（简称房颤）患者数量日益增多，对中国这一卒中高发国家中存在血栓栓塞高危风险房颤患者而言，血栓栓塞事件的预防成为临床医生面临的重大挑战。目前，中国这方面的工作开展得还远远不够，一方面尚无法满足患者的多元化需求，另一方面中国房颤患者的抗凝治疗现状不容乐观。

中国抗凝药物的应用与普及远远落后于世界其他国家，无法满足房颤血栓栓塞预防的需求。分析来说，主要有以下几个方面的原因：①受传统观念的影响，担心出血风险；②医生及患者对抗凝治疗重要性的科学认识不足；③缺乏相关应用条件（很多基

层及农村医院尚不具备监测凝血相关指标的设备及条件）；④费用问题。鉴于此，目前经典抗凝药物华法林在中国的应用率严重不足。新型口服抗凝药为广大房颤患者的抗凝治疗提供了更多选择，但其在中国的普遍应用尚需更多的经验积累并就中国人群的适宜应用剂量进行探索与研究，且当前其价格尚难以被患者广泛承受。因此，目前中国房颤患者的血栓栓塞预防仍面临严峻挑战，亟需寻求新的有效途径，多管齐下，为患者提供更多的防治选择。

理论与循证证据——开启左心耳 封堵术应用之门

左心耳封堵术预防房颤患者血栓栓塞的理论基础在于，左心耳是房颤患者血栓形成的主要部位，90%

的房颤血栓栓塞之栓子来源于左心耳。因此，成功实施左心耳封堵，可消除左心耳内血栓形成的基础，进而解决大部分房颤患者的血栓栓塞问题。

美国率先开展了左心耳相关研究，批准了左心耳封堵术用于预防左心耳血栓及卒中，并已在五六千例房颤患者中成功实施和运用了该技术。中国在2013年的CIT大会上首次演示该技术。目前对成功实施了左心耳封堵术的几例房颤患者的随访研究显示，患者一般情况非常好，可不再需要应用口服抗凝药，且未见其他并发症及不良反应。这初步提示，左心耳封堵术在中国房颤患者中具有良好的疗效和安全性，中国左心耳封堵术的应用之门已经开启。

大规模推广应用——仍需在探索

■ 张 澍

医学博士，博士生导师，北美心律学会院士（FHRS），欧洲心脏学会院士（FESC），全国政协委员，现任中国医学科学院阜外心血管病医院心律失常中心主任，心内科主任。目前担任中国医师协会心律学专业委员会主任委员，中华医学会心电生理和起搏分会前任主任委员，中华医学会心电生理和起搏专科医师培训中心主任，卫生部国家医学考试中心心血管专科医师考试委员会主任委员，卫生部心律失常介入诊疗质控中心主任。还担任亚太心律学会（AP-HRS）副主席，世界心律失常学会（World Society of Arrhythmia）理事，美国 JCE 杂志中文版主编，《中华心律失常学杂志》～《国际心律学杂志》主编，《医学参考报—心律学频道》主编，Europace 国际编委，J of Arrhythmias 国际编委，JoflInnovations in cardiac Rhythm Management 编委。

与完善中稳步推进

左心耳封堵术是有望替代口服抗凝药物预防房颤患者血栓栓塞事件的有效手段，值得中国借鉴与探索。虽然中国已经尝试应用了左心耳封堵术，且波士顿科学公司的 WATCH-MAN 封堵器材也已被批准在中国使用，但中国学者并没有盲目对该技术进行推广应用，而是正在采用科学的方法组织开展相关临床研究，以期观察和确定该技术究竟是否适用于中国患者，并充分探讨其在中国患者中的确切疗效和安全性。可喜的是，国内深圳先健公司已成功自主研发了左心耳封堵装置，并已进入临床试验阶段。鉴于其设计具有一定的优势和特点，可能会具有较大竞争力。

目前该技术在中国的大规模推广应用仍需要在探索和完善的稳步推进。首先，亟需在大规模中国患者中开展

上述研究确定左心耳封堵术的疗效及不良反应；其次，要对医生进行该技术临床应用的培训，使其掌握该技术的操作技巧与要点；再次，鉴于该技术是一种介入治疗手段，存在一定的治疗风险，仍需对其进行技术改进与完善，为患者带来最大限度的风险获益比。最后，治疗费用问题也是该技术广泛推广面临的一大挑战。

该技术在中国尚处于刚刚起步的临床研究阶段，其在中国的普及应用无疑需要一个长期的过程。仅就上述培训问题而言，国外研究显示，每位医生只有在实施 20 例左心耳封堵术后才能真正掌握这项技术，提高和保证手术的成功率、降低不良反应发生风险。新技术的推广普及必须以充分的高质量培训为前提。目前，中华医学会心电生理和起搏分会正在就该技术的培训及规范化使用开展相关工作，积极组织相关专家制定左心耳封堵术中

国临床专家共识，就该技术的合理应用、适应证选择及患者术后管理等问题进行详细解析，为其在中国的推广应用提供权威学术指导，使其真正成为安全有效的房颤血栓栓塞预防新方法，为广大患者带来更多获益。

人们总是希望能用一种简单的一次性治疗方法替代长期终身治疗手段。至于左心耳封堵术能否替代口服抗凝药，我们暂时还难以下定论。目前国际上正在开展相关研究，我们需要静待循证结果。我个人认为，目前来说，左心耳封堵术至少为房颤患者抗栓治疗提供了一种新选择。对存在凝血机制障碍有出血倾向及风险等抗凝治疗禁忌证以及不愿意采用口服抗凝药物的患者而言，左心耳封堵术尤其具有重要意义，是可以替代华法林等口服抗凝药来有效预防房颤患者血栓栓塞事件的。

(ID : 98018)

从中国TAVR发展看未来介入心脏病学

——访复旦大学附属中山医院葛均波院士

365 医学网：10年TAVR在中国首次开展以来，它在中国已经历了2~3年的发展。特别是近1年来，我国TAVR病例数逐渐增加。请您谈谈TAVR在我国未来一段时间的变化趋势将会怎样？

葛均波院士：国家是一直鼓励我们创新的，但同时也存在一些政策和环境因素，并不利于科学家去创新。在医学领域，新器械和新疗法的出现，必然要先进行尝试性的试验，以确保提供更好和更安全的治疗。而如何确定新技术的对错呢？即使是非常简单的手术缝针，缝三针和缝两针，哪个好？只有通过临床验证才知道，缝三针好还是缝两针。

和过去相比，我国在科研创新方面投入巨大，如863项目等。其实，我们应该有更多创新。在西方国家，只要动物实验证实效果是好的，经伦理委员会批准后，这个创新就能批准生产和使用。就拿TAVR举例，2004年，第一例行TAVR术的患者因病情非常严重，且无其他治疗方法，经过伦理委员会的讨论与批准（审查适应证、原则上是否可行）后，才合法地实施了TAVR手术，避免了医疗纠纷。但我国在这方面还有所欠缺。这也是为什么新技术多在国外首次出现，并不是我国医学家的智力不如他们，而是制度上的原因。

对于一些新的技术，国家应尽量

开通绿色通道，并适时地让其在临床上进行观察与应用，从而造福更多患者。现在有很多患者因为医疗技术革命的滞后问题得不到有效的治疗，我们只能眼睁睁看着他们一天天走向生命终点。如果不采取救治措施而导致患者离世，临床医师不需承担责任，因为没有进行医学干预。然而，一旦采用了新的技术或器械对患者进行了干预（尚未经我国相关部门批准），医师就须承担责任了。所以，这也是我国目前医疗创新受到制约的原因之一。

到目前为止，全球实际上已实施了8万多例TAVR，这项技术在临床应用上已经非常成熟。欧美国家的心血管学界认为，TAVR是介入心脏病学一个新突破，因为将来它很可能会取代原来的外科手术，大大减低由手术引发的出血、感染、脑中风等并发症风险。

随着实施病例数目的增加，医生的TAVR经验会越来越丰富，效果也会越来越好。TAVR适应证尚不够明确，但随着科技的发展、经验的积累，它每天都在更新。毫无疑问，这是一个发展趋势。

365 医学网：可否谈谈您对中国医疗技术创新的看法？除了上面所提到需要政策大力支持创新以外，能否就目前的形势以及未来的机遇向大家分享一下您的观点？

葛均波院士：相对于欧美国家，

中国在医疗创新领域上不论是环境还是投入上都有一定的差距。在美国，高度发达的医疗产业带动医疗技术创新，不断涌现各种治疗新技术和新手段，尤其是在医疗器械研发和诊疗设备研发上，作为全球医疗器械产业较为发达的国家和世界上排名第一的医疗器械市场，近年来美国更不断调整政策，加大各个领域的创新力度，加速医疗器械的创新步伐。

我们看到，在美国医疗器械发明专利中，来自医生的发明专利约占20%，这些发明专利是医生在长年累月的临床经验中摸索产生的。在美国，医生与企业转化医学及创新产品上的合作非常紧密，而美国医生之所以有动力，除了个人学术地位外，还有合法的利益驱使。美国医生的发明专利属于个人，企业会主动寻求具有市场价值的医学技术专利，并向该医生申请授权，这样医生便能得到智力劳动报酬。在中国，医生的发明专利被视为职务发明，医院拥有专利权，这不利于调动医生的积极性，应该允许医生以智力贡献获取合理报酬。

除了在医生参与创新方面之外，中国在产学研的结合以及医疗创新投资方面也弱于欧美国家。在医疗器械领域，核心部件技术无法掌握，是我国医疗器械产业升级的难关之一。医疗器械产业是国家战略性新兴产业的重要组成部分。我国现有的医疗器械行业包括14000家生产企业，



■ 葛均波

中国科学院院士、教授、博士生导师。1993年毕业于德国美因兹大学，获医学博士学位。现任上海市心血管病研究所所长，复旦大学干细胞和组织工程中心主任。中华医学会心血管病分会候任主任委员，美国心血管造影和介入学会理事会理事，美国心脏病学会国际顾问。2013年12月任同济大学副校长。

1987年起从事心血管疾病的临床和科研工作，研究方向为冠心病的发病机制、早期诊断和治疗方案优化。作为项目负责人，先后承担了20余项国家和省部级科研项目，包括：国家863计划（首席科学家）、国家973子项目（2项）、国家十一五科技支撑计划、国家自然科学基金和国家杰出青年基金、211工程重点学科建设项目、985工程重点学科建设项目、卫生部临床学科重点项目、上海市重中之重临床医学中心建设项目等。作为通讯作者发表SCI-E收录论文176篇，主编英文专著1部、中文专著11部。作为第一完成人获得国家科技进步二等奖、国家技术发明奖二等奖、教育部国家科技进步一等奖、中华医学科技二等奖（2项）、上海市科技进步一等奖等科技奖项。

40000多家经销商，年市场容量突破3000亿元人民币，年产值及市场增速均在20%以上。一个不容忽视的现实是，我国的医疗器械销售在世界医疗器械市场仅占不足3%的份额。这与我国轻工业品生产大国地位很不相称，医疗器械创新问题是我国医疗器械产业的重大问题。

随着国家医疗卫生体制改革和机制创新的不断深入，新技术、新设备、新的治疗手段不断涌现，迫切需要重视开展医疗科技创新，也亟需一个能搭载各方力量的平台。我指的各方力量是政府、临床专家、医疗企业以及投资方，我认为中国心血管病创新论坛（简称CIC）正是这样的一个平台，它搭建起通往技术产业化的有效交流平台，给各方充分交流，真诚探讨的机会，从而积极推进所有创新项目的进展，传递彼此的价值，建立起中国式医疗创新体系，最终实现为患者提供更好更先进的治疗方案的目标。

我相信，在这个平台上的推动下，在国家大力扶持医疗器械产业发展政策的背景下，我国的医疗器械自主创新能力将得到提升，一些关键性、共性技术的突破将加快，为百姓的生命健康撑起一片绿荫。

365医学网：针对目前我国的国情，您在引入新的技术或器械时，会采取哪些措施来规避风险，达到与患者双赢的局面？

葛均波院士：引入新的医疗技术或器械，对患者是有益的。既然有益，我们就要让患者获益最大化。因为一旦获益不明显，反而可能引起一些不必要的纠纷。有些专家站在患者的立场，希望帮助患者摆脱病痛，使用了尚未被有关部门认可的新器械或新技

术，结果却导致了医患纠纷。这说明我们医师出发点是好的，但是还需要掌握一些技巧和方法。

首先，我们应向国家有关部门进行申报，专家们会对新器械或新技术进行一系列的严格审核，权衡其为患者带来的获益与风险。若利大于弊，且得到了合法承认，在之后的实施过程中，一旦患者受到损伤并要求赔偿，临床医师至少在法理上能有一个保障。

其次，要尊重患者的知情权。与患者及其家属多沟通，这点非常重要。让患者及其家属首先能从心理上承受可能发生的一切，这样才能把新技术的应用实施得更为合理。

365医学网：作为我国介入心脏病学领域的领军人物，您一直强调技术确实非常重要。那么目前在临床上是否存在一种趋势 - 将介入技术作为介入医师的第一要求，即过于强调技术而忽略了其他？

葛均波院士：我认为，一个好的医生，首先必须掌握非常扎实的基本功，这是毫无疑问的。以前，我们做介入治疗非常辛苦，器械不够好，患者的并发症也很多。而现在不同，导丝、支架都很好，只要医生肯努力，通过半年实践，就可以将介入治疗做得很漂亮。

但是，对于介入治疗适应证的掌握，就不仅仅是手术技术的问题了。对适应证的掌握、并发症的处理、一些急症的把握，并非短时间内就能掌握好的，需要一个沉淀的过程。

因此我强调，一个好的心脏介入医生，首先必须是一个好的心脏科医生，然后再去掌握介入这个技术。只有这样，才能给患者提供最好的治疗，避免一些不该发生的并发症。

(ID : 89804)

心房颤动的当代认识和展望

武汉大学人民医院 黄从新 吴 钢 □



■ 黄从新

医学博士，武汉大学人民医院院长，心血管病研究所所长、教授、博士生导师。国家有突出贡献专家。兼任国务院学位委员会学科评议组成员、国务院学位委员会全国医学专业学位研究生教学指导委员会委员、教育部高等学校临床医学教学指导委员会委员、中华医学会心电生理和起搏分会主任委员、中华医学会心血管病分会常务委员、中华医学会心电生理与起搏分会全国房颤工作组组长、美国心律学会（HRS）Fellow、欧洲心律协会（EHRA）Fellow、欧洲心脏病学会（ESC）Fellow、亚太心律学会（APHRs）委员、湖北省医学会心血管病分会主任委员、《中华心律失常学杂志》副总编辑、《中国心脏起搏与心电生理杂志》总编辑、Journal of Cardiovascular Electrophysiology（中文版）副主编、《中华心血管病杂志》编委等。发表学术论文 400 余篇（SCI 收录 140 余篇），主编及参编专著 30 余本。

心房颤动（房颤）是临床上最常见的快速性心律失常之一。据不完全统计，中国大陆大约有 700 万房颤患者，美国大约有 200 万房颤患者。房颤的发病率增长迅速，从 1985 至 1999 年，全美因房颤住院的患者几乎上升了 3 倍，我国部分地区 1999 ~ 2001 年间房颤占同期心血管住院病人比例呈逐年上升趋势，平均为 7.9%。房颤可致栓塞、心力衰竭等不良后果，使患者生活质量降低、死亡率升高，此一直是心血管领域研究的热点和难点。近年来，对房颤的研究，包括房颤的发生机制、治疗策略

都有了长足进展。

1 房颤机制的研究及展望

关于房颤发生机制的研究，基本可以分为三个阶段：(1) 假说阶段；(2) 心肌重构研究阶段；(3) 临床研究阶段。后两个阶段是形成房颤机制当代认识的重要时期。

从上世纪 20 年代开始，先后提出了多发子波假说、主导折返环伴颤动样传导理论、局灶激动学说、自旋波假说等，这些假说的特点是：(1) 主要是基于动物模型的研究；(2) 试

图从比较宏观的角度阐明房颤发生的机制。后来的研究也证实，这些假说都有其可取之处，有的甚至对临床治疗产生了深远影响，比如多发子波假说，Cox 等依据其创建了外科迷宫术，Swartz 等据此提出了心房的线性消融术（仿迷宫术），且取得了一定的成功。但总的来说，各种假说都只反映了房颤发生、发展中的一部分现象，窥一斑而未见全豹。

从上世纪 90 年代开始，房颤机制研究进入心肌重构研究阶段，这一阶段的研究仍以动物实验为主，部分学者使用房颤患者的心房肌组织或心

耳组织进行研究，其特点是比较重视微观领域。综合国内外文献及本中心的研究发现，其主要成果为：(1) 心房结构重构。发现心房肌细胞超微结构的改变和心肌间质纤维化、胶原纤维重分布等，可能导致局部心肌电活动传导异常，使激动传导减慢、路径曲折，从而促进房颤的发生和维持；(2) 心房电重构。以 Wijffels 提出的“房颤诱发房颤”为代表，发现房颤时心房肌有效不应期 (ERP) 缩短，ERP 不均一性和 ERP 频率适应不良，这些电生理改变导致房颤更容易维持；(3) 心房电重构的离子通道重构及分子机制。离子通道的变化是心房电重构时 ERP 改变的基础，而导致离子通道变化的因素是多方面的，心房肌肥大或纤维化、通道基因表达、基因突变等都是重要原因。这一阶段的研究明确了房颤时心房肌结构和电生理变化的微观点，认识到房颤发生不是简单的折返机制或局灶机制，可能涉及到心肌结构、心肌间质、连接蛋白、离子通道的结构、离子通道电流、神经体液调节等诸多方面，为第三阶段提出“心房基质”的概念提供了理论基础。其缺点是过于微观，在细胞水平或蛋白水平取得的研究成果虽然可以解释很多电生理现象，但不能把握房颤发生的总体状况，对临床治疗缺少指导。

第三阶段是临床研究阶段。这一阶段的特点是对房颤机制的研究密切结合临床电生理发现，既解释临床电生理现象，又指导临床治疗（主要是经导管射频消融）。该阶段的起点是 Haissaguerre 等对阵发性房颤患者进行腔内电生理检查发现，肺静脉及心房的异位兴奋灶发放的快速冲动可以导致房颤的发生，消融这些异位兴奋灶可以有效根治房颤，使人们认识到

肺静脉在房颤发生中的重要性。笔者进一步假设所有的入心大静脉都可能与房颤发生有关，通过大量的基础和临床研究，发现入心大静脉内有肌袖，肌袖内含有起搏细胞，后者可自发产生电活动，这些电活动可以以很快的频率（可高达每分钟几百次）传入心房并驱动心房的电活动，由于入心静脉-心房连接处心肌排列呈高度各向异性，或心房存在电生理的不均一性，则房颤很容易发生；如果入心静脉内的异位激动本身即为颤动，则心房更易发生颤动。临床研究也证实隔离肺静脉（必要时隔离上腔静脉、冠状静脉窦等入心大静脉）可以根治部分房颤，尤其是阵发性房颤。迄今为止，房颤消融经历了肺静脉内点消融、环形消融、节段性肺静脉电隔离、环肺静脉消融等术式，也出现了心房复杂碎裂电位 (CFAE) 消融、神经节丛消融、转子消融等术式，专家共识仍认为，肺静脉电隔离是房颤消融的基石。

由于单纯针对肺静脉的消融对持续性和永久性房颤的成功率不高，所以人们再次意识到心房在房颤发生中的重要性，由此提出心房基质的概念，并认为房颤存在“触发”和“维持”机制。肺静脉和心房内的局灶激动是房颤的触发和启动因素，房颤发生逐渐增多及时间延长，由阵发性逐步转为持续性，是由于心房基质的改变。到了慢性房颤阶段，基质使房颤不依赖于异位兴奋灶而自我维持。目前尚没有专家对心房“基质”这一概念做出精确的定义，笔者认为可以理解为前文提到的心肌重构的各种改变。

第三阶段的研究有效借鉴了既往各种假说，容纳了心肌重构研究阶段的重要成果，且密切结合临床，推动了经导管射频消融的快速发展。但仍存在下列问题：(1) 心房基质应该

如何科学定义？如果笼统地理解为整个心房肌的重构，则失去了对关键部位进行干预的可能。如果有关键部位，在哪里？笔者对心房的重要结构如界嵴、Marshall 韧带、冠状静脉窦等部位的解剖及电生理进行了研究，初步发现其在房颤发生中的作用，但房颤的维持机制可能不仅限于此，有待更深入的研究。(2) 心房基质以何种方式使房颤得以维持？其综合电生理表现是怎样的？如：驱动房颤持续发生的关键部位是复杂碎裂电位、主频传导区还是主导折返环？或者说就是神经节丛？这是下一步研究的重点！

2 房颤治疗的进展及展望

当代房颤的治疗取得了丰硕的成果，主要表现在：(1) 明确了节律控制优于频率控制（控制心室率）；(2) 明确了预防血栓栓塞的重要性，研制出了新型抗凝药物，推进了左心耳封堵的研究；(3) 经导管射频消融取得了快速发展并促进了房颤机制的研究。

2.1 控制心室率与节律控制

控制心室率与控制节律各有优缺点。控制心室率的优势是：(1) 容易达到治疗目标；(2) 住院率低，患者可以在门诊随访，调整用药；(3) 药物副作用相对较少，患者依从性好。节律控制的优势是：(1) 房颤是死亡的独立危险因素，导致死亡率上升，节律控制可以提高生存率；(2) 恢复生理状态，可以改善心房功能；(3) 消除症状，提高生活质量和运动耐量；(4) 减少中风的危险，可以停止抗凝治疗，降低医疗费用。

2.2 房颤患者预防血栓栓塞治疗

流行病学调查显示，房颤是卒中的独立危险因素，房颤导致脑卒中、外周血管栓塞具有高发病率、高致残

率和高死亡率的特点。研究证实，非瓣膜病性房颤患者发生脑卒中的危险性是无房颤患者的5~7倍；房颤合并瓣膜病时，脑卒中发生例比窦性心律者高17倍。这导致人们对房颤的抗凝治疗产生了足够的重视。上世纪80年代后期至90年代初，国外相继开始了大规模、随机对照的临床试验，评估华法林抗凝治疗预防患者发生缺血性脑卒中的疗效。结果发现华法林可有效地预防房颤导致的栓塞，其效果远远优于阿司匹林。正确使用华法林进行抗凝大幅度降低房颤患者卒中发生率，其缺点是治疗剂量范围窄、有出血并发症，需定期监测INR，患者依从性较低。我国目前华法林使用严重不足，是今后亟需改进的地方。

房颤抗凝治疗的近期进展是新型抗凝药物的研发。针对华法林的缺点，人们研制出不需监测INR，相对安全的新型抗凝药物。新型抗凝药按作用机制分为两大类：直接凝血酶抑制剂（达比加群）和口服Xa因子抑制剂（利伐沙班、阿哌沙班）。RE-LY、ROCKET-AF、ARISTOTLE等大型临床研究已表明新型抗凝药物预防卒中的作用不劣于或优于华法林，且更安全、方便、耐受性较好，而严重出血（主要是颅内出血）风险更低。因此，2012年ESC房颤指南更新提高了非瓣膜性房颤患者新型口服抗凝剂预防卒中的推荐级别，与华法林相同，均为IA类。达比加群还成为唯一被推荐用于房颤复律前后抗凝的新型抗凝药物。

房颤患者预防血栓栓塞的另一个进展是左心耳封堵。左心耳被认为是房颤患者血栓形成的主要部位，非瓣膜性房颤患者左房血栓90%以上存在于左心耳；即使恢复窦律，左心耳收缩顿抑，仍有可能形成血栓。手术切

除或者封堵有可能减少脑卒中的发生。2012年ESC房颤治疗指南推荐对于长期口服抗凝剂有禁忌的高卒中风险的患者，可以考虑经皮介入性左心耳封堵术（II b B）；对于行开放性心脏手术的患者，可以考虑手术切除左心耳（II b C）。目前，经皮左心耳封堵术已经在我国开展，虽然例数不多，但取得了初步的效果，其远期效果及安全性尚须临床研究加以证实。

2.3 经导管消融治疗房颤

导管消融是近二十年来房颤研究领域进展最快，也是最有希望根治房颤的方法。多项临床研究显示，在窦律维持、生活质量等方面，导管消融治疗房颤优于AAD治疗。导管消融经历了或出现了多种术式，基本上可以分为两类：（1）以肺静脉为主要靶点的术式，包括肺静脉点消融、环形消融、肺静脉节段性电隔离和环肺静脉电隔离等；（2）不以肺静脉为主要靶点的术式，包括神经节丛消融、CFAE消融、转子消融等。

现在各中心绝大多数采取是以肺静脉为靶点的术式，最广泛应用的是环肺静脉电隔离及其扩展术式。该术式是在肺静脉前庭即肺静脉-左心房连接处环绕左侧、右侧肺静脉行环形消融，达到肺静脉电隔离，再根据情况加做辅助径线，如二尖瓣峡部线、左房顶部线、右房峡部线等，并根据需要干预其他入心静脉如上腔静脉。该术式的治疗效果较好，对阵发性房颤患者，即使不加辅助径线，首次成功率也在80%以上；对于持续性房颤，首次成功率在60%~80%。环肺静脉电隔离既根除了房颤的触发机制——即肺静脉异位兴奋灶对心房的驱动作用，又通过辅助径线干预了心房基质，所以有较高的成功率。但由于心房基质在房颤中的作用不甚明确，

房颤的维持机制没有得到完全阐明，所以仍然需要进一步深入研究。

不以肺静脉为靶点的术式中，神经节丛消融由于神经节丛分布区域不易框定，操作较为困难，实际并未在临床应用。CFAE消融方法由Nademanee于2006年提出，是在房颤或窦律节律下，通过CARTO系统或Ensite 3000记录并消融所有的CFAE，初期报道的成功率达91%以上，该术式可以作为环肺静脉电隔离的辅助术式。转子（rotors）消融是新近提出的消融方法。Jalife等认为，在慢性房颤或某些阵发性房颤患者中，房颤可能由多个折返环参与，但仅有一个或数个被称为主导折返环或称母环，以转子的形式在心房内传播，在传播过程中遇到各种功能或解剖障碍碎裂为更多的子波，形成所谓颤动样传导而表现为房颤。最近，Narayan等使用一种新型的电标测系统来标测房颤转子来指导房颤消融。该系统使用2个64极网篮电极，网篮直径48或60mm，电极间距为4~6mm，在左、右心房对自发或诱发的房颤进行多点同步标测，并应用计算机将电话动信号进行后处理，系统自带的软件可以自动分析标测记录的电位，找到房颤维持的“根源”——快速放射状传导的局灶电激动或快速折返的局部转子（FIRM），结合三维标测技术定位并消融转子。针对转子消融的临床试验（CONFIRM研究）发现97%的患者存在房颤转子（70%）和局灶激动（30%），转子消融组86%患者AF终止或心室率减慢，而传统消融组仅为20%。转子标测和消融可能是干预心房基质的有效方法。如果进一步的临床试验能证实其疗效，则为持续性房颤乃至永久性房颤的根治带来了曙光。

(ID : 98264)

大力支持转化医学 全面推进创新发展

南京医科大学第一附属医院 王虹 □



■ 王虹

教授、主任医师、博士生导师，南京医科大学副校长，江苏省人民医院院长、党委书记。兼任国务院学位委员会学科评议组成员、江苏省人民政府参事、省政协常委、省科协常委、中国医院协会医院文化专业委员会主任委员、江苏省医学会副会长、省医院协会副会长、省医学会老年医学专业委员会主任委员、省抗衰老学会理事长，省健康教育协会副会长。享受国务院特殊津贴，获卫生部“突出贡献中青年专家”称号。

医学科技的发展是保障公众健康的重要基础和支撑，是关系到国计民生的重要环节。加快医学科技发展，对于满足人民群众日益增长的健康需求，提高公众健康保障水平，支撑医疗卫生体制改革的顺利实施至关重要。培育发展生物医药战略性新兴产业，对切实改善民生服务，完善国家创新体系，以及建设创新型国家具有重要意义。

相比“十一五”，眼下的“十二五”规划更加着力实施自主创新、重点前移、重心下移、加强转化和系统整合五项战略，重点解决我国医学科技领域的重大瓶颈问题，切实加强医学科技发展组织模式的优化，大幅提高医学科技的创新能力，为构建普惠的公共卫生和医疗服务体系、提高全民健康水平、保障人口安全、推动中国经

济社会的快速可持续发展提供更强有力的科技支撑。放眼看去，一个蕴含着蓬勃生机的中国制造的春天正在向我们大步走来。

“十二五”期间，国家将以发展前沿技术，引领医学发展为重要任务，大力推进前沿技术向医学应用的转化，根据医学科技发展需要，系统加强医学科技创新体系建设，优化集成医学领域的科技资源，打造布局合理并具有国际一流水准的30~50个临床医学转化研究中心，初步形成资源共享和协同攻关的新机制，医学科技的发展模式、资助策略和资源配置方式实现初步转变，系统建立和完善国家医学科技创新体系。科技部、卫生部、教育部、国家人口和计划生育委员会等部门以及地方科研管理部门之间密切协调配合，不断优化医学科技创新

的政策环境，以管理创新促进科技创新，优化资源配置，全面推进医学科技创新发展。

医学研究具有高度的复杂性，有效的系统整合是医学科技发展的内在需求。传统的条块分割、各自为阵的研究模式，严重制约着医学科技的发展。我认为，在医学研究领域，要加强医学科技工作的统筹协调，促进全社会医学科技资源优化配置、综合集成和高效利用；要重视研究力量整合，促进医、产、学、研的有机结合，推动临床医学转化医学研究中心、技术创新联盟等建设。在这些项目的建设上，国家给予了众多政策支持，尤其是在转化医学上，众多的专家学者也都在共同推进这项事业的进步。例如，目前在经济发达的江苏地区，政府积极搭建了进行转化医学研究的广阔平台，成立了江苏省临床医学研究院。江苏省人民医院于今年在国内率先出台了支持临床医生和工程技术人员合作开发研究转化的科技九条，鼓励有创新和开发能力的临床研究人员，进驻相关企业，实现产学研有机结合，优势互补。这一政策的实施有助于医学成果在江苏地区的快速、有效转化。

医学研究还具有公益性强的特点，各级政府也将进一步加大对转化医学、预防医学、临床研究及医疗器械等领域的支持力度，竞争性支持和持续性投入相结合，重点支持前沿性、公益性、共性关键技术的研究与开发。要充分发挥政府的引导作（下转第27版）

■ 王建安

教授、主任医师、博士生导师，浙江省特级专家、美国心脏学院委员（FACC），浙江大学医学院附属第二医院院长、心脏中心主任，现任中华医学会心血管病学分会副主任委员、《中华心血管病杂志》副总编辑、心电与循环杂志》主编、《World Journal of Emergency Medicine》主编等、浙江省医学会心血管病学分会主任委员，同时担任国家临床重点专科——心血管内科、浙江省心血管病诊治重点实验室、浙江省心血管病学重点学科、浙江省创新团队的学术带头人，是国内著名的心血管病临床专家、医学研究者和教育者。

经导管心脏瓣膜病治疗进展

浙江大学医学院附属第二医院 王建安 / 刘先宝 □

随着经济社会的发展和人口的老齡化，瓣膜性心脏病如主动脉瓣狭窄、二尖瓣关闭不全等的发病率明显增加。外科手术治疗仍然是重度瓣膜病变患者的首选治疗手段，但是对于高龄、合并多器官疾病、曾经有开胸手术史以及心功能较差的患者，EuroSCORE和/或STS评分高，外科手术死亡率很高，甚至部分患者手术禁忌。近年来，经导管瓣膜置入/修复术逐渐成熟并广泛应用，尤其是经导管主动脉瓣置入术（TAVI）和经导管二尖瓣夹合术（MitraClip）循证学依据较为充分，得到了欧洲和美国瓣膜病治疗指南的推荐。包括本单位在内，国内已有数家单位开始尝试心脏瓣膜病的介入治疗工作，但尚处于起步阶段。本文就经导管主动脉瓣和二尖瓣介入治疗进展进行综述。

1 经导管主动脉瓣置入术（TAVI）

1.1 循证学依据不断积累

自1992年Andersen成功开展动物试验后，2002年Cribier首次将TAVI应用到人体并取得了成功，此后TAVI技术快速发展，截止目前，全球共进行了约15万例手术。

众所周知，PARTNER是TAVI第一个前瞻性的头对头随机对照研究，具有里程碑式的意义，分为A和B两组队列。PARTNER-A比较了TAVI手术与外科换瓣治疗，结果显示术后30天及1年的全因死亡率无明显差异，两组在减轻症状和提高心功能上的疗效类似。2年随访研究显示：与外科手术相比，TAVI在改善症状、瓣膜血流动力学及降低死亡率方面无明显差异。因此，对于外科手术高危患者，TAVI可作为外科手术的替代治疗。PARTNER-B针对不适合外科手术的严重主动脉瓣狭窄患者，比较TAVI与药物保守治疗的差异。2年的随访发现，TAVI可以降低死亡率和住院治疗，同时减轻了症状并改善了瓣膜的血流动力学。

上述PARTNER研究结果来源于球囊膨胀式瓣膜Edwards SAPIEN，自膨胀式瓣膜Metronic CoreValve最近也取得了随机对照的循证学依据——Pivotal研究。2014年ACC公布的CoreValve US Pivotal Trial (High-Risk) 研究共纳入795名严重主动脉瓣狭窄患者，随机行外科主动脉瓣置换术或经导管CoreValve置换术。CoreValve试验随访1年结果表明TAVR组主要终点事件（任何原因死亡）显著少于外科手术组（14.2% vs 19.1%， $P=0.04$ ），主要不良心脑血管事件（MACCE）低近7%（20.4% vs 27.3%， $P=0.03$ ），在血流动力学指标、临床症状和生活质量的改善方面两组无明显差异。研究结果表明对于严重主动脉瓣狭窄且外科手术高危患者，经导管CoreValve瓣膜置换优于外科主动脉瓣置换，进一步肯定了TAVI的地位。

许多注册研究（FRANCE2、SOURCE、Belgian TAVR、GARY、

ADVANCE 等) 显示: TAVI 手术即刻成功率高达 93.8% ~ 98.4%, 30 天生存率为 82.2% ~ 92.9%, 1 年生存率为 76.1% ~ 84.2%, 表明 TAVI 对重度有症状性主动脉瓣狭窄患者来说是安全可行的。

因此, 2012 年 ESC 心脏瓣膜疾病管理指南指出: TAVI 可考虑应用于外科手术高危的重度有症状的主动脉瓣狭窄患者, 但需要一个“心脏团队”的综合分析评估与团队协作 (IIa, B)。对于外科手术禁忌的患者, 并且可能因 TAVI 改善生活质量, 预期寿命超过 1 年的重度症状性主动脉瓣狭窄患者, 应行 TAVI 治疗 (I, B)。2014 年最新公布的 AHA/ACC 心脏瓣膜病指南也给予了一致的推荐。

1.2 适应证进一步拓展

令人鼓舞的是, 新的临床证据使 TAVI 的适应证有不断拓宽的趋势。

(1) 重度主动脉瓣狭窄的中低危患者人群: 目前的指南推荐 TAVI 仅限于高危或极高危人群, 对于中低危人群外科手术仍是首选方案。但是, 欧洲部分中心已尝试对中低危患者进行 TAVI 治疗的研究, 有报道显示在更年轻、风险更低的患者中 TAVI 有降低死亡率和心血管事件的趋势。针对中危患者的随机对照研究 PARTNER IIA (Edwards SAPIEN 瓣膜) 已经完成入组工作, SURTAVI (Medtronic CoreValve 瓣膜) 也正在开展当中, 我们拭目以待。

(2) 二叶式主动脉瓣: 二叶式主动脉瓣畸形是最常见的先天性瓣膜疾病, 在普通人群的发病率为 1% ~ 2%, 所致的重度主动脉瓣狭窄一直被视为 TAVI 的相对禁忌证, 国外的发病率很低, 目前缺乏充足的循证学依据, 在患者的选择标准、置入瓣膜装置的耐久性及其对扩张升主动脉

的影响等问题仍有待进一步研究。但是, 中国人群二叶瓣的发生率非常高, 估计占目前 TAVI 人群的 50% 左右。一项德国的注册研究提示, 二叶瓣术后的瓣周漏高于三叶瓣 (25% vs 15%, $p=0.05$), 起搏器置入率则较低 (17% vs 35%, $p=0.02$), 30 天和 1 年的死亡率无差别, 反映了 TAVI 在二叶瓣中应用的安全性和有效性。Himbert D 等的研究也证实了 TAVI 在二叶瓣中的可行性。我们中心对 12 例二叶瓣和 12 例三叶瓣的 TAVI 手术进行了比较, 发现两者在患者的基线水平、手术的成功率、30 d 死亡率以及瓣周漏、卒中、起搏器置入率等并发症方面无明显差异。因此, 在严格选择二叶瓣主动脉瓣狭窄患者的前提下, 谨慎开展 TAVI 是可行的。

(3) 主动脉瓣关闭不全: 目前也有研究发现对于有手术禁忌的重度单纯主动脉瓣反流, TAVI 是可获得可以接受的疗效的。Roy 等对 14 个中心 43 例重度单纯主动脉瓣反流患者进行研究, 平均 75.3 ± 8.8 岁, 外科手术高危 (Log EuroScore $26.9 \pm 17.9\%$, STS $10.2 \pm 5.3\%$), 应用 Medtronic CoreValve 瓣膜, 在双猪尾导管指导定位的基础上, 结果发现瓣膜成功置入率 97.7%, 30 天和 1 年的全因死亡率分别为 9.3% 和 21.4%, 与主动脉瓣狭窄类似。但是, 有 18.6% 的患者因瓣周漏明显而需要置入第二个瓣膜。因此, TAVI 应用于重度单纯主动脉瓣反流的患者是可行的, 但操作的难度较主动脉狭窄更大, 置入第二个瓣膜的机率较高。

1.3 新型瓣膜不断呈现

虽然 TAVI 的安全性和有效性已得到认可并广发在临床应用, 但是, 瓣周漏、血管并发症、永久性起搏器植入、中风、心肌梗死、冠状动脉口



阻塞、瓣环断裂、主动脉夹层、新发房颤等 TAVI 并发症仍然需要引起我们的高度重视。其中, 瓣周漏越来越引起重视, 因为 PARTNER-A 试验发现瓣周漏与晚期死亡率的增加相关, 主动脉瓣反流对死亡率的影响与反流的严重程度是成比例的, 即使中度主动脉瓣返流亦与晚期死亡率的上升相关。

为克服第一代 Medtronic CoreValve 和 Edwards SAPIEN 经导管心脏瓣膜 (THVs) 的不足, 除了 Medtronic 和 Edwards Lifesciences 外, 还有其他许多公司 (包括 Sadra-Lotus、Inovare、Acurate valve 等) 的数十个新型瓣膜正在研制当中。新一代的人工瓣膜着眼于减少瓣周漏、血管并发症 (由于大尺寸的传输系统导

致的)、心脏起搏器植入和中风等并发症, 克服不可回收等缺点。

尤其值得一提的是, 杭州启明医疗有限公司自主研发了首个经导管国产主动脉瓣膜 VENUS-A, 根据国内人群的实际状况尤其是二叶瓣发病率高的特点进行设计并持续改进。自 2012 年 4 月 12 日在越南完成首例人体植入术以来, 已在国内完成 70 例的入组, 初步的研究证实 VENUS-A 在 TAVI 手术中的安全性和有效性, 尤其在二叶瓣的 TAVI 中具有一定的优势。

随着技术的进步、术者经验的增加和证据的积累, 更高的手术成功率和更低的并发症, 我们相信不久的将来, TAVI 有望成为更年轻、低到中度的症状性主动脉瓣狭窄和主动脉瓣关闭不全患者除手术治疗之外的选择。

2 经导管二尖瓣修复术

近年来经导管微创介入治疗二尖瓣反流 (MR) 越来越引起人们的关注, 由于结构的原因, 二尖瓣任一结构 (瓣叶、乳头肌、腱索、瓣环) 的病变都会导致 MR。经导管二尖瓣修复术采用的技术理念类似于外科手术治疗, 如“缘对缘”二尖瓣修复技术和瓣环成形术等。

到目前为止, 经导管二尖瓣修复术 (TMVR) 有以下几种方式: 间接二尖瓣瓣环成形术 (Carillon system, Monarc device, and Viacor percutaneous transvenous mitral annuloplasty device), 直接二尖瓣瓣环成形术 (Mitralign system and Accucinch (Guided Delivery Systems) device), 缘对缘瓣膜修复术 (MitraClip), 直接瓣叶和腱索消融术, 腱索置入术 (Mitraflex, NeoChord, Babic system), 改善

左心室重构 (iCoapsys technique, Mardil-BACE system), 和经导管二尖瓣置入 (CardiaQ valve)。然而, 除了 MitraClip, 上面提到的其他技术应用得很少, 而且有些装置的并发症发生率高, 因此目前临床上未广泛使用。本文着重于介绍 MitraClip 手术, 目前全球已完成了超过 10 000 例 MitraClip 术。

MitraClip 术是基于 1992 年 Otavio ALFIERI 发明的“缘对缘”缝合技术, 2003 年首次进行了动物实验, 2008 年 9 月开始应用于临床。EVEREST 研究证实 MitraClip 技术的安全性 (并发症率低) 和有效性 (超过 2/3 的患者 MR 显著减轻), 即使 MitraClip 操作失败了, 手术仍然是替代治疗方案。多中心随机临床试验 EVEREST II 研究比较了 MitraClip 和外科手术的有效性和安全性, 发现 MitraClip 治疗可减轻 77% 的患者 MR, 但主要终点劣于外科手术, 主要是因为约 20% 的患者因二尖瓣功能障碍需要外科手术。然而, EVEREST II 高危组的研究提示, 与常规药物治疗相比, MitraClip 能改善临床症状, 显著逆转左心室重构, 提高 1 年生存率 (76% vs. 55%)。EVEREST II 试验 4 年的随访结果显示, MitraClip 组和手术组的复合终点率 (未发生死亡、手术、3+ 或 4+MR) 为 39.8% vs. 53.4%, 而两组间的死亡率、3+ 或 4+MR 率并没有差别。MitraClip 治疗组的患者更需要手术来治疗残余的 MR, 但这主要发生在 MitraClip 治疗后的 1 年内。

ACCESS-EUROPE 的研究发现 MitraClip 的成功植入率为 99.6%。30 天死亡率为 3.4%, 1 年存活率为 81.8%。1 年随访发现, MitraClip 能显著改善 MR 和 NYHA 功能, 仅 6.3% 的患者需

要手术, 表明 MitraClip 对手术高危的高龄患者而言是安全有效的。PERMIT-CARE investigation、TRAMI registry、GRASP registry、MitraSwiss registry 等研究取得了类似的结果。

3 “瓣中瓣”技术

2007 年德国首先在一位 80 岁的主动脉人工生物瓣膜退化而致严重反流的患者身上成功实现了“瓣中瓣”的技术, 随后这项技术被应用于退化的人工生物二尖瓣、三尖瓣及肺动脉瓣中。近期一项囊括 202 位人工生物瓣膜 (包括主动脉瓣、二尖瓣、三尖瓣、肺动脉瓣) 退化的患者的注册研究显示, 瓣中瓣技术的成功率达到 93.1%, 30 天和 1 年的生存率分别为 91.6% 和 85.8%, 说明这项是安全和有效的。在 TAVI 的操作过程中, 瓣膜的位置不当会导致严重地反流, 但目前的核心瓣膜和 Edwards 瓣膜不可回收, 此时采用“瓣中瓣”技术是必要的。

“valve-in-ring”技术的概念和“瓣中瓣”相似, 不同的是经导管瓣膜放置在外科手术后二尖瓣或三尖瓣成形术后的 ring 中, 而非人工生物二尖瓣或三尖瓣上, 这个技术在这个世界上已有多例成功的报导。

总之, 近年来在心脏瓣膜疾病的治疗领域取得了重要进展, 虽然很多的技术还处在初始的应用阶段, 但毋庸置疑, 经导管瓣膜治疗的前景广阔, 越来越多的国内患者将从中获益。

(ID : 99302)

ICD植入后室性心律失常导管消融治疗及其时机选择

南京医科大学第一附属医院 曹克将 □

植入型心律转复除颤器 (ICD) 可有效地识别和终止快速性室性心律失常 (VAS), 包括室性心动过速 (室速, VT)、心室扑动和心室颤动 (室扑和室颤, VF), 现已成为心脏性猝死 (SCD) 一级和二级预防最有效的治疗措施。

根据新近的临床研究证据, 2012 年 ACCF/AHA/HRS 将 2008 年的心脏节律器械治疗指南中的相关内容重新进行了补充修订, 下面是关于植入式心律转复除颤器 (ICD) 治疗的适应证:

I 类

(1) 非可逆性原因引起的室颤或血流动力学不稳定的持续室速导致的心搏骤停 (证据水平 A); (2) 伴有器质性心脏病的自发性持续性室速, 无论血流动力学稳定或者不稳定 (证据水平 B); (3) 不明原因的晕厥, 心脏电生理检查能够诱发出临床相关的、具有明显血流动力学障碍的持续性室速或者室颤 (证据水平 B); (4) 心肌梗死后 40 天以上, NYHA 心功能分级 II 级或 III 级, 左室射血分数 (LVEF) $\leq 35\%$ (证据水平 A); (5) 非缺血性扩张型心肌病患者, NYHA II 级或 III 级, LVEF $\leq 35\%$ (证据水平 B); (6) 心肌梗死后 40 天以上, NYHA I 级, LVEF $\leq 30\%$ (证据水平 A); (7) 陈旧性心肌梗死伴非持续性室速,

LVEF $\leq 40\%$, 电生理检查可诱发出室颤或者持续性室速 (证据水平 B)。

根据 2006 年 AHA/ACC/ESC 室性心律失常治疗指南和 2009 年 EHRA/ESC/ HRS/ACC/AHA 室速导管消融专家共识, 下列室性心律失常推荐为导管消融的适应证: (1) 症状性持续性单形性室速; (2) 非可逆因素所致的无休止性室速或室速风暴; (3) 可引起患者心室功能异常的频发室早、非持续性室速或室速; (4) 束支折返性室速或分子型室速; (5) 抗心律失常药物治疗无效的反复发生的持续性多形性室速和由可作为消融靶点的触发灶引起的室颤; (6) 持续性室速患者反复发生 ICD 电休克, ATP 或抗心律失常药物无效或不愿意长期药物治疗。

虽然 ICD 是器质性心脏病室速的一线治疗措施, 但是近年来随着三维标测技术的出现和导管消融技术的改进, VAS 的消融成功率较前提高, 现已成为 ICD 患者不可忽视的重要辅助治疗手段。

美国 19 个心脏中心报道的 802 例器质性心脏病室速患者, 在 72% ~ 96% 患者中至少导管消融一种室速, 在 38% ~ 72% 患者中消融所有可诱发的室速。手术相关的致死并发症仅为 0.5%。消融后平均随访 12 个月以上, 50% ~ 88% 的室速未再复发。由 Stevenson 教授组织的多中心

室速冷盐水消融研究 (the Malticenter Thermocool Ventricular Tachycardia Ablation trial) 入选室速患者 231 例, 平均年龄 68 岁, 左室射血分数中位数 0.25, 62% 有心力衰竭史, 70% 胺碘酮治疗无效, 9.4% 植入过 ICD。诱发的室速中位数为 3。在电解剖基质标测和 / 或拖带标测下应用冷盐水灌注导管消融, 在 81% 患者中至少消融 1 种室速, 49% 的患者消融了所有的室速。平均随访 6 个月, 室速复发率为 51%。尽管复发常见, 但大多数患者室速发作的频率大大减少。

欧洲室速研究 (Euro-VT-study) 涉及到 8 个心脏中心, 入选了 63 例患者, 平均年龄 63 岁, 平均左室射血分数 28%, 67% 患者植入了 ICD。诱发室速平均为 3 种, 63% 的室速不能标测, 37% 的室速可标测。应用电解剖标测和冷盐水灌注消融, 81% 的患者至少消融了 1 种室速, 约 50% 的患者所有室速消融均获成功。平均随访 6 个月, 51% 的患者无任何室速发作。在室速复发的病例中, 平均 ICD 治疗次数由消融前的 60 ± 70 降为消融后的 $14 \pm 2.7\%$, 6 个月内无手术相关死亡病例; 1 例经历相关的心脏骤停, 2 个月后死于进行性心衰。非致命性并发症 5%, 包括腹股沟血肿和心包积液, 不需要引流。无血栓栓塞事件。平均随访 12 个月后, 死亡率 8%, 3 例与心衰或

曹克将

医学博士，教授，主任医师，博士生导师，南京医科大学（心血管病）国家重点学科带头人，主要从事心血管病，尤其是心律失常的诊断、治疗与相关研究。现任中华医学会心电生理与起搏分会副主任委员、江苏省医学会心血管病专科分会主任委员、江苏省心肺疾病研究所所长、江苏省心血管病临床医学中心主任。自1995年回国以来创建了达国际先进水平的江苏省心脏介入中心，带领全科医生积极开展各项介入治疗技术。现学科拥有的磁导航技术为核心的五个现代化心导管室，年介入量达6000例左右。学科在2007年成为国家重点学科，2011年被评为国家重点临床专科。在国内外核心期刊共发表论文600篇，其中SCI收录论文80余篇，参与编写大型临床专著7部；主持国家“十一五”、“十二五”科技支撑计划各1项、参与国家“973”计划等多项重大科研项目，获国家科技进步二等奖1项，中华医学二等奖1项及江苏省科技进步奖多项。



心脏移植有关，1例为无休止性室速。

束支折返性室速（BBRT）约占单形性室速的6%，常见于非缺血性和缺血性心肌病患者。由于其折返环明确，即室性异位激动传导折返环由右束支→心室肌→左束支→希氏束→右束支构成，导管消融右束支在绝大多数患者均能获得成功。

对于非缺血性扩张型心肌病合并室速的导管消融，传统上是导管经心内膜消融，其成功率较低。近年来研究证实，经心内膜消融失败的病例，改经心外膜消融，可提高有些病例的消融成功率。

为数不少的ICD治疗患者由于术后室速或室颤频繁发作，引起ICD反复放电，导致患者生活质量的明显降低。

德国Kuck教授于2010年在Lancet杂志上公布了VTACH试验结果，该研究为在欧洲16个心脏中心进行的前瞻性、开放性、随机对照研究，共纳入107例心肌梗死后心功能减退伴有稳定性VT患者。单纯ICD治疗组55例，先行导管消融后再植入ICD组52例，平均随访22.5个月。消融加ICD治疗组47%无VT/VF发作，单纯ICD

组VT/VF发作为29%（ $P=0.045$ ）。在VT复发的患者中，VT术后复发时间，单纯ICD组为5.9个月，消融组为18.6个月。提示这类患者在植入ICD前预防性进行VT消融，可降低VT复发率和延迟VT发生。

关于预防性消融减少ICD电击治疗能否降低患者死亡率的问题，目前存在着争议。Sweeney, Larsen和Delacretaz等分别于2010, 2011和2012发表文章表明，预防性导管消融减少ICD电击治疗可降低患者死亡率。但Ha博士等于2012年对17个随机对照临床研究资料进行Meta分析，该研究涉及5875例患者，平均LVEF为32%，其中25%的患者接受ICD的一级预防。抗心律失常药物（ $P=0.03$ ）和室速导管消融（ $P=0.0004$ ），显著降低ICD电击治疗比例。然而抗心律失常药物（ $P=0.73$ ）或导管消融（ $P=0.44$ ）并没有明显降低患者死亡率。

在严重结构性心脏病室速的多中心试验中主要并发症达8%，手术有关的死亡率为3%。如：心脏压塞、空气栓塞、血栓栓塞、血管损伤、死亡、心力衰竭、冠状动脉损伤及心肌缺血、

传导系统损伤、瓣膜损伤等并发症。

ICD植入患者室性心律失常导管消融的时机选择

(1) ICD植入术前或术后择机行导管消融：**a.** 血流动力学稳定的室性心律失常；**b.** 心功能正常者；**c.** 无其他并发症者：感染、缺血、血栓栓塞等；(2) ICD患者急诊行导管消融：**a.** 电风暴；**b.** 心功能异常者有条件者在机械辅助装置支撑下行导管消融；(3) 导管消融并不能代替ICD治疗。

ICD植入患者室性心律失常预防性导管消融的限制与前景

尽管导管消融可以减少ICD术后患者VT/VF发作，提高患者的生活质量，但对于能否改变生存率，降低死亡率尚缺乏证据。且目前尚无导管消融与AAD的对比研究。我们期待导管消融有更新的突破性技术。另外，希望能够有大规模的随机对照临床研究，以便获得更确切的临床证据。

(ID : 100494)

经导管瓣膜置入成热点 器材国产化有望破“瓶颈”

——访南京医科大学第一附属医院孔祥清教授



365 医学网：孔教授，您好！感谢您接受我们的采访！我们了解到，由于老年瓣膜退行性变发病率不断上升，主动脉瓣狭窄（AS）已成为西方老年患者接受瓣膜置换的首要病因。在我国，随着老龄化步伐的加快，瓣膜病也正成为继冠心病、心律失常后受到高度重视的一项老年心血管疾病。您能否介绍一下目前我国瓣膜病的发生和治疗现状以及发展趋势？

孔祥清教授：主动脉瓣狭窄是老年退行性变常见类型，也是最严重的心脏瓣膜疾病，特别是重度狭窄（跨瓣膜压力差大于 40 mmHg）时。既往主动脉瓣膜疾病以风湿性为主，而如今风湿性心脏病发病逐渐减少，瓣膜退行性变逐渐增多。主动脉瓣膜狭窄病人由于心脏的血液无法通过狭窄的主动脉瓣膜正常从左心室射出，从而造成重要脏器心脑血管等的供血不足，出现晕厥，心律失常，心绞痛，心功能衰竭乃至猝死等严重问题。根据不完全统计，重度主动脉瓣狭窄患者预期寿命 3～5 年，一旦发生临床症状，寿命将缩减至半年内。

中国的主动脉瓣病患者数量居全球首位，随着经济水平的提高，人的平均寿命不断延长，主动脉瓣狭窄的发生率不断提高，保守估计中国的主动脉瓣狭窄病变患者每年新增加 20 万例。

主动脉瓣膜狭窄的治疗可以分为：外科换瓣治疗和内科保守治疗，以外科换瓣治疗为主，内科治疗只能简单控制症状。外科换瓣治疗有其局限性，特别是对于老年主动脉瓣膜狭窄的病人，由于其经常合并其他疾病，如冠心病、心力衰竭、肺心病等而不适合开胸手术或者开胸手术风险极大，每年不适合开胸手术或者开胸手术风险高的约 5 万人，显然这些人目前还没有治疗手段，只能在无望中等待死亡。随着我国人口老龄化，这部分病人将越来越多，给医疗卫生行业提出挑战。我们有责任去研究开发新的治疗方法，给这些病人于生命延长的希望。

2002 年 Cribber 教授在世界范围内率先开展经导管主动脉瓣膜植入术，开创微创主动脉瓣膜治疗先河。近十年的发展已经证明该项技术能够很好解决不适合外科手术病人的主动脉狭窄病人的治疗，也为此类病人提供了出路，因此经导管主动脉瓣膜植入术成为近几年心血管领域的热点内

容，受到心脏内科和心脏外科医生的青睐。这几年世界重要心血管会议都将经导管主动脉瓣膜植入术作为重点讨论内容，并为此开辟专场进行学术交流，可以肯定的是经导管主动脉瓣膜植入术将在介入心脏病领域十分活跃，又一颗璀璨明珠即将闪亮在心血管疾病治疗中。但是我们也应该看到，由于该项技术发展才10年左右的时间，还有很多问题等待我们去回答和解决，如治疗适应证还不够广泛，70岁以上病人是基本要求；器械还是很大，运送到体内还要很大的输送系统；器械还不是可以回收的，要求一次性释放成功；瓣膜寿命还不长，一般还不超过10年；手术过程中还有各种并发症，有些并发症还很严重，中风、主动脉瓣膜反流以及局部血管并发症有时还是致命的。针对上述经导管主动脉瓣膜植入术的一些问题，全世界的医生们在不断努力，进行新器械的研发，手术过程的优化等。

365 医学网：统计数据显示，未接受治疗的主动脉瓣狭窄患者出现症状后2年死亡率达50%。相对于传统外科手术面临创伤大、需体外循环、风险高等挑战，经皮主动脉瓣置换（TAVI）作为一种新的治疗手段正在受到广泛关注。能否请您介绍一下目前我国经皮主动脉瓣置换治疗的科研及临床发展情况，目前面临的主要挑战有哪些？

孔祥清教授：应该说我国在经导管主动脉瓣膜植入术方面的热情一点都不比外国低，无论是心脏内科还是心脏外科医生，也进行了很好的尝试。但是我国的经导管主动脉瓣膜植入术比外国还落后许多，主要原因有：我国还没有市场化的经导管主动脉瓣膜植入术器械，无论是进口的还是国产

的。有些医院已经开展了经导管主动脉瓣膜植入术，但是没有作为常规手术开展。进口的产品还非常昂贵，对于中国人来说还是个奢侈品，普通老百姓还没有机会享受该项新技术的成果。我国还没有固定的经导管主动脉瓣膜植入术治疗团队，缺乏足够的经验。我们课题组从2004年开始与杭州启明医疗公司合作设计并研发经导管主动脉瓣膜植入术相关器械，经过艰苦的努力，2007年在国家863高科技技术项目的支持下，研究出经导管主动脉瓣膜植入术和经导管肺动脉瓣膜植入术的相关器械，在2011年完成了国家体外检测和大动物实验。2011年我们首先在越南心脏病中心完成了首例人经导管主动脉瓣膜植入术和经导管肺动脉瓣膜植入术，并于2012年通过SFDA的备案，很荣幸邀请到中国医学科学院阜外心血管病医院高润霖院士作为首席研究者开始中国经导管主动脉瓣膜植入术的多中心临床研究，已经完成近20例经导管主动脉瓣膜植入术，初步取得良好的临床效果。这一科研成果凝聚了医院、医疗器械公司的医生和工程技术人员的智慧和心血，将是我国经导管主动脉瓣膜植入术的一大进步和提高，将为我国主动脉瓣膜狭窄病人提供价廉物美的治疗，成为他们的福音。我国经导管主动脉瓣膜植入术的各项工作还刚刚起步，与世界范围内经导管主动脉瓣膜植入术一样，面临很多的挑战。初步的临床试验结果提示国产经导管主动脉瓣膜植入术器械不劣于国外同类器械，虽然在中风预防等方面国产器械作了改革，但是输送系统大，局部血管并发症，植入主动脉瓣膜的瓣膜内和瓣周漏等也成为该项技术临床应用的难题。

365 医学网：目前，在我国经皮

主动脉瓣置换治疗的费用还比较高，这也一定程度上制约着患者的积极治疗。从医生的角度看，您能否谈一下主动脉瓣狭窄患者瓣膜置换手术适应证的选择？也就是说，哪些患者可做可不做，哪些患者必须做？

孔祥清教授：关于经皮主动脉瓣膜植入的适应证问题，经历了不同时期。刚开始进行经皮主动脉瓣膜植入术时主要是针对那些临床需要进行主动脉瓣膜置换（病人有明确的钙化性主动脉瓣狭窄且术前45天超声心动图有如下表现：主动脉跨瓣压差 $> 40 \text{ mmHg}$ 或者瓣口血流速度 $> 4.0 \text{ m/s}$ 以及主动脉瓣口面积 $< 0.8 \text{ cm}^2$ 或者有效瓣口面积 $< 0.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ）但是病人有严重的合并症或者心脏功能很差而不能耐受外科开胸手术的病人，大规模临床试验（如PARTNER研究）已经证实经皮主动脉瓣膜植入确实为这部分病人提供出路，延长了他们的寿命，改善了他们的症状。随着经皮主动脉瓣膜植入技术的更加成熟，有几个研究正在试图拓宽适应证，有以下几个方面：

(1) 年龄，目前一般要求在70岁以上，主要是考虑经皮主动脉瓣膜植入瓣膜的寿命问题，通常经皮主动脉瓣膜植入瓣膜的寿命在8年左右，加上一旦植入瓣膜功能障碍，再植入一个瓣膜，又是另外一个8年，这样加起来最年限16年。我们正在进行研究，主要针对瓣膜的钙化，表面改性等，有望将来经皮主动脉瓣膜植入瓣膜寿命可以延长到15年，如果是这样那么一个病人可以先后植入2个瓣膜，总寿命可以到30年。这种经皮主动脉瓣膜植入的瓣膜可以要求初始植入年龄到60岁甚至50岁。

(2) 主动脉瓣膜关闭不全现在还不是适应证，主要考虑是植入瓣膜的稳定性问题。现有应用结果表明如果是伴随

钙化的主动脉瓣膜关闭不全是可以介入瓣膜植入治疗的。正在研究单纯主动脉瓣膜关闭不全不伴有钙化的病人是否可以用介入植入方法治疗，临床已经有成功报道，可以期待。

(3) 二叶式主动脉瓣一直不是经皮主动脉瓣膜植入的适应证，但是我国老年主动脉瓣膜狭窄病人中大概 80% 是二叶式主动脉瓣膜，我们也已经考虑将二叶式主动脉瓣膜狭窄纳入经皮主动脉瓣膜植入的适应证中去。我国也有大概不到 20 例的二叶式主动脉瓣膜狭窄用经皮主动脉瓣膜植入方法治疗的经验，有较好的临床结果。

(4) 外科开胸风险高甚至是低的人在早期是不主张采用经皮主动脉瓣膜植入治疗主动脉瓣膜狭窄，近期 PARTNER 研究在扩大研究范围，其中比较外科开胸风险高甚至是低的人开胸手术与介入治疗的优劣就是一个重点内容，如果证实介入治疗优于开胸手术，那么介入治疗的适应证就要拓宽。

365 医学网：我们了解到，您主持的我国自主研发的具有自主知识产权的自膨式主动脉瓣膜植入装置，已完成动物实验，正在进入临床试验阶段。能否请您介绍一下与国外研发的各种介入瓣膜装置相比，国产瓣膜都具有哪些特点？其适应证有哪些？国产瓣膜的成功研制，对于改变我国的老年瓣膜病治疗现状将起到哪些作用？

孔祥清教授：我在前面已经提到有关国产器械的研究历程，虽然艰辛些，但是已经取得了一些成果。国产瓣膜在功能和机制上与 MEDTRONIC 公司的瓣膜类似，国产瓣膜与国外的相比较有以下特点：操作更加简单，主要是器械设计方面的不同（如瓣膜顶端有三个凹槽便于装载）；输送系统

更加小（国外 18F，国产 16F），对外周血管要求降低，便于操作，适应证广。国产瓣膜正在进行临床试验，如果取得 SFDA 的临床使用证，那么将是中国第一个市场化的瓣膜，医院可以将经皮主动脉瓣膜植入作为常规工作开展。目前中国还没有市场化的主动脉瓣膜植入装置，大大限制了病人使用，很多病人在等待中死亡，很可惜。我们衷心希望国产瓣膜能够很快上市，一方面医生在治疗严重主动脉瓣膜狭窄病人多了一个有效的方法，另外一方面严重主动脉瓣膜狭窄病人也多了一些希望，他们的寿命得到延长。总而言之，国产瓣膜的成功将是我国医疗卫生事业的大事，也对我国人民的健康水平提高作出贡献。

365 医学网：器材的国产化是一件利国利民的大事，但与国外成熟的产学研结合模式相比，我国的产学研关系还有待进一步理顺，相关企业也还面临着技术相对落后和规模较小等制约条件。对于推动国产器材的创新和临床应用，通过近年来的科研，您都有哪些体会和建议？

孔祥清教授：通过这些年的与企业合作，我深深感觉到我们国家很有必要建立一整套的产学研的协调机制，现在很多医生在临床工作中有很多想法，特别是解决病人实际问题的想法非常宝贵，我们还没有一系列的政策和环境来帮助他们将想法变成现实，很多的有价

值的想法就这样流产；也有一些有想法的工程技术人员，他们掌握材料、工程等方面的知识，满腔热情，但是要么不知道怎么做，要么凭想象做，做成的产品不符合临床实际，临床没有办法用。因此我建议要建立产学研紧密结合模式，让医疗卫生人员参与到工程技术人员工作中，同时让工程技术人员参与到医疗卫生工作中，让他们浑然一体。CIC 是一个非常好的交流与创新的平台，它由全国顶尖医学专家发起创立，是对转化医学在心血管领域的直接呼应。

在 2014 年 1 月举办的首届 CIC 峰会是中国转化医学在心血管领域做的第一个尝试，宗旨是探索建立一个有效的机制，将中国患者需求与临床治疗理念和产品设计结合在一起，最终形成解决方案以满足这些需求。CIC 为临床专家、公共卫生政策制定者以及产业和投资者搭建了一个紧密沟通探讨的平台，通过这个平台去合作研究、开发和作转化基于患者需求的创新治疗手段和产品，以造福患者。在转化医学方面，以色列是世界范围内比较先进的国家，在以色列有个心血管转化医学会议：ICI 会议，该会议已经成为国际有一定影响力的转化医学会议，CIC 通过成为 ICI 中国唯一合作伙伴，将有力推进中国的转化医学发展。我相信 CIC 的出现将汇聚各方力量把临床概念转化成为医学应用，并为中国的医学产业发展指明方向、开辟思路、奠定基础，最终促进中国心血管疾病治疗技术的提高。

(ID : 92311)

■ 孔祥清

主任医师、教授，德国医学博士、博士生导师、南京医科大学第一临床医学院院长、南京医科大学第一附属医院内科主任。任 FSCAI，中华医学会心血管病分会委员、结构心脏病学组副组长，中国生物医学工程学会介入医学工程分会副主任委员，中华医学会江苏省心血管病分会副主任委员。主要从事介入性心脏病学，尤其擅长结构心脏病的诊断与介入治疗。

创新是中国医疗产业的必经之路

先健科技执行董事兼首席执行官 赵亦伟 □



中国企业为什么要创新？

包括中国在内的许多国家都面临着日益严峻的医疗挑战，尤其是如何提供既高技术含量和质量保障，又能被大众群体消费得起的医疗产品，同时还能第一时间最广泛地服务到这些患者。

中国的医疗器械，尤其是高端医疗器械在市场上一直处于不被认可的尴尬地位，其原因有两个，一为我国国产产品创新能力不能被国际主流市场认可、二为我们的国产产品质量还有待提高。归根到底，国内医疗器械行业技术含量偏低，这是核心问题。我们国产医疗器械要想上一个台阶，走出国门，不能光是在成本上做文章，产品技术和质量一样重要，甚至更关键。产品技术和质量的核心竞争力，来源于产学研结合的创新，如何建立起一套有效的机制将临床医生的创意成果转化成为临床解决方案，这是我们当务之急需要解决的问题。

缺乏良好的合作和鼓励机制是束缚中国企业与医师、研发机构进行合作研发创新的瓶颈问题。而适合中国人体征及中国国情的产品研发及创新能力将成为决胜中国市场的关键。中国医院的临床医生们所积累的临床经验和病例数量目前在全球都处领先地位，但很遗憾更多的时候他们却往往扮演着产品使用者的角色，而不是产品的发明创造者。

中国企业应该如何创新？

由于创新能力和产品质量的瓶颈，中国医疗器械国际认可度偏低，很难进入国际主流市场，但同时，中国企业也要明白自身的优势，那就是中国代表着增长和未来，本土企业在摸索和运营本国市场方面有着绝对的优势，且拥有颇具竞争力的制造成本和东道主优势，所谓的天时地利人和。

在全球各行业一片黯淡中，中国医疗器械市场一直是一道亮丽的风景。PharmaLive 咨询公司在 2013 年公布的调查报告显示：“未来 5 ~ 7 年，中国将取代日本成为世界第二大医疗器械市场，到 2015 年，中国医疗器械产业将达到 1 900 亿元左右的销售规模。”中国很快就有望成为全球第二大医疗器械市场。PharmaLive 咨询公司分析人士预测，未来几年，我国医疗器械市场复合增长率将维持在 20% ~ 30%，到 2050 年，我国在世界医疗器械市场上所占份额将达 25%。中国医疗器械市场规模占医药总市场规模的 14%，与全球 42% 的水平相去甚远，与全球人均医疗器械消费水平相比，中国具有 5 ~ 6 倍的增长空间。中国人口众多，对医疗器械的投入相对也更大；特别是改革开放以后，随着人们生活水平的不断提高，国民更加注重保健，对医疗服务需求的日益增长也带动了医疗器械市场的发展。

中国市场本身巨大的患者群体和未满足的需求，将激发很多产品创新点并带来新的产品。

在很多种高值植入器械中，中国一些领先医院的单医院手术量已经居全球前列。在这种环境下，本土的研发中心能够更好的与权威专家携手进行产品创新。同时，一些国外供货方在为中国市场提供产品的时候，存在设计环节与我国的实际使用环境脱节现象，难以发挥应有的作用。这也给具有本土优势的国内医械企业一个反击的机会。要实现更加贴合中国人体征的专科医疗器械产品研发，离不开国内临床专家的创意。

与此同时，政府也在政策对医疗创新给予了极大的支持。根据《医疗器械科技产业“十二五”专项规划》，国家将重点支持 10 ~ 15 家大型医疗器械企业集团，扶持 40 ~ 50 家创新型高技术企业，建立 8 ~ 10 个医疗器械科技产业基地和 10 个国家级创新医疗器械产品示范应用基地，完善产业链条，优化产业结构，提高市场占有率，显著提升医疗器械产业的国际竞争力。2014 年更是被称为医疗器械政策年，2 月上旬，国家食品药品监督管理总局发布《创新医疗器械特别审批程序（试行）》，提出对创新医疗器械设置特别审批通道，优先办理。国家

战略性新兴产业的利好政策导向以及国内医疗卫生机构医疗器械新一轮更新换代的需求，正以惊人的速度将中国催生为极具影响力的医疗器械消费市场。

从创意到临床解决方案

CIC 平台助推中国心血管创新事业

创新的本身应该从单纯的企业对于产品仿制或者进一步功能再提升转向从用户需求出发，与积极投身到中国创新事业的医生一起来开发适合中国患者和中国情的产品，实现真正意义的创新。这种创新模式和国外企业的创新模式是一致的。

中国医疗器械企业在弥补自己的不足的同时也能发挥出自己独特的优势，中国企业创新的主场在中国，以中国为支点，这将给予我们更多的成本优势，同时集合全球医疗界的创新想法，与中国临床专家合作，共同开发产品、试验、临床、最终转化成为产品，如此一来，能最大限度的拓宽医疗创新的思路与视野，结合中国临床专家的经验，从而制造出被国际主流市场认可的产品。

当然，在从创意到临床解决方案的道路上，仅有临床专家的创意和产业界的研发生产能力，是远远不够的，中国的环境决定了我们还需要公共卫

生政策制定者的帮助，以及投资界的紧密合作，只有聚集了这四方的力量，才能把中国心血管创新事业落到实处。

中国心血管创新论坛（China Innovations in Cardiology，简称 CIC）的诞生，是中国转化医学在心血管领域做的第一次尝试，宗旨是探索建立一个有效的机制，将中国患者需求与临床治疗理念和产品设计结合在一起，最终形成解决方案以满足这些需求。CIC 的使命是为临床专家、公共卫生政策制定者以及产业和投资界搭建一个紧密沟通探讨的平台，通过这个平台，各方力量能够合作研究、开发和转化基于患者需求的创新治疗手段和产品，以造福患者。

CIC 更是全球著名的国际心脑血管系统应用及高科技生命科学技术创新大会（Innovation in Cardiovascular Interventions，简称 ICI，以色列）在中国的独家战略合作伙伴，目前心血管领域的新技术，相当一部分都出自以色列。在这个仅有 800 万人口的国度中，与医疗器械创新相关的公司超过了 800 家。“他山之石，可以攻玉”，CIC 与 ICI 的激情碰撞，让我们有机会借鉴以色列的成功经验，通过互访交流、项目合作等活动，给我们在创新的道路上带来有益的启迪。

(ID : 103012)

（上接第17版）用，积极探索建立多渠道投入机制，完善我国医药卫生科技经费保障机制。

另外，国际合作是加快医学科技发展的重要途径。政府将充分发挥国际合作对国家医学科技发展的促进和推动作用，按照平等合作、互利共赢、共同发展的合作原则，积极探索和构建国内外医学领域科技合作、联合、

交流的新机制和新模式，促进国内外医学研究人员、技术、资源方面的优势互补与共享，在拓展合作领域、创新合作方式和提高合作成效等方面取得突破。

我国的转化医学研究起步相对较晚，但正在努力追赶世界的步伐。对转化型研究团队的建设与巨大的投入可能在短期内并无明显效果，但是随

着转化医学的深入发展，转化医学研究的巨大进步必将为人群健康水平的提高发挥显著作用。“863 计划”的强大支持，将加速转化医学建设，增加对转化型研究领域的投入，加强转化型研究团队的建设，促进多学科交叉研究的顺利进行，使医学科学的进步更好的为人民健康服务。

(ID : 102987)

植入性器械治疗技术的发展趋势

中国医学科学院阜外心血管病医院 张 澍 □

现在心脏的植入性器械已经发展到这样的一个概念，叫做植入性电子设备，包括起搏器、ICD（埋藏式心脏转复除颤器）和 CIED（心脏植入性电子装置），和一些诊断设施，这些所有的植入性器械当中和电信号有关的都统称 CIED。

植入性器械的生理化与智能化

起搏器从基本的心律支持走到生理化过程以后，起搏器将变得非常聪明，未来起搏器感知功能将变得非常丰富。比如说房颤发生以后，起搏器自动转换成跟踪模式，而起搏器的时间周期也不再是过去固定的；又比如说起搏器每次输出的能量，既要能满足病人的需求且不至于浪费，以求达到更完善，更有利于故障的处理。从而能够进一步扩大它的适应证范围。

起搏器的感知功能发展经过了三个不同的阶段：同步化、模式转换和心律诊断。起搏器感知功能就是为了达到同步化，不能做到很好的感知房颤就不能做到很好的模式转换，感知功能进一步发展就能做到心律的诊断。这个诊断功能在生理性起搏器发展过程中变得越来越重要，比如在远程监测中植入的电子器械和监测系统相互配合，实时监控病人心律失常的情况，甚至其他心功能情况，使医生对患者的病情有更好的了解，从而有针对性

的选择更有效的治疗方案。

生理性起搏器概念的进展

最早认为双腔起搏器就是生理性起搏，后来发现需要频率性反应，满足患者运动时频率的要求，后来发现 A-V 间期调整也不能是固定不变的。所有这些的目的在于鼓励房室结优先、窦房结优先，鼓励患者自己有心跳，然后心跳可以自己传下去。最小化右心室起搏，又保证左右心室的同步。回顾过去，可以说经历了三个阶段：双腔起搏方式顺序、频率应答、左右心室同步，从而最大化减少右心室心肌起搏。这就是一个完整的生理性起搏的概念。

对于起搏依赖、心功能受损的患者，随访和临床实践表明右心室起搏时间的长短，次数频率增加与房颤、心衰、死亡机会等心脏事件的增加呈正相关。现代心脏起搏器非常强调左右心室起搏的同步化，减少因为左右心室起搏不同步导致病人的心脏血液动力学的进一步下降。一系列措施可以帮助我们：AAI 起搏（心房起搏、心房感知型起搏器）、间隔部起搏、CRT（心室同步化起搏）等，在起搏器的软件硬件上避免右心室起搏导致的危害。这样我们就走向了 CRT 起搏的阶段。

CRT 是当前发展最快、最有效的措施。CRT 对心力衰竭治疗适应症：

在充分的药物治疗下 EF<35%；心功能 II 级到 III 级；患者存在心脏运动不同步，QRS 波时限 >120ms。

起搏器未来的发展方向

未来的起搏器除了心律支持之外，还可以对抗心动过速、除颤、同步化、多部位的起搏。起搏器从自动化、现代化，最后走向智能化。当今的心脏起搏器，包括今后，它的逐步跳动，已不是医生能做决定，而是由病人自身来做决定。心脏的跳动其实是跟病人的神经体因素有关，跟大脑中枢有关。甚至在病人做不出算术题的时候，起搏器的频率也会发生改变，这就是走向智能化的阶段。

核磁共振（MRI）兼容起搏器已经进入临床，主要用于有潜在在接受 MRI 检查的患者，但是目前受到条件限制。因此新的技术正在探索之中，预测将来不久会出现可充电式起搏器，使起搏器达到永久使用的效果。新技术的趋势是起搏器将可以不断写入新程序和新功能，使功能不断更新升级，达到软件硬件更有效的结合。

以往的起搏器只是医生诊断过后再植入体内做被动，单纯提供起搏功能的工具，对诊断过程没有帮助。而未来趋势在于，起搏器在体内不断反馈病人的信息，以便做出相应处理。例如，心衰早期植入带有诊断功能起

搏器，起搏器不断反馈相关指数给医生，医生可以根据情况告知病人是否需要住院和其他治疗。若发生肺水肿，生物电阻抗发生变化，传送到起搏器，再由起搏器传送到外界的无线遥测技术中心，然后医生可以根据这个信息做出相应治疗和处理。

目前电极导线起搏器可以做到多部位起搏，未来的电极导线起搏器可以在心外膜做起搏。由于导线存在造成的麻烦，未来电极导线起搏器将发展到无导线阶段。起搏器直接植入在心室或心房内部，外面不再有导线连接到起搏器上。电极可以监测病人ST段的改变以及局部心脏表面的ST

段的变化，通过起搏器的感知，传送到外界的无线遥测中心，通知医生做出相应诊断和处理。电极导线起搏器可以监测心脏内的压力变化，在新的领域帮助我们了解心脏内血液动力学方面的情况。电极导线起搏器也可以成为将来的药物传输系统，比如病人有糖尿病合并心律失常时，起搏器内有一定量的胰岛素定期持续的释放到病人体内，同时治疗糖尿病。当病人心脏静脉出现问题，或者是发生感染造成一些心脏问题的时候，皮下植入电极可以进行心脏除颤，这是最新的研究进展。

过去病人必须到医院看病才能了

解心脏的状况，未来当病人有状况发生时可以通过无线遥测的监测传送到数据中心，数据中心再把情况告知医生，医生再与病人取得联系或者数据中心直接与病人取得联系，这就是未来的远程监测系统。远程监测系统可以发展到能够远程程控起搏器，目前这一设想还存在一些技术问题，需要通过临床研究进一步想办法解决。2008年ACC/AHA/HRS指南就指出，随访的目标不仅仅是检查植入性器械的情况，主要是患者和疾病变化的情况。这也意味着我们临床医师关心的重点应从关注器械走向关注患者。

(ID : 97881)



心脏起搏领域最新临床研究

中国医学科学院阜外心血管病医院 华 伟 □



2014 年第 35 届心律学会 (HRS) 年会上公布了许多最新临床试验结果, 介绍如下。

1 关于 ICD 植入术中是否有必要进行除颤阈值测试

SIMPLE 临床研究是一项旨在评价除颤阈值测试预后价值的全球性、多中心临床研究。该研究共纳入 2 500 名 ICD 植入者, 按 1 : 1 比例随机分配是否接受除颤阈值测试, 中位随访 3.1 年。主要终点事件包括未能发放正确的电击治疗或心律失常死亡事件。次级终点事件是全因死亡率。以 ICD 植入 30 天的复合临床事件作为安全性评价指标, 包括死亡、心肌梗死、卒中、缺氧性脑病、体循环或肺循环栓塞、心衰以及类似情况。研究发现, 两组患者总死亡率和 30 天安全性事件的发生率相同。主要终点事件在非测试组为 7.2%, 测试组为 8.3% (OR 0.86), 非劣效应分析显示差异无统计学意义。负责该项研究的 Dr. Healey 说“随着制作工艺的进步很多电生理学家都在质疑 ICD 植入术中阈值测试的效用, 以往的非随机临床研究也提示阈值测试并未能改善患者临床除颤的有效性、减低死亡率, 甚至有些研究发现术中阈值测试会对患者造成危害, 但只有现在我们可以自信的说我们可以放弃常规的阈值测试了”。

该研究对于临床实践有重要意义, 提示在 ICD 植入过程中无需常规进行

除颤阈值测试。

2 关于心脏无导线起搏

Dr. Reddy 继 2013 年 HRS 年会上公布了 Leadless Pacing 无导线起搏器的短期观察结果后, 此次大会上再次公布了 33 名无导线起搏器植入者 1 年随访的观察结果。所有患者无器械相关并发症发生, 无室性心律失常事件, 无感染事件, 起搏器工作状态正常, 电池预期寿命在 9 ~ 19 年。

3 关于远程监测能改善起搏器植入者的生存率

最大规模的评价远程监测系统的临床研究显示远程监测能改善起搏器植入者的生存率。这项研究纳入了 348 742 名植入 SJM 公司体起搏器的患者, 所有起搏器均有远程监测功能并对患者免费提供, 但不到一半的患者利用这项免费服务。

该项研究提示: 未参与远程监测患者的死亡危险是那些积极参与远程监测患者的 2.4 倍, 这一获益与植入器械的类型无关。因此, 应鼓励所有患者参与远程监测, 对患者和社区医生进行宣传教育是提高远程监测率的关键。

4 关于 ICD 通过延长的 VT/VF 识别时间能否减少不适当治疗事件和死亡率

PainFree SST 亚组分析是否所有 ICD 植入者采用延长的识别时

■ 华 伟

主任医师、教授、博士生导师, 政府特殊津贴专家, 现任阜外心血管病医院心律失常诊治中心副主任。目前, 担任中华医学会心电生理与起搏分会常务副主任委员, 兼起搏学组组长。卫生部心血管介入技术管理专家组成员, 卫生部高级职称评审委员会委员, 美国心律学会资深会员 (FHRS), 欧洲心律学会 (EHRS) 会员等。

间均同样安全? ICD 一级预防的患者采用延长的 VT/VF 识别时间能安全的减少不适当治疗事件和死亡率。PainFree SST 亚组分析是第一个旨在评价 ICD 二级预防患者增加 NID (检测的间期数目) 安全性的随机临床研究。PainFree SST 研究在全球 126 个医疗中心, 共入选了 2 790 名患者, 以 1:1 的比例随机分配接受传统的 VT/VF 设置 (识别频率 188 bpm, NID=18/24) 或识别时间延长的 ICD 设置 (识别频率 188 bpm, NID=30/40), 其中 705 名 ICD 二级预防的患者愿意接受 NID 的随机化设置。该研究是一个非劣效应研究, 主要终点是 ICD 植入 1 年无心律失常性晕厥的发生率 (晕厥事件的发生与 ICD 检测到的心律失常事件具有时间顺序)。次要终点包括 ICD 植入至初次发作任何原因晕厥的时间, 适当治疗和不适当电击。平均随访 20±7 月。研究显示, ICD 植入第一年, 19 名患者发生心律失常性晕厥 (标准设置组 8 人, 识别延长组 11 人), 两组患者无心律失常晕厥事件的发生率相似 (标准设置组 97.7% vs. 识别延长组 96.9%, $p<0.01$ 提示非劣效应不具差异)。1 年随访期时, 两组患者未发生任何原因晕厥事件率 (96.0% vs. 96.0%, $p<0.01$)、室颤区的正确治疗率 (13.3% vs. 12.3%, $p=0.79$)、不适当放电事件发生率 (1.0% vs. 1.3%, $p=0.93$), 均无显著差异。识别时间延长设置组 1 年死亡率较标准设置组有减低的趋势 (5.6% vs. 3.8%, $p=0.07$)。

PainFree SST 研究的亚组分析显示在 SCD 二级预防的高危患者中, 延长 VT/VF 的识别时间并未增加晕厥的危险, 也未影响不适当电击的发生率。该研究确立了在 SCD 二级预防患者中这一 ICD 参数设置策略的安全性。

5 关于远程监测对 ICD 植入者临床预后的影响。

Joseph 等研究者对首次植入的 ICD 患者观察了远程监测的使用情况与全因死亡和全因再住院事件的关系。他们将 ALTITUDE 注册研究和 NCDR ICD 注册研究的患者数据进行合并构建患者数据库。通过社会保险记录获得患者的生存情况。比较远程监测组和无远程监测组患者的全因死亡和全因再住院事件。对 Medicare 研究的亚组患者分析远程监测与全因再住院的关系。结果共 37 742 名患者 (平均年龄 67 ± 13 岁, 73% 男性) 进入研究, 中位随访 832 天, 3 年累计死亡率为 20.9%。多变量分析显示, 远程监测组患者死亡危险低于非远程监测组 (0.67, 95%CI 0.64-0.70, $p<0.0001$)。按年龄、性别、种族、ICD 类型、适应症和心肌病病因进行的亚组分析结果与前述结果一致。对 Medicare 研究中 15 254 名患者中位随访 922 天后, 全因再住院率为 69.3%。远程监测组患者的全因再住院危险显著低于非远程监测组 (0.81, 95%CI 0.79-0.83, $p<0.0001$)。这一研究提示首次接受 ICD 植入的患者, 远程监测能显著降低患者的全因死亡和再住院率。

6 关于起搏功能是否减少 AT/AF 的发生危险

MINERVA 研究评价了是否先进的起搏功能将减少 AT/AF 的发生危险。该研究入选了伴有阵发性或持续性 AT/AF 病史的患者, 并随机分配接受 DDDR 治疗 (标准的双腔起搏) (385 人), MVP 治疗组 (398 人), 或 MVP+DDDRP 治疗 (心房抗心动过速起搏治疗) (383 人)。DDDRP 治疗开发了第二代抗心动过速起搏算法 (反

应性 ATP), 能根据 AT/AF 的频率和规则性尝试终止 AT/AF。研究又根据患者 AT/AF 的持续时间 (持续性 AT/AF 是指持续时间 ≥ 7 天的 AT/AF), 反应性 ATP 治疗有效性, AT/AF 频率, 以及 AT/AF 的规则性 (在最后 12 个心律失常周期中, 出现频率最高的两个房性心律失常间期的匹配百分比), 对患者群进一步细化。基线特征显示, 86% 的患者有房颤病史, 20% 的患者有房扑病史, 17% 的患者有房速病史。术后 2 年, 持续性房颤的发生率各组分别为 26% (DDDR 组), 25% (MVP 组), 和 15% (MVP+DDDRP 组)。反应性 ATP 的中位有效率为 44%。多变量分析显示, 反应性 ATP 有效率高 ($>44\%$) 是持续性 AT/AF 降低的独立预测指标。反应性 ATP 的有效性与 AT/AF 的频率显著负相关。通过对长时程的 AT/AF 中, 反应性 ATP 终止 AT/AF 机制的预分析发现, AT/AF 的频率和规则性随时间发生改变。尤其是比较初次失败的 ATP 和最后成功的 ATP 可以发现, AT/AF 变得更慢、更规则了。

7 关于心脏再同步化治疗中经房间隔穿刺左室心内膜起搏新技术的应用

临床上约有 10% 的心力衰竭患者因左心室电极导线无法进入冠状静脉窦而不能成功植入三腔起搏器 (CRT), 此外, 仍有 30% 左右的心衰患者 CRT 植入后无应答。ALSYNC 临床研究结果显示, 经房间隔穿刺左室心内膜起搏新技术的应用大约能使 50% 的 CRT 无应答者获益。该研究共入选 138 例 CRT 无应答患者, 采用新技术植入 CRT 术后 6 个月的并发症发生率为 17%, 此外, 约有 57% 的心衰患者 NYHA 分级改善。

(ID : 101750)

先健借外力抢跑心脏起搏器市场

科技日报 项 铮 □

给力产学研

2012年，美敦力购买先健科技19.0%的股权，今年7月28日，美敦力公司与先健公司宣布扩大战略合作，双方将共同在国内生产心脏起搏器。据了解，此次合作与以往不同，美敦力将向先健提供先进的技术支持，而生产的产品以先健为品牌。

先健靠什么领先

以往，跨国医疗巨头与国内医疗企业合作的模式大多是并购为主，实质性的合作很少。一些跨国药企如默沙东等，虽然在国内建工厂，但大多以包装为主，几乎不建生产产品的工厂。

“因为我国本土医疗企业创新能力不强，在某种程度上讲，跨国药企没必要在国内建厂，只要到国内卖就可以了。”先健科技首席执行官赵亦伟日前在深圳接受科技日报记者采访时表示，“如果国内医疗器械研发创新能力不提高的话，跨国企业不会将技术分享给中国公司，只有我们强大了，让跨国企业认识到国内企业的优势，才会有双方的平等合作。”

十几年前，先健公司以研发先心病封堵器起家，迄今已经成为先天性心脏病介入治疗领域全球第二大供应商、中国介入医疗器械研制领域的领军企业。

此次与美敦力合作，美敦力将提供技术、培训和支持，双方在深圳联合生产心脏起搏器，起搏器以先健为品牌，未来利用先健在中国市场的销售渠道销售。

“不可否认，国产医疗器械与跨国药企相比仍然有差距，”赵亦伟坦言，“医疗器械行业科技含量高，专业壁垒严，靠自己埋头苦干提高创新能力很难。此次合作对先健最重要的是，美敦力将手把手教我们提升技术，提升品质，培养人才，这些，仅靠自己逐渐探索恐怕需要很长时间，借助外力，向别人学习会大大缩短时间。”

让国人用得起先进设备

“作为医疗器械行业的企业家，我有梦想、有抱负。”赵亦伟的抱负不是小富即安，不满足于跟在跨国医疗器械身后赚点小钱，“国内高端医疗器械基本是进口产品，这是国产医疗器械界的耻辱。有抱负的企业家，应该思考中国医疗器械的出路在哪里，应该思考在不牺牲质量前提下，生产让中国的基层医院买得起，中国的老百姓用得起的医疗器械。”

入行几十年的赵亦伟，看到过一些陷于贫困的人拿着几百元钱到医院寻求治疗，看到很多人用不起高昂的进口医疗器械贻误治疗时机，除了心酸和尽量争取慈善捐助之外没有其他办法。

“解决他们的问题是中国人要掌握医疗器械的核心技术，降低医疗器械价格，让它变得公平、可及。”赵亦伟离开跨国医疗器械公司，投入先健科技，为这一目标奋斗。

先健一直是中国医疗器械科技腾飞的领军企业，但是必须承认的事实是，与跨国医疗器械巨头相比还有很大差距。先健选择了被跨国医疗器械巨头收购。“有些人对我们的做法有争议，认为我们把中国的好企业给了外国人”，赵亦伟解释说，“事实上，即使不和外企合作，国产医疗器械企业的质量也在上升。但是闭门造车太慢了，要成为世界级医疗企业，我们为此奋斗多年，选择以‘空间换技术’，可以让医疗器械产业腾飞提前很多年。”

赵亦伟认为，“我们将共同开发针对特定市场的产品，有美敦力的先进技术，不牺牲质量的情况下，我们研发生产适合国人使用的产品。未来我们借助美敦力的优势，将产品打入美国市场，让中国制造的医疗器械行销全球，实现国产医疗器械的真正腾飞。”

美敦力致力创新技术本土化

美敦力是跨国医疗器械企业巨头，在心脏起搏器、支架产品等领域占据制高点，创新能力居全球前列。

2008年前，美敦力一直奉行稳健的经营策略，近几年，美敦力在中国实行本土化策略，在国内建生产线，在中国持续并购、与本土企业合作，在进入中国高端医疗器械市场的同时，力求生产适合中国市场的医疗器械产品，逐渐进入基层医疗市场。此次与先健合作，就是美敦力抓住机会，借助国内产品本土优势进入中国基层医疗市场的尝试。

对于双方的合作，美敦力显示出国际医疗器械巨头的气量与实力，“我们和先健合作的产品使用先健品牌，不仅仅为了打开国内基层市场，”美敦力中国区公关总监吴伟农坦诚表示，“中美两国心律失常发病率大致相同，但中国的人口总量远远高于美国。然而，美国每百万人口中有1000人植入了心脏起搏器，在中国每百万人中仅有31人植入起搏器。”中国很多地区不发达，一些人享受不到优秀的医疗产品，美敦力不了解国内情况，必须和国内企业合作，了解不发达地区患者的需求，生产适合中国患者的产品，让他们用得起，用得上。

“美敦力愿意帮助国产医疗器械质量和科研水平迅速提高，更愿意让中国没有条件使用上电子起搏器等优秀的医疗器械的人们，让正在饱受疾病的痛苦折磨的人们享受科技成果，这才是美敦力的目标。”吴伟农说。

“我们不仅从自身发展的目的和先健合作，我们也愿意和其他国产医疗器械公司合作，共同开拓国内医疗器械市场，为更多病患造福。”吴伟农表示。

► 左心耳封堵



心房颤动患者，左心耳如何处理？

武汉大学人民医院 黄从新 □

一、左心耳的形态

左心耳 (Left Atrial Appendage, LAA) 是胚胎时期原始左心房的残余附属结构，为狭长、弯曲的管状盲端。其特殊的解剖结构和纤维走行使心电活动在 LAA 内的传导有别于左心房 (Left Atrium, LA)。胚胎时期的左心房主要由原始肺静脉 (Pulmonary Veins, PVs) 及其分支融合而成。在 PVs 插入 LA 的过程中，LA 内膜血管壁成分逐渐增多，而冠状静脉窦来源的心肌成分逐渐缩小并包绕原始 LA 分割形成 LAA。

近年研究发现，LAA 不仅是血栓形成的常见部位，也是房性心律失常产生和维持的重要部位。组织胚胎学证实，与 PVs 和 LA 体部不同，LAA 口部没有血管壁成分，其内膜仅由富含

弹性纤维的胶原层和少量散在的平滑肌细胞组成，体部则包含丰富的心肌细胞，形成肉眼可见的梳状肌。LAA 口部心肌细胞稀少的这种解剖特点使其成为折返性心律失常潜在的关键传导区。

与发育成熟的左心房不同，左心耳不仅具有独立于左心房体部的功能，而且对缓解左心房压力、保证左心室充盈起重要作用。而房颤时，左心耳入口明显增宽，失去有效的规律收缩，心耳壁的内向运动难以引起足够的左心耳排空，导致血液在左心耳淤积，进而形成血栓的病理基础。另外，左心耳自身的形态特点易使血流产生漩涡和流速减慢，也是促使血栓形成的条件。Di Biase 等报道了 987 例 Paroxysmal and PsAF 患者二次消融，266 (27%) 触发灶在 LAA 内，发现

其中 86 例 (8.7%) 无肺静脉或肺静脉外病灶的依据，LAA 是唯一心律失常病灶。鉴于这些发现，既往报道隔离 LAA 可以改善 long-lasting PsAF 首次和二次消融的临床结果。

目前这些研究更加重视 LAA 致心律失常的作用，尤其是关注与房颤消融相关的器质性房性心律失常。研究认为 LAA 是持续房颤患者在首次和二次消融时局部折返房速的重要促发因素，以 LAA 内的长碎裂或舒张中期电位为靶点消融可成功消融房速，并较长时间能够维持窦律。

二、房颤患者如何处理左心耳？

窦性心律时，左心耳因具有正常收缩能力而很少形成血栓，经食管超声检查 (TEE) 呈现特征性血流频谱：



图1 左心耳造影



图2 Watchman封堵装置

向上的排空波由左心耳主动收缩产生，其后的充盈波则由左心耳弹性回缩或当房室间压力阶差消失时肺静脉充盈左房及左心耳所致。房颤时这种特征性频谱曲线消失，血流呈不规则的锯齿样改变，且其血流速度明显降低。病理状态下左心房压力增高时，左心房及左心耳均通过增大内径及加强主动收缩力来缓解左心房压力，保证左室足够的血液充盈。随着左心房的增大，左心耳的充盈和排空速度也逐渐降低。窦性心律患者或正常左心耳形态大多呈楔形，少数呈三角形（图1）。房颤时，左心耳入口明显增宽，呈球形或半球形改变，且失去有效地规律收缩，血液在左心耳淤积，进而形成血栓的病理基础。房颤患者左心耳内的血栓形成主要包括自发性显像（Spontaneous echocontrast, SEC）、泥浆样改变（Sludge）及血栓形成（Thrombosis）三个阶段。有研究发现，在这一过程中，左心耳结构不同程度增大，血流速度及各壁运动速度均降低，血栓形成的危险性逐渐增加，而且随着左心耳不断增大，其充盈及排空速度逐渐降低，提示左心耳结构与功能变化呈线性负相关。

(一) 经皮 LAA 封堵
1. PLATTO 封堵系统

2009年Block等报道了PLATTO研究中64例患者随访5年的试验结果，发现仅1例手术相关并发症（心脏压塞），随访期间卒中/短暂性脑缺血发作（TIA）发生率为3.8%/年，低于CHADS2评分预测的年发生率6.6%/年，提示PLATTO系统具有较好的安全性和有效性。随后的欧洲PLATTO研究显示，180例入选患者中162例封堵成功，2例患者术后24小时死亡，6例患者发生心脏压塞（其中2例需行外科手术），随访期间卒中发生率为2.3%/年，低于CHADS2评分预测的发生率6.6%/年，提示PLATTO系统相对安全、并且相对有效。

2. PROTECT-AF 后续注册研究

Watchman 封堵装置（图2）是以镍钛合金作为自膨胀结构框架，覆盖以聚乙烯多孔渗透膜，其框架上有倒钩与心耳固定。PROTECT-AF 试验是一个与华法林治疗的随机对照试验，此为非劣性试验。共入选非瓣膜性心房颤动患者707人，所有病人至少有一项危险因素（年龄>75岁、高血压、心衰、糖尿病或脑卒中史），随机分为封堵组（463例）或华法林治疗组（244例），置入封堵器组华法林术后使用45天，随后服用氯吡格雷4~5个月，终身服用阿司匹林。试验终点包括脑卒中、体循环栓塞、心血管死亡。

平均随访（2.3±1.1）年，结果显示封堵器组和华法林组主要终点事件分别为3.0%和4.3%/年。与对照组相比主要终点事件、脑卒中及心血管死亡分别下降38%、29%和38%。然而主要安全终点（出血、手术相关并发症）副作用的发生率在封堵组高于华法林抗凝组（7.4%/100例/年 vs. 4.4%/100例/年），增加77%，包括22例心包填塞（4.8%），4例气栓（0.9%）和3例装置相关的栓塞。需要输入红细胞≥2个单位的出血或外科干预（3.5%）。大多数副作用发生在手术后第一周并且随着时间的延长，封堵组的出血率明显低于华法林组。同时，随着手术技术的日益娴熟，手术操作并发症也逐渐降低。在随后的CAP Registry研究中，手术相关并发症明显减低，心包填塞事件由PROTECT-AF试验中的5%降至2%。

3. AMPLATZER Cardiac Plug 封堵器 (ACP)

Amplatzer Cardiac Plug 是一款双碟样左心耳封堵装置，其结构类似于Amplatzer房间隔封堵装置，由一个置于左心耳的碟形叶片和一碟形帽构成，期间由凹陷的腰部连接，远端的碟形片置于左心耳防止移位，近端的碟形帽封住左心耳的耳口。

Park 等报道了欧洲地区 2008 年 12 月~2009 年 11 月期间, 10 个医学中心的 143 例房颤患者植入 Amplatzer Cardiac Plug 封堵器预防血栓栓塞的初期临床经验, 137 例患者尝试植入封堵器, 其中 132 例 (96%) 成功, 10 例 (7%) 患者发生严重并发症: 3 例缺血性卒中、2 例植入器械栓塞 (均经皮成功取出)、5 例临床显著性心包积液。同年, Lam 等报道了亚太地区使用 Amplatzer Cardiac Plug 封堵器预防血栓栓塞的初期临床经验。研究入选了 2009 年 6 月~2010 年 5 月期间, 香港和澳大利亚两个医学中心, 20 例具有栓塞高危风险但对华法林治疗禁忌的非瓣膜性房颤患者。研究显示, 19 例患者左心耳封堵成功, 另 1 例患者因导管相关血栓形成放弃; 1 例患者出现冠脉空气栓塞, 1 例患者发生经食道超声检查所致食道损伤; 随访 1 月经食道超声检查证实所有患者左心耳口部封堵成功, 无器械相关血栓; 平均随访 12.7 月, 无卒中事件或死亡发生。

这些初期临床试验表明, 房颤患者使用 Amplatzer Cardiac Plug 封堵器封堵左心耳也是安全可行的。早期的临床试验在欧洲进行, 回顾性研究显示 Amplatzer Cardiac Plug 心耳封堵器置入的成功率为 94% (132/141), 严重副作用的发生率为 7.0%: 3 例缺血性卒中、2 例器械性血栓、5 例心包填塞。此装置最大的优点是围手术期不需要抗凝治疗, 代之以双联抗血小板治疗 1 个月, 继而单用阿司匹林 6 个月。近日, 第二代 Amplatzer Cardiac Plug 也用于临床, 二代 Amplatzer Cardiac Plug 与一代封堵器相比, 其颈部稍长, 固定锚更多, 与心耳口接触更加紧密。在二代 Amplatzer Cardiac Plug 单中心临床试验中, 共入选 152 例病人, 平均 CHA2DS2-

VASc 评分 3.4 ± 1.7 , HAS-Blood 积分 2.4 ± 1.2 , 对照组 32 人, 封堵器组 120 人, 围手术期并发症 (手术并发症、出血) 为 9.8%。事件终点 (死亡、脑卒中) 发生率为 0。血栓事件对照组为 12%, 封堵器组为 2%。平均随访 32 个月, 晚期死亡 15 例, 5 例为心血管死亡, 其余为非心脏原因死亡。

(二) 经胸直视或经胸腔镜 LAA 切除/结扎

经胸直视或经胸腔镜切除/结扎左心耳是预防血栓的另一方法。ACC/AHA/ESC 2006 心房颤动治疗指南中明确指出: 左心耳的切除或者结扎, 能够从根本上减少 AF 治疗术后的血栓栓塞几率。然而, 研究发现外科左心耳结扎经常会出现术后左心耳闭塞不完全。

随着器械研发的进步, 新型左心耳闭合夹的使用提高了外科手术闭塞左心耳的效果。2010 年, 瑞士专家 Salzberg SP 等使用新型闭合夹经心外膜表面进行左心耳闭合, 34 例患者全部手术成功, 无相关并发症发生, 术后三个月的随访未见左心耳血栓或卒中事件发生。Garcia 的研究表明, 房颤的出现和术中未结扎 LAA 是瓣膜手术后中风发生的唯一风险因素, 其结论为二尖瓣置换手术中结扎 LAA 可以减少远期栓塞事件的发生, 应当将该方法作为二尖瓣手术的一个治疗环节。同样对于非瓣膜型 AF 来讲, LAA 切除对于降低中风率有着潜在的价值。12 例患者术中 LAA 即刻结扎成功者, 随访 3 个月, 9 例 (75%) 呈现不完全性堵塞。

心外膜 LAA 夹闭 (AtriClip): 2008 年 10 月~2009 年 6 月, 美国 7 个中心共纳入 71 例患者, 70 例患者尝试 LAA 夹闭, 1 例患者因 LAA 太小被剔除, 67 例患者 (95.7%) 夹闭成功。无器械相关不良事件和围术期死亡事件发生。随访 3

个月, 61 例患者接受 CT 或 TEE 评价, 其中 60 例 (98.4%) LAA 完全闭塞。

三、总结

房颤病人的卒中预防至关重要。虽然华法林及新型抗凝药物的应用大大降低了卒中事件的发生, 但仍存在出血、用量不足、依从性差等缺陷, 而且有相当一部分患者用药疗效不显著或存在抗凝禁忌, 卒中隐患仍然存在。左房耳部被认为是房颤患者导致栓塞事件的血栓形成主要部位, 对左房耳部解剖及生理的进一步认识开启了左心耳外科闭塞术及经皮左心耳封堵技术的发展。近年来一系列研究表明, 经皮左心耳封堵术与传统药物治疗相比, 可降低卒中的发生率, 对于抗凝禁忌的患者尤为适用。

LAA 是 AF 患者血栓形成的重要部位, 亦是心律失常重要起源部位。LAA 干预不仅可减少 AF 患者血栓栓塞风险, 且可治疗源于 LAA 的心律失常。准确定位 LAA 口部是处理 LAA 的关键。比较 LAA 不同干预方法的远期有效性和安全性是未来重要研究内容。

(ID : 88472)

左心耳封堵术 应用前景和潜在的问题

中国医学科学院阜外心血管病医院 姚 焰 □

1 左心耳封堵术面世

导管消融虽已成为药物无效的症状性房颤的一线治疗，但其成功率差强人意，尤其在远期疗效方面。因此，华法林迄今仍然是临床房颤抗栓治疗的主要措施，但华法林治疗安全窗窄，需频繁监测凝血功能，导致患者服药依从性差。新型抗凝药如达比加群等则因价格昂贵、远期疗效和副作用不确定而仅在相当有限的人群中得以应用。需要指出的是，栓塞高危人群大多同时为出血高危人群，约有14%~44%的患者因存在禁忌证而无法接受长期药物抗凝治疗。

鉴于非瓣膜性房颤患者90%以上的血栓来源于左心耳，因此，通过切除或封堵左心耳以预防血栓形成显然具有合理性。以PROTECT-AF试验为代表的一系列临床研究结果使得主流的观点同意，对于有卒中高危风险的房颤患者，在传统或新型抗凝治疗无法实施或有副作用等问题时，左心耳封堵术本身明确的成功判断标准和可靠的远期疗效，显然对于从事房颤介入治疗的医生具有特殊的吸引力。我们可以预期，随着几个相关封堵器械获得CFDA的临床应用许可，左心耳封堵术的应用会在国内迅速得以普及。

2 左心耳封堵术的适应证

从已经发表的试验入选标准来看，PLAATO试验要求为：非瓣膜性房颤、栓塞风险高危以及不适合应用华法林抗凝的患者。而PROTECT-AF的入选标准则相对较宽：(1) 非瓣膜性房颤；(2) 年龄>18岁；(3) CHADS₂ ≥ 1；(4) 适合长期使用华法林且无其他华法林应用指征。

左心耳的形状与血栓的形成有关，其中菜花状左心耳具有最高的血栓发生率。从封堵的技术角度而言，左心耳内部结构形态对封堵是否成功很大程度取决于封堵器的构型设计。而左心耳开口的形态和口径也影响到封堵的效果。要求封堵伞的口径应该大于左心耳开口直径20%~40%，过大的左心房和左心耳都不适于封堵，前者是因为左心房内非心耳部位血栓风险较高，后者则是因为封堵器要么难以固定，要么口部残留缝隙导致血栓隐患。

另一方面，左心耳具有重要的生理作用：(1) 压力和容量负荷的调节作用；(2) 电生理作用。因此，左心耳对维持左心房正常的电生理活动具有重要意义；(3) 内分泌作用。

值得注意的是，动物实验结果显示切除左心耳短中期内即可引起左心房收缩功能和顺应性下降、储备功能

受损，ANP分泌减少和水钠潴留。外科手术中钳夹左心耳减少左心房容积可以导致即刻平均左房压、二尖瓣口和肺静脉瓣口舒张期血流速度上升。切除或者封堵左心耳的远期血流动力学影响还存在未知因素。理论上，对于相对低龄的房颤患者施行左心耳封堵术，存在导致左房压力增高，使得左房增大更加严重，以至于对心肺功能产生一定程度影响的可能性。鉴于此，目前2012 ESC/AHA/ACC房颤管理指南将左心耳封堵术用于存在长期口服华法林治疗禁忌且具有栓塞高危因素的房颤患者(II b类推荐, C级证据)。

我个人认为，在这些疑问尚未厘清之前，应当对开展经皮左心耳封堵术采取更加谨慎的态度。由于75岁以上患者抗凝药物治疗面临导致更多出血风险的困境。我们目前选择施行左心耳封堵术的目标人群倾向于高龄患者，尤其是70岁以上。总的原则是：(1) 非瓣膜性房颤；(2) CHADS₂评分至少2分；(3) 年龄在75岁以下者须有华法林禁忌证或者副作用，年龄大于75岁则可视为具有华法林的相对禁忌证。

3 左心耳封堵术操作者资质

由于左心耳封堵术潜在的良好临床效应吸引了众多医生的关注。目前

国外已经开展此项技术的医生包括心律失常专科医生和既往从事先天性心脏病封堵治疗的医生。

单纯从技术角度看，高水平的心律失常介入医生意味着具备丰富的心房消融和心室标测消融经验，尤其是房颤的导管消融术，需要对左心房——包括左心耳形态具有很好的理解及较高的导管操控技巧。从这个意义上而言，从事房颤导管消融的心律失常专科医生对左心房和左心耳解剖结构最了解、操作经验最娴熟。因此，认为心律失常医生对左心房解剖了解不够以及操作不熟练显然是过时的臆测。反而是传统上从事先天性心脏病的医生，既往可能并没有积累太多左房内操作的经验。

另一方面，需要接受左心耳封堵的房颤患者显然绝大多数都会找心律失常医生寻求治疗，并且除了围手术期的抗凝等指导之外，房颤本身的节律或心率控制始终是重要的内容，而这些相信也会是患者选择心律失常专科医生负责其全部治疗的理由。

4 左心耳封堵术器械选择

左心耳封堵器 (PLAATO 和 WATCHMAN) 的基本结构相似。自膨胀镍钛记忆合金笼状结构支架的外面包被可扩张的高分子聚合物膜，镍钛合金支架的杆上有锚钩 (类似鱼钩上的倒刺)，可以协助装置固定在心耳中以免脱落。高分子聚合物膜可以封闭左心耳心房入口，隔绝左心耳和左心房体部，防止血流相通。封堵器置入后，左心房内皮细胞会在高分子聚合物膜表面爬行生长，一段时间后形成新的内皮。封堵器通过特殊设计的房间隔穿刺鞘和释放导管释放。经皮左心耳封堵治疗系指使用特制的封堵器使 LAA 闭塞，从而达到预防心房颤动

血栓栓塞目的，是近年来发展起来的一种创伤较小的操作简单、耗时较少的治疗方法，目前许多学者致力于应用该技术预防心房颤动血栓栓塞的研究，并取得了很大的进展。

医学器械的选择是一个敏感但无法回避的话题。预期近 1~2 年内在左心耳封堵术器械的选择上，国内市场会有 St Jude Medical 的 Amplatzer、Boston Scientific 的 Watchman 以及国产 Lifetech 的 Lambre 三种左心耳封堵装置上市。

从已经发表的临床使用结果来看，St Jude Medical 的 Amplatzer 和 Boston Scientific 的 Watchman 放置成功率都在 95% 以上，随访有效性均已得到肯定的，虽然手术相关的安全并发症确实有一定的发生率，但目前还缺少足够的大规模的对照研究对不同装置的操作安全性进行评价。

5 结语

目前，华法林仍然是房颤患者卒中预防的主要用药；而包括达比加群、利伐沙班等新型抗凝药物预防卒中疗效不劣于华法林，并在一定程度上降低出血风险，但这些新型抗凝药物亦并非完美，临床研究中仍存在各种原因导致的停药以及出血风险增加。基于左心耳堵闭装置有效性和安全性的不断提高，左心耳堵闭预防有抗凝禁忌的高危房颤患者卒中被首次写入了 ESC 房颤治疗指南 (II b 类推荐, B 级证据)。从目前的实践和临床研究来看，随着左心耳封堵器械的进步以及经验的积累，左心耳封堵术可作为药物治疗预防房颤栓塞事件的重要补充之一，尤其适用于服用抗凝药物有禁忌证以及高龄、高出血风险患者。

(ID : 96418)



■ 姚 焰

医学博士，教授，博士生导师，中国医学科学院阜外医院心血管病医院第一病区主任。专注于复杂疑难心律失常的机制研究和治疗。迄今已完成近万例导管消融手术，多数为来自各地的复杂疑难病例。以良好的医德赢得广大患者赞扬。取得一系列国际先进的创新性成就：(1) 房颤的线性消融术；(2) Burugada 综合症标测和消融预防室颤；(3) 去迷走化治疗血管迷走性晕厥；(4) 全三维电生理模式；(5) ARVC 室速的根治研究；(6) 简化的房间隔穿刺术。此外，在束支折返性室速、缺血性室速、特发性室速、复杂性房性心动过速以及经皮左心耳封堵等领域均为国内首创或 / 之最。因所取得的成就而享有国际声誉，成为本领域唯一参加国际指南编写的中国专家和唯一在欧洲手术演示的中国医生。应邀在欧美、日韩和东南亚、南亚等地进行讲学和手术演示，已接受五十余名国外学者来华进行培训。对国内上百家医院进行了业务指导，培养了一批业务骨干。

Lambre封堵器行左心耳封堵的初步临床经验

1香港威尔斯亲王医院 2中国医学科学院阜外心血管病医院 3武汉大学人民医院 4上海市第十人民医院
林逸贤¹ / 姚焰² / 黄从新³ / 徐亚伟⁴ □



一、Lambre 左心耳封堵器简介 (图 1)

Lambre 为深圳先健科技公司 (Lifetech) 自主研发的新一代左心耳封堵器，意为“左心耳中的伞”，包含一套镍钛合金管为骨架的固定伞（心耳面）和封堵盘（心房面）。固定伞由 8 个带小钩的爪型杆固定到左心耳壁，覆盖一层聚酯合成纤维膜。推送装置包含鞘管，扩张器，推送导丝等，推送鞘管直径设计为 8 ~ 10F。

Lambre 能安全植入并具有反复回收、重新定位及释放能力。(图 2)

为适应左心耳不同解剖，Lambre 设计了常规规格型号及小伞大盘型号。常规型号用于封堵单腔的左心耳，固定伞直径设计为 16 ~ 36 mm，封堵

盘较固定伞大 4 ~ 6 mm。小伞大盘型号可用于双腔及多腔的左心耳，固定伞直径设计为 16 ~ 26 mm，封堵盘较固定伞大 12 ~ 14 mm。(图 3)

二、Lambre 过程植入

常规消毒铺巾，静脉麻醉，静脉推注肝素成人 100 u/kg，术中维持 APTT 在 250 s。经口腔植入食道超声 (TEE) 探头，再次探查左心耳。穿刺右侧股静脉，SL1 Schwatz 鞘管进入右心房。TEE 定位向后向下穿刺房间隔。以长 260 cm，直径 0.013 英寸的加硬导丝通过 Schwatz 鞘管将头端至于左上肺静脉，之后撤出 Schwatz 鞘，将 8 ~ 10 Fr 的 LAMBRE™ 左心耳封堵器专属推送鞘管通过导丝送入左心房。撤出加硬导丝，换用猪尾巴导管，顺势进入左心耳，将推送鞘管送入左心房，行左心耳造影。根据猪尾巴管标记测量左心耳开口直径及对应的深度。不同体位造影测量开口最大直径，根据左心耳造影和食道超声，选择合适型号的左心耳封堵器。通过专用输送鞘管将封堵器的封堵伞先行送入左心耳锚定区。

锚定区定位于左心耳开口向内 5mm 左右，左回旋支血管前。定位后

释放固定伞，确认固定稳妥后回撤鞘管的同时缓慢推送近端封堵伞至彻底打开。造影确认心耳被封堵并且无明显造影剂泄露。TEE 即刻测定左心耳有无残余分流及漏道。随后释放封堵器，撤去长鞘及导管后压迫止血。(图 4)

三、Lambre 对比 WATCHMAN 及 ACP 封堵器

四、Lambre 临床前研究

2011 年 6 月 ~ 2012 年 8 月 完成临床前研究 -22 例犬试验证实，LAMBRE™ 能安全植入并具有反复回收、重新定位及释放能力。随访 6 个月无脱落及栓塞发生，3 个月即能达到心房面完全内皮化。

[Lam YY, et al. Pre-clinical evaluation of a new left atrial appendage occluder (Lifetech LAMBRE Device) in a canine model. Int J Cardiol 2013 ; 168: 3996-4001]

五、Lambre 临床研究 (更新中)

目前完成 82 例人体植入：First-in-human 亚洲注册研究 (FIM: NCT01920412)，在 2012 年 10 月 -2014 年 5 月，纳入来自亚洲四个中心的 39 例

病例：上海（11例）、北京（4例）、香港（2例）、河内（2例）和雅加达（18例）。

1 方案设计

1.1 纳入标准：非瓣膜性房颤患者，CHA2DS2-VASc 评分 ≥ 2 。

1.2 排除标准：左心耳内血栓等（注：没有左心耳的解剖结构的限制）。

1.3 有效性终点：Lambre 安全植入，有效封堵，残余分流直径 $\leq 3\text{mm}$ 。

1.4 安全性终点：术后 7 天内的复合事件，包括心血管性死亡、装置相关性栓塞、卒中、系统性栓塞、心梗、心包积液 / 心包填塞、需要干预或输血的主要出血事件、需要心脏外科手术的并发症。

2 试验结果

2.1 患者资料：(1) 39 例非瓣膜性房颤患者：平均年龄 66 ± 11 ，男性 21 例，女性 18 例；(2) CHA2DS2-VASc 评分： 3.7 ± 1.3 ；(3) HAS-BLED 评分： 2.4 ± 1.2 。

2.2 手术过程：(1) 麻醉：全麻 / 镇静 35 例，局部麻醉 4 例；(2) 手术时间： 65 ± 23 分钟；射线时间： 12 ± 4 分钟；(3) 锚定区直径： $20.5 \pm 4.5\text{mm}$ ；Lambre 封堵器封堵伞直径： $25.2 \pm 3.8\text{mm}$ ；(4) 使用封堵器型号：标准型号 36 例；特殊型号 3 例；(5) 有效性终点：手术成功率 100%，术后封堵器周围参与分流 0%（定义为：多普勒彩超评定残余分流直径 $< 3\text{mm}$ ）；(6) 安全性终点（术后 7 天）：2 例气体栓塞；1 例轻微心包积液予保守治疗；无卒中及装置相关性栓塞；无输血病例；(7) 德国 CE Mark 研究：2013 年 11 月开始，目前共纳入 43 例。

六、First-in-human 亚洲注册研究

First-in-human 亚洲注册研究

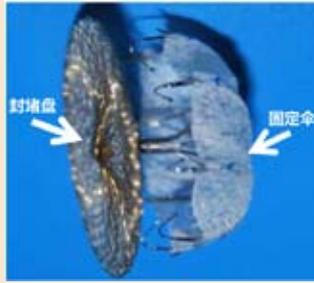


图 1



图 2

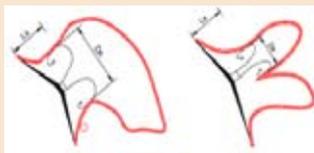


图 3



图 4

(FIM: NCT01920412)，在 2012 年 10 月 -2014 年 5 月，纳入来自亚洲四个中心的 39 例病例：上海（11 例）、北京（4 例）、香港（2 例）、河内（2 例）和雅加达（18 例）。

1 方案设计

1.1 纳入标准：非瓣膜性房颤患者，CHA2DS2-VASc 评分 ≥ 2

1.2 排除标准：左心耳内血栓等（注：没有左心耳的解剖结构的限制）

1.3 有效性终点：Lambre 安全植入，有效封堵，残余分流直径 $\leq 3\text{mm}$ 。

1.4 安全性终点：术后 7 天内的复合事件，包括心血管性死亡、装置相关性栓塞、卒中、系统性栓塞、心梗、心包积液 / 心包填塞、需要干预或输血的主要出血事件、需要心脏外科手术的并发症

2 试验结果

2.1 患者资料：(1) 39 例非瓣膜性房颤患者：平均年龄 66 ± 11 ，男性 21 例，女性 18 例；(2) CHA2DS2-VASc 评分： 3.7 ± 1.3 ；(3) HAS-BLED 评分： 2.4 ± 1.2 。

2.2 手术过程：(1) 麻醉：全麻 / 镇静 35 例，局部麻醉 4 例；(2) 手术时间： 65 ± 23 分钟；射线时间： 12 ± 4 分钟；(3) 锚定区直径： $20.5 \pm 4.5\text{mm}$ ；Lambre 封堵器封堵伞直径： $25.2 \pm 3.8\text{mm}$ ；(4) 使用封堵器型号：标准型号 36 例；特殊型号 3 例；(5) 有效性终点：手术成功率 100%，术后封堵器周围参与分流 0%（定义为：多普勒彩超评定残余分流直径 $< 3\text{mm}$ ）；(6) 安全性终点（术后 7 天）：2 例气体栓塞；1 例轻微心包积液予保守治疗；无卒中及装置相关性栓塞；无输血病例。

七、小结及展望

(1) 亚洲注册研究的初步临床经验证实，用 LAMBRE 封堵器封堵左心耳是可行的，无围手术期严重不良事件发生；(2) LAMBRE 行左心耳封堵术的主要优点有：小的推送系统（8 ~ 10 Fr）、操作简单、术中可重复回收及释放、适用于各种左心耳解剖结构；(3) 针对 LAMBRE 长期安全性和有效性的研究正在亚洲和欧洲同步进行中。

(ID : 100964)

从Protect-AF研究 看左心耳封堵术的未来

复旦大学附属中山医院 葛均波 □



左心耳封堵术 (Left Atrial Appendage occlusion/closure, LAAO/C) 是近年来发展的通过微创导管术封堵左心耳、以达到预防心房颤动 (房颤) 患者血栓栓塞的新技术。目前, Boston Scientific 旗下的 WATCHMAN™ 封堵器应用于左心耳封堵术在全球已经完成超过 5500 例, 是当前左心耳封堵器械中循证医学证据最全的封堵器。

1 左心耳封堵术第一个多中心随机对照研究: Protect-AF

Protect-AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) 研究是关于 LAAO 的第一个随机对照研究, 和既往的研究有很大不同: 首先是既往研究都是非对照研究, 和该研究是对比 LAAO 和华法林治疗的随机对照研究; 其次, 既往的研究入选的是抗凝禁忌或者是抗凝风险高的患者, 而本研究入选的是可以耐受抗凝的普通患者。Protect-AF 研究由 Mayo 医学中心牵头, 入选时间为 2005 年~2008 年, 中期的研究结果发表在 2009 年 Lancet 上。共入选美国和欧洲的 59 个研究中的

707 例房颤患者 (CHADS₂>1 分), 以 2:1 方式分配到 LAAO 组 (使用 Watchman 器) 及口服华法林组。首要有效终点是中风、心血管死亡或体循环栓塞的复合终点, 首要的安全终点大出血、心包积液和器械栓塞。研究结果表明, LAAO 组在有效终点方面不劣于华法林 [3.0 / (100 人年) vs 4.9 (100 人年)], 但安全性终点发生率较高 [7.4 / (100 人年) vs 4.4 / (100 人年)]。LAAO 组手术并发症发生率较高 (心包积液 4.8%、装置栓塞 0.6%、大出血 3.5%, 操作相关卒中 1.1%), 而华法林组大出血 (4.1%) 及颅内出血发生概率较高 (2.5%)。该研究显示, LAAO 的在有效性上令人满意, 但仍有一定手术并发症。

2 Protect-AF 后续注册研究

CAP 和所有的介入技术一样, 左心耳封堵也是有学习曲线, 随着术者经验和器械的改进的积累, 手术的并发症必然会降低。Protect-AF 研究的后续注册研究证实了该观点。研究分析纳入的队列为 PROTECT AF 试验中接受 LAAO 的患者 (n=542) 和接受 Watchman 装置置入的后续非随机注册患者 (CAP: Continued Access



Registry, n=460)。安全性终点包括出血及手术相关事件（心包积液、卒中、装置栓塞）。研究结果显示，CAP 注册研究术后 7 天内的手术或装置相关安全事件发生率较 Protect-AF 研究已显著降低（由 7.7% 降至 3.7%， $P=0.007$ ），其中，严重心包积液发生率由 5.0% 降至 2.2% ($P=0.019$)，手术相关卒中方面由 0.9% 降至 0% ($P=0.039$)。

3 Protect-AF 长期随访结果

近期，Protect-AF 试验发布了长期的随访及进一步分析结果。患者平均随访 (2.3 ± 1.1) 年，469 例患者 (66.3%) 至少完成了 2 年观测。采用意向性治疗原则 (ITT) 分析时，左心耳封堵组和华法林组首要有效终点分别为（卒中、系统性栓塞和心源性死亡）发生率为 3.0% 和 4.3%，符合非劣性检验标准 (>0.99)；主要安全性终点左心耳封堵组高于华法林组 (5.5% VS. 3.6%；OR : 1.53)。但是，采用符合方案集 (PP) 分析时（剔除 69 例放弃手术者和 41 例器械植入失败患者），LAAO 组首要有效终点方面上优于华法林组 (2.5% vs 4.3%)。由于 Protect-AF 试验 LAAO 组术后

先要服药 45 天的华法林及 5 月的双联抗血小板治疗，研究者进一步分析了停药之后两组有效终点区别。结果显示，即使在停用华法林后，LAAO 组首要有效终点方面上仍优于华法林组 (2.3% vs 4.1%)；在停用双联抗血小板治疗后，LAAO 组首要有效终点方面上也是优于华法林组 (2.3% vs 4.1%)。该结果首次显示，左心耳封堵在预防栓塞的有效性方面优于华法林。亚组分析还显示，对于有过中风或短暂脑缺血发作 (TIA) 患者，无论是采用 ITT 分析还是 PP 分析，LAAO 在预防栓塞的有效性方面明显优于华法林 (5.3% vs 8.2%)。

4 展望左心耳封堵术应用于房颤抗栓前景

目前，LAAO 比较公认适应证为抗凝禁忌或者抗凝风险高（出血风险高）的慢性房颤患者，具体为：(1) 房颤发生时间 >3 个月，持续性房颤，或是长期持续性和永久性房颤患者（非风湿性瓣膜病所致）；(2) CHADS₂-VAS 评分 ≥ 2 分；(3) 有华法林应用禁忌证或无法长期服用华法林，或者 HAS-BLED 评分 ≥ 3 分。2012 ESC/AHA/ACC 房颤管理指南提出，对于

不能长期接受任何一种口服抗凝药治疗的血栓风险患者，可行经导管左心耳封堵术 (Iib, B)。然而，这些标准是建立在过去 LAAO 技术相对不成熟研究的基础上。目前，LAAO 的技术已较前改进，PROTECT AF 后续研究已显示相关的并发症发生概率已下降。另外，PROTECT AF 试验进一步分析显示，LAAO 效果可能优于华法林治疗，特别是对于已发生卒中者。这些结果提示，随着 LAAO 技术的提供及研究证据的积累，LAAO 的技术也可能成为可耐受抗凝或出血风险不高的普通房颤患者治疗手段。目前，房颤性脑中风的药物预防主要是依靠口服华法林，但长期口服华法林存在诸多问题。而一些新型抗凝药物价格高，疗效并非完美，出血并发症仍不能避免。近十多年来，房颤的射频消融治疗被广泛接受。但这一治疗的成功率不高（阵发性房颤约 80%，慢性、永久性房颤不到 50%），有些患者需要反复多次射频消融，房颤消融成功率在短期内很难再有突破。笔者预测，在不久将来，阵发性房颤可能仍首选射频消融，而 LAAO 则有可能成为长程持续性或永久性房颤患者可选择的常规治疗手段。

(ID : 100962)



TAVI基本要素

——现场准备、心脏团队及患者选择

复旦大学附属中山医院 葛均波 □

TAVI 是近十年来介入心脏病学领域一项令人鼓舞的技术。TCT 主席 Leon 曾说：“以 TAVI 为代表的结构性心脏病介入治疗将成为今后心血管介入治疗创新发展的最重要方向。”那么确保 TAVI 的顺利进行，它需要具备哪些基本要素呢？根据我们团队的经验，我们将从现场准备、心脏团队以及患者选择三方面进行阐述。

根据《2012 ACCF-AATS-SCAI-STS 经导管主动脉瓣置换术专家共识》规定，实施 TAVI 的中心必须在过去的 1 年内至少要实施 50 例以上的外科主动脉瓣换瓣术，而行 TAVI 的介入医生需要有主动脉瓣球囊扩张术的经验。而且改装的心导管室或杂交手术室大小应该满足摆放麻醉设备、心超设备、2 个手术台及其他后背支持设备（如 IABP、体外循环机），并且应该符合外科无菌手术的标准。

对于术前的准备，在常规的基础上还要做到以下几点：(1) 检测血型，备血（4 U 以上）；(2) 核对手术器械。备好心包穿刺包、临时起搏器、抢救药品、除颤装置；(3) 备好 2 个手术台，装载瓣膜的手术台上应备好一个大盆子以及冰盐水；(4) 有条件者，应该准备 IABP 机；(5) 外科医师备台（on-site），联系好备用的外科手术医师，开动体外循环机，一旦出现意外，立即可以手术；(6) 术前阿司匹林 0.3 g、氯吡格雷 0.3 g，口服；预防性应用的抗生素（第 1、第 2 代头孢菌素）。

因为 TAVI 是一种以团队为基础的、复杂的新技术，其

推广及运用涉及多个领域，这就需要我们建立一种多学科心脏协作团队（MDHT）模式去探索研究。以往国外心脏团队通常包括基层心脏科医生、心外科医生、心脏介入医生、心脏超声人员及影像专家、心力衰竭专家、心外科麻醉师、护理人员、研究协助人员、管理人员、营养师、康复专家及社区工作者等。而根据我国发展来看，我们的心脏团队应包括心内科医师（3 个以上）、心外科医师、心脏超声人员、放射科人员、心外科麻醉师、指定的护士以及瓣膜公司的技术协助人员。

从患者选择角度，首先要从临床因素评估包括：(1) 是否需要瓣膜置换术；(2) 是否是外科手术禁忌或高危患者；(3) 有无 TAVI 手术禁忌证。其次要从影像学评估，主要包括二维或三维经胸超声心动图、经食管超声心动图、多排螺旋 CT、对比剂主动脉造影、心脏磁共振、C 形臂 CT 等。根据共识规定，TAVI 目前适应症包括：严重的症状性的三叶式钙化性主动脉瓣狭窄、解剖上适合 TAVI、预期寿命 > 12 个月以及外科手术禁忌，定义为术后 30 天内死亡风险 > 50% 或存在严重不可逆合并症或其它影响手术的因素（如体质脆弱、胸部放射治疗后、胸廓畸形、严重肝脏疾病等）。

总之，TAVI 是一项多学科协作的手术，以有经验的瓣膜病治疗团队为核心，充分的前期准备为基础，正确选择患者、瓣膜类型和入路途径为保障。 (ID : 90641)

► 经皮主动脉瓣膜植入 (TAVI)

经导管瓣膜性心脏病治疗重要进展

——经导管二尖瓣置换术日前在英国伦敦诞生

中国医学科学院阜外心血管病医院 吴永健 □

■ 吴永健

主任医师，博士生导师，阜外心血管病医院冠心病中心副主任。在急性心肌梗塞的早期诊断、重症心肌梗死的救治（包括心源性休克）、心力衰竭、高脂血症以及糖尿病等方面都有较深入的研究。在任《中华心血管病杂志》、《中国循环杂志》、英国《BM》杂志中文版审稿人，北京市医疗事故鉴定委员会委员。

2014年3月7日，全球主要媒体报道了一则消息，患有二尖瓣病变的患者可以不用开胸就可以将有病变的二尖瓣置换，这对于身体条件不适用常规外科开胸的患者毫无疑问是一个好消息，对于学术界同样是一个重要的新闻。

经导管瓣膜性心脏病的介入治疗是介入心脏病学的重要组成部分。主动脉瓣的经导管植入 (TAVI) 在过去几年取得了长足的进步，截止目前全球已完成 10 余万例手术。TAVI 技术已正式写入欧洲心脏瓣膜病指南和刚刚发布的美国瓣膜病指南。

二尖瓣在解剖结构上非常复杂，其瓣环呈椭圆形，同时附有腱索和乳头肌，人工瓣膜的定位单纯依靠透视几乎不可能，需要在食道超声的指导下方可进行。在植入过程中有可能会损伤及腱索或乳头肌。术后极易形成瓣周漏。这些情况一旦发生，往往会造成严重肺水肿或死亡。二尖瓣置换常规需要开胸手术。但临床上部分患者由于合并多种疾病，或胸廓畸形，或极度虚弱，不具备开胸手术的指征。如果要经导管瓣膜植入，首先在人工瓣

膜的设计上要有突破，其次在操作技术上需要创新。早期经导管二尖瓣置换只适用于外科瓣膜退行性变的患者，到目前全世界也只有数十例。原位 (native valve) 二尖瓣置换一直在探索中。2014年3月7日，在伦敦圣·托马斯医院终于见证了这一探索的成功。

负责该项目的是圣·托马斯医院的心脏小组，他们是 Vinnie Bapat, Martyn Thomas, Jane Hancock 和 Ronak Rajani，其中 Martyn Thomas 是伦敦瓣膜病 (London Valve) 专题会议的主席，他是国际著名的心脏病专家，在瓣膜病的诊疗方面做了大量的研究。在过去的一个月中，该心脏小组连续为 3 例患者成功地进行了经导管二尖瓣置换。三例患者均是失去开胸手术机会的重症患者，心脏小组在全面的临床评价和家属深度沟通后决定为其实施经导管瓣膜置换术。从术后的结果来看令人满意，三例患者术后恢复良好。Martyn Thomas 教授不无兴奋地讲：“我们非常幸运有机会能在此领域成为先行者。”应该说这三例手术的成功标志着经导管二尖瓣置换 (TMVR) 时代的到来。



医学一直向着更加微创、更加人性化的方向发展。常规的外科开胸手术固然效果明确，但创伤大，术中需要体外循环。高危患者手术风险大，术后恢复时间长。长期以来，心脏瓣膜病向来是外科医生工作的范畴。随着介入治疗近 30 年的飞速发展，介入治疗的概念已深入人心，人们期望能够用更微创的方法治疗过去一直需要手术才能治疗的疾病。10 余年前瓣膜性心脏病介入治疗难以想象，很多人认为几乎不可能，但人类不断的探索使其正在越来越成为现实。二尖瓣虽然解剖结构复杂，但介入治疗已经有了一个好的开端，可以预测在不久的将来，也如同主动脉瓣一样会有很大的发展。

(ID : 100664)



■ 陈 茂

四川大学华西医院心脏内科主任、主任医师，博士、博士后、博士生导师。任四川省医学会心血管病专委会主任委员，中华医学会心血管病分会青年委员，中华医学会心血管病分会心衰专业学组成员，中华医学会心电生理和起搏分会无创电生理及基础研究专业学组成员。擅长经导管主动脉瓣置入 (TAVI)、冠脉介入治疗；负责国家自然科学基金项目、国家 863 项目子项目等多项国家级课题；以第一作者或通讯作者发表 SCI 论文 30 余篇，累积影响因子超过 100；获四川省科学技术进步二等奖等多项奖励。

经导管主动脉瓣置入术 进展及国内现状

四川大学华西医院 陈 茂 冯 沅 赵振刚 □

主动脉瓣狭窄 (AS) 是最常见的心脏瓣膜病之一，其患病率随年龄增长而明显提高，75 岁以上人群中重度 AS 的患病率高达 5%。已出现临床症状的 AS 患者如不经治疗或采用内科保守治疗，2 年存活率低于 50%。外科主动脉瓣置换术 (SAVR) 由于能够显著改善症状及延长生存期，一直是标准治疗手段，但临床上 30% 以上的患者因存在手术禁忌症、高龄、左心室功能差、合并多种其他疾患等因素，不适合进行 SAVR。

自 2002 年 Cribier 等完成全球首例经导管主动脉瓣置入术 (TAVI) 以来，该技术经过 10 余年的迅速发展，现已日趋成熟，成为不适合进行外科手术 AS 患者有效的替代治疗方案。据估计，全球已有约 15 万名患者接受了 TAVI 治疗。

鉴于我国庞大的人口基数和日益加剧的人口老龄化趋势，该技术在我国有着广阔的应用前景。然而与欧美地区迅猛的发展态势相比，国内 TAVI 的发展明显滞后，且实际开展面临一

些特殊困难，目前尚处于探索阶段。不过在国内几个大的心脏中心的共同努力下，现已取得初步的经验。

1 经导管主动脉瓣置入术的进展

1.1 循证医学证据

具有里程碑意义的 PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valves) 随机对照试验验证了 TAVI 的有效性。2 年随访结果显示，对于不能进行 SAVR 的患者 (B 队列)，TAVI 可

降低全因死亡风险 44%、心血管死亡风险 56%、再入院风险 59%，对于外科高危患者（A 队列），TAVI 和 SAVR 在术后生存率、主观症状及血流动力学改善等方面均无显著差异。

近期公布的美国 CoreValve High Risk 研究结果进一步肯定了 TAVI 在极高危 AS 治疗中的地位。

随着 TAVI 在极高危患者中安全性和有效性的确认，当前倍受关注的问题是 TAVI 在中低危患者中是否同样不劣于甚至优于 SAVR。已有研究对欧洲心脏手术风险回归评分（logistic EuroSCORE）低于 10% 或美国胸外科医师学会手术风险评分（STS 评分）低于 5%、倾向性评分匹配的两组患者（分别接受 TAVI 和 SAVR 治疗）进行了比较，结果提示两组患者的 30 天及 1 年生存率相似。不过，这一问题的最终解答仍然有赖于高质量的随机对照研究。目前正在进行的 PARTNER II（A 队列，ClinicalTrials.gov：NCT01314313，使用 Edwards SAPIEN XT 和 SAPIEN 3 瓣膜）和 SURTAVI（SURgical and TAVI，ClinicalTrial.gov：NCT01586910，使用 CoreValve）随机对照试验将对 TAVI 和 SAVR 在中危患者中的效果进行比较。就现阶段而言，SAVR 仍然是中低危患者的首选治疗方案。

1.2 并发症

随着器械的改进和经验的积累，TAVI 相关并发症的发生率已经明显降低，但仍有约 30% 的患者会于术中或术后出现至少一种主要并发症。脑卒中、血管并发症、主动脉瓣反流和传导阻滞是 TAVI 术后最常见的并发症，可影响患者预后。主动脉夹层或破裂、冠状动脉阻塞、主动脉瓣环断裂、心包填塞、二尖瓣损伤等并发症虽较少见，发生率不到 1%，但均可直接导致

患者死亡。

1.2.1 脑卒中

虽然有研究显示 TAVI 术后 60%~90% 的患者脑核磁共振成像中可出现新发灌注缺损，但有神经功能缺损表现的脑卒中的发生率远低于这个水平。实际上，TAVI 术后 30 天脑卒中的发生率大约为 3%，1 年时稍高，约为 5%。

1.2.2 血管并发症

TAVI 术后血管并发症的发生率约为 10%。经股动脉置入 Edwards SAPIEN 瓣膜后血管并发症的发生率是经动脉置入 CoreValve 瓣膜的 2 倍（22% vs 11%），这主要是是因为既往 Edwards 瓣膜多通过直径较大的 22-F 或 24-F 输送鞘，而置入后者时使用的为 18-Fr 输送鞘。最新的 Edwards SAPIEN XT 瓣膜已可以通过 18-Fr 输送鞘进行置入。随着器械和血管缝合技术的改进，血管并发症的发生率将继续下降。

1.2.3 主动脉瓣反流

SAVR 和 TAVI 术后均有一定比例的患者存在主动脉瓣反流（主要是瓣周漏），但该并发症在 TAVI 术后更为常见。TAVI 术后中重度主动脉瓣反流的发生率约为 12%，其中置入 CoreValve 的患者术后中重度主动脉瓣反流的发生率高于置入 Edwards SAPIEN 瓣膜者（16% vs 9%）。

1.2.4 传导阻滞

传导阻滞是 TAVI 术后最常见的并发症。使用 CoreValve 瓣膜的患者中约 25% 因严重传导阻滞而需要植入永久起搏器，使用 Edwards 瓣膜的患者中这一比例仅为 5%。

目前认为，TAVI 术后发生严重传导阻滞的机制在于瓣膜金属支架对于心脏传导系统（尤其是左束支）的直接或间接压迫及其所致的传导组织水

肿、缺血、坏死等炎症反应。瓣膜的置入深度、病变瓣膜（尤其是无冠瓣）的大小、瓣环形状、瓣膜与瓣环的相对大小等都有可能影响置入瓣膜对传导系统上述作用的程度，从而决定术后传导阻滞的出现与否及其严重程度。

1.3 器械

基于 PARTNER 试验的结果，美国食品和药品监督管理局（FDA）先后于 2011 年 11 月和 2012 年 10 月批准 Edwards SAPIEN 瓣膜用于治疗不能进行外科手术和外科手术风险高的重度 AS 患者。随着 CoreValve Extreme Risk 和 High Risk 研究结果的相继公布，预计 CoreValve 将很快加入 Edwards SAPIEN 瓣膜的行列，成为另一种被 FDA 批准用于治疗不能外科手术和手术风险高的重度 AS 患者的经导管主动脉瓣膜。

近期一项对 Edwards SAPIEN XT 瓣膜和 CoreValve 进行头对头比较的随机对照试验（CHOICE 研究）显示两组患者 30 天心血管死亡、出血、血管并发症、早期安全终点等的发生率无明显差异，但 CoreValve 组器械成功率明显较低（77.5% vs 95.9%， $P < 0.001$ ），主要原因是该组术后轻度以上主动脉瓣反流的发生率较高（18.3% vs 4.1%， $P < 0.001$ ）并且需置入第二枚瓣膜的患者比例较高（5.8% vs 0.8%， $P=0.03$ ）。不过目前尚不清楚 Edwards 瓣膜较高的器械成功率是否能够转化为中远期临床获益。而且对于瓣环较小、冠状动脉开口较低、瓣叶钙化重及二叶式主动脉瓣患者，CoreValve 可能仍然是更好的选择。

不过现在广泛使用的 CoreValve 和 Edwards SAPIEN（XT）瓣膜一旦置入均不能回收和重新定位，如果出现瓣膜置入位置不当的情况，只能通过再置入一枚瓣膜或转外科开胸手术

予以补救。新型介入主动脉瓣膜装置（如 Direct Flow Medical、JenaValve、Portico、Symetis Acurate、Lotus、Centera、Heart leaflet technology、Engager 和 CoreValve Evolut R 等）几乎均具有可回收和（或）重新定位的特性，部分瓣膜还增加了辅助定位和减少瓣周漏的装置，有望进一步提高 TAVI 的安全性和长期效果。

2 国内经导管主动脉瓣置入术的现状

2.1 开展情况

自 2010 年 10 月复旦大学大学附属中山医院葛均波教授成功完成国内首例 TAVI 以来，北京阜外心血管病医院、中国人民解放军总医院、第二军医大学附属长海医院、浙江大学附属第二医院和我院等相继开展了该项技术。由于 CoreValve 和 Edwards SAPIEN (XT) 瓣膜均未获准在国内上市，各中心完成 TAVI 所使用的瓣膜多由各医院划拨专项经费进行资助。这一现状极大地限制了 TAVI 在国内的发展。

值得庆幸的是，在“十二·五”国家科技支撑计划项目的支持下，由阜外医院高润霖院士牵头的国产 Venus Medtech 经导管主动脉瓣膜（杭州启明医疗器械有限公司生产）已于 2012 年 9 月正式进入了临床试验阶段。目前该试验进展顺利，有望促进 TAVI 在我国快速与健康发展，并加速 TAVI 人工瓣膜的国产化进程，解决制约这一技术在我国发展的瓶颈问题。

2.2 初步经验

据不完全统计，截至 2014 年 4 月，国内各大心脏中心累计完成 TAVI 约 130 例。其中近 90% 的患者置入的为自扩张式 CoreValve（约 40%）或 Venus-A 瓣膜（约 50%）。

我院在 2012 年 4 月至 2014 年 4 月期间共完成 44 例 TAVI，是国内完成该手术例数最多的中心之一。44 例患者中 28 例为男性，16 例为女性，平均年龄 76.7 岁，以呼吸困难、胸痛、晕厥为主要临床表现，其中约 80% 的患者 NYHA 心功能分级为 III-IV 级。近 90% 的患者合并至少一种重要疾病，包括慢性阻塞性肺疾病、冠心病、心房颤动、外周血管疾病和恶性肿瘤等。所有患者均经心脏外科医生会诊被认为手术风险过高，不适合进行外科开胸换瓣手术。

除 1 例患者因股动脉条件较差，我们选择了经锁骨下动脉途径置入瓣膜外，其余患者均通过股动脉途径实施 TAVI。4 例（9.1%）患者因伴有冠状动脉严重狭窄，与 TAVI 同期接受了冠状动脉介入治疗。除 1 例患者因主动脉瓣严重钙化置入瓣膜不能良好扩张外，其余 TAVI 均获成功，手术成功率为 97.7%。

术后所有患者的血流动力学均得到明显改善，且无急性心肌梗死及急性肾损伤发生。2 例患者（4.5%）分别于术后即刻及术后第 4 天发生脑卒中，均恢复良好，未遗留严重的功能损害。11 例（25.0%）患者因术后出现严重传导阻滞需植入永久起搏器。3 例（6.8%）患者出现手术入路相关血管并发症（出血），经加压包扎后出血停止，另有 2 例（4.5%）患者术后发生上消化道出血，经积极治疗后控制。1 例患者于术后 20 天发生心脏猝死，此前的心脏彩超检查显示植入瓣膜结构及功能均完好，考虑死亡与手术无直接关系。目前，在随访时间超过 30 天的 38 例患者中（中位随访时间：333 天；四分位数间距：74 ~ 581 天），无死亡或其他临床终点事件增加。

与国外文献报道的数据相比，我

们在 TAVI 手术成功率、术后并发症发生率、患者 30 天生存率等方面均有相似结果。值得注意的是我们的 TAVI 患者中二叶瓣所占比例高达 70%。二叶瓣由于瓣环极度偏心、瓣环经过大、瓣叶形态和钙化分布不对称、常合并升主动脉增宽等问题，一直被视为 TAVI 的相对禁忌证。然而近期的几个小样本研究显示，在经过选择的二叶瓣患者中，TAVI 是可行和安全的，并且可以使患者的血流动力学指标和临床症状得到明显改善。我们完成的 30 例二叶瓣病例也显示了相似的结果。

2.3 存在问题及展望

除前面提及的瓣膜费用与来源问题外，TAVI 在国内的推广应用主要还受到了以下几方面问题的制约。

首先，目前尚无大规模研究对我国主动脉瓣狭窄尤其是老年钙化性 AS 的流行状况及疾病负担等进行系统性调查与测量，使国家在该方面的医疗卫生投入缺乏明确依据和导向，在一定程度上造成了该疾病未得到足够重视。

其次，对于如何在部分具有特定解剖特征（尤其是二叶式主动脉瓣）的患者中开展 TAVI 的问题，目前仅有极少的国外经验可供参考。

再次，为规范 TAVI 在国内的开展，促进其健康、稳步发展，确保患者安全，我们必须参考欧美经验和高质量研究证据，结合国内已有经验，出台一套符合我国国情的 TAVI 国家标准。

总之，尽管 TAVI 在国内的推广应用尚面临较大的挑战，但相信随着经验的逐步积累、国产瓣膜临床疗效的验证、相关政策的支持等条件的逐步成熟，这一有着极大应用前景的新兴治疗技术在国内将迎来一个加速发展的阶段。

(ID : 99016)

► 经皮主动脉瓣膜植入 (TAVI)

经皮主动脉瓣植入的现状和进展

南京医科大学第一附属医院 孔祥清 □

自 2002 年 Cribier 开展了第一例经皮主动脉瓣植入手术以来, 该手术已成为治疗重度主动脉瓣狭窄的方法之一, 其疗效令人满意, 手术过程创伤小, 前景可喜。近年来围绕着 TAVI 器械如何改进、如何减少并发症及如何推广适应症方面已进行了很多研发工作, 针对新研发的装置在不同人群的表现也有相当多的研究。在这里我们例举部分新型装置、它们各自的表现、适应症及相应的临床试验情况。

瓣膜装置

EDWARDS SAPIEN

目前有两个主动脉瓣膜装置已在全球获得应用, 分别为球囊扩张式 Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) 瓣膜装置和自膨式 CoreVALVE (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) 瓣膜装置。Edwards SAPIEN 瓣膜采用牛心包缝制于不锈钢支架上, 可经心尖和经股动脉植入。经股动脉植入时根据植入瓣膜大小使用 22-24Fr RetroFlex™ 输送系统 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA), 经心尖植入时采用 26Fr 输送鞘。根据 SOURCE 试验 (纳入 1038 例患者) 结果, 使用该输送装置后手术成功率在经股动脉途径为 95.2%, 经心尖途径为 92.7%。经心尖途径植入瓣膜组术后 30 天内死亡率较高, 为 10.3% (经股动脉途径为 6.3%), 一年生存率为 72.1% (经股动

脉途径为 81.1%)。两组患者在中风发生率和永久起搏器植入比例方面无差异。经股动脉途径组血管并发症的发生率是经心尖途径组的 5 倍 (22.9% vs. 4.7%), 引起该现象的可能原因是 RetroFlex 的内径偏大。

RetroFlex 内径偏大这一缺陷由 Edwards SAPIEN XT™ (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) 装置得到了改善。Edwards SAPIEN XT 支架为钴-铬合金, 内径更小, 结构更为开放, 更易被压缩。该项改进使装置在确保稳定性的同时可以产生足够辐向张力。瓣叶仍为牛心包缝制, 但瓣叶设计和布局有所变化。尤其值得一提的是, 瓣叶在自然状态时呈现半关闭状态, 可以减少舒张早期瓣叶关闭所需的时间和压差。最后, Edwards SAPIEN 一般在体外直接被装载至球囊外部, SAPIEN XT 则拥有特制的输送系统 (NovaFlex™; Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA), 可以在通过腹主动脉时将瓣膜装上球囊。NovaFlex 系统包括 2 根导管 (球囊内导管和球囊外导管)。开始瓣膜位于外导管输送杆球囊近端, 经过腹主动脉时回撤球囊导管, 保持外导管位置不变, 则使球囊向瓣膜靠近。根据球囊两端的 X 线下标记可优化瓣膜装载位置。

CoreValve 自膨式瓣膜

CoreValve 自膨式瓣膜为一个内

部缝有猪心包所制三叶式瓣膜的自膨式镍钛合金支架, 支架是用 50 mm 的镍钛管直接镭射切割而成。装置的下段有较大的辐向张力, 可以自行膨胀并将钙化的主动脉瓣叶挤压到主动脉根部壁上, 同时防止装置本身扭曲变形。中段支撑瓣叶, 形状较窄, 避免影响冠状动脉开口, 上段较宽使装置能在升主动脉内锚定并保证装置长轴稳定性。

CoreValve 瓣膜装置的支架所用材料镍钛合金为温度-收缩材料, 体外冰水中瓣膜柔软易变形, 可将瓣膜压缩装载入输送系统, 体内正常体温下瓣膜装置可自行膨胀且有较大辐向张力使装置锚定于特定位置。

多年以来, 该装置已经过多次改良以增加疗效, 同时使操作更为便利。第一代装置采用牛心包, 通过 24F 导管植入。第二代采用猪心包, 外形较小, 可以通过 21F 导管植入 (对于血管床内径较小的患者有利)。

目前, 装置进一步得到改进, 输送系统从既往的 24F 发展到 18F (第三代装置)。第三代装置的出现, 在不改变手术安全性和效果的情况下大大改善了操作技术, 使逆行途径更为容易可行, 解决了血管入路及装置难以通过主动脉弓和升主动脉的难题, 可以完全实现经皮植入主动脉瓣。手术效率大大提高, 手术时间大大缩短, 不再需要外科准备血管切开及采用 ECMO 或 TandemHeart 行体外循环。如今第三代装置已有两

种尺寸的装置投放市场，26 mm 和 29 mm。其中 26 mm 装置适用范围是瓣环内径 20 ~ 23 mm 的患者，29 mm 装置适用范围是瓣环内径 24 ~ 27 mm 的患者。近来还有其它尺寸的装置准备投放市场以满足更大人群的需要。

CoreValve 的自膨式机理和需要球囊扩张定位的装置（如 Edwards-SAPIEN 系统）相比有许多优点。

首先，该装置最重要的特性是自膨能力，这对于减少瓣周漏非常有利，同时可以运用于主动脉瓣返流患者，而球囊扩张式瓣膜使用所得经验则与此相反。其次，装置避免了球囊扩张时对生物瓣叶的损伤，理论上可以延长瓣膜的使用寿命。第三，上段的自膨结构使瓣膜更稳定的固定在升主动脉。

在装置定位方面，CoreValve 的设计也有很多优点：(1) 装置释放时只要定位在一定的范围内则瓣膜功能就不受影响，一定程度上降低了手术难度；(2) 支架长轴具有一定自我调整能力，有利于术后装置的稳定和患者的血流动力学稳定；(3) 远端 2/3 释放后还有可能复原，一定程度上可提高手术成功率并可优化装置植入定位；(4) 在装置定位不满意的情况（位置偏下）下可以重新调整位置。重新复原的能力对于纠正瓣膜位置非常重要。一旦释放出 2/3 的装置，瓣膜已正常工作，此时支架可以进一步调整位置甚至完全收回。如果装置张开不满意，尤其是放置在钙化极度严重的瓣膜中时，可以通过球囊进一步扩张瓣膜，同时避免损伤支架内缝制的瓣膜。

SADRA LOTUS 瓣膜

SADRA LOTUS (Boston Scientific, Natick, MA, USA) 瓣膜是第一个可复原和重新定位的介入生物主动脉瓣，2008 年完成第一例人体内

试验。这个装置的主要优点在于在最终从导管内释放出来以前的任何时候，装置都可以被重复拉伸，回收和重新定位，这个特征也是介入主动脉瓣新技术中发展最快的特征之一。该装置只能通过逆行途径释放。

Direct Flow 瓣膜装置

Direct Flow valve (Direct Flow Medical Inc., Santa Rosa, CA, USA) 代表了新一代的非金属，无支架，可重新定位的介入主动脉瓣。目前该装置在全麻和 TEE 监护条件下经股动脉植入，不需要体外循环。柔韧性高的生物瓣膜的最大优点在于它使手术者在植入过程中对瓣膜有前所未有的自由操作空间，即使主动脉弓钙化严重，它也较易通过，术中可以反复通过主动脉瓣环来调整位置，一旦装置张开即开始工作。

SYMETIS ACURATE™ 瓣膜

目前较多采用的另一个装置为可优化植入位置的 Symetis Acurate™ 瓣膜 (Symetis SA, Ecublens, Switzerland)。装置可经心尖途径植入，采用 28Fr 无鞘管植入系统。在纳入 40 例患者的可行性试验中，手术成功率为 95%，术后 30 天内死亡率为 12.5%，5 例患者中 3 例患者死亡原因为呼吸衰竭。2 例患者出现中风，1 例患者需要植入永久起搏器。该结果和 2011 年 TCT 会议上 90 例患者的研究结果类似（死亡率为 7.8%，术后无明显主动脉瓣反流）。公司准备进一步评估 Acurate™ 经股动脉途径植入的安全性和可行性。Acurate TF™ 人体试验今年有望开展。这个非随机无对照前瞻性开放试验将纳入 20 例患者，随访期为 5 年。

Jena 瓣膜

JenaClip 瓣膜 (Jena Valve Technology GmbH, Munich, Germany) 采用猪心包所制瓣膜装在自膨式镍钛合金支架上，支架的作用是利用上面的吊钩张紧自身主动脉瓣以防止移位，所以支架可以非常短。该装置的动物实验结果非常好，考虑到装置在动物实验中对弹性好且没有钙化的主动脉的锚定能力很高，很有可能可以用于治疗主动脉瓣返流。

ENGAGER™ 瓣膜

ENGAGER™ 自膨式瓣膜 (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) 采用牛心包所制瓣叶缝在聚合在镍钛合金支架上，支架可以在定位和释放时自动调节位置。该装置通过 30Fr 输送系统经心尖植入。装置可在 X 光引导下重新定位，但不能被回收。最近一项纳入 30 例患者的可行性研究中，瓣膜成功植入率为 97%，但主动脉夹层发生率为 13%，术后 30 天内死亡率为 20%，主要原因可能为输送系统释放瓣膜时速度过快。现已针对瓣膜和输送系统进行了重新设计。目前 the Engager™ European Pivotal trial 正在实施中，试验目的是评估改进后装置的安全性和有效性。

PORTICO™ 瓣膜

PORTICO™ 瓣膜 (St Jude Medical, St Paul, MN, USA) 的设计理念是可以单人操作释放瓣膜。该装置显著的一个优点是在完全释放之前可以重新定位及回收。目前一项纳入 10 例患者（均为女性）的可行性试验已经评估了经股动脉植入该装置后的效果。术后 30 天随访中未发生严重不良事件，术后未发现严重主动脉瓣返流，无患者需要植入永久起搏器。目前正在进行 Portico 23TF EU 试验，试验目的为评

价输送系统的安全性及有效性以及 50 例重度主动脉瓣狭窄患者植入 23 mm 装置后的情况。术后随访期为一年，至 2012 年底基本结束。

瓣膜植入适应症

目前针对临床常用的已获 CE 认证的两种经导管主动脉瓣植入装置为 Edwards SAPIEN 瓣膜装置和自膨式 CoreVALVE 瓣膜装置，临床适应症为重度主动脉瓣狭窄患者，同时需满足局部解剖学及血管入路标准。

1 局部解剖学标准

表 1 (略) 例举了两种装置根据各自不同的设计特点及装置尺寸对患者主动脉根部局部的解剖学要求。

2 外周血管通路

主动脉瓣可通过不同路径植入。根据植入途径和瓣膜装置类型的不同存在不同的手术禁忌症。

2.1 经心尖逆行途径

该途径多用于植入 Edwards-SAPIEN 瓣膜，植入时不受外周血管条件限制。禁忌症有：(1) 既往左室手术植入补片 (Dor 手术)；(2) 既往胸部放疗史致皮肤病变；(3) 心包钙化；(4) 严重的呼吸衰竭；(5) 不能到达左室心尖。

2.2 经股动脉逆行途径

经股动脉逆行途径可植入 Edwards-SAPIEN 和 CoreValve 瓣膜装置。手术禁忌症有：(1) 髂动脉钙化严重，弯曲，动脉内径 $< 6 \sim 9$ mm (根据所用装置决定) 和主动脉股动脉旁路；(2) 主动脉弧度小，狭窄或腹主动脉瘤样扩张合并附壁血栓；(3) 升主动脉钙化结节，主动脉陶瓷样变；(4) 横向往升主动脉 (Edwards-SAPIEN 装置)。

2.3 经锁骨下动脉、腋动脉途径

CoreValve 还可以经锁骨下动脉、



腋动脉途径植入。手术禁忌症有：(1) 从锁骨下动脉起源到左侧乳内动脉 (LIMA) 开口处动脉内径 < 6.5 mm；(2) LIMA 严重弯曲；(3) LIMA 开口处锁骨下动脉环形钙化或粥样硬化；(4) 粥样硬化病变需要血管成形治疗；(5) 已将 LIMA 用做冠脉旁路手术史。

近来有学者尝试经其它途径 (升主动脉、颈动脉等) 植入 Edwards-SAPIEN 或 CoreValve 装置。具体的植入禁忌症尚未见系统报道。

3 临床排除标准

以下例举部分目前 TAVI 手术患者的临床排除标准。

(1) 对围手术期及术后所需使用药物过敏或高敏；(2) 活动性败血症或心内膜炎；(3) 股动脉，髂动脉和主动脉粥样硬化，钙化或弯曲；(4) 主动脉瘤；(5) 出血倾向/凝血障碍；(6) 近期 (< 1 月) 心梗或脑血管事件史；(7) 严重的二尖瓣或三尖瓣返流 ($> 3+$)；(8) 药物不能控制的房颤伴左室高反应 (心室率

> 100 bpm)；(9) 颈动脉或椎动脉粥样病变 (斑块 $> 70\%$)，伴有症状；(10) 先天性二叶式主动脉瓣狭窄；(11) 与心脏疾病无关的濒危状态或恶液质，期望寿命 < 1 年。

随着装置的进一步研发改进及术者的经验积累，TAVI 的适应症有望得到进一步扩大，目前已逐渐开展先天性二叶式主动脉瓣狭窄患者的经导管主动脉瓣植入治疗，相信在不远的将来，将有越来越多的患者将从中受益。同时国产的经导管植入主动脉瓣膜已经开始临床实验，预计将在今年 6 月份完成入选病例，初步临床结果表明国产经导管主动脉瓣膜植入装置 (VENUS-A) 无论在操作便捷性还是临床应用的成功率、并发症发生率和死亡率上均可以与国外装置媲美，期望在 2015 年底取得 SFDA 的器械许可证，到时在中国有价廉物美的经导管植入主动脉瓣膜装置临床应用，中国的主动脉瓣膜狭窄患者可以接受很好的治疗。

(ID : 98957)



瓣膜性心脏病 介入治疗

第二军医大学附属长海医院 秦永文 / 白 元 □

瓣膜性心脏病 (VHD) 是内科的常见病。随着社会老龄化进程的加速, 退行性心脏瓣膜病的发病率也逐年升高。近年的研究发现, 主动脉瓣膜的钙化的病理生理过程与动脉粥样硬化相似, 但是如何预防尚无可靠的方法。外科手术是传统的治疗方法。但是, 这些患者常常合并多种其他疾病而难以呈受外科手术的创伤。经导管 VHD 介入治疗方法的发展, 为这些患者提供了治疗的机会。VHD 的介入治疗方法经过 30 多年的发展, 有些已经比较成熟, 有的正在快速发展中。与外科的微创手术一起, 正在引起 VHD 治疗的一场革命性转变。本文拟就重点介绍近年来有效的 VHD 介入治疗方法, 为临床选择提供参考。

1 主动脉瓣疾病的治疗

1.1 主动脉瓣狭窄 (AS)

AS 有效的治疗方法是外科手术和介入治疗。由于老年 AS 的患者经常并存高血压、脑血管病、冠心病等, 外科治疗风险高, 有部分患者成为外科治疗无望的患者。而经导管介入治疗方法的发展为这部分患者提供了一种有效的治疗选择。介入治疗方法分单纯球囊扩张和经导管瓣膜植入术 (TAVI)。

TAVI 所使用的瓣膜支架有十余种, 在临床上广泛使用的有 2 种, 即 Edwards 球囊扩张型支架和 Corevalve 自膨胀支架。Edwards 第四代支架称为 Edwards SAPIEN XT。瓣膜材料仍为牛心包, 其支架材料改为钴铬合金, 装载在球囊上植入。Corevalve 支架为其第三代产品, 使用猪心包和镍钛合金制成, 支架经导管送入, 通过自膨胀性固定在瓣环处。TAVI 技术的手术路径包括最早期的顺行法 (经股静脉穿刺房间隔)、经股动

脉、经心尖、经主动脉、经腋或锁骨下动脉途径等, 目前最常用的仍为经心尖和经股动脉途径。自 2002 年起, 全球累计已经完成了 5 万余例, 中国治疗了 20 余例。

1.2 主动脉瓣关闭不全 (AR)

正如 TAVI 治疗 AS 一样, AR 的介入治疗也一直是心血管医师探索的领域。目前已有不少病例报道使用已有的瓣膜支架治疗 AR。但是, AR 的患者往往其升主动脉扩张, 不适合上述瓣膜支架的固定。在 2012 年的 TCT 会议上叶健医师报道了专用于治疗 AR 的新型瓣膜支架系统, 该系统由既往的 SAPIEN XT 瓣膜支架和独立的金属框架两部分组成, 治疗时首先将金属框架植入在瓣环上方和自体瓣膜周围, 然后再植入 SAPIEN XT 支架。

目前, TAVI 技术在主动脉瓣反流中的应用目前主要集中在原有外科生

物瓣膜衰败后的再次介入，即“瓣中瓣”技术。最近公布了一项大规模、多中心经导管主动脉“瓣中瓣”研究，共纳入了202例主动脉生物瓣衰败的患者，分别植入CoreValve支架124例和Edwards支架78例。植入成功率为93.1%，术后30d的全因死亡率为8.4%，术后1年的全因死亡率为14.2%。

2 二尖瓣疾病的治疗

2.1 二尖瓣反流 (MR)

根据发达国家的流行病学调查结果，人群中MR的年发病率在2%~3%之间。多项流行病学研究显示，从出现MR到临床失代偿期需6~10年的时间，严重的MR其病死率高达7%。二尖瓣反流的治疗方案取决于反流的严重程度、临床表现及患者的心功能。国外指南推荐，急、慢性的重度MR患者，若有相关的临床症状、LVESD>45 mm且LVEF>30%者可行外科二尖瓣修补术(IA)。此外，对于大部分MR患者而言，选择二尖瓣修补术其效果优于二尖瓣置换术。随着经导管瓣膜置换和修复技术的快速发展，针对MR的经导管治疗装置也越来越多。如经冠状窦循环术、二尖瓣瓣环消融成形术、以及目前最为广泛使用的经皮二尖瓣瓣叶缝合装置MitraClip。

经皮二尖瓣置换技术在临床上的应用主要是针对先前外科手术植入的生物瓣膜衰败后的再次瓣膜置换。由于生物瓣膜的寿命有限，早年外科植入的生物瓣膜衰败后出现的重度二尖瓣反流，再次手术的风险极高，故经导管微创技术此时是这类患者的最佳选择。Seiffert等应用经导管方法为6例二尖瓣生物瓣衰败的患者植入了EdwardsSapien球囊扩张式支架，手

术成功率100%，术后MR量明显减少，有1例患者因心尖切口出血在术后第6天死亡。

2.2 二尖瓣狭窄 (MS)

MS的主要治疗方法目前仍为外科手术和经皮二尖瓣球囊成形术(PBMV)。PBMV已经在临床应用近30年，其疗效与外科的闭式分离术相似。

3 肺动脉瓣疾病的治疗

3.1 肺动脉瓣反流 (PR)

PR是一种较为少见的瓣膜疾病，往往继发于肺动脉扩张、肺动脉高压、法洛四联症术后或肺动脉瓣狭窄(PS)球囊扩张术后。长期的PR会引起的右心射血分数下降、舒张末容积增大以及恶性心律失常，因此不少专家推荐在患者心功能2~3级之时即应进行外科同种或异种肺动脉瓣置换术，但目前有观点认为，肺动脉瓣置换术并不能明显改善患者的右心功能，或者收效甚微。2000年，第1例外科心脏手术后的12岁患儿接受经皮肺动脉瓣植入术(PPVI)手术，这一技术开创了PR介入治疗的新时代。目前，PPVI有望成为复杂先心病术后ROVT肺动脉干管道功能障碍的标准疗法，该疗法于2006年在欧洲被管理机构接受和使用，Melody支架在2012年也已经被美国FDA批准进入临床，因此，有着极好的应用前景。目前还没有指南明确PPVI的适应证。

3.2 肺动脉瓣狭窄 (PS)

上世纪80年代，经皮球囊肺动脉瓣成形术(PBPV)在临床上首获应用。30余年来的临床实践证明，经皮球囊肺动脉瓣成形术简便、有效、安全、经济，已经成为治疗PS的首选方法。对于大部分的病例，PBPV可替代外科开胸手术。目前PBPV的适应证主要包括典型PS，跨肺动脉瓣压差

≥40 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)；而对于青少年及成人患者，跨肺动脉瓣压差≥30 mmHg，同时合并劳力性呼吸困难、心绞痛、晕厥或先兆晕厥等症状。经皮球囊PS成形术的最适年龄为2~4岁，即刻及随访研究表明，PBPV安全、有效，并发症发生率约5%，总死亡率<0.5%。

4 三尖瓣疾病的治疗

4.1 三尖瓣狭窄 (TS)

TS较少见，其病因可见于先天性和风湿性VHD。目前对TS的诊断主要依靠跨三尖瓣压差是否超过5 mmHg来判定，而最有效的诊断方法可能为三维超声心动图。临床上对TS的治疗往往是在行左心系统其他瓣膜手术的同时对三尖瓣进行瓣膜置换或修复，生物瓣仍然是目前瓣膜置换的首选。

4.2 三尖瓣反流 (TR)

TR多继发于其他疾病，如继发于肺动脉高压或肺高压的患者，只能治疗原发病。如无肺动脉高压或肺高压者，出现的重度TR的最佳治疗方法目前推荐采用人工瓣环成形术，但如果瓣叶本身受到损伤，则可选择瓣膜置换，应首选生物瓣膜。左侧和右侧瓣膜同时手术不会增加手术风险，如必要时可同时进行。

总之，介入治疗器械和技术的发展，以及长期临床随访资料的积累，为治疗方法的选择提供了客观的评价和证据。VHD介入治疗的作用正在显示其优势。目前主要是应用于外科治疗无望的患者，或是外科治疗的补充，相信在不远的未来，有可能成为一线治疗方法。国内在这一领域中与国外存在极大差距，需要多方面的积极参与，共同努力方能扭转国内VHD介入治疗的窘境。

(ID : 85825)

经导管瓣膜病介入治疗器械研制 路在何方

第二军医大学附属长海医院 秦永文 / 宗刚军 □

经导管瓣膜植入术经过十多年的研究，材料和方法逐渐成熟，其中经导管主动脉瓣膜植入术（TAVI）应用最为广泛，全球累计治疗了近十多万例患者。已经成为既往外科治疗无望患者的一种有效的治疗方法。其次是肺动脉瓣膜的植入，全球应用 5 000 余例，临床应用证明方法简单，疗效可靠，安全。对其他瓣膜病的介入治疗器械也设计和研制中，有些已经应用于临床，如二尖瓣夹合术（累计 7 000 余例），经冠状窦二尖瓣环成形术，人工心脏病生物瓣衰败后的瓣中瓣技术。可谓是种类繁多，全面发展，遍地开花。而国内瓣膜病介入治疗发展缓慢，远远落后于国外，从材料研究到应用技术方面均有巨大差距。从 2005 年开始，在国家高科技研究发展计划“863”的资助下，我们与上海形状记忆合金公司、乐普医疗开展了广泛的合作，进行了有关瓣膜病介入治疗国产化器材的系列研究。回顾过去 8 年来的研究过程，我们做以下几个方面的工作，与国内同行一起总结教训，分享经验，共同推动国内瓣膜病介入治疗的发展。

第一、建立了一整套瓣膜材料处理、瓣膜缝合、瓣膜功能检测的流程。

我们首先对实验动物的四个瓣膜区的应用解剖进行了详细的分析，设计出了瓣膜材料裁剪的整套器材，为规模生产瓣膜提供了思路。其次，在瓣膜材料的处理上，与多家国内知名高校的生物力学实验室合作，从生物瓣膜取材，瓣膜材料的处理，瓣膜功能检测等问题上，提出了一些新的理念，基本掌握了一整套瓣膜处理方法，并重点解决了如何缝合瓣膜，如何折叠瓣膜便于输送，如何延长瓣膜寿命这几个方面的关键技术。早期研制的瓣膜支架，无论在体外疲劳测试，还是在动物体内的实验研究都获得了理想的数据，最早植入到动物体内的生物瓣膜支架是在 2007 年 10 月，到目前已经达到 6 年，最近的随访证实瓣膜功能良好。

第二、建立了新型肺动脉瓣关闭不全动物模型、三尖瓣膜关闭不全动物模型，急性、慢性主动脉瓣关闭不全动物模型，为瓣膜病介入治疗器材研究提供了新实验方法。所建立的动物模型均通过介入的方法实现，建立模型过程简单，效果明确。采用直管状支架植入到肺动脉瓣膜处，将肺动脉瓣挤压到血管壁，建立肺动脉瓣关闭不全动物模型。采用导丝穿瓣

叶，进行球囊扩张的方法，将主动脉瓣叶撕裂，建立主动脉瓣关闭不全动物模型。另外，还采用钳夹方法拉断三尖瓣腱索，建立三尖瓣关闭不全动物模型。

第三、新型瓣膜支架系统的研制，并进行相关的动物实验研究。最早我们考虑到右心系统压力比较低，植入瓣膜支架的可行性比较大，首先从肺动脉瓣膜支架植入进行研究。早期研制的一种类似“酒杯状”的带瓣膜肺动脉自膨胀支架，可以通过血管路径以及穿刺右心室壁的方法植入，获得了比较理想的实验效果，形成的论文发表在 *JThoracCardiovascSurg* (IF=3.63) 上，设计的瓣膜支架被该期杂志录用为封面图片，并且获得了国家发明专利。此外还设计了球囊扩张的带瓣膜肺动脉瓣膜支架，同样获得了比较理想的实验效果，后续的实验观察正在进行中，有望日后申请用于临床。完成肺动脉瓣膜支架植入动物实验后，我们开展了带瓣膜三尖瓣支架植入实验研究，设计了一种“沙漏”状的双盘带瓣膜三尖瓣膜支架，进行了动物实验研究，这种新型的瓣膜支架装置被国内外的同行所认可，不仅获得了国家发明专利，相关论文

发表在 *Journal of Surgical Research* (IF=2.03), 瓣膜支架的图片被国外知名专家在多次 TCT 会议上作为有关瓣膜支架研究进展的内容所引用, 被作为一项比较有新意的研究提出。在主动脉瓣膜支架研究方面, 我们也投入了较大的精力, 早期设计了一种“W”型带瓣膜主动脉, 成功进行了动物实验研究。后来设计一种哑铃样的带瓣膜自膨胀支架, 该支架突出的特点是可以比较小的鞘管植入, 且可以调整位置, 动物实验随访半年, 得到了比较理想的实验数据。最近 3 年来, 我们与乐普公司合作研制的自膨胀带瓣膜主动脉支架, 吸取了国外瓣膜支架的一些元素, 同时大胆地进行了一些改进, 目前正在大规模的动物实验, 早期的结果比较喜人。同期, 我们还进行了球囊扩张主动脉瓣膜支架的动物实验研究, 取得了比较理想的效果, 实验动物正在随访过程中。这些资料的取得必将为国产主动脉瓣膜支架产品用于临床提供实验基础。

第四、一些新的瓣膜病介入治疗方法得到了实验的证实。我们首先提出了二次植入带瓣膜支架套叠法植入解决人工瓣膜衰败、金属疲劳的新观点。实验证实, 经导管人工瓣膜二次植入有望成为解决生物瓣膜衰败、金属材料疲劳的首选方法, 操作

安全可行。相关的学术论文发表在 *J Thorac Cardiovasc Surg* (IF=3.63) 上, 目前该方法已经被国外同行广泛的应用于临床。近年来, 通过大量的动物实验研究, 我们提出了针对重危急性主动脉瓣破裂伤, 以及极高危主动脉瓣膜病的高龄老人, 紧急状态下在冠状动脉开口上方植入带瓣膜支架, 作为一种抢救性治疗的新方法。相关的研究已经有两篇论文分别发表在 *Circulation Journal* (IF=3.32)、*Journal of Surgical Research* (IF=2.03) 上。

过去的几年, 经导管主动脉瓣膜植入术在国内的多家心脏中心零星的开展了临床的应用, 此举虽然激发国内心血管专业同道们的参与热情, 缩短与国外的差距。但笔者认为, 由于进口的瓣膜支架系统在我国目前还没有解决合法化使用的问题, 以及昂贵的医疗费用严重制约了该技术在国内的发展, 因此, 短期内国内大规模开展这项技术几乎不可能。如能实现器材的国产化, 则可能真正意义上解决目前该技术面临的难题。我们和国内的许多同行一样, 潜心研究, 充满热情, 但我们也清醒的看到, 要实现器材的国产化, 绝非易事。面临四个需解决的瓶颈, 一是实验动物模型与临床情况完全不同, 如患者主动脉瓣膜

钙化, 瓣口狭窄, 瓣上主动脉扩张, 放置瓣膜支架定位容易, 固定牢固。而动物实验中主动脉的解剖结构是正常的, 解剖形态也不一样, 导致实验中瓣膜支架的定位、固定困难。即使实验成功, 应用于临床的瓣膜支架仍需要重新设计。二是审批周期长、费用高。作为三类医疗器械, 按照现有审批程序, 完成产品注册需要数年时间。另外送检的瓣膜材料数量大, 费用高, 商家不愿意涉足。三是医疗单位与企业之间缺乏非常的密切合作。需要组建多方面的高水平的研究团队, 按照国际标准制定长远的研究计划。另外, 还需要国家有关管理部门和 SFDA 的积极参与, 如组织材料学和心血管专业的专家, 制定相应的技术标准和具有指导作用的临床试验方案, 以保证审批过程规范和有条不紊。四是技术难度大。国外早期 30 天死亡率高达 10%, 随着技术进步和经验积累, 死亡率已明显降低, 要达到国外目前的先进水平, 必须按照高水平的要求标准组建团队, 强化技术培训。可通过请进来和走出去的方式, 提高国内医生的操作技能, 保证此项技术高水平的健康发展。

(ID : 101350)

■ 秦永文

教授、主任医师、博士生导师, 长海医院心血管内科原主任。中华医学会心血管病学分会委员, 中华医学会上海心血管内科专业委员会委员, 曾是全军医学科学技术委员会心血管内科专业委员会常委, 全军先心病专业组组长。担任第二军医大学学报, 中国介入心脏病学杂志, 介入放射学杂志等多种杂志编委。擅长各种疑难和危重心血管疾病的诊治以及心血管疾病的介入治疗, 尤其是先天性心脏病的介入治疗。获国家科技进步二等奖一项, 上海市科技进步一等奖一项, 上海市医学科技一等奖一项, 上海市科技进步二等奖一项, 山东省科技进步二等奖 1 项, 军队科技进步二等奖 1 项, 军队科技进步三等奖 4 项, 主编专著 5 部, 在国内外 SCI 收录杂志发表论文 20 余篇, 获国家发明专利 2 项。获国家自然科学基金资助课题三项, 完成国家科技部 863 课题一项, 973 计划分课题一项, 上海市科委、卫生局基金课题多项。荣立个人三等功 2 次, 二等功 1 次, 2011 年度获军队院校育才奖金奖。

经皮肺动脉瓣置入术研究进展

复旦大学附属中山医院 周达新 / 潘文志 □

■ 周达新

现为复旦大学附属中山医院、上海市心血管病研究所心内科主任医师；导管室副主任，硕士研究生导师。从事先天性心脏病介入治疗、肺血管疾病、心律失常介入治疗的研究和临床工作。现任中华医学会结构性心脏病学组副组长，上海市药学会临床药物治疗专业委员会副主任委员，上海市药学会理事，上海市心血管病学会结构性心脏病学组副组长，东方心脏病学大会结构论坛坛主，《中国临床药理学杂志》常务编委，上海医药杂志编委。参加制定中国结构心脏病诊疗指南，参加制定中国肺动脉高压诊疗指南，参加制定中国先天性心脏病合并重度肺动脉高压治疗专家共识。卫计委心血管病介入治疗考试命题专家。

经皮肺动脉瓣置入术 (PPVI) 是最早运用于临床的经皮瓣膜置换技术，2000 年即有临床成功运用的报道。但是，相对于经导管主动脉瓣置入术 (TAVI)，PPVI 影响力较有限，发展相对缓慢，人们对之了解较少，这是因为重度肺动脉瓣反流 (PR) 的人群相对较少，且与主动脉瓣反流相比 PR 对人体影响较缓和，故人们对 PR 不够重视。但是，近年来，人们开始对 PPVI 更加关注，这是因为：一方面，越来越多研究显示，重度 PR 会对患者长期预后会造成不良影响，另一方面，随着器械的改进及经验的积累，PPVI 的安全性及有效性不断提高。本文对 PPVI 进展作一回顾总结。

一、PPVI 的适应证

PR 反流少见，医源性因素目前是临床上最常见、最具临床意义的病因，也是目前 PPVI 最主要适合人群。在国内，法洛四联症 (TOF) 等有右室流出道 (RVOT) 及肺动脉狭窄的患者行手术矫正过程中普遍行 RVOT 跨瓣补片术 (RVOT、肺动脉纵向切开后加补片以扩大管腔内径) 以解除 RVOT 及肺动脉狭窄，会使得肺动脉瓣环扩大，瓣叶对合不良 (有些患者术中甚至切除病变的肺动脉瓣)，导致明显的 PR；而国外许多中心则会在 RVOT 置入带瓣膜人工血管，虽然短期之内不会有 PR，但长期应用后，人工血管会出现钙化导致 RVOT 梗阻，且其生物瓣膜会出现功能退化导致瓣膜关闭不全或狭窄，这种综合征被称之为 RVOT 功能不全，是目前国外报道的 PPVI 主要运用人群。

参考 Geva 的建议并综合前述的文献，我们总结 PPVI 的适应证为：(1) 患者存在中重度的 PR (磁共振测量反流指数 >25%)，合或不合并肺动脉瓣狭窄或 RVOT 管道狭窄；(2) 有症状，包括运动耐量下降、右心衰症状及相关的心律失常导致的症状 (心悸、黑矇、晕厥等)；无症状者有以下一种以上情况者：三尖瓣中度以上反流；右室舒张末容积指数 >150 mL/m²；右室收缩末容积指数 >70 mL/m²；右室射血分数 <45%；QRS 波宽度 >180ms；RVOT 瘤样扩张；与右心扩大有关的心律失常 (室速、频发室早、房扑或房颤)；(3) RVOT-肺动脉主干解剖学上合适，直径在 16 ~ 22 mm (随着瓣膜支架的改进该标准在不断变化)。

二、PPVI 的器械

目前比较成熟的 PPVI 器械系统有两种：Medtronic 公司的 Melody 瓣膜系统

和 Edwards 公司的 SAPIEN 瓣膜，均属于球囊扩张介入瓣膜。前者已经通过 FDA 批准应用于 PPVI 手术，后者正在积极进行 FDA 批准的 II 期名为 COMPASSION 临床研究 (National Clinical Trials ID NCT00676689)。

Melody 装置组成为在铂-铱球囊扩张式合金支架上缝制有三叶式牛颈静脉瓣膜。扩张时植入瓣膜的内径变化范围较大，为 10 ~ 22 mm，这归功于静脉瓣所制瓣叶的良好弹性和较大的瓣叶结合面。输送系统设计为球囊内球囊导管，常规尺寸为 18 ~ 22 mm，配有装配系统。SAPIEN 瓣膜最初设计是用于 TAVI 的，但已经得到 CE 认证被批准用于 PPVI。目前推出的最新一代的 Edwards SAPIEN-XT 瓣膜支架采用钛铬合金为材料，更为坚固，体积更小，压缩性更好，最小可通过 18F 鞘管输送；重新设计的瓣膜确保即使关闭压力较时低瓣膜也能关闭，同时耐久性也增加。该瓣膜目前有 20, 23, 26 and 29 mm 等型号。

在国内 85% 以上的 TOF 患者接受了采用跨瓣补片的 RVOT 扩大术，肺动脉瓣环内径远远大于 22 mm。设计适合我国患者的瓣膜支架迫在眉睫。杭州启明公司研已发出适合我国患者的 Venus P 瓣膜支架。在 2013 年东方心脏病学会议期间葛均波教授使用该瓣膜支架已成功为 2 例 TOF 术后合并重度 PR 且 RVOT 扩大的患者实施 PPVI 术。目前国际上临床使用的 Medtronic Melody 及 Edwards SAPIEN 系统均为球囊扩张瓣膜，形态为直筒状，置入前需要预先在 RVOT 植入一个固定支架，还需要 2 个扩张球囊，故费用上较昂贵，且不适合于 RVOT 扩张患者。而 Venus P 为镍钛合金的自膨胀瓣膜支架，形态

上为双喇叭状（缝有三叶猪心包制成的瓣膜），置入前无需在 RVOT 预先放置固定支架，无需扩张球囊，使用更为简便、经济，更为重要的是目前肺动脉瓣环适用范围为 16 ~ 27 mm（随着经验积累将来适用范围可能更大）。该瓣膜支架已在上海中山医院进行临床试验。

三、PPVI 的并发症及其处理

(1) 冠状动脉狭窄

是 PPVI 最严重的并发症，迄今为止报道的 2 例 PPVI 术中死亡均为瓣膜支架压迫冠状动脉所致。复杂先天性心脏病或者右心室流出道异常的患者通常合并冠状动脉发育异常或者肺动脉流出道与冠状动脉位置异常。在进行肺动脉瓣球囊成形术或经皮肺动脉瓣置换术过程中可能导致冠脉动脉狭窄。为了避免此类并发症，手术过程中需要使用测量球囊扩张肺动脉同时予非选择性或选择性冠脉造影，观察冠状动脉与肺动脉毗邻关系及受压迫情况，以确保之后植入的瓣膜支架不会压迫冠状动脉。

(2) 肺动脉夹层

肺动脉管壁夹层通常发生在管壁有钙化病变及周围有疤痕组织的情况下，肺动脉夹层或者剥离是一种潜在的重大不良事件，因此手术前必须准备好外科手术。急性血胸需紧急放置胸腔引流管和必要时进行带膜支架的植入以隔离破裂的肺动脉。

(3) 肺动脉穿孔

肺动脉瓣置换手术过程中需要一根坚硬导引钢丝引导下将 22-26F 输送鞘送至肺动脉瓣位置，该过程可能导致肺动脉穿孔损伤，出现无症状性肺出血或者血胸。Melody 肺动脉置换系统早期研究中发生肺动脉穿孔比

例 1.3% (2/155)。该置换系统在美国的临床研究中发生比例相近，为 1.5% (2/136)。另外 Edwards 公司的 SAPIEN 瓣膜在 COMPASSION 临床研究 33 例患者中发生 2 例。该情况一旦发生，紧急情况下可用一个扩张球囊压迫肺动脉穿孔处，以争取足够时间来进行带膜支架植入手术或者修补



穿孔的肺动脉外科手术。

(4) 吊床效应

吊床效应是指静脉壁从支架上分离导致支架内再狭窄。这种效应在早期 Melody 肺动脉置换系统研究中有报道，一旦发生则需要通过外科手术取出置换的瓣膜。但是改变了瓣膜设计之后，成功解决该类问题。新设计的瓣膜和支架之间沿着静脉壁全程缝合，之后未再有相关报道。

(5) 支架断裂或者移位

支架断裂或移位是 PPVI 较常见的并发症之一。裸支架植入后约有 20% ~ 43% 左右的患者在随访中发现支架断裂。和主动脉根部不同, RVOT/ 肺动脉主干在心脏周期的活动度较大。心室收缩期时 RVOT 被下拉并发生扭转, 对植入支架产生较高张力。一些情况下支架局部断裂不影响血流动力学, 没有临床症状, 但需要对患者密切监护。一些病例中会发现支架多处断裂, 心超测量 RVOT/ 肺动脉主干血流加速, 提示断裂的支架可能导致再狭窄, 此时建议在支架中再植入一个装置。这种“支架内支架”的方案可以有效缓解 RVOT 梗阻并加强支架的支撑力, 减少支架栓塞的可能性。

(6) 其他并发症: 支架堵塞肺动脉

支架位置放置过高, 选择病例恰当, 可使得支架瓣膜的裙部堵塞肺动脉, 这时需要取出支架瓣膜。术中操作尤其是推送输送系统时可能会损坏三尖瓣腱索引起三尖瓣反流, 应注意不要暴力推送。其他并发症还可能包括心包填塞、路入血管损伤、感染等, 发生机制及处理同一般心导管室术。

四、应用进展

2000 年 Bonhoeffer 等首次报道了 PPVI 的动物实验。他们将一段含有完整静脉瓣的牛颈静脉缝合在一个球囊膨胀的铂铌合金支架上, 制成一种可经导管置入的生物瓣膜支架, 以颈静脉为手术入路, 用导管将其置入在羊的自体肺动脉瓣处。研究结果发现在 11 只羊模型中, 有 5 只羊成功置入到肺动脉瓣处, 术后即刻、2 个月的肺动脉造影以及血流动力学检测显

示瓣膜有良好的功能。2000 年 10 月, Bonhoeffer 的团队报道了首例应用于临床的 PPVI, 在一名 12 周岁接受法洛氏四联症修复术后出现肺动脉瓣狭窄合并反流患者成功实施 PPVI 术。随后该技术在更多的患者身上进行了实施。2005 年, Bonhoeffer 在 TCT 会议期间报告 100 例 16 ~ 35 岁 PR 或 RVOT 梗阻等先天性疾病行 PPVI 的情况, 随访 0.5 ~ 5 年无死亡, 术后右心室压力明显下降, 运动耐量显著提高。主要并发症包括移植物破裂 1 例, 瓣膜装置移位 2 例, 均通过及时的外科手术治疗而未遗留任何严重后遗症。

2008 年 Lurz 等对 2000 ~ 2007 年连续 155 名 PPVI 的患者进行了汇总分析, 这些患者术后的随访时间从 0 ~ 83.7 个月 (中位数是 28.4 个月)。所有入选病人均符合临床及解剖标准, 92% 的病人在之前的外科手术中放置了右室-肺动脉管道。除 7 例经颈静脉途径之外, 所有病人均经过股静脉途径。经过成功的 PPVI 术后, 患者右室收缩期压力由 (63 ± 18) mmHg 降至 (45 ± 13) mmHg (P < 0.01), RVOT 压差由 (37 ± 20) mmHg 降至 (17 ± 10) mmHg (P < 0.01), 没有发现患者残存中度以上的肺动脉瓣反流, 所有患者术后的临床症状都得到改善, 运动耐量明显提高。手术即时并发症包括 2 例瓣膜装置移位; 3 例装置破裂; 1 例支架置入后冠状动脉左主干受压; 1 例堵塞右肺动脉起始部; 2 例因导丝损伤远端肺动脉导致支气管小的出血; 1 例因移植物部分破裂导致少量造影剂外渗; 2 例因球囊输送装置损伤三尖瓣导致三尖瓣中量反流。155 名 PPVI 术的病人中有 4 人死亡, 83 个月的生存率为 96.6%。随访大部分患者的症状得到明显改善。155 名

患者有 23 例因各种并发症行术后瓣膜装置摘除术。

Eicken 等新近报道一组 PPVI 病人的临床研究。研究纳入 120 例 RVOT 功能不全者 (RVOT 梗阻合并重度肺动脉反流), 85% 患者在行 PPVI 前预先在 RVOT 置入支架。术后 RVOT 收缩期压差从 37 mmHg (29 ~ 46 mmHg) 降至 14 mmHg (9 ~ 17 mmHg, P < 0.001), 右室/主动脉压比从 62% (53% ~ 76%) 降至 36% (30% ~ 42%, P < 0.0001)。右室舒张期容量指数 (MRI 测得) 从 106 mL/m² (93 ~ 133 mL/m²) 降至 90 mL/m² (71-108 mL/m², P = 0.001)。所有患者肺动脉反流明显减少。1 例患者因为压迫左冠状动脉死亡。5% 患者发生支架断裂。随访期间 [中位数 352 (99 ~ 390) 天]。8 例患者发生人工瓣膜狭窄而接受球囊扩张手术, 其中 4 例再次行 PPVI (瓣中瓣技术)。Lurz P 等报道, 对于 RVOT 梗阻者, 行 PPVI 比单纯在支架置入术效果更好。单纯在支架置入术患者常存在着 PR, 而 PPVI 患者则几乎无反流, 故能取得更好的血流动力学效果。

总之, 目前全球已经实施约 4 000 例 PPVI 术, 总体来看, PPVI 是安全、可行、有效的。但是, 这些研究均是单中心的观察性研究, PPVI 长期益处还需更多的研究特别是随机对照研究来证实。此外, PPVI 的也适应证有待进一步明确。PPVI 的器械仍处于研发改进中, 适应症也在不断拓展。我们相信, PPVI 将会成为 PR 患者常规治疗手段。

(ID : 99639)

► 卵圆孔未闭的介入治疗

卵圆孔未闭与反常栓塞研究现状与热点问题

西安交通大学医学院第一附属医院 张玉顺 / 何 璐 □

■ 张玉顺

现任西安交通大学医学院第一附属医院心血管病医院副院长，心内二科和周围血管科主任。现任中国老年保健医学研究会心脏学会常务委员、中国医药信息学会心功能学会副主任委员、中国医师协会心血管分会先心病工作委员会副主任委员，中华预防医学会循证预防医学专业委员会委员、《心脏杂志》副主编、《中国医师进修杂志》、《中国循证心血管医学》等杂志编委。

迄今为止，完成陕西省自然科学基金1项，参加国家科技攻关计划两项，国家“八五”及“九五”攻关课题，国家自然科学基金2项，主编著作5部、参编各类著作6部，发表文章180余篇。获国家科技进步二等奖一项，获陕西省科技进步二等奖1项，军队科技进步三等奖2项。



卵圆孔未闭（PFO）是指出生后卵圆孔瓣未能与继发隔黏连、融合充分闭合卵圆孔，从而导致心房水平分流的一种常见的先天性心脏病。其发病率高，尸检发现，正常人群中约1/4的人存在，一般不引起心房间的分流，对心脏的血流动力学并无影响。因此，在很长一段时间内，PFO被认为“无关紧要”。直至近年来，越来越多的研究发现，PFO患者发生脑卒中、偏头痛、外周动脉栓塞、减压病等风险较正常人群呈数倍升高，尤其是PFO患者约10%~40%可伴发不明原因脑卒中（CS），以前被认为无需治疗的PFO才引起了广大专家和学者的关注。但有关其治疗方法选择的争论已经持续了很长时间，临床上常用的有常规抗凝药物治疗、介入治疗甚至外科修补治疗，究竟哪类PFO患者需要治疗，哪种方案能使患者从中获益最大，仍是临床需要研究的重点。

1 卵圆孔未闭的概念、发病率及检测方法（略）

2 反常栓塞的概念及其影响因素

正常情况下，左房压力高于右房，原发隔压迫继发隔使卵圆孔关闭。但是，当咳嗽、大笑、打喷嚏、深呼吸或做Valsalva动作时，右房压力一过

性高于左房，可出现通过卵圆孔的右向左分流，此时，若静脉系统有血栓或心腔内有原位栓子，这些栓子可通过未闭的卵圆孔从右心系统进入左心系统，进而导致体循环栓塞，这种情况称之为反常栓塞 (PDE)。PDE 的栓子多来自静脉系统，栓塞多发生于脑部，其次为四肢及各内脏器官，冠状动脉较少累及。1972 年 Meiste 等提出了 PDE 的诊断标准，其形成应具备以下 4 个条件：(1) 没有与动脉栓塞相应的左心系统或大动脉栓子来源；(2) 存在深静脉血栓伴或不伴肺栓塞；(3) 有心内、外异常交通或体、肺动静脉瘘，即心内存在左向右分流；(4) 有持续性（如肺动脉高压）或短暂性（如 Valsalva 动作或咳嗽）右心系统压力增高。

PFO 患者发生 PDE 的栓子来源有以下 3 种：(1) 静脉血栓是 PFO 患者发生 PDE 的主要来源；(2) 一些当前影像学技术检测不到的小血栓可能由静脉曲张或痔疮内小栓子脱落形成；(3) 由于心房间压力差很小、加之卵圆窝表面凹凸不平，二者可导致血液淤滞和 PFO 内形成原位血栓，因此栓塞也可源自 PFO 本身。

既然 PFO 患者在特定情况下有发生 PDE 的风险，那么，什么样的 PFO 患者更容易发生 PDE？PDE 的独立危险因素尚未明确，目前认为，PFO 的大小及是否合并房间隔瘤 (ASA) 与 PDE 关系密切。通常，PFO 越大，分流量越多，PDE 的发生率也就越高；而合并 ASA 的 PFO 患者，其发生栓塞的风险亦显著增高。

3 PFO- 反常栓塞相关临床综合征

- 3.1 不明原因脑卒中
- 3.2 顽固性偏头痛

- 3.3 神经减压病
- 3.4 斜卧呼吸 - 直立型低氧血症
- 3.5 冠脉正常的心肌梗死
- 3.6 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征
- 3.7 其他

包括有高原性肺水肿、脑白质病变、原因不明的急性缺血性事件（急性肾栓塞，急性下肢动脉栓塞）等等。

4 PFO- 反常栓塞相关综合征的治疗

4.1 外科手术治疗

相比起药物治疗或介入手术，外科有创性操作在临床上并不被推荐。其围手术期并发症风险高，包括严重心律失常和出血。据报道，外科修补 PFO 术后，每年脑卒中或 TIA 复发的风险为 7.9%。

4.2 药物保守治疗

目前血栓性疾病的主要治疗方法仍为抗栓治疗。观察性研究表明，抗血小板或抗血栓药物治疗能降低脑卒中的复发率。但 WARSS 研究显示，口服华法林或阿司匹林均不能降低脑卒中复发风险，且接受药物治疗的两组患者每年脑卒中的复发率仍高达 8%。WARSS 试验的子研究 PICSS 研究发现，> 65 岁的 CS 患者，伴 PFO 者 2 年复发率 (38%) 是不伴 PFO 者 (14%) 的 2.7 倍。

4.3 介入封堵治疗

由于反常栓塞的诊断常为推测性，反常栓塞和 CS 的因果关系还没有完全确立，因此也有不同观点。既然上述药物治疗并未降低脑卒中复发风险，是否关闭未闭的卵圆孔就能使患者获益？在对 193 例 PFO 患者行外科修补手术后，CS 的年复发率仅 0.42%，短暂性脑缺血发作 (TIA) 为 0.56%。但外科手术由于其创伤大，围手术期有

出血和严重心律失常等并发症，加之术后需继续使用药物治疗，同样会影响脑卒中复发风险，这种手术方式已逐渐被介入治疗所取代。

随着 1992 年 Bridges 等首次报道了 PFO 的介入治疗并在随后的随访中证实成功后，介入封堵未闭的卵圆孔逐渐成为临床研究热点。一项单中心无对照研究对 158 例药物治疗和 150 例因不明原因脑卒中而行 PFO 封堵治疗的患者随访 4 年，发现接受 PFO 封堵治疗的患者脑卒中或 TIA 复发率低（分别为 6.5% 和 22.2%， $P=0.04$ ）。对曾有多次脑卒中的患者进行 PFO 封堵后，与药物治疗相比，复发事件的风险也较低（分别为 7.3% 和 33.2%， $P=0.01$ ）。一项 meta 分析纳入了 10 个研究共 1355 例接受 PFO 封堵的患者，6 个研究共 895 例接受药物治疗的患者，1 年内有神经症状的血栓栓塞性事件复发率在封堵组为 0%~4.9%，在药物治疗组为 3.8%~12%。

5 PFO 合并不明原因脑卒中的随机对照试验

究竟经导管 PFO 封堵治疗是否能使 PFO 合并 CS 患者从中获益，是否能降低其再次发生脑血管事件的危险性？这一问题的争论仍处于白热化的进行中。结合既往大量临床观察性研究证实的 PFO 介入治疗的益处，就有人预测，可设计一些随机对照试验 (RCT)，用以证明经导管 PFO 封堵治疗较传统药物治疗能降低 CS 患者的复发风险。目前在美国有 3 个 RCT 用于研究经导管封堵治疗对 PFO 合并 CS 患者的安全性和有效性 (1 个已完成发表，1 个新近公布试验结果，另 1 个仍处于纳入阶段)，但阳性观察数据过多及未经认证的封堵器用于临床试

验，造成了对试验的双重挑战。

5.1 CLOSURE I

该试验结果在2010年AHA会议期间公布，并最终于2012年3月发表在新英格兰医学杂志上。令人失望的是，CLOSURE I 研究结果发现，PFO封堵器组与药物治疗组2年后主要终点事件累积发生率无明显统计学差异，分别是5.8%和7.7% ($P=0.28$)，其中卒中是3.2%和3.5% ($P=0.80$)、TIA是3.2%和4.6% ($P=0.31$)。与药物治疗组患者相比，PFO封堵器组大血管并发症和房颤更为常见（分别为0%和3.2%， $P < 0.001$ ；0.7%和5.7%， $P < 0.001$ ）。

与大量观察性研究所得出PFO封堵治疗能降低患者卒中复发风险的结论相比，CLOSURE I 结果的公布，无疑是令人失望的，更引起人们的争议，我们究竟错在哪里？许多专家总结会得出了一下结论：(1) 封堵器本身原因，试验所使用的STARFlex封堵器不仅操作难度大，并发症发生率高，更主要残余分流发生率高，约1/5 (13.9%)的患者封堵不完全，术后存在残余分流；(2) 纳入标准不合理，入选患者中，约1/3是TIA，2/3是卒中中，通过CT或MRI检查可以确定脑梗，但TIA却不太易确定，这是一个混杂因素；(3) 也是最有趣的一点，CLOSURE I 试验中封堵器组的不良事件发生率是之前非随机化试验的4倍。以上发现即给予启示又使人困惑，它产生了是否仅纳入那些具有较高PFO相关性临床事件发生危险的患者这一疑问。CLOSURE I 试验的研究者发现，80%复发性卒中或TIA的患者都有临床病因，而不是由反常栓塞所造成的，因而说明了最初纳入的“CS”患者并非真正的CS。

5.2 RESPECT

于2013年发布于新英格兰医学杂志的RESPECT试验结论却令人振

奋，它为临床PFO伴CS患者治疗方式的选择提供了循证医学证据。本试验研究结果统计显示，在降低卒中风险方面，使用Amplatzer PFO封堵器 (St.Jude Medical, Inc, St.Paul, MN) 治疗优于单独药物治疗。次要终点分析显示，Amplatzer PFO封堵组优于药物治疗组，其将卒中风险降低到46.6%~72.7%。

与CLOSURE I 研究中所使用的STARFlex封堵器不同，Amplatzer PFO封堵器与器械相关的风险或手术并发症发生率很低。RESPECT研究修正了CLOSURE I 中的几个设计缺陷：(1) 受试者数量并非简单的由统计学算法得出，它将事件驱动和自适应设计相结合，直至受试者有预计终点事件的发生；(2) 所有入组患者均要求持续随访，直至FDA做出可控的决策，因此，对比其它试验，其随访人年明显延长；(3) 最重要的是，RESPECT研究仅纳入了PFO伴由CT/MRI证实的卒中中，排除了TIA或腔隙性卒中 (LS) 患者。正是基于此，RESPECT试验将自己定位于研究最有可能由PFO造成的卒中中，而像高血压、颈动脉粥样硬化斑块、微小脑血管病变等病例并未纳入在内。

5.3 REDUCE

REDUCE试验正在进行中并且还在继续纳入受试者，在入组的最初3年里，仅有预计样本量15%~20%的患者入组。

5.4 其它

此外，在美国之外，也进行着一些RCT的研究，如RESPECT的子试验—PC试验。

6 展望

按1/4的发病率计算，世界范围

内患PFO的人群数十亿，即使其相关综合征的发病率低，上千万人群仍经历着CS、偏头痛、潜水病及各种动脉栓塞的困扰，严重影响人们生活质量，并给社会经济带来巨大压力。而有关PFO-PDE的研究代表着医学上一个全新的领域，它转变了既往人们对PFO的认识，若进行进一步的研究并取得突破，我认为，这必将会成为医学史上一座新的里程碑，创造出一个全新的学科。患有PFO的人群不会认为该病“无关紧要”，对各种患有相关综合征的人群进行PFO的相关筛查，早期干预，必会提高个人生活质量，减轻社会经济负担。

结合目前观察性研究和RCT结果，直到取得更多的RCT结果前，PFO封堵治疗在大部分中心仍将继续应用，以降低其再次发生PFO相关综合征的风险。由于RCT实验结果不尽相同，结合各自的设计优势和缺陷，我们应该立足基于总体数据，综合分析判断后给出治疗建议。作为临床医生，我们对每个病人均应权衡药物治疗和PFO封堵的风险及获益，作出合理选择。同时，需要神经科医师和结构心脏病介入治疗专家密切合作，严格把握PFO封堵术适应证。笔者认为，PFO封堵治疗的要点包括以下几个方面：(1) 腔隙性脑梗死不应该作为PFO封堵术的指征；(2) 根据PDE的机制，只有经MRI证实的皮质梗死的患者才应该考虑行PFO封堵；(3) 不能耐受抗血小板药物治疗或使用华法林等会发生出血等并发症者，可考虑行PFO封堵；(4) 药物治疗失败者（即应用抗血小板或抗凝治疗仍致卒中复发者）可考虑行PFO封堵；(5) 60岁以下、伴ASA和大分流量者可能是高风险人群，应考虑行PFO封堵治疗。

(ID : 98665)

有不明原因脑卒中的卵圆孔未闭患者是否封堵？

广西医科大学第一附属医院 伍伟锋 □

1 PFO 与不明原因脑卒中存在因果关系

Lechat 和 Webster 等 1988 年的报道认为 PFO 与不明原因脑卒中的关联性是独立。尽管有些研究，如 Petty 等所进行的一项病例对照研究不能重复出这些结果，但大多数的研究，比如前瞻性研究 PICSS 及病例对照研究的荟萃分析显示强烈支持 PFO 与不明原因脑卒中风险的关联性。荟萃分析显示，无论是年青或老年患者组，多因素分析调整年龄、斑块厚度、冠心病及高血压等因素影响后，PFO 仍是不明原因脑卒中独立危险因素。

总之，PFO 与不明原因脑卒中存在关联的一致性、高相关性、生物学似真性及事件时间顺序性，并且存在生物梯度。因此，PFO 与不明原因卒中存在可能的因果关系。这些资料说明 PFO 是不明原因脑卒中的独立危险因素，矛盾性血栓是 PFO 引起不明原因脑卒中的病理生理机制中的决定性因素，PFO 与不明原因卒中可能的因果关系强烈支持 PFO 封堵以消除矛盾性血栓的病理解剖基础。

2 PFO 患者不明原因脑卒中内科治疗后复发危险性高

PFO 患者不明原因脑卒中复发的风险决定次级预防措施（药物或

PFO 封堵）的价值。有研究对 PFO 患者不明原因脑卒中后进行抗血小板或口服抗凝剂等内科治疗观察，发现第 1 年脑卒中或 TIA 复发危险度是 3.4% ~ 12%。Homma 和 Sacco 总结了 9 个 PFO 患者不明原因脑卒中后内科治疗结果，总计有 943 例病人，每年脑卒中或 TIA 复发危险度为 4.2%，脑卒中、TIA 复发或死亡危险度为 4.9%。而正常人群脑卒中发生率估计为每年大约 1%。长期口服抗凝剂能降低脑卒中风险，但给患者带来麻烦及大出血风险，期待能用最好的替代预防方法进一步降低脑卒中复发风险。

3 PFO 患者不明原因脑卒中次级预防措施的利与弊

尽管内科治疗无介入治疗风险，但有一定副作用，最主要是出血并发症。在 PICS 和 WARS 研究中严重出血发生率是每年 1.5 ~ 2.2%，并且阿司匹林和口服抗凝剂组间无明显差别。小的出血更加常见，每年 9 ~ 23%，并且口服抗凝剂更易发生。内科治疗的另一个缺点是病人的依从性差。在 CREDO 试验中只有 61% 病人能坚持服用两种抗血小板药物到 1 年。口服抗凝剂依从性更差，因为经常要测 INR，并且也受饮食影响，还要考虑一些禁忌证情况，如妊娠。

PFO 封堵术消除了矛盾性血栓的解剖基础，患者不须要长期内科治疗，并且 PFO 封堵术的安全性有保障，并发症发生率低。有 1 个包括 11 个 PFO 封堵临床研究的总结分析，共有 1970 例病人，TIA 发生率 0.2%，心包填塞发生率 0.3%，封堵器脱落发生率为 1.1%，穿刺点局部并发症发生率为 1.5%。PFO 封堵临床荟萃分析显示，次要并发症发生率 7.9%，严重并发症（如心脏压塞、需要外科干预、肺栓塞、死亡等）发生率为 1.5%。

矛盾性血栓次级预防措施既可用内科治疗，也可用 PFO 封堵术。综上所述 PFO 封堵术可能是次级预防更好的选择。

4 有不明原因脑卒中的 PFO 患者内科治疗与封堵术的比较

评价内科治疗和 PFO 封堵的临床研究包括无对照研究、比较性注册登记、临床荟萃分析和前瞻性随机临床试验。Wöhrle 最近 PFO 患者临床治疗的总结报道，包括 8 内科治疗个临床研究（共有 998 例病人），以及 12 个 PFO 封堵临床研究（共有 2016 例），结果显示，PFO 封堵者每年脑卒中或 TIA 发生率为 1.3%，明显低于内科治疗组发生率（5.2%），与无 PFO 病人相似。还有 1 个临床荟萃分

■ 伍伟锋

广西医科大学第一附属医院内科学教授，博士，博士生导师，广西“新世纪十百千人才工程”第二层次人选，“广西青年科技奖获得者”。中华医学会心血管病学分会委员、中国医师协会心血管内科医师分会常委、广西心血管分会主任委员。卫生部先心病介入诊疗培训基地负责人，卫生部先心病介入诊疗培训导师，先后在区内外十多家医院推广先心病介入治疗技术。广西医学会第八届理事会理事。《中华高血压杂志》、《中国心脏起搏与心电生理杂志》、《中国医学文摘内科学》、《广西医学》、《微创医学》等5份杂志编委。



析，比较了10个PFO封堵临床研究（有1355例病人）与6个内科治疗研究（895例病人），结果发现，PFO封堵者每年脑卒中发生率为0.4%、TIA发生率为1.4%、脑卒中及TIA发生率为1.9%，均明显低于内科治疗组脑卒中（3.1%）、TIA发生率（2.6%）、脑卒中及TIA总发生率（5.8%）。

目前随机临床试验CLOSURE I结果已发表。CLOSURE I比较PFO封堵与内科治疗对于伴有PFO的不明原因脑卒或TIA患者预防复发效果。结果发现，两种治疗方法对患者的卒中、TIA或死亡风险无明显差异，PFO封堵组（447例）与内科治疗组（462例）第一终点事件累积发生率分别是5.5%和6.8%，其中卒中是2.9%和3.1%、TIA是3.1%和4.1%，无死亡病例，但PFO封堵增加了患者主要血管事件（3.2%）和房颤（5%）的风险，2年随访期间两组患者3%卒中

发生率远低于预测值，并且卒中都有明显神经病因而非PFO。CLOSURE I临床试验有如下不足：（1）由于PFO封堵器标签外（off-label）广泛临床应用，CLOSURE I入组患者严重受影响，最后不得削减了原定的入组临床病例数，临床试验历经5年才完成。（2）有PFO封堵强适应征的不明原因脑卒或TIA患者没能入组，而直接进行PFO封堵术，在一定程度上影响了CLOSURE I入组患者在目标人群中的代表性。（3）CLOSURE I纳入标准过于宽泛，甚至一些有病因脑卒中的PFO患者也纳入，如由细小脑动脉病变所致的腔隙性脑卒中（lacunar stroke），因此，在CLOSURE I中，PFO封堵并没有得到预期的临床益处，并且降低了总体事件发生率和评估PFO封堵术效能。

综上4方面所述，现有的证据及共识强烈支持PFO与不明原因脑卒中

的因果关系，其中矛盾性血栓是其病理生理机制的关键因素。目前无对照研究、比较性注册登记及临床荟萃分析等临床研究结果表明，与内科治疗相比，PFO封堵术有较低的不良事件发生率。而目前唯一的随机临床试验CLOSURE I结果并没有显示出PFO封堵术比内科治疗的优势，但由于大多数的脑卒中高危PFO患者接受了随机临床试验外的PFO封堵术，随机临床试验入组病例主要是低危病例，可能造成随机临床试验结果出偏倚，减少了不同治疗方法对临床事件潜在差异影响。因此，PFO封堵术仍是一个有价值的治疗方法，特别是高危患者，因为它针对矛盾性血栓产生的解剖基础而阻断右向左分流通道，避免长期内科治疗，当然，还期待有前瞻性随机临床试验证据支持。

(ID : 79403)

《中国心血管创新论坛（CIC）》调查问卷

尊敬的医生，您好！

感谢您对《中国心血管创新论坛（CIC）》的大力支持！烦请您抽出宝贵时间对我们的活动进行评价。您的意见非常宝贵，这将给我们的工作带来极大的帮助。感谢您的支持！

一、《中国心血管创新论坛》杂志相关

1. 您对本期特刊内容是否满意？

A 满意 B 一般 C 不满意

2. 您对本期特刊的版面设计是否满意？

A 满意 B 一般 C 不满意

3. 您更希望将您的文章发表在哪一栏目？

A 新视野VISION B 热点聚焦FOCUS

4. 您对什么类型的文章更为感兴趣？

A 学术动态 B 医学人文 C 学科新闻 D 文献咨询

5. 您对《中国心血管创新论坛》杂志还有哪些意见及建议？

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

二、CIC峰会相关

1. 关注话题

- 心力衰竭的非药物治疗
- 心房颤动的非药物治疗
- 新型起搏器
- 经皮主动脉瓣膜植入
- 经皮肺动脉瓣膜和二尖瓣植入
- 肾动脉消融治疗顽固性高血压
- 新型冠脉支架的应用
- 左心耳封堵术
- 卵圆孔未闭的介入治疗
- 心血管疾病治疗的新靶点
- 建议增加

2. 峰会模式

- 圆桌讨论
- 会议讲座
- 手术转播
- 其他

邮寄地址:

北京市丰台区莲花西里11号4号楼北京联华世纪写字楼408室（邮编：100073）

再次感谢您的支持与配合！

CIC 2015峰会预告

CIC宗旨

是探索建立一个有效的机制，将中国患者需求与临床治疗理念和产品设计结合在一起，最终形成解决方案以满足这些需求。



CIC使命

是为临床专家、公共卫生政策制定者以及产业和投资界搭建一个紧密沟通探讨的平台，通过这个平台，各方力量能够合作研究、开发和转化基于患者需求的创新治疗手段和产品，以造福患者。

峰会模式

2015年6月，第二届CIC峰会将在中国召开。此次会议将延续往届圆桌讨论的创新模式，为全体参会者提供一个畅所欲言的自由讨论平台。我们将围绕结构性心脏病领域目前最具投资价值的7大热门话题展台讨论，届时将邀请到多家创新医疗企业的工程师代表以及该创新产品的临床专家共同展示从创意到临床解决方案的经验，并由国际顶级临床专家负责讨论及点评。我们相信通过这样的案例讨论、头脑风暴的方式可以极大地促进从创意到临床解决方案的可行性，同时挖掘项目投资价值，并为临床专家、政府官员、企业代表、以及投资者搭建一个相互交流的平台，大家通过这个平台去合作研究、合作开发、合作转化出适合中国患者需求的临床产品。

申请参加CIC 2015峰会

如何申请参会

CIC 2015峰会须凭邀请函参会，不接受现场注册，您可以联系组委会申请成为赞助商，赞助商有一定参会名额；或者您可以登录CIC官方网站 www.china-cic.com.cn，点击CIC 2015峰会专栏，网上报名申请参会，我们收到您的申请后会在5-10个工作日内与您联系，并要求您提供进一步材料以便我们审核，审核通过后，我们的工作人员将与您联系，并发送邀请函。

如果您有任何疑问，我们乐意为您做出解答。

邮箱：cic@china-cic.com.cn



www.china-cic.com.cn