

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。

勇当创新的“马前卒”

2014年，中国经济步入经济增速换挡回落、从高速增长转为中高速增长的新运行轨道——新常态。

新常态意味着粗放式的发展模式已经走到尽头，如果不能在创新驱动上狠下功夫，真正走出一条创新发展的道路，我们就很难度过“中等收入陷阱”这一关。

在心血管病治疗领域，同样面临着这样一个“陷阱”。一方面是近年来以介入治疗为代表的新技术广泛运用于临床，我国正在高速成长为全球最大的医疗器械市场；另一方面则是我国的医疗创新能力，与这样一个大国地位和巨大的增长潜力远不匹配。介入治疗使用的支架、瓣膜、封堵器等主要器械都是国外发明的，原创性技术还比较少，产品线也不够完整。仅仅成为国际医疗器械巨头的“大市场”，仅仅成为科技创新的追随者，就面临着被“绑架”的风险，从而难以降低医疗成本，惠及大多数的中低收入患者。

跳出这个“陷阱”，也正是CIC的使命。在我们国家，现在并不缺少世界一流的医院和医生，也不缺少可以投入创新的巨额资本，缺少的是能够激励创新的机制，缺少的是将科研成果转化为能够满足患者需求的治疗手段和产品的有效机制。在这样一个巨大的历史机遇面前，我们不能等待，而要勇于探索方向、打破层层壁垒、整合资源，成为中国心血管创新医疗技术的先行者和探路者。

跳出这个“陷阱”，我国的专家与企业也有各自的优势。在临床实践中，我们经常会遇到国外产品与设计上与中国实际使用环境脱节的问题，这也就给了我国本土医械企业一个创新的空间。而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新。实践也表明，医学科技的发展，仅依靠专门研究机构是远远不够的，众多的医学界的发明创造是来自于临床实践工作的发现和总结。对于临床专家、企业家和投资界而言，CIC将为大家提供畅所欲言、紧密沟通的平台，以案例讨论、头脑风暴的方式促进从创意到临床解决方案的实现过程，彰显项目的投资价值。

在刚刚举行的国家科学技术奖励大会上，李克强总理代表党中央、国务院发表讲话时说：“要营造鼓励探索、宽容失败和尊重个性、尊重创造的环境，使创新成为一种价值导向、一种生活方式、一种时代气息，形成浓郁的创新文化氛围。”在创新成为一种价值导向、一种生活方式、一种时代气息的过程中，CIC愿意做出自己的贡献，成为“马前卒”。

南京医科大学第一附属医院 孔祥清



2015年1月

目录

CONTENTS

新视野 | VISION

6

霍勇专访：搭平台集思聚力 促创新
各展所长

8

张澍专访：医疗器械国产化需要多方
力量共同推进

10

经皮肺动脉瓣植入现状
周达新 葛均波

12

左心耳封堵预防心房颤动患者血栓栓
塞：进展与展望 黄从新

14

老年人冠心病介入治疗
韩雅玲

16

慢性心力衰竭患者心脏性猝死的一级
预防研究：基本原理和设计方案
黄德嘉 方全 华伟

18

孔祥清专访：打造专家与企业平等参
与的创新平台

热点聚焦 | FOCUS

20

主动脉瓣介入治疗发展现状及展望
杨跃进

22

经导管主动脉瓣膜支架的发展历程
张海波 孟旭

24

重度二尖瓣关闭不全介入治疗的国内
外进展 张海峰 孔祥清

26

二尖瓣反流介入装置的研制与应用
秦永文 白元

29

经导管二尖瓣植入治疗进展
张忠武 周达新

31

可吸收房间隔缺损封堵器械研制进展
张智伟 谢兆丰

热点聚焦 | FOCUS

33

FMD与冠状动脉粥样硬化程度之间的关系
陈韵岱

35

完全可降解冠脉支架的临床前研究
蒋学俊

37

可降解支架目前存在问题和未来发展方向
钱菊英

39

左心耳封堵术预防血栓的研究现状
朱鲜阳

41

经皮左心耳封堵术临床研究
姚青 宋治远

44

四维经食道超声指导下行LAmbre™左心耳封堵术一例
陈维

45

来自德国的左心耳封堵经验
余江涛

46

左心耳封堵的并发症及处理
吴钢

47

心脏起搏领域最新临床研究
华伟

49

CRTD术后心衰监测
沈法荣 何浪 孙国建 付蕾

51

心肌收缩调节器（CCM）治疗心力衰竭的研究进展
杨兵

52

心脏再同步治疗要保留还是废除房室结生理性房室延迟功能
蒲里津

54

起搏器的无线时代——无导线起搏器的研究进展
陈柯萍

55

单线圈ICD的临床应用现状
李学斌

57

起搏器心室阈值自动管理的原理和心电图特点
林文华 邸成业 江骥

59

未来起搏器植入电极是必须的吗？
周菁

60

从中国长城到以色列哭墙——中以深度合作 推动医疗创新

搭平台集思聚力 促创新各展所长

——访CIC主席北京大学第一医院霍勇教授

365 医学网：霍教授，您好。习近平总书记指出，当今世界，科技创新已经成为提高综合国力的关键支撑，成为社会生产方式和生活方式变革进步的强大引领，谁牵住了科技创新这个牛鼻子，谁走好了科技创新这步先手棋，谁就能占领先机、赢得优势。作为中华医学会心血管病分会主委兼CIC峰会主席，能否请您介绍一下2014年我国心血管病医疗器械创新方面面临的形势和所取得的主要成果？

霍勇教授：创新显然是社会发展的驱动力，没有创新，社会就没有发展。近年来，我国社会经济总量增加的比较快，但相比较而言，创新的东西仍然不够多。以我们心血管学科为例，重要医疗器械几乎95%以上都是国外的产品，或者说是国外的原创器械。尽管我们国家也有相当多的器械，比如药物洗脱支架，国内3/4的市场已经被国产器械占据了，但这个器械的原创性东西并不在我们手中。尽管我们可能会有一些局部或细节性的改进，比如我们在世界上最早生产出有

可降解涂层的支架，但还没有一个真正的整体上原创的产品。

原创性是发展的源泉，如冠心病介入治疗，我国的规模已经处在世界第二位了。用不了几年，中国总量将是世界第一，但是如果没有中国原创的器械，显然这是我们非常非常不愿意看到，非常尴尬的一个局面。你今天去拷贝，明天还去拷贝，显然不是我们这样一个大国的发展之道。

从2014年来取得的主要成果看，我举这样几个例子，比如江苏省人民医院的孔祥清教授牵头研发的国产瓣膜包括主动脉瓣膜、肺动脉瓣膜、室间隔缺损介入治疗新器械等都是非常重要的创新成果；西苑医院的冯新庆教授在治疗心衰方面有一个过滤装置的创新性产品，这个产品目前已经上市了。此外，我们正在和美国合作做一个经皮二尖瓣置换瓣膜的动物实验，因为前几次动物试验都是我去美国做的，做了三批动物实验，到最后一批已经非常成功了。我们现在还在做一个可降解支架的实验，目前已经报批完成了，马上进入临床试验阶段。



■ 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，亚太心脏协会 (APHA) 主席，亚太介入心脏病学会秘书长，中华医学会心血管病学分会主任委员、世界华人医师协会副主席，世界华人医师协会心血管医师协会主席、国家心血管病专家委员会第一届委员会副主任委员、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，北京大学医学部心血管内科学系主任，卫生和计划生育委员会心血管疾病介入诊疗技术管理专家工作组组长，卫生和计划生育委员会心血管内科专科医师考试专家委员会主任委员、卫生和计划生育委员会合理用药专家委员会心血管药物专业组组长，《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、全国政协委员等。

365 医学网：2014 年 12 月，中国专家在以色列参加了第二届 Wall To Wall 专题会议。通过面对面与以色列临床及工程专家交流，与会的中国专家对借助以色列先进经验帮助中国解决医疗创新研发环节的实际问题有了深入的体会。对您而言，这已是第二次参加 Wall To Wall 专题会议，能否请您介绍一下参加这一活动的收获和体会？

霍勇教授：科技创新是我们必须面对的一个课题。在国际上，美国，欧洲，尤其是以色列，他们的医生创新意识非常之强。在以色列的创新环境下，医生几乎都有创新的想法，整个以色列只有 800 万人口，但是它有 800 家医疗器械公司，专门负责研究和创新。以色列只有 800 万人口啊，医生能有多少？没多少，但他有 800 家公司。

以色列有一个举办了 10 年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)，从去年开始邀请中国专家去参会。基于中国与以色列在心血管领域的优势互补性，双方携手创建了“Wall To Wall” / “从中国长城到耶路撒冷哭墙”科学计划。在第一次 Wall To Wall 论坛举办后不久，2014 年 1 月，我们召开了第一届中国心血管创新论坛 (China Innovations in Cardiology, CIC)，CIC 由中华医学会心血管病分会和中华医学会心电生理和起搏分会主办，南京医科大学第一附属医院承办。此次会议以色列 ICI 大会的三位主席都出席了会议。

365 医学网：去年的 CIC 峰会上，您曾谈到要鼓励医生投入医疗器械产业创新中，而不要做旁观者。但据我们了解，在现实中医生参与产业创新仍面临着很多困难，尤其在如何获得

投资，科研成果产业化方面的困难更加突出。能否请您谈谈如何用好 CIC 这一平台，更好地实现临床专家与产业投资界的合作？

霍勇教授：从科技创新本身的规律来说，医学真正的创新一定来源于医生，这是毫无疑问的。企业也可能有好的技术、好的想法，但因为他不在于临床，不可能天天去给病人做手术，所以对器械的需求和存在的不足，永远不会像医生那样清楚。所以，我说创新一定来源于医生。当然，创新离不开企业。医生提出问题以后，企业如何更好的抓住这些想法，把它变成产品，或者把它变成可以进一步研发的产品？这是一个从医生的想法到企业产品的过程。

其次，还需要社会的资本，比如说风投的参与。在这个过程中，各自的定位很重要。医生，不排除有的想自己开公司，但据我们了解并不总是向往当老板的。所以，在以色列医生有了好的点子，就卖给公司，他自己还是做医生，还可以有点子想。这就是各有各的定位，各得其所，我认为这就是创新中很重要的一条。

再次，创新需要团队的合作，包括很多方面，其中重要的一点就是让大家能够形成统一的意识。

CIC 上客观讲仅仅是一个会议而已，但我们希望通过这个平台来促进医生提高创新意识，进而逐渐打造有利于创新的环境，吸引更多的企业界人士和投资界的人士来帮助医生搞创新。这个会议的目的很明确，首先是我们专业层面的会议，要通过会议提高大家的主动创新思维；其次，要搭建平台让企业和资本来帮助医生来实现创新；最后，要创造一个有利于创新的大环境。

365 医学网：谈到创造一个有利于创新的大环境，我们知道，由于医疗器械国产化投资大，收效慢，风险高，我国在重要核心医疗器械设备的研发上，与发达国家相比仍存在着较大的差距。对于推动我国医疗器械国产化，创造有利于创新的大环境，您都有哪些建议？

霍勇教授：在我们国家，医疗器械的创新势在必行。一般来讲，在国际成熟的医药市场上，器械和药品的比例是 1:1，就是一半是药品，一半是器械。但在我们国家，基本上是 10:1，就是药是 10，器械是 1。这就是说，器械在我国医疗市场上的使用还很少。而且在国产化方面，还有很长的路要走。中国的器械本来就少，国产器械更少，而国产的创新器械就更少，从这个角度来说，我们推进这件事情是有着重要意义的。

谈到营造有利于创新的大环境，我觉得江苏省人民医院就已经形成一些鼓励创新的好经验，比如他们提出医生无论是在医院还是利用业余时间搞出来的创新，形成产品后的成果都是医生自己的。医院不再像原来一样，说职务创新要交多大的比例给医院，可能也会根据情况，有一定的比例比如 10% ~ 20% 交给医院，但是明确成果首先是医生自己，大部分利益所得也是医生的。只要你做出来就是你的，不是我医院的。所以，这种宽松的环境，就比较利于大家创新。如果不把这个环境做好，比如说医生创新以后，医院说我要你多少钱，不然我就和你打官司，那他这个创新就没法再做了。当然，鼓励创新，国家还应当保障有相应的经费和项目基金投入。

(ID : 104968)

医疗器械国产化 需要多方力量共同推进

——访CIC主席阜外心血管病医院张澍教授

365 医学网：张教授，您好。聚焦改革、着力创新成为 2014 年科技工作关键词，习近平总书记、李克强总理和多位中央领导同志都对科技工作做出重要指示、提出明确要求。这一年，我国政府继续加大医学与健康领域的科技投入，不断完善创新环境，取得丰硕的成果。作为 CIC 峰会主席和我国心电生理领域的权威专家，能否请您介绍一下 2014 年我国心电生理医疗器械创新方面取得的主要成果？

张澍教授：总的来说，中国心电生理起搏领域的发展还是处于一个开始阶段。目前领域发展现状中好的一面是发展稳定、规范，不足的一面主要体现在技术的发展仅限于一些比较大的医院，没有普及到中等和基层医院。

具体到 2014 年心电生理医疗器械创新方面取得的成果，主要有几个方面：第一、已经获批临床使用的一些技术得到了发展，在医院中正在逐步开展，包括起搏器 4 极电极的技术；ICD 的一些新功能，比如自动调节 IV 间期；磁共振兼容的起搏器和 ICD 等方面。第二、2014 年我们还开展了一些新的技术，包括两个方面：一是心脏收缩调节装置（CCM），CCM 不同于普通起搏器刺激心脏跳动的原理，该装置在心脏处于不应期的时候，刺激调节心肌收缩力和离子流，通过神

经机制使得心功能得到改善，该项新技术主要用在 QRS 不宽的心衰患者的器械治疗中，目前在国外已经用了几千例病人。二是全皮下电极导线的 ICD（SICD），该技术有可能实现很多患者在植入 ICD 除颤的时候，不需要按照传统方法通过手术把导管放到血管和心脏里面，这将减少患者血管和心脏在手术中的损伤及可能引发的感染，减少并发症，改善愈后。这是两项国外已经在使用的新技术，相信国内对这些技术的尝试也会促进我们自己在这个领域中的创新研究。

就国内而言，电生理医疗器械的发展主要体现在起搏器和左心耳封堵装置的自主研发，国内很多企业已经在开始做心脏起搏器的研究和生产，例如微创、先健科技分别和索林公司、美敦力合作进行起搏器的研发。国内的秦明公司自主研发的双腔起搏器，目前病人的入选工作已经基本完成，处于随访阶段，初步结果非常不错。

另外，在左心耳封堵装置方面，先健公司和乐普公司研发的左心耳封堵装置各有特色，均不同于波科公司已在我国上市的 Watchman，其中先健公司开展的相关临床研究据我了解目前已经基本完成了病人的入选。现在国内已经有十几家医院在尝试使用这个技术，而且很多医院也参与到了这方面的研究。现

在国外已经有 5 年和 5 000 例以上的病人资料证实左心耳封堵技术的安全性和可靠性，因此该项技术将来将为大量房颤患者预防卒中提供很大的帮助。

365 医学网：李克强总理近日在国家科学技术奖励大会上发表重要讲话时指出，要更加注重原始创新能力，强化基础研究，实现原始创新与再创新、集成创新融合迸发。在医疗器械产业方面，我国企业的原创性发明还比较少。能否请您谈一下如何借助 CIC 这一平台，更好地激发我国医疗器械产业的原始创新能力？

张澍教授：目前我们国内使用的高端植入器械，绝大部分都来自国外进口，很多情况下我们只是学会去使用这些器械，但是研究、制造、改变器械的能力还不够，这样的局面导致了我国心血管植入器械治疗的很多问题：首先由于进口器械的昂贵，医疗费用特别高；其次，很多方面技术滞后于其他国家，导致我们的学术相对滞后；再次，我们的患者不能在第一时间得到有效快捷的治疗；最后，国外的器械未必就适合我们国内的患者，比如说欧美的一些器械，未必是适合我们国人乃至亚洲人群。

所以，基于我国医疗器械创新滞后的现状以及随之而来的一些问题，



■ 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，北京医学会心电生理和起搏分会主任委员，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，国家卫生计生委国家医学考试中心心血管专科医师考试委员会主任委员，国家卫生计生委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，世界心律失常学会理事，亚太心脏协会心律失常委员会主席。

我们组织搭建了 CIC 这样一个平台，把医生、工程师和投资商聚集到一起，就心血管医疗器械的创新研发进行沟通和探讨，并开展相关合作，让医生更多地参与到医疗器械的研发中。因为只有医生才知道什么样的器械对患者而言是适合的、有效的。我们希望、也相信 CIC 这个平台对推动我国医疗器械的发展将会发挥重要作用。

365 医学网：您曾经表示，让医生能多出好点子并把好点子变成好产品，除了医生自身需转变观念，增强创新意识外，更需要营造良好的创新环境。这次国家科学技术奖励大会上提出要逐渐把更多资源投到“人”身上而不是“物”上面。就医疗器械创新领域而言，您认为这一提法具有怎样的指导意义？

张澍教授：医疗器械的国产化，重点在于把产品的“中国制造”改为“中国创造”，这种改变无疑是需要研究实力的，而研究实力是需要机制的鼓励和保障的，从这个层面上来说机制的改进对推动国产医疗器械的研究生产非常重要。目前中国在医疗器械的创新方面做的不好的重要原因之一就是受人员投入机制的限制，和国内其他行业相比，比如像一些高校的工科，

他们有很多机制鼓励老师去创业，去搞创新发明和技术转化。而在医疗行业我们医生的主要精力要花在看病和国家的研究任务上；和国外同行业比较，比如说在科研经费方面，这是我们搞研发要面对的最现实和最直接的问题，在美国，一个项目的 80% 科研经费是用来支付研究人员薪水，而在我们国内，大部分科研经费只能用来购买设备、举办会议等，但却不能用来雇佣研究人员。我们国内这种机制的不通畅还体现在另外一个方面：国家工作人员的创新发明的所属问题，工作人员取得的研发成果到底是属于个人的呢？还是单位的？还是国家的？这一点还不明确。

对“人”投入机制的一些弊端导致医生和所有参与医疗器械创新研发的工作人员没有足够的条件和动力去搞创新研发或者说参与到转化医学中，所以在这样的现状下提倡重视“人”的投入是非常必要也非常有意义的。现在政府在这方面非常的重视，也在相继出台一些政策，比如最近教育部和北京市即将要联合发文规定在学校和研究单位的员工所完成的发明创造，带来的经济利益 70% 要归个人，30% 归单位。相信今后国家相关部门将在这方面对国产医疗器械的研发予以更多支持，充分调动研究人员的积极性，

从而促进行业的技术创新。

365 医学网：2014 年我国很多领域改革的一个重点就是审批权的下放。对于进一步改革医疗创新产品的市场准入机制，您都有哪些建议？

张澍教授：最近无论是国务院还是卫生计生委都在呼吁医院使用国产器械，但我认为，呼吁加大使用不如呼吁加强研发，因为好的东西研发出来大家自然而然的就会去使用。所以在医疗创新产品的市场准入机制方面，首先我建议是要从体制等各方面鼓励支持研发；第二是要把控制好产品的质量，医疗器械的质量、功能和安全性是其临床使用的前提，我们生产的器械只有在这些方面不亚于进口产品，才有推广普及的优势和意义；第三，有关审批部门要对产品的准入审批予以支持，必要的时候开通绿色通道，帮助合格产品尽快的完成审批流程。

我们国内的相关行业相关部门的工作人员要有这种职责和义务的观念去推动我们国产医疗器械的研发生产和使用，只有这样我们的行业才会进步，我们的民族企业才能发展起来，我们的患者才能得到快速有效的治疗，我想这是我们共同的期望。

(ID : 105099)



■ 葛均波

中国科学院院士，博士生导师。教育部长江学者奖励计划特聘教授，国家杰出青年基金获得者。现为复旦大学（原上海医科大学）附属中山医院心内科主任，心导管室主任，上海市心血管病研究所所长，复旦大学干细胞组织工程研究中心主任，复旦大学生物医学研究院双聘PI。社会任职：上海市政协第十届常务委员，九三学社第十一届中央委员，九三学社上海市委副主委，中华医学会心血管病分会候任主委，全国高等医药教材建设研究会理事，《上海医学》主编，《中国介入心脏病学杂志》副主编，JACC Interv和Eurointervention等多个杂志的编委。美国心脏病学院（FACC）Fellow，欧洲心脏病学会（FESC）Fellow，中德医学会名誉会长，国际心脏病大会顾问委员会委员。美国SCAI的Board of Trustee成员。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。

经皮肺动脉瓣植入现状

复旦大学附属中山医院 周达新 葛均波 □

经皮肺动脉瓣植入术（PPVI）是最早临床应用的经皮瓣膜置换技术，但是，相对于经导管主动脉瓣植入术（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植入带瓣膜人工血管，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。

单纯性PR早期耐受性较好。TOF术后出现PR者，在最初10~20年内不出现症状。但慢性PR，可导致右心负荷增加、右心扩大，继而引起右心衰、心律失常（室早、室速、室颤、房扑、房颤）甚至是猝死，同时由于扩大的右心挤压左心室导致左心功能不全（左室射血分数下降、运动耐力降低），进一步恶化患者的临床状态。持续性室速及心脏性猝死是PR患者最严重不良事件，TOF修复术后患者10年内心脏性猝死发生率为每年0.06%，但10年之后达每年0.20%，其危险因素包括RVOT补片、男性、高NYHA分级、QRS波宽度>180ms。

由于长期的PR会对患者长期预后造成不良影响，人们就提出肺动脉瓣置换（PVR）的治疗方法，包括外科PVR及PPVI术。然而，关于PVR的益处，目前研究数据还不够多，特别是缺乏长期随访结果，且各研究结果不一致。可以肯定的是，对于某些人群，PVR术是能明显带来益处的，然而，是否实施PVR需要权衡受益程度及手术风险，其次是需要确定手术的时机。对于症状明显者，毫无疑问PVR是合理的，至少可以改善患者的症状。对于无症状者，PVR的适应证目前暂无明确

的、统一的标准。2008ACC/AHA指南建议对严重PR合并中至重度右室功能不全或扩大者行PVR是合理的，但并未对中至重度右室功能不全或扩大做出明确的定义。可以肯定的是，手术的时机是有上限的。数个研究显示，当右室舒张末容积指数超过 $160 \sim 170 \text{ ml/m}^2$ 或收缩末容积指数超过 $80 \sim 90 \text{ ml/m}^2$ ，患者术后右心室将不能缩小至正常（右室舒张末容积指数 $< 100 \text{ ml/m}^2$ ）。这就是意味着，PR患者在右室扩大到上述水平之前就应该手术，否则即使将来手术效果将很差。至于PVR的下限阈值，虽然缺少有力证据，Geva和Dave根据他们经验提出右室舒张末容积指数 $> 150 \text{ ml/m}^2$ 作为PVR的阈值。但有更激进者研究显示对右室舒张末容积指数 $< 150 \text{ ml/m}^2$ 行PVR也是可行的。

对于PPVI效果方面研究目前也较缺乏，但可以肯定的是，PPVI相对于外科创伤性更小、手术风险更低，对于外科手术高危患者尤为合适，因此，PPVI的适用范围可能相对较广。然而，目前PPVI对患者RVOT的解剖有一定要求。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 $> 150 \text{ ml/m}^2$ ；右室收缩末容积指数 $> 70 \text{ ml/m}^2$ ；右室射血分数 $< 45\%$ ；QRS波宽度 $> 180 \text{ ms}$ ；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 $16 \sim 22 \text{ mm}$ （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。扩张时植入瓣膜的直径变化范围较大，为 $10 \sim 22 \text{ mm}$ ，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 $18 \sim 22 \text{ mm}$ ，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瓣膜支架采用钴铬合金为材料，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低时瓣膜也能关闭，同时耐久性也增加。该瓣膜目前有20, 23, 26 and 29 mm等型号。

以上两种瓣膜支架使用时绝大多数情况下需要预先在RVOT预先植入一个支架，以加强肺动脉支架牢固性，减少瓣膜支架的冲击力，从而减少瓣膜支架断裂的发生率。这两种瓣膜支架适用于RVOT-肺动脉瓣环内径在 $16 \sim 22 \text{ mm}$ 患者，绝大多数为TOF植入人工血管通道的患者，对于RVOT-肺动脉瓣环内径大于 22 mm ，上述瓣膜支架并不能适用。在早期，

曾有学者对数个RVOT扩张患者植入Melody瓣膜支架，结果支架脱落发生率很高。一些学者开始着手于研发适合于伴有RVOT扩张PR的瓣膜支架。Boudjeline及其同事在部分试验病例中在较大RVOT植入“漏斗减压”支架，然后在漏斗减压支架内植入瓣膜支架。另外进行的研究是采用两端大、中间直径小的瓣膜支架，尚处于动物实验阶段。Schievano等设计一种沙漏状的镍钛合金支瓣膜架，并用它为一位RVOT内径 35 mm 患者成功实施PPVI术。

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，植入前需要预先在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），植入前无需在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 $16 \sim 27 \text{ mm}$ （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。

(ID : 105079)

■ 黄从新

医学博士，心血管病研究所所长，心血管病湖北省重点实验室主任、武汉大学人民医院教授、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、国家心血管病专家委员会主任委员、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和起搏分会心房颤动工作委员会主任委员、美国心律学会（HRS）Fellow、美国心脏学院（ACC）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）执委、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。



左心耳封堵预防心房颤动患者血栓栓塞： 进展与展望

武汉大学人民医院 黄从新 □

血栓栓塞是心房颤动（房颤）最严重的并发症之一。长期以来，口服抗凝药物一直是房颤患者预防血栓栓塞的主要方法。然而，口服抗凝药物的诸多弊端导致真实世界中房颤患者规范化抗凝治疗严重不足。左心耳是房颤患者发生血栓栓塞事件的重要起源部位，近年来左心耳封堵术已成为房颤患者预防血栓栓塞的新方法，本文就相关内容做一综述。

一、心房颤动与血栓栓塞

房颤是临床上最常见的持续性心律失常，普通人群中房颤发病率为0.5%~1.3%，随着年龄增长，其发病率逐渐升高，50岁以上人群，年龄每增加10岁，房颤发病率约增加1倍，80岁以上人群房颤发病率高达10%。据保守估计，我国目前房颤患

者数量超过800万。房颤最主要的危害之一是促进血栓形成，导致脑卒中、外周血管栓塞等并发症，增加致残率和致死率。与其他病因导致的脑卒中相比，房颤所致的脑卒中致残率和致死率更高，患者住院时间更长，且更易复发脑卒中。

二、抗凝药物预防血栓栓塞的现状

一直以来，口服抗凝药物是预防房颤患者发生血管栓塞事件的主要方法。华法林为最常用的口服抗凝药物。研究证实，房颤患者接受规范化的华法林抗凝治疗可降低约60%的脑卒中风险。然而，华法林存在治疗窗窄、剂量个体差异大、需定期监测凝血功能、与食物和其他药物易发生相互作用等诸多弊端，导致临床实践中患者

的依从性差，规范化抗凝治疗严重不足。此外，存在抗凝治疗禁忌证的房颤患者也无法从药物抗凝治疗中受益。近年来新型抗凝药物如达比加群、阿哌沙班、利伐沙班逐步应用于临床，初步研究显示其有效性和安全性不劣于华法林，且无需定期监测凝血功能，但其在中国房颤患者中的有效剂量以及有效性和安全性尚缺乏循证医学证据，且价格昂贵，短期内难以迅速普及及应用。此外，新型抗凝药物仍存在需长期使用、增加出血风险等不足。

三、左心耳封堵预防血栓栓塞的研究进展

左心耳内存在丰富的肌小梁及梳状肌，血液易淤积于此。窦性心律时，左心耳因具有正常收缩和排空的能力，不易形成血栓。房颤时左心耳

的充盈和排空速度降低，导致血液在左心耳淤积，形成血栓的病理基础。研究提示，60%的风湿性心脏病房颤患者心脏性血栓来自左心耳，非瓣膜病房颤患者中90%以上血栓形成于左心耳。因此，左心耳封堵预防房颤患者血栓栓塞具有重要的理论依据。临床试验上使用较多的左心耳封堵装置主要有PLAATO（美国Ev3公司）、WATCHMAN（美国Atritech公司）和AMPLATZER Cardiac Plug（美国AGA公司）。

PLAATO封堵器以自动膨胀的镍钛记忆合金笼为骨架，表面覆盖可扩张的聚四氟乙烯膜，封堵器骨架上有数个锚状结构，有助于封堵器固定于左心耳开口处。欧洲PLAATO研究入选180例房颤患者，其中162例患者封堵手术成功，6例患者出现心脏压塞，2例患者死亡，随访期间脑卒中发生率仅为每年2.3%，显著低于预测的脑卒中发生率（每年6.6%），证实PLAATO系统预防房颤患者血栓栓塞事件的有效性和安全性。目前，PLAATO封堵器因为商业原因已经停产。

WATCHMEN封堵器为自膨式镍钛合金结构，周围有固定倒钩，但心房面由聚四氟乙烯多孔渗透膜覆盖。由美国Mayo医学中心牵头，59个研究中心参与，共纳入美国和欧洲的707例患者的PROTECT-AF研究比较了口服华法林抗凝与WATCHMEN封堵器预防脑卒中的疗效和安全性，平均随访18个月，研究结果显示，WATCHMEN封堵器预防脑卒中的有效性不劣于长期华法林抗凝治疗，但封堵组不良事件发生率较华法林组高。PROTECT-AF后续注册研究（CAP）提示，随着术者手术经验的积累，植入WATCHMEN封堵器的安全性可得到明显提高。PROTECT-AF试验随

访延长至2.3年时进一步证实，左心耳“局部”干预预防脑卒中的疗效仍不劣于华法林。PROTECT-AF试验还发现，不论入选患者之前是否接受过华法林抗凝治疗，左心耳封堵均显著改善患者生活质量。

AMPLATZER Cardiac Plug封堵器为双碟样结构，由置于左心耳内的蝶形叶片和封堵左心耳口的蝶形帽组成。2011年，Park等报道了欧洲地区应用AMPLATZER Cardiac Plug封堵器的试验结果，137例入选的非瓣膜性房颤患者中132例患者植入成功，10例患者发生严重并发症。2012年，Lam等研究显示，亚太地区20例植入AMPLATZER Cardiac Plug封堵器的非瓣膜性房颤患者中，19例患者封堵成功，仅发生两例手术并发症：冠状动脉空气栓塞和食管损伤各1例；全部患者随访1个月时行经食管超声检查，证实左心耳封堵成功，且无封堵装置相关血栓形成；平均随访12.7个月期间未出现血栓栓塞事件或死亡事件。2013年，Urena等随访20个月发现，对于口服抗凝药物禁忌、血栓栓塞高危的非瓣膜性房颤患者，使用AMPLATZER Cardiac Plug封堵器显著降低血栓栓塞和出血事件，且随访6个月内无明显残余渗漏和器械相关血栓形成。

基于左心耳封堵预防血栓栓塞的循证医学证据，2012年ESC房颤指南已推荐长期口服抗凝药物治疗存在禁忌伴血栓栓塞高危因素的非瓣膜性房颤患者可考虑采用左心耳封堵预防血栓栓塞（IIb类推荐）。2014年AHA/ACC/HRS房颤指南虽未对左心耳封堵预防血栓栓塞给予明确推荐意见，但全面回顾了左心耳封堵预防血栓栓塞的最新临床证据，说明左心耳封堵预防血栓栓塞已经引起了专家组的重视。

四、未来挑战

左心耳封堵术问世十余年来，随着使用经验的积累和器械技术的改进，其安全性和有效性已得到初步证实。然而，左心耳封堵预防血栓栓塞作为一项新技术，仍面临着诸多挑战：（1）房颤患者血栓栓塞起源。流行病学资料显示，尽管心脏性卒中中为缺血性脑卒中的常见类型，但仅约占缺血性脑卒中的20%。因此，理论上仅封堵左心耳尚不足以有效预防血栓栓塞事件的发生。（2）左心耳封堵后渗漏。理想的封堵器和技术应完全封堵左心耳，但PROTECT-AF试验显示，左心耳封堵后约1/3的患者存在不同程度的左心耳渗漏现象。尽管该研究提示左心耳渗漏现象不明显增加血栓栓塞风险，但文章指出，由于血栓栓塞事件发生率较低，需谨慎解读这一结论，未来仍需更多临床研究证实左心耳封堵后渗漏与血栓栓塞的关系。（3）封堵术后血栓形成和抗栓治疗。近年来，不断有研究报道左心耳封堵后封堵器相关的血栓形成，甚至在封堵器表面完全内皮化后，这可能会增加血栓栓塞事件。此外，左心耳封堵术后需抗栓治疗，但选择何种抗栓药物、抗栓治疗持续多长时间均缺乏共识。（4）新型抗凝药物。现有临床试验中同左心耳封堵作对比研究的抗凝药物均为华法林。然而，目前的临床证据提示新型抗凝药物优于华法林，非直接对比观察发现，左心耳封堵可能达不到不劣于新型抗凝药物的研究终点。（5）长期有效性和安全性。目前左心耳封堵预防血栓栓塞的临床证据多来自单中心、非随机对照研究，随访时间较短，尚需更多大样本、前瞻性、多中心、随机对照的长期随访研究来进一步证实该技术的有效性和安全性。

(ID : 104835)

老年人冠心病介入治疗

沈阳军区总医院 韩雅玲 □

■ 韩雅玲

中国工程院院士，著名心血管病专家，主任医师、教授，医学博士，专业技术少将军衔，博士生导师，现任沈阳军区总医院副院长兼心血管内科主任，全军心血管病研究所所长、全军心血管急重症救治重点实验室主任。为美国心脏学院院士 (FACC)、欧洲心脏协会院士 (FESC)；中华医学会心血管病学分会副主任委员、中国医师协会心内科医师分会候任会长、全军心血管内科专业委员会主任委员、中华医学会理事、全军医学科技委员会常委和内科学领域委员会副主任委员、《中华心血管病杂志》、《解放军医学杂志》、《中国介入心脏病学杂志》、《中华保健医学杂志》和《中国实用内科杂志》副主编及英国 Cardiovascular Therapeutics 国际杂志副主编。是中共十六大代表和第十一届、十二届全国政协委员。

在世界范围内，冠状动脉粥样硬化性心脏病是老年患者 (> 75 岁) 致死、致残的首要原因。2012 年的 ACC/AHA 指南提出，行 PCI 治疗的老年患者有更高的并发症和死亡率，但指南同时明确指出：患者的年龄不应该成为影响 PCI 治疗的决定因素。本文主要讨论老年 PCI 患者相关的病因、病理生理学特征，老年 PCI 患者血运重建策略的基础研究及临床研究证据，血运重建的技术及相关药物研究进展，以及亟待解决的相关问题和展望。

1 老年冠心病患者的 PCI 风险

高龄相关的 PCI 并发症显著增多。年龄本身即成为钙化病变的高危预测因子。和 < 65 岁的人群相比，≥ 65 岁群体的多支病变、复杂病变比例明显增高。有文献报道，老年患者年龄每增长 1 岁，其冠状动脉钙化积分将增长 11%，而钙化病变则可能使手术难度增大，支架扩张不完全等，直接降低 PCI 手术成功率。

2 老年人冠心病 PCI 的适用范围

2.1 老年冠心病患者是否有必要进行 PCI 治疗

目前多项研究表明，老年冠心病患者行 PCI 术后的临床不良事件发生率较非老年患者高，远期预后较差。一项早期研究纳入了 1994 ~ 1997 年的 80 ~ 90 岁的高龄 PCI 患者，与 < 80

岁的群体相比，80 ~ 90 岁的人群 4 年随访临床不良事件发生率升高 2 ~ 4 倍，其中，死亡率尤其明显 (3.8% vs 1.1%)。但进一步的分层分析显示：无危险因素的高龄人群中，死亡率仅为 0.79%，而合并肾功能不全和 (或) 左心衰竭的高龄患者死亡率高达 7.2%。该研究表明，虽然高龄为 PCI 术后不良事件的危险因素，但是心、肾功能受损等合并症成为影响高龄冠心病患者 PCI 预后的最关键因素。

2.2 老年急性冠脉综合征患者的介入治疗

关于老年人 ST 段抬高型心肌梗死 (ST elevation myocardial infarction, STEMI) 的诊疗，2012 年 ACC/AHA 指南推荐如下：拟行 PCI 治疗的老年患者同非老年患者处理原则相同，要将患者本人及家属的意见纳入考虑范围，在 STEMI 的处理中，可优先考虑 PCI，其次为溶栓治疗。

对 STEMI 患者行直接 PCI 首次报道于 1983 年，20 多年来发展迅速，目前已成为 STEMI 再灌注治疗的最主要手段之一。与溶栓治疗相比，PCI 有以下优点：(1) PCI 可快速恢复 TIMI3 级血流，成功率达 90% 以上，远高于溶栓治疗 (约 50% ~ 60%)，对侧支循环不佳的老年 AMI 患者尤其重要；(2) PCI 治疗时间窗较溶栓治疗为宽，治疗时间的延迟对溶栓疗效影响较大而对 PCI 疗效影响较小；(3) 与溶栓治疗相比，PCI 的出血并发症发生率

低，尤其可明显降低脑出血发生率；(4) PCI 的心脏破裂风险显著低于溶栓治疗患者；(5) 老年患者多支冠状动脉病变比例高，PCI 过程中可详细了解冠状动脉解剖与病变，有利于以后进行外科或经皮冠状动脉血运重建；(6) 对于临床或实验室表现不典型或需要鉴别诊断的患者，PCI 前的冠状动脉造影可明确诊断，避免不适当地应用溶栓剂。

2.3 老年冠心病患者的择期 PCI 治疗

老年患者心绞痛的择期 PCI 治疗，需要医生根据经验和患者的心脏损伤、缺血程度而定，缺血负荷重的老年患者选择 PCI 治疗后的获益较大。COURAGE 研究显示，对正在接受药物保守治疗的稳定冠心病患者进行 PCI 治疗，并未改善其远期生存率、非致死性心肌梗死发生率、ACS 发病率等指标。在 ≥ 65 岁人群的亚组分析中，针对老年冠心病人群进行 PCI 治疗未见明显临床获益 (OR=1.10)。但应用心脏灌注扫描显示，PCI 治疗可以显著减少心肌组织缺血 (药物治疗 vs PCI, 33% vs 19% ; $P < 0.05$)，说明 PCI 治疗仍有其潜在的优势。

因为老年冠心病患者年龄越大、预期寿命越短，因此在老年心绞痛患者的 PCI 治疗决策中，应该更加关注改善老年患者健康状况和生活质量是否提高。

3 老年冠心病患者的支架类型及药物选择

3.1 如何选择药物洗脱支架和金属裸支架

在心血管介入领域，药物洗脱支架 (DES) 和金属裸支架 (BMS) 的选择是一个经典话题。目前尚无专门针对老年人群 (> 65 岁) 的随机对照

研究。部分观察性研究支持老年冠心病患者使用 DES 的结论，如 Groeneveld 等观察了 71 965 例老年患者 (平均年龄 75 岁) PCI 过程中使用 DES 或者 BMS 的资料，发现 DES 可以降低死亡率 (HR = 0.83, 95%CI 0.81 ~ 0.86)，DES 组 2 年的再次血运重建率也明显下降。最终结论仍需要大规模随机对照临床研究进一步验证。

3.2 老年人冠心病 PCI 患者的药物治疗

随着药物研发领域的进步，目前可供老年冠心病患者选用的抗血小板药物和抗凝药物越来越多，择其常用药物介绍如下。

3.2.1 血小板膜糖蛋白 II b/ III a 受体拮抗剂

老年冠心病 PCI 患者应用血小板膜糖蛋白 II b/ III a 受体拮抗剂 (GPI) 可显著降低缺血事件的发生。但随着患者年龄的增长，使用 GPI 的比例逐渐下降，Hoekstra 等研究发现，年龄每增长 10 岁，GPI 的临床应用比例下降 2%。在临床实践中，应防止老年 PCI 患者 GPI 的“过度应用”。

3.2.2 新型抗凝药物比伐卢定

REPLACE 研究了比伐卢定单用和肝素加替罗非班联用的效果，结果显示两组的抗缺血事件的效果相同，但是在 ≥ 75 岁人群的亚组分析中发现比伐卢定组的抗缺血事件效果优于肝素加替罗非班联用组 (OR=0.51, 95%CI:0.26 ~ 0.98)。ACUITY 研究显示比伐卢定在 ≥ 75 岁人群中能够显著降低出血风险。

3.2.3 噻吩吡啶类药物

PCI 术后常规应用噻吩吡啶类的抗血小板药物，以降低血栓事件 (尤其是支架内血栓) 的发生，但随着抗血小板药物应用时间的延长，其出血风险相应增加。对 > 75 岁人群的亚组



分析未能发现普拉格雷比氯吡格雷有更多的获益。因此，FDA 指出， > 75 岁人群应禁用普拉格雷。

4 展望

对老年冠心病 PCI 患者，需要根据其冠状动脉病变的程度、全身状态 (尤其是重要器官的功能)、血栓和出血风险，制定个体化治疗策略。关于老年患者的 PCI 诊疗，目前仍需在下几个方面进行改进：(1) 随着我国老龄化社会的到来，需要大量开展老年人相关的临床研究，增加老年人在临床试验中的分析权重；(2) 目前老年人的定义仅仅是从年龄区分，而个体差异的变化使得研究目的难以聚焦。可以通过医学检测技术的改进，从功能学上定义“生理学意义”的老年人，以增加对老年群体诊断治疗的精准性；(3) 老年人冠心病的个体化治疗 (尤其是抗栓治疗) 需要进一步深入研究，以便更加精确地平衡疗效和安全性。

(ID : 104752)

慢性心力衰竭患者心脏性猝死的一级预防研究：基本原理和设计方案

1四川大学华西医院 2北京协和医院 3中国医学科学院阜外心血管病医院 黄德嘉¹ 方全² 华伟³ □



■ 黄德嘉

现任四川大学华西医院心内科教授、博士生导师。1981年毕业于华西医科大学获医学硕士学位，留校后在附属第一医院心内科历任住院医师、主治医师、副主任医师和教授。1986-1988年于加拿大温哥华比亚大学医学院心内科进修学习，并获得加拿大BC省行医执照。回国后，率先在我院开展了射频消融术、冠状动脉腔内成形术和支架置入术、二尖瓣球囊成形术、肥厚型心肌病经导管室间隔化学消融术、双心室起搏治疗顽固性心力衰竭等多项介入心脏病学高新技术，达国内领先或先进水平。1999年5月在国内首次开展双心室起搏治疗顽固性心衰获成功。

学术任职：中华医学会心电生理与起搏分会候任主任委员；四川医学会心电生理与起搏分会主任委员；中华医学会心血管病分会常委；中华心律失常学杂志副主编。

根据流行病学资料，我国每年心脏性猝死人数为54万。一级预防在心脏性猝死的预防中占有最重要的地位。国外慢性心力衰竭（心衰）治疗指南中，对左心室射血分数（LVEF）降低者（ ≤ 0.35 ）被列为植入型心律转复除颤器（ICD）或心脏再同步治疗除颤器（CRT-D）预防心脏性猝死的I类适应证，这也属于大多数欧美国家政府医疗保险报销范围。

我国现有慢性心衰患者420万，其中猝死高危患者60~80万。在这部分患者中，对心脏性猝死的一级预防，是否按照目前欧美国家治疗指南的适应证都应植入ICD/CRT-D，目前尚不清楚。

基本原理

1. 心脏性猝死的一级预防：一

级预防在心脏性猝死的预防中占有十分重要的地位。慢性心衰患者是心脏性猝死的高危人群，心脏性猝死也是慢性心衰的主要死亡原因。据报道80%~90%的心脏性猝死是由于致命性的心律失常，80%的心律失常为室性心律失常，包括室性心动过速（室速）或室颤（室颤）。目前最有效的预防心脏性猝死的治疗方式是植入ICD或CRT-D。

以上研究均以欧美人群为主，缺少亚洲人群的资料。日本和中国香港分别发表的2项基于亚洲人群的研究结果存在矛盾。Matsuda在日本开展的一项研究入选了90例符合MADIT II标准的患者，随访期间只有2例发生猝死，其中1例可能受益于ICD。结

论为日本患者心脏性猝死的风险低于欧美人群。CHUNG-WAH SIU等在中国香港开展了一项临床研究，目的是比较符合MADIT II标准的中国患者与MADIT II原始研究人群的临床特点及死亡率。结论为符合MADIT II标准的中国患者心脏性猝死的风险与MADIT II原始人群具有可比性。

根据MADIT II研究分析，在2年随访期内，每减少1例心脏性猝死需要预防性植入17例ICD。而SCD-HeFT研究分析，在2年随访期内，每减少1例心脏性猝死需要预防性植入11例ICD。根据心脏性猝死的一级预防系列研究结论，ICD预防心脏性猝死的绝对风险降低程度主要取决于患者基线时伴随的猝死危险因素。因此如何

根据慢性心衰患者的临床特征筛选高风险的患者植入 ICD，而不仅仅依赖 LVEF 是需要解决的问题。

2. CRT-P 与 CRT-D 治疗如何选择：所有 LVEF ≤ 0.35 ，合并 QRS 波宽度 ≥ 120 ms 的慢性心衰患者，心脏性猝死的一级预防都应该选择 CRT-D 吗？

自 2005 年以来，国内外指南都将严重心衰（心功能 III 或 IV 级，NYHA 分级）伴 QRS 增宽的患者列为 CRT-D/CRT-P 的 I 类适应证。经美国食品药品监督管理局（FDA）批准，2005 年起美国医疗保险机构同意支付具有上述适应证患者的器械治疗费用。根据临床研究提供的证据，2010 年 8 月欧洲心脏学会（ESC）将 I 类适应证扩大到部分轻度心衰患者（心功能 II 级，LVEF ≤ 0.35 ，QRS 宽度 ≥ 120 ms，左束支阻滞）。2011 年 9 月 16 日，美国 FDA 也将这些轻度心衰患者增列为 CRT-D/CRT-P 的适应证。

欧洲诸国 CRT-P/CRT-D 植入比例差别较大。2006 年的调查资料显示，德国为 0.22，意大利为 0.28，荷兰为 0.45，英国为 0.6，比利时为 1.73，瑞典为 1.79。德国具有 CRT 适应证的慢性心衰患者中 82% 植入了 CRT-D。相反，瑞典仅 35.8% 患者植入了 CRT-D。美国有 CRT 适应证的慢性心衰患者几乎全都植入了 CRT-D 治疗。

对于发展中国家，由于 CRT-D 费用较 CRT-P 贵 4~6 万，应该如何更合理的选择 CRT-P 或 CRT-D 是值得探讨的问题。

基于上述原因，本研究采用前瞻性、注册研究设计，可望了解中国心衰患者心脏性猝死的风险，为制定我国慢性心衰患者心脏性猝死一级预防策略提供依据。根据植入 CRT-P 和 CRT-D 患者的随访结果和终点事件探

讨 CRT-P 和 CRT-D 可能存在的不同的适应症，为合理应用医疗资源提供依据。

设计方案

POSCD-China 研究是一项前瞻性、多中心、注册研究，属国家十二五科技支撑计划课题。

所有符合本研究纳入标准的患者，在成功植入 ICD 或 CRT-P 或 CRT-D 后即被纳入研究，同时需要排除心脏性猝死二级预防、先天性离子通道疾病、合并心脏瓣膜病或先天性心脏病的慢性心衰等。

1. 入选标准：满足以下所有标准并诊断为慢性心衰的住院患者将有资格参加研究：

(1) 提供了书面知情同意书。(2) 年龄 ≥ 18 岁。(3) 预期存活时间 > 1 年。(4) 根据 ACC/AHA/ESC 和中华医学会心电生理与起搏分会相关指南，符合 ICD 或 CRT 植入 I 类和 II a 类适应证，并且在此次住院期间成功植入 ICD 或 CRT-P/D 的慢性心衰患者。

1) CRT-P/D 植入适应证（2008 ACC/AHA/HRS 器械治疗指南）

缺血或非缺血性慢性心衰患者，经最佳药物治疗后，心功能 III 级或非卧床 IV 级的患者，并且 QRS 宽度 ≥ 120 ms。

2) 既往曾因其他原因植入普通心脏起搏器（单腔或双腔起搏器）的患者，符合上述 ICD 或 CRT-P/D 的植入适应证并成功升级为 ICD 或 CRT-P/D 的慢性心衰患者。

其中第 1~3 条为必须满足条件，并且第 4、5 条内中满足一条即可参加本研究。

2. 排除标准：患者若满足以下任何一条标准则不能参加本研究。

(1) ICD 或 CRT-D 用于心脏性猝死二级预防的患者，即有心脏骤停或

持续性室速或室颤病史。(2) 既往植入 ICD 或 CRT-P/D，此次住院为了更换 ICD 或 CRT-P/D 的患者。(3) 长 QT 综合征、短 QT 综合征、Brugada 综合征等先天性离子通道疾病患者。(4) 心瓣膜病或先天性心脏病导致的慢性心衰患者。(5) 伴有不明原因晕厥的患者。(6) 合并精神病。(7) 妊娠期妇女。(8) 各种原因导致难以完成随访的患者。

3. 随访及随访终点事件：所有患者在纳入研究后均需接受定期的临床随访，分别在纳入后 3、6、12、18、24 个月，随访 18~24 个月。随访以终点事件为导向，对所有患者进行连续性随访直至研究结束。

(1) 一级终点事件：本研究中随访的一级终点事件包括全因死亡和再入院。(2) 二级终点事件：随访的二级终点事件包括猝死、心血管死亡、心功能分级、室性心律失常（室速、室颤、室性早搏计数）、房性心律失常（房颤负荷）、ICD 或 CRT-D 的电治疗（ATP 和电除颤）。

4. 研究中心：全国共 58 家中心参与本研究，分为 3 个片区进行研究的监督、管理，由华西医院、协和医院和阜外医院分别负责。

5. 设计与统计学模型：计划 18 个月内完成符合研究标准的慢性心衰病例的纳入（800 例）。对所有的事件发生率的评价将由独立的终点事件委员会执行。应用生存分析、Cox 比例风险模型、多元回归等方法进行统计学分析。

结论

POSCD-China 研究将明确我国慢性心衰患者的猝死风险，并比较 EF 降低合并 QRS 增宽的慢性心衰患者在心脏性猝死一级预防治疗时，接受 CRT-P 治疗与 CRT-D 治疗的差别。

(ID : 101326)

打造专家与企业平等参与的 创新平台

——访CIC执行主席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。在刚刚举行的 2014 年度国家科学技术奖励大会上，您作为第一发明人的“室间隔缺损介入治疗新器械新技术及其临床应用”技术荣获了 2014 年度国家技术发明奖二等奖，是江苏省医疗卫生组唯一荣获此类奖项的项目。在此，我们向您表示祝贺！能否请您简单介绍一下这一项目，并谈谈获奖时的体会？

孔祥清教授：早在 1988 年，国外就开始研究介入治疗室间隔缺损。并且治疗的目标就是用最简单的器械获得最佳的治疗效果。但是经过数十年的发展，早期的封堵技术的临床应用发现至少有 1/3 病人的室间隔缺损无法用这些封堵器关闭，而能用这些封堵器关闭的病人，严重并发症发生率高达 5.7%。在实践过程中，我发现封堵器设计存在着这样三难：一是缺损附近有主动脉瓣膜、心脏传导系统等重要组织，一旦受到植入封堵器的损伤，会威胁生命；二是左心室内压力可以超过 100mmHg，封堵器在此高压下容易移位甚至脱落；三是缺损形状各异，有窗型、喇叭型、膜部瘤型等，因此封堵器的设计要相当精巧，既要在不影响邻近组织的情况下，牢固固定在缺损处还要满足缺损不同形状的需要。在这种情况下，介入治疗

室间隔缺损操作也有两难：一是大部分室间隔缺损小于 5mm，用导管寻找该小缺损困难；二是从外周血管到达缺损的路径呈 S 形，导管很容易打折甚至断裂；儿童病人血管纤细，弯曲，因此操作难度更大。有一次，在珠海的一次国内学术会议上，我突然有了这样想法，那就是在生活中，我们常常会使用“工”字型的结构来作为固定物体的一种方式，如果把这个“工”字竖起来，是不是也可以用来固定和堵住缺口的上下段呢？于是，我在随身携带的笔记本上画出了一个“工”字型的架构，并找到工程师，进行设计和修改，制造了一个镍钛合金丝编织成的“工”字型双盘室间隔缺损封堵器。2007 年，我们成功地为一位 6 岁患有先天性室间隔缺损的儿童完成了国内首例新型封堵手术。此后，不断有国内各家医院和他们联系，希望我们带着这项新技术为更多的患者进行治疗。随着手术例数的增多，治疗效果越来越明显，这项研究也得到了国际上的高度关注。

此项技术不仅是由中国医生在国际首创的一种介入治疗室间隔缺损的器械，也是我国唯一的具有自主知识产权而且出口到国外的封堵器系统，领跑世界室间隔缺损的介入治疗。该项目还荣获了 2013 年度教育部科

技进步一等奖。此次荣获国家技术发明奖不仅是对我们团队这项技术的高度认可和鼓励，更是对正在努力实现“中国创造”技术的广大专家们的鼓励和认可，以及对转化医学未来蓬勃发展的鼓励和认可。我心中的喜悦不仅仅是因为这项技术获奖，也不是简单地解决了某一个疾病，而是发明了这项技术和产品后，能让更多的患者从这项新的技术中获益，这是最值得开心的。

365 医学网：我们知道，您的这项发明也成功地将来源于医疗一线的创新思想与当今先进的工程技术有机结合，实现了“跨界合作”，更实现了“中国创造”。在国家科学技术奖励大会上，李克强总理强调，要汇聚全社会建设创新型国家的强大合力。能否请您谈谈对于汇聚创新合力，实现“中国创造”的看法？

孔祥清教授：在高端医疗器械市场上，我国的国产产品一直处于不被认可的尴尬境地。过去我们一直都是跟着国外的医械企业在做，虽然近年来也有一些好的产品不断应用到临床上，但总的来说原创性的发明创造还比较少。事实上，我们有很好的资源，我们完全可以实现更好的“中国创造”。对于实现“中国创造”，我有这



■ 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心内科主任。任 FSCA，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。能独立完成的多种心血管疾病的介入治疗手术，已完成各种心导管手术 1500 多例，是一个全面的心脏介入医师。曾赴德国留学并获医学博士学位，在德国学习期间，被德国教授称为“两个右手的介入医师”。10 余次作为专家被邀请参加国外学术会议，并做讲座和发言。主持国家 863 计划、国家自然科学基金等国家和省级课题 10 余项，先后获得国家技术发明二等奖一项、江苏省省政府、卫生厅、江苏省人民医院等各种级别的科技进步奖、新技术引进奖、重大病人抢救奖 10 项。在国内外发表论文 60 余篇，主编的《先天性心脏病介入治疗》是国内第一本详细介绍有关先天性心脏病介入治疗的教材，参编医学专著 10 余部。

样几个体会，一是要创造一种有利创新的社会氛围，就是李克强总理所说的“要营造鼓励探索、宽容失败和尊重个性、尊重创造的环境，使创新成为一种价值导向、一种生活方式、一种时代气息，形成浓郁的创新文化氛围。”二是要形成一种机制，让我们更多的医生愿意主动去琢磨，主动去创新。在这方面，2014 年，江苏省人民医院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。三是要更好地搭建平台，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，让这些有想法的医生，或者是在实际工作中遇到问题时，能够通过这个平台来解决，实际上这就是创新。CIC 就是希望建成这样一个临床专家、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，通过他们进行合作研究，开发基于患者需求的新的治疗手段和产品，造福患者。

365 医学网：谈到打造临床专家、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，能否请您谈谈企业和投资界在 CIC 这一平台上的定位和作用？

孔祥清教授：有人将企业和投资者看作科研的赞助商，其实这个说法完全不正确。在 CIC 这个平台上，企业和投资者实际上不是赞助商，而是类似于会员制下一个平等参与者，应该看成是平台的会员。在合作的过程中，临床专家、公共卫生政策制定者

以及产业和投资界是在共同创建这个平台，当成一个实现医疗器械创新的机制，而不只是把它当成一个会议。这样，大家都以自己人的角色投入进来去做，有创新的想法才更容易变为现实。对企业和投资者而言，他也不仅仅是投资，也要参与进来，为平台提供服务。不只是某一个项目，而是整个平台的建设要靠大家来建设。平台搭好了以后，在平台上就可以产生各种不同的产品，每个人都可以通过这个平台来实现创新。

365 医学网：按照您上述的解释，这样就形成了一种医生、企业、投资者共同获益的机制。是不是可以这样理解，各种角色不同的参与者，都可以在搭建平台这个过程中获益？

孔祥清教授：不光是获益的问题。实现“中国创造”的这个问题，不能纯粹从经商的角度去考虑。我们搭建这个平台，企业和投资者参与建设这个平台，不一定能够立即从这个平台中获得什么。但在搭建这个平台的过程中，通过不断研制出新的产品来，本身就是大家对整个医学事业的贡献。从这个角度去理解，不是说某个企业来参加平台，掏几万块钱，就要马上拿产品回去。不一定是这样的。但是，如果他们有兴趣参与搭建这个平台，今天也许没有你理想的产品，但也许明天、后天，有你认为好的发明，你就可以拿去做。在这个过程中，不是说因为我们有了产品，要来搭这个平台进行生产；而是先搭平台，不断创造出更新的、更适合临床需要的产品，之后企业再去生产并取得利益。应该从这个角度去理解。

(ID : 105175)



■ 杨跃进

博士学位，博士研究生导师。中国医学科学院、中国协和医科大学心血管病研究所阜外心血管病医院副院长、心内科主任、冠心病中心主任。

目前兼任卫生部海峡两岸医药卫生交流协会副会长、海峡两岸医药卫生交流协会心血管病委员会主任委员、中华医学会心血管病分会副主任委员、中国医师协会心血管分会副会长、北京市心血管介入质控中心主任、中华心血管病杂志副总编、中华医学杂志等 20 多家杂志的编委。

主动脉瓣介入治疗发展现状及展望

阜外心血管病医院 杨跃进 □

经导管主动脉瓣置入 (TAVI) 介入技术，是用介入的方法置入人工主动脉瓣膜的新技术，由法国的 Cribier 医生于 2002 年首次报道，为失去外科手术机会 (如 > 80 岁) 的严重主动脉瓣狭窄 (AS) 患者的治疗带来了希望，也掀开了心血管病介入治疗史上新的一页。此后 10 年来，随着器械的改进和经验的积累，TAVI 技术不断完善，在近 40 个国家的 500 多个心脏中心相继展开，手术总例数已超过 9 万例。特别是经过一系列注册研究及随机对照研究相继证实了其有效性、可行性和安全性后，TAVI 技术已经成为不能外科换瓣的严重 AS 患者首选治疗方法。临床上 TAVI 使用人工生物瓣膜主要是球囊膨胀置入的 Edwards Sapien (美国爱德华公司) 和自膨胀置入的 CoreValve (美国美敦力公司) 两种。TAVI 技术在国际上已经取得了令人瞩目的进步，在我国已有初步应用，前景同样广阔。

主动脉瓣球囊成形术 (BAV)，最早于上世纪 80 年代应用于临床治疗

主动脉瓣狭窄，能降低跨瓣压差和改善临床症状，在治疗青少年和较年轻的成人 AS 方面曾经发挥着重要作用；但对于老年 AS 患者疗效差，多在术后 6 ~ 12 月内症状复发，不能替代 AS 的标准治疗，即外科主动脉瓣置换术 (AVR)，仅作为一项姑息治疗手段。尽管如此，BAV 对 AS 机械梗阻的血流动力学状态及临床症状有即刻改善作用，TAVI 时代，已是 TAVI 手术的重要组成部分，且有望成为外科不能实施瓣膜置换的急、重症 AS 患者急诊救治手段，以及向外科 AVR 或 TAVI 过渡的桥梁。

一、经导管主动脉瓣置入术发展现状

(1) 患者显著获益：TAVI 介入技术，是针对老年人 AS 发生率高 (欧美 ≥ 75 岁人群中达 4.6%)，预后较差，很多错过了外科换瓣手术机会的残酷现实和问题，才得以诞生并迅速发展起来的新技术，主要适应症仍是不能外科换瓣治疗的严重 AS 患者，如老年 (>

80 岁) 患者。经股动脉 (TF) 是首选途径，而经心尖 (TA)、经锁骨下、腋动脉、主动脉 (TAo)、颈动脉途径已经成为 TF 的替代途径。目前，根据临床 TAVI 所使用的 Edwards Sapien (牛心包瓣膜) 和 CoreValve (猪心包瓣膜) 的研究结果表明，TAVI 与保守治疗相比，能使 AS 患者显著获益。

(2) 潜在风险较大：尽管 TAVI 介入技术已获得公认，但患者是外科手术高危或极高危，甚至禁忌者，本身病情均属危重，故 TAVI 介入操作的风险仍很高：住院期间死亡率约 5% ~ 10%，1 年死亡率约 20% ~ 25%，总并发症发生率约 20% ~ 40%。因此，应特别重视 TAVI 介入操作并发症的防范和救治。

二、“过渡性”主动脉瓣球囊成形术简介

(1) “过渡性” BAV 背景：临床上有相当一部分患者因病情危重如心功能太差、血流动力学不稳定，或合并严重并发症如肾功能不全、呼吸功能障

碍以及极度衰弱等既无法行外科手术治
疗，也不能行 TAVI 手术。此类患者通
过强化药物治疗可使症状有所控制或稳
定，但预后极差，住院死亡率极高，多
数患者出不了院，或出院后在数周或
数月内死亡。因此，对这些危重的 AS
患者实施 BAV 是唯一的救治措施。一
方面，可望迅速提高心脏功能，改善
临床症状和全身状态，给机会出院或
存活，亦即“救治性”BAV；更重要
的是还可能进一步康复，心功能的明显
改善和恢复，为下一步外科 AVR 手术
或 TAVI 手术赢得时间和机会，即所谓
“过渡性”BAV。从临床意义上来说，
“过渡性”BAV 从出发点看是姑息性
BAV（缓解症状），实际上又是“救治
性”BAV（从效果上来看）。

(2) “过渡性”BAV 的临床应用：
关于“过渡性”BAV 的临床应用研究目
前主要在英、法、德、意等欧洲国家的
几个大型的临床中心展开。当今 TAVI
治疗时代，BAV 作为 TAVI 手术关键操
作之一，在介入器械、操作技术以及经
验方面比过去任何时期均得到大幅提
高；同时，TAVI 技术的迅速发展又极大
推动了“过渡性”BAV 的应用。近来一
系列研究不但证实了这些外科 AVR 或
介入 TAVI 不治的重度、症状性 AS 患
者中实施“过渡性”BAV 的良好安全性
和有效性，而且大部分患者均有机会
安全过渡到外科 AVR 换瓣和 TAVI 介入
治疗。1992 年，Cribier 等在新英格兰
杂志上最早报道了关于“过渡性”BAV
在重度 AS 合并心源性休克患者中的应
用，在所入选的 10 例患者中，术前、
术后各参数比较，肺毛细血管楔压 ($P < 0.02$)、心脏指数 ($P < 0.05$)，平
均跨瓣压差 ($P < 0.01$)，瓣口面积均
显著改善，术后有 2 例患者死亡：1 例
由于术后 4 天出现再狭窄，再次手术
期间死亡，另一例于术后 3 周死于消

化道出血。其他患者均预后良好，其
中 6 例于术后 5 个月行外科 AVR，另
外两例（68 岁 / 79 岁）拒绝 AVR，但
是随访期间分别以无心力衰竭症状存
活 48 个月和 24 个月。最近，Tissot 等
报道了在拟行 TAVI 患者中应用“过
渡性”BAV 的研究结果，该研究自 2006
年～2009 年共连续入选 253 例因高危
或有外科手术禁忌证的 AS 患者，其中
41 例因存在手术（AVR 或 TAVI）禁忌
证而实施“过渡性”BAV。经 BAV 治
疗的患者，平均年龄 81 岁，其中 70%
为 NYHA IV 级，logistic EuroScore 和
STS 风险评分分别为 37% 和 22%。术
后 BAV 相关死亡率为 0，4 例患者成功
过渡至外科 AVR，19 例过渡至 TAVI，
实现成功过渡的患者 1 年和 2 年随访生
存率分别为 94% 和 85%，显著高于单
纯 BAV 患者（33% 和 6%）。该研究结
果还表明经 BAV 成功过渡至 TAVI 或外
科 AVR 患者与直接 TAVI 或外科 AVR
相比，在生存率方面未见显著性差异，
而药物治疗与单纯 BAV 患者比较亦未
见显著差异。可见，“过渡性”BAV 治
疗策略不但为接受标准治疗赢得了安
全、宝贵的过渡时间，而且对于血流动
力学不稳定的患者还能进行有效的临床
急诊救治，为存活提供了机会。

(3) “过渡性”BAV 的安全性：关
于 BAV 安全性，随着器械的改进、技
术成熟及手术经验的丰富，BAV 手术
并发症发生率及死亡率均显著降低。
Itsik 等分析了共实施 301 次 BAV 的
262 例患者，其中 39 例（14.8%）患
者实施 BAV 超过 2 次，术后并发症
中，手术相关性死亡、脑卒中、冠状
动脉闭塞及严重主动脉瓣反流分别为
1.6%、1.99%、0.66%、1.3%，而血
管并发症占到 6.9%。对于存在中、重
度反流的重度症状性 AS 患者中 BAV
的安全性，Saia 等最近报道了在 73 例

合并中、重度主动脉瓣反流的患者实
施 BAV，术后仅有 8 例患者瓣膜反流
出现轻度的恶化，而其余 65 例患者瓣
膜反流显著改善或无明显改变，院内
死亡率仅为 6.9%，这一研究显示了在
此类危重又合并中、重度主动脉瓣反
流的患者中实施 BAV 的良好安全性。

三、未来展望

(1) TAVI 标签外（off-label）使用增
加。根据 PARTNER IA、IB 研究结果，
TAVI 介入指征严格限制在外科 AVR 高
危或禁忌的重度、症状性 AS 患者，各
研究中入选患者均要求美国胸外科医
师协会（STS 评分） $\geq 10\%$ 和 logistic
EuroScore 评分 $\geq 20\%$ 。目前，TAVI
首选用于不能外科 AVR 手术的 AS 患
者，也可用于外科 AVR 高危患者的替代
治疗。然而，由于 TAVI 介入技术的独
特优势、外科 AVR 本身的高风险，以
及患者对开胸手术的畏惧，TAVI 技术
“标签”外使用正在增加，不少可以接
受经典的外科手术患者却接受了 TAVI
治疗。但是，TAVI 技术还缺乏长期随
访资料的支持。因此，对 TAVI 指征可
能放松的倾向，基于外科 AVR 良好的
近、远期预后，目前仍需严格 TAVI 的
介入指征，不可“过度 TAVI”，力求
为患者提供最优的治疗方法。

(2) 过渡性 BAV 和分步（Step）
TAVI 是方向。

(3) TAVI 技术可望为我国此类患
者服务。

(4) 我们还必须清醒的认识到 TAVI
介入技术和外科 AVR 手术一样，也有
技术上无法解决的难题或禁忌症，包
括主动脉根部解剖特征不适合、瓣膜
严重或不规则钙化、二瓣化畸形、主
动脉瓣重度返流等，仍是 TAVI 治疗
的绝对或相对禁忌症。这些问题可能
需要更长期的研究，才有可能各个击
破。

(ID : 94931)

经导管主动脉瓣膜支架的发展历程

北京安贞医院 张海波 孟旭 □

经皮带瓣膜支架发展已历经3代：

第1代为聚氨酯瓣膜；第2代为牛心包瓣膜：Cribier等2001年报道了一种可以经导管植入的人工主动脉瓣支架，由球囊膨胀型不锈钢支架和牛心包制成的瓣叶组成，在体外血流动力学测试以及短期的动物实验中均显示良好的血流动力学性能。

目前为第3代，代表性产品主要有2个，一为Cribier-Edward马心包生物瓣，瓣口面积1.71 cm²，比前两代耐压性好，使用寿命长。经球囊扩张释放，可逆行或逆行法置入；其二为CoreValve猪心包生物瓣，附着于自膨胀镍钛支架，原来只能逆行法经动脉途径置入，后来工艺改进后也可以进行经心尖途径放置。

目前国外用于动物试验或临床应用的介入置换主动脉瓣的支架瓣膜按照放置原理主要包括球囊扩张式和自膨胀式2种。

1. 球囊扩张型：代表性瓣膜是Edward经皮瓣膜。其介入方法是在一个可塑性变形的支架上分别固定生物瓣膜，通过径向压缩在一个球囊上后直径变小，经皮输放，然后给球囊加压使支架扩张固定，达到工作状态。1989年Henning R.率先进行猪主动脉瓣经导管人工心脏瓣膜置换。2000年Philippe B.和Alain Cribier分别首次进行了在人体的经导管介入的肺动脉瓣膜和主动脉瓣膜的人工心脏瓣膜置换。在2009年在欧洲已经率先经过批准注册可以商品化获取。

截至到2009年2月，Edwards Sapien经皮瓣膜已经在全世界数十家大型医疗中心陆续进行了9项大规模的临床试验研究，共计累计病例2500余例高龄重症主动脉瓣狭窄病例。总体术后1个月的生存率为81%~90%，术后1年生存率为56%~67%，其中北美的研究结果略高于欧洲的结果。

手术操作失败和围术期并发症的主要原因有：(1) 支架瓣膜需球囊扩张，增加了输送鞘管的外形尺寸，不利于采用经皮穿刺的方法经外周血管输送；(2) 支架采用不锈钢金属，球囊扩张撑开支架后，由于不锈钢等金属没有记忆特性，缺少对左心室流出道和主动脉瓣环的后续扩张力，在外周组织的回缩力作用下，支架直径有可能缩小，支架瓣膜移位，导致瓣周漏加重和影响瓣膜的功能；(3) 球囊扩张主动脉瓣会导致左心室流出道血流的短暂中断，有导致心律失常乃至死亡的可能，特别是对老年性主动脉瓣膜钙化的患者危险性更大；(4) 球囊扩张型人工瓣膜存在的缺点和问题是：其直径由球囊直径所决定，如果人工瓣膜的直径一开始没选择好，或某些生理变化后，如自然生长、病理性血管扩张等，自然瓣膜的口径大小可能增大，而人工瓣膜的口径不能适应性增大，人工瓣膜有松动或滑脱的危险，只能进行二次球囊再扩张。

2. 自膨胀型：代表瓣膜是Corevalve经皮瓣膜。这种人工瓣膜设



■ 孟旭

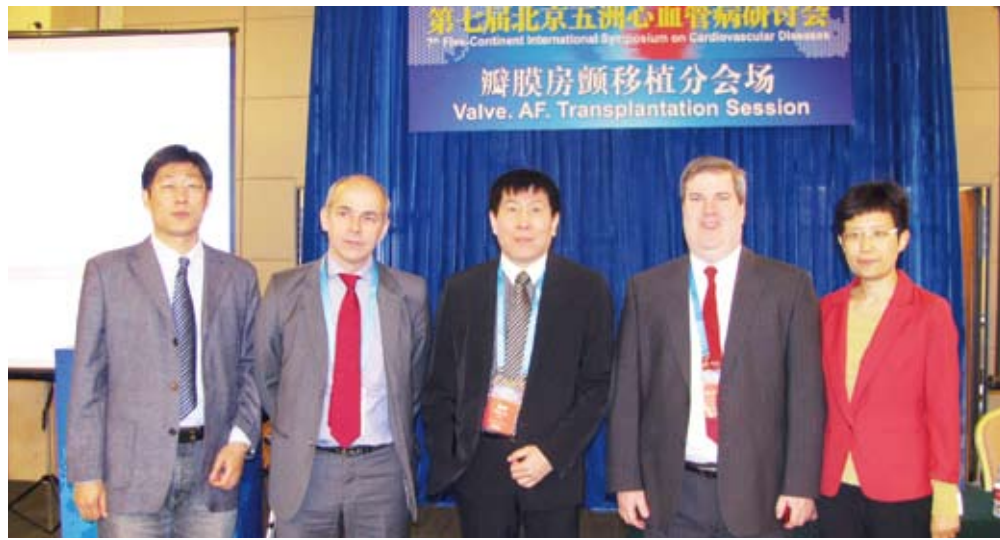
北京安贞医院心脏外科九病区主任、博导，长期持续性在瓣膜病、房颤、辅助循环、心脏移植等领域研究，是公认的中国心脏外科多个研究领域的学术权威。任中华医学会胸心血管外科学会全国常委兼瓣膜学组组长、中国医师协会心血管外科分会常委兼副总干事、瓣膜病学术委员会主任委员、吴英恺医学发展基金会理事长、首都医科大学胸心血管外科学系常务副主任、北京医师协会心外分会副会长。担任《Innovation》、《中华胸心血管外科杂志》、《中国胸心血管外科临床杂志》、《中华器官移植杂志》12种杂志编委。承担二十余项科研课题，多次组织国内相关领域学术会议，多次受邀国际会议报告、手术演示。获省部级奖励3项，发表论文100余篇，主编著作3部。从事心血管外科工作20余年，独立手术近万例。

有一个弹性变形支架，径向压缩后可自行扩张。自膨式支架瓣膜装置通常是将镍钛合金圆柱形支架和生物瓣膜（多用猪心包瓣）缝合在一起后即为支架瓣膜装置，由于镍钛合金的自膨特点，无须安装于球囊导管上，在固定于特殊的输送鞘内置入到主动脉瓣区。成功装置入的支架瓣膜无移位，对冠状动脉开口和二尖瓣结构没有影响。2009年已经获得欧洲注册商品化，市价2万欧元。

CoreValve瓣膜的支架由3部分构成：低位部分有较大的张力以打开固有的瓣膜，中间部分带瓣膜并防止堵住冠状动脉口，高位部分制成喇叭型防止支架的移位。CoreValve的设计优点之一在于其一定的可回收性：当其远端2/3部分扩开后瓣膜已经可以很好的工作了，而此时支架的位置可以调整或完全抽回。第1代支架用24F的鞘送入，适于升主动脉直径小于30mm的患者。2代支架用21F的鞘送入，可植入升主动脉直径45mm的患者。第3代支架可用18F的鞘送入，手术时间明显缩短，熟练的医师只需要40min就能完成从组装到人体植入。

Grube等在2005年首次使用自膨胀型镍钛合金人工瓣膜支架，通过动脉系统逆行路径，对1例73岁患有严重的主动脉狭窄的患者，进行了主动脉瓣膜的置入，即刻和短期的效果很好，术后主动脉瓣压差由45mmHg降到8mmHg，症状明显的改善。由于镍钛合金的记忆功能，支架瓣膜在左心室流出道和主动脉的相应位置可自行打开，避免球囊扩张阻断左心室血流，与机体组织结合更紧密，同时由于省略球囊扩张，可使瓣膜折叠到较小的输送系统中。

2005年TCT会议期间德国Siegberg大学心血管中心的Grube教



授还报告了由德国、南非、印度多国共同完成的CoreValve试验结果，该试验完成经动脉途径导管主动脉瓣置换17例，入选条件和上述Cribier报告类似。于德国完成的13例中10例经髂动脉，2例经锁骨下动脉，2例经股动脉。13例患者中11例瓣膜支架置入成功，2例转外科手术。术后主动脉瓣跨瓣压差由 (85.0 ± 17.2) mmHg降至 (15.9 ± 11.7) mmHg，主动脉瓣反流由 (1.1 ± 0.7) ml降至 (0.7 ± 0.8) ml。术后共死亡4例，其中心脏穿孔1例，多器官衰竭2例，心血管疾病恶化1例。无置入物相关的死亡。大出血4例，未发生心肌梗死和中风。

2007年Grube等又报道了第3代18F的CoreValve支架瓣膜的临床报告。86例年龄超过80岁的严重的主动脉狭窄的病例，50例21F组患者平均瓣口面积 (0.66 ± 0.19) cm²，平均跨瓣压差为 (39.5 ± 13.7) mmHg，36例18F组患者平均瓣口面积 (0.54 ± 0.15) cm²，平均跨瓣压差为 (49.7 ± 15.9) mmHg。结果21F组手术成功率88%，18F组手术成功率89%。使用18F的CoreValve支架瓣膜组手术时间明显缩短，从21F组 188 ± 55 min降到18F组 148 ± 50 min，而且25%的18F组病例仅用了腹股沟局

麻醉。21F组术后死亡率为4%，18F组为8%；，21F组30d随访死亡率为10%，15F组为14%。

自膨式支架瓣膜装置由于镍钛合金的记忆特点具有以下优点：(1)无需球囊扩张，左心室流出道血流不中断，冠状动脉和脑血流存在且对支架内瓣膜损伤小；(2)所需输送鞘管直径小，更适合于经外周血管植入；(3)镍钛记忆合金支架对外周组织有持续的扩张力量，防止外周组织对支架的回缩作用；(4)支架形状随外周空间结构可发生变化，因此能适应不同的主动脉瓣环区的几何外形，增强支架与外周组织的贴合，防止支架瓣膜的移位和渗漏；(5)自膨式支架瓣膜装置也可植入于无明显钙化伴关闭不全的主动脉瓣。

自扩张型人工瓣膜存在的缺点和问题是：自扩张型人工心脏瓣膜与鞘管间摩擦力大，影响人工瓣膜准确释放。捆绑式输放装置的支架拉线，穿过人工瓣膜的可变形单元时摩擦力大，不穿过时拉线易脱位。

目前经导管主动脉瓣植入技术和新的瓣膜种类都在不断研究进展中，相信不久的将来，这种新技术将会在临床中发挥越来越重要的作用。

(ID : 104774)

重度二尖瓣关闭不全介入治疗的国内外进展

南京医科大学第一附属医院 张海峰 孔祥清 □

由于二尖瓣叶、瓣环、乳头肌、腱索等器质性病变或功能性改变导致二尖瓣前后叶吻合不良导致的二尖瓣关闭不全是常见的心血管疾病，从病因上二尖瓣关闭不全可分为功能性及器质性两大类。严重二尖瓣关闭不全可引起左心室肥大及扩张，最终导致心力衰竭。慢性心力衰竭左心扩大患者由于瓣环扩大而引起功能性二尖瓣关闭不全，使心衰进一步加重。目前国内内科药物治疗对二尖瓣关闭不全无特效方法，外科手术瓣膜修复或置换术被认为是重度二尖瓣关闭不全的标准治疗方法，可以缓解症状及延长生命，但对功能性二尖瓣关闭不全效果较差，而高危或老年患者接受外科二尖瓣置换或修复术的死亡率高，故近年来发展的通过介入方法治疗重度二尖瓣关闭不全已成为研究热点。

一、二尖瓣叶修复

MitraClip

MitraClip 技术模仿了外科缘对缘二尖瓣修复技术，通过导管，经股静脉途径、穿刺房间隔、进入左心房及左室，在经食道超声心动图及 X 线影像引导下，使用特制的二尖瓣夹器夹住二尖瓣前、后叶的中部，使二尖瓣由大的单孔变成小的双孔，从而减轻二

尖瓣反流。MitraClip 技术相对于外科手术创伤小，恢复快，目前已应用于临床，是目前应用最广的介入二尖瓣修复术。

Miraclip 研究证据主要来自 EVEREST 系列研究。EVEREST I 期研究结果初步肯定该技术的安全性和有效性，该研究入选 27 例中重度二尖瓣反流的患者，24 (89%) 例成功置入 MitraClip，无患者死亡，85% 患者 30 天内无主要不良事件发生。EVEREST II 比较了 MitraClip 系统与二尖瓣手术在治疗二尖瓣反流方面的安全性和疗效，研究有效终点 12 月时无死亡、无需外科手术且二尖瓣反流 $\leq 2+$ 。12 月时，MitraClip 组有效终点率 (55%) 低于外科手术组 (73%) (P=0.007)，但亚组分析发现，在 ≥ 70 岁和功能性二尖瓣反流亚组中，外科手术在有效终点的优势不明显，提示 ≥ 70 岁和功能性二尖瓣反流患者更适合 MitraClip。在安全终点方面，MitraClip 组不良事件发生率显著低于外科手术组。

MitraClip 上市后 ACCESS EU, Asia-Pacific, MARS, German TRAMI study, Swiss MitraSWISS study 等研究积累了大量研究资料，证实了其安全性与有效性，目前指南上将 Mitraclip 做为不适合外科手术的二尖

瓣重度关闭不全的 IIb 类推荐。2008 年 3 月 Mitraclip 通过欧洲 CE 认证，2013 年 10 月，FDA 批准了其临床应用。我国已开展过 Mitraclip 的临床应用，积累了一定的经验。

二、二尖瓣环修复术

1 间接二尖瓣环修复术

Carillon Mitral Contour 系统

通过颈内静脉途径，使用 9F 输送系统。缩小瓣环的镍钛合金设备具有近端和远端锚的带状连接。远端锚置入冠状静脉窦深处，而近端锚驻留附近冠状窦口。通过直接作用于瓣环使瓣口面积减小，如果返流的减少是不理想，装置的位置可以改变或移除。

Amadeus (CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union) 研究证实了 CARILION 系统的有效性。使用第二代设备的 TITAN (Transcatheter Implantation of the Carillon Mitral Annuloplasty) 研究中，53 例中 36 例患者成功接受永久的装置植入术。手术成功患者二尖瓣返流明显减轻，临床症状改善，另外 17 例患者，由于冠状静脉窦插管困难，或反流减轻不明显，或压缩的冠状动脉，设备无法永久植入。此装置获得欧洲 2011CE mark 的批准

2 直接二尖瓣环修复术

Mitralign 系统

Mitralign 系统通过股动脉途径逆行到达二尖瓣环，通过射频能量将导线穿过二尖瓣环两端至左心房，再通过锚线将二尖瓣环两端（A1-P1；A3-P3）收紧，从而达到减少瓣口面积，减轻返流目的，目前 Mitralign 系统正在进行临床研究，已积累了数十病例，初步结果显示疗效好，并发症少，有望近期获得 CE 认证。

Accucinch 系统

Accucinch 系统（Guided Delivery Systems, Santa Clara, California）也是通过股动脉逆行途径，一系列的锚被植入在二尖瓣下的左室基底处，这些锚连接的镍钛合金丝连接的绳系于左室基底与二尖瓣环，通过缩小瓣环减轻二尖瓣返流。

Valtech CardioBand 系统

Valtech CardioBand 系统通过股静脉穿刺房间隔操作，人工环植入于瓣环的心房侧，通过植入环的张力大小调节瓣环面积，动物实验已证实了这项技术的安全性，目前已有数例患者通过此技术得到治疗。

三、左室重构法

iCoapsys 系统

经剑突下心包途径，2 个心外膜垫由一个可弯的缝线样绳索连接，一前一后放置于左心室表面，绳索放在左心室表面，通过缩短绳索使左室容积减少，二尖瓣环面积减小。RESTOR-MV (Randomized Evaluation of a Surgical treatment for Off-Pump Repair of the Mitral Valve) 证实了 iCoapsys 装置较外科瓣环修复术疗效

更优，但因生产公司经济问题，此产品未能商品化。

NeoChord 系统

通过心尖途径，心脏不停跳植入人工腱，目前通过导管介入途径的方法正在开发研究中。

四、介入二尖瓣置换

由于二尖瓣环的结构较主动脉瓣更复杂，二尖瓣的介入换瓣技术较主动脉瓣介入置换更为复杂，目前仍处于研究阶段，TAMI (The transapical mitral valve implantation) 系统目前通过经心尖途径已有成功病例报道，两例患者经瓣膜植入后，血压与每搏量显著增加，而 PAWP 显著降低，显示了介入换瓣的良好前景。

(ID : 105089)



2015 年 1 月 9 日，2014 年度国家科学技术奖励大会在北京人民大会堂隆重举行。南京医科大学第一附属医院心血管内科主任孔祥清教授领衔的“室间隔缺损介入治疗新器械新技术及其临床应用”技术荣获了 2014 年度国家技术发明奖通用项目二等奖。

二尖瓣反流介入装置的研制与应用

第二军医大学附属长海医院 秦永文 白元 口

二尖瓣返流 (MR) 是一种常见的
心脏瓣膜疾病, 约占全部心脏瓣膜疾
病的 30%, 发病率略高于主动脉瓣疾
病, 尤其是近年来, 缺血性二尖瓣反
流的发病率也明显升高。二尖瓣反流
的治疗取决于反流的严重程度、临床
表现及患者的心功能。目前的治疗指
南推荐, 急、慢性的重度二尖瓣返流
患者, 若有相关的临床症状、左室收
缩末期内径大于 45 mm 且射血分数
大于 30% 者就应行手术干预 (I A)。
而在术式的选择方面, 指南指出, 对
于大部分二尖瓣返流患者而言, 选择
二尖瓣修补术其效果优于二尖瓣置
换术。现阶段, 外科手术仍是二尖瓣
反流的标准治疗方法。然而在部分老
年患者中, 考虑到本身合并的其他疾
病及外科手术的风险, 很多患者均拒
绝行外科手术, 欧洲的一项流行病学
调查显示, 大于 80 岁的二尖瓣反流
患者中最终接受外科手术的仅为 15%
左右, 因而介入技术为这类患者提
供了一种相对微创、高效、安全的治
疗手段。据不完全统计, 截止 2014 年,
已设计和已应用于临床的经导管二
尖瓣反流治疗装置已近 30 种。根据
不同装置针对二尖瓣反流的治疗部位
不同, 大致可分为以下四大类。

1 “瓣环”水平的治疗装置

1.1 通过在冠状静脉窦植入器械

进行二尖瓣瓣环缩环术

该技术是利用冠状静脉窦与二尖瓣后叶瓣环邻近的解剖关系, 将不同型号特制的缩环装置置入冠状静脉窦, 通过缩环装置的弹性回缩力, 将扩大的二尖瓣环缩小, 进而使二尖瓣口面积减少。该装置由具有形状记忆和超弹性的镍钛合金构成, 两端具有特制固定锚, 置入冠状窦后, 其近端和远端分别固定冠状窦开口和冠状静脉窦远端, 并形成一定张力从而缩小瓣环。该方法操作较为简便迅速, 极具吸引力。这类装置主要包括三种, Edwards Monarc 系统包括两端的自膨胀支架和中间的缩环“桥梁”(图 1)。

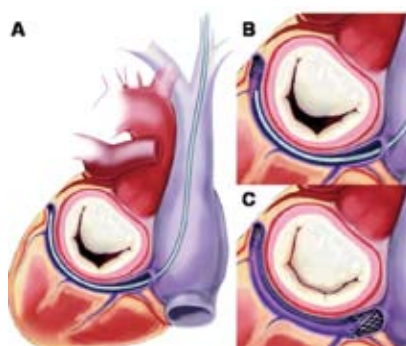


图 1 Edwards Monarc 系 统:
A 图示首先将导管放置在冠状静脉
窦的远端, B 图示经鞘管送入成型
环, C 图示成型环释放。(图片修改自
WWW.TCTMD.COM)

Viacor PTMA 装置的基本结构与
Edwards Monarc 系相似见图 2。

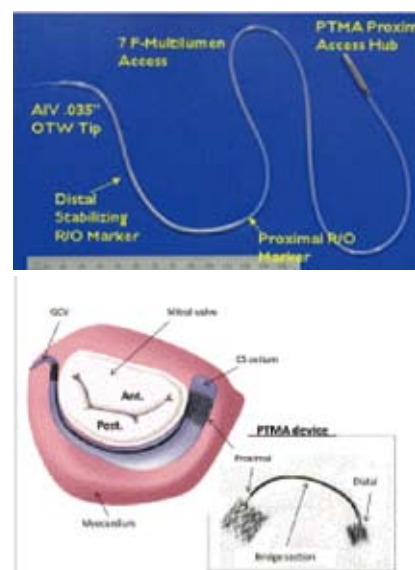


图 2 Viacor PTMA 系 统
(图片修改自 J Am Coll Cardiol
2010;56:617-26)

Cardiac Dimensions Carillon 装
置则由近端的冠状窦口锚定网和远段
的心大静脉锚定网以及中间的弹性
力环部分组成, 见图 3。





■ 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学会原委员，中华医学会上海心血管内科专业委员会原委员，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。现任中华医学会心血管病分会专家会员，上海市医学会心血管病分会顾问，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，药学服务与研究等多种杂志编委。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，尤其是结构性心脏病的介入治疗。获国家科技进步二等奖两项，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，军队医疗成果奖1项，军队科技进步三等奖4项，主编专著6部，在国内外SCI收录杂志发表论文60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。



图 3. Cardiac Dimensions Carillon 装置 (图片修改自 WWW.TCTMD.COM)

1.2 二尖瓣瓣环消融成形术

该装置的原理是利用射频能量加热二尖瓣瓣环，使其损伤，发生损伤的二尖瓣环在愈合过程中发生纤维疤痕化，使瓣环直径变小，从而达到减少返流的目的。代表装置有 Quantumcor 和 Micardia 装置。这类装置可通过股静脉途径穿房间隔也可经股动脉逆行和经胸壁顺行途径送至二尖瓣瓣环处对瓣环进行射频消融 (图 4)。



图 4 Quantumcor 系统，示经心尖送入射频消融导管，消融二尖瓣环 (图片修改自 Cardiovascular Revascularization Medicine 11 (2010) 249-259 及 J Am Coll Cardiol 2010;56:617-26)

1.3 经导管二尖瓣成型环植入术

该方法采用的 Millipede 环则是一种具有形状记忆功能的人工瓣环，经导管将其放置在瓣环的心房侧。Millipede 瓣环由于具有形状记忆功能，故其直径会逐渐自动缩小从而达到缩小瓣口的作用，该装置在二、三尖瓣返流中均可应用。Cardioband 系统则包括经股动脉和经心房两种类型，其主要原理是在 X 线和超声的引导下，经导管在心房侧植入 C 型环起到缩小自身瓣环的作用，目前正在进行人体实验。

1.4 经左心室在二尖瓣下进行缩环操作

该类的代表装置为 Mitralign 系统，它类似于外科的节段性瓣环成形术，Mitralign 系统将指引导管置于二尖瓣后叶的瓣叶中部，通过射频导丝穿刺二尖瓣瓣环到达左心房，并送入由细

线互相连接的锚定垫子，通过收紧垫子之间的细线可以将二尖瓣瓣环周长缩短。操作过程是先经外周动脉逆行在左心室侧通过穿越导丝释放射频能量，穿过房室环，再交换输送鞘管，将铆钉样装置，固定在左心房面，在左心室侧收紧连接铆钉的牵引线，随着牵引线的拉紧，二尖瓣环缩小，具体操作过程见图 5。初步的人体试验证实，这种器械不仅可缩小瓣环直径，而且在随访至 6 个月时，患者的左心室舒张末期容积明显减小。

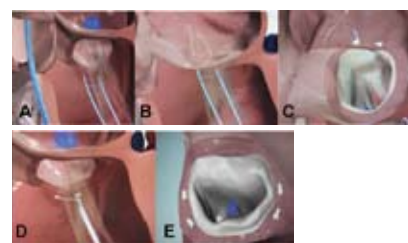


图 5 Mitralign 系统操作过程示意图。A：穿刺第一点；B：穿刺第二点；C：放置成型装置；D：收紧成型装置；E：另一侧同时放置成型装置 (图片修改自 WWW.TCTMD.COM)

2 “瓣叶”水平的治疗装置

2.1 经导管二尖瓣“缘对缘”缝合技术

这类器械主要包括 Edwards Mobius 和 MitraClip 两种。Edwards Mobius 系统类似旧式缝纫机结构，它主要由带钉钩装置的单导管组成，临床上应用尚少（图 6）。而最为代表性的为 MitraClip 系统，它由钴铬合金制成，是一个宽约 4 mm 的 V 字形钳夹装置，夹子的两条臂可以在人为控制下自由开合。通过穿刺股静脉和房间隔，在 X 线透视和经食道超声心动图的指导下，将 MitraClip 顺着静脉血流送入右心房，经房间隔到达二尖瓣口，从二尖瓣瓣膜之间的腔隙送入左心室，调整夹子在二尖瓣前后叶的中点位置，夹合二尖瓣的前后叶，使二尖瓣口从一孔变为二孔。除了最具里程碑意义的 EVEREST 系列研究外，其他注册研究如 ACCESS-EU、PERMIT-CARE、TRAMI、GRASP、MitraSwiss 等也同样证实了 MitraClip 手术的有效性。因此目前 MitraClip 在国际上广泛应用，病例数已超万例。国内复旦大学附属中山医院和浙江大学医学院附属第二医院也开展了类似手术，初步经验和中期随访也提示了 MitraClip 手术是安全有效的。

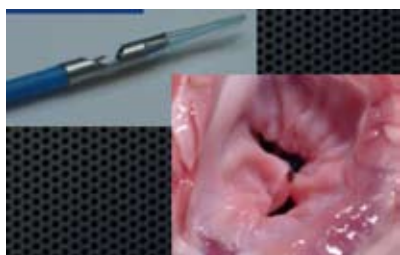


图 6 Edwards Mobius 装置（图片修改自 WWW.TCTMD.COM）

2.2 “环中瓣”技术

“环中瓣”技术在临床上的应用主要是针对先开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 M 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 Edwards Sapien 球囊扩张式支架，手术成功率 100%，术后二尖瓣返流量明显减少，有 1 例患者因心尖切口出血在术后第 6 天死亡。故这可能为今后经导管二尖瓣置换技术的适应证又提供了新的证据。

3 “腱索”水平的治疗

与瓣叶和瓣环水平的治疗装置相比，针对“腱索”的介入治疗装置目前数量相当有限。根据文献检索结果仅有两种装置。NeoChord DS1000 已获得 CE 认证，它由聚四氟乙烯制成，采用经心尖途径将人工腱索或“新腱索”植入跳动的的心脏，替代受损腱索。早期进行的 7 个中心的 TACT 临床试验，30 天 56% 的病人返流降到 2 度及以下。最近新开发的 V-Chordal 已经经过验证可以在乳头肌头部安置，避免更有侵入性的操作。而 Mitra-Flex 则通过胸腔镜经心尖穿刺，植入新的人工腱索，这项技术还处于临床前期。MitraAssist Medical Ltd 和 Middle Peak Medical Inc：是可以结合到患者二尖瓣上的假体，结合之后增强二尖瓣的功能。Middle Peak Medical 装置可以模拟收缩末期二尖瓣后叶正常关闭时的形状。经手术或者介入锚定在左室后壁上，阻挡向前移动的前叶，使两瓣膜更好的闭合。

4 二尖瓣复合体的整体替换——经皮二尖瓣置换技术（transcatheter mitral valve replacement, TMVR）

受到 TAVI 技术的启发，研究人员对 TMVR 的研发也早早开始，根据每年发表的各类文献记载，目前有 CardiAQ、Tiara、Fortis、Tendyne、Micro Interventional、Valtech Cardiovalve、ValveXchange、

Lutter Valve、Medtronic、Tendyne、MitrAssist、Mvalve 十三种 TMVR 装置，其中前四种均在人体上进行了临床试验。CardiAQ 瓣膜支架被认为是比较有应用前景的一种二尖瓣置换装置，该支架材料为镍钛记忆合金，带有锚定装置有利于支架固定。在 2010 年 TCT 会议公布的 CardiAQ 瓣膜支架动物试验研究结果，研究者使用该装置经股静脉途径穿刺房间隔后成功置换了实验猪的自体二尖瓣，术后随访发现该装置位置良好，固定牢固，没有妨碍左室流出道，也没有瓣周漏的发生。但经导管二尖瓣置换存在几个技术难点，最主要难点在于瓣膜支架在二尖瓣瓣环处难以稳定的“锚定”；且在 X 线透视下，缺乏影像标记点，所以使瓣膜支架准确植入二尖瓣原位比较困难，也正因此，二尖瓣膜支架在其置入后有可能会引起左室流出道梗阻。经导管二尖瓣置换术的研究目前还仅限于动物试验，尚未应用到临床。2014 年 Cheung 医生和其同事为两位二尖瓣反流的患者植入了 Tiara 系统，该装置由镍钛合金的自扩张框架和可以自行贴合不对称 D 形二尖瓣瓣环的三片式牛心包组成。植入术后瓣膜功能正常，心脏显著功能改善。

总之，经导管介入治疗二尖瓣返流取得了令人鼓舞的成果，在经典的经导管二尖瓣瓣叶缘对缘修补术和经导管二尖瓣瓣环成形术上有了突破性的进展，经皮二尖瓣置换等更具创新性的器械也正在逐步完善，但由于 MR 病因的多样性、解剖的复杂性和现有技术条件的限制，目前的经导管治疗技术的推广应用仍然有待不断改进与完善。

(ID : 104919)

▶ 二尖瓣植入

■ 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，结构性心脏病专科主任，卫计委先天性心脏病介入基地主任，硕士研究生导师。从事结构性心脏病的研究与治疗（包括：先天性心脏病介入治疗，瓣膜病的介入治疗）、肺血管疾病、心律失常、高血压等疾病的研究和临床工作。现任中国医师协会结构性心脏病专业委员会副主任委员兼秘书，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。



经导管二尖瓣植入治疗进展

1福建省老年医院 2复旦大学附属中山医院 张忠武¹ 周达新² □

1984年Inoue等首次报道经皮穿刺二尖瓣球囊成形术治疗二尖瓣狭窄，打开了经皮导管介入心脏瓣膜治疗（TVT）的崭新一页。2000年，Bonhoffer等第一次应用带瓣膜支架对病人进行肺动脉瓣置换成功，2002年Cribier等首先报道了第一例人体经皮主动脉瓣膜置换（TAVR），自此心脏瓣膜病进入经导管瓣膜置换治疗的新纪元。10余年来经导管二尖瓣植入种种困难一直在不断探索及解决之中，与此同时经皮二尖瓣反流修复术取得了巨大的成就，目前修复技术包括了：（1）经皮二尖瓣“缘对缘”修复术；（2）经皮二尖瓣环成形术；（3）经皮二尖瓣人工腱索的植入；（4）心室瓣环重构术。其中以经皮二尖瓣夹合术（Mitraclip）最具代表性也最成熟，Swans MJ的研究显示，MitraClip效益持久，中长期效果和外科手术相当。

2012年五月我国复旦大学附属中山医院葛均波、周达新等国内率先完成了3例MitraClip术，初步经验也显示该技术有较好的有效性及较高的安全性。但是，MitraClip可能不适合于所有的MR患者，随着新技术、新器械、新材料不断涌现，以及医学影像学的发展进一步提高了对瓣膜解剖和病理的认识水平，终于在2012年，丹麦Lars等在体外循环下在人体上首次成功经导管植入二尖瓣置换装置，标志着经导管二尖瓣植入（TMVI）治疗时代的来临。下列对目前国际上认为比较有前景的二尖瓣置换支架进行简单归纳。

1 CardiAQ 支架

CardiAQ支架被认为是一种比较有应用前景的一种二尖瓣置换装置，支架材料为镍钛记忆合金，带有锚定装置用以固定支架于二尖瓣瓣环。CardiAQ瓣膜科技公司把支架描述为“自我

确认和自我锚定”。2010TCT会议上Arshad公布了CardiAQ支架试验结果：实验对象是81头患有急性或者亚急性二尖瓣返流的猪，经股静脉途径穿刺房间隔置换猪的二尖瓣，21%的猪置入支架失败。随后病理解剖提示成功植入支架的猪植入装置位置准确、固定牢固，没有造成左室流出道梗阻，没有影响主动脉瓣功能，亦未发现明显瓣周漏的发生。2012年来自哥本哈根Rigshospitalet大学医院的介入心脏学专家Lars Søndergaard博士、Olaf Franzen博士和心血管外科医师Susanne Holme博士组成的治疗团队，首次在人体上成功经导管植入该二尖瓣置换装置。患者是一名患有严重二尖瓣反流的86岁男性，手术在全麻及体外循环支持下进行。遗憾的是，这名病人很快死去，目前研究结果尚不明朗。

2 FORTIS 瓣膜

2014年3月，英国 StThomas 医院的 Vinnie Bapat, Martyn Thomas, Jane Hancock 和 Ronak Rajani 组成的 心脏小组，使用 Edwards Lifesciences 公司研发的 FORTIS 瓣膜成功的为一例失去开胸手术机会的重症二尖瓣反流患者进行了经导管二尖瓣置换。手术是在全麻下进行，无需心脏停搏及使用人工心肺机；在病人胸前做一小切口，经心尖路径置入导管，在食道超声引导下进行植入瓣膜的定位及释放，该微创术比开胸术所用的一半时间还要短。此后，在短短几个月内，另有四名患者成功经导管植入 FORTIS 瓣膜。该瓣膜是自膨胀式瓣膜，由镍钛合金支架系统和三小片牛心包缝制而成，支架外层覆以特殊织物，以防止二尖瓣瓣叶受损，并促进支架植入后内皮化。其特殊的支架设计最大程度减少了瓣周漏，同时其独特的锚固系统使得瓣膜能稳固锚定在二尖瓣瓣环位置不易发生移位。五例成功植入 FORTIS 瓣膜的患者，其中有三例死亡，死亡时间分别在术后第 4 天、第 30 天和第 76 天，死亡原因是心衰加重导致病情急剧恶化。剩余两例患者术后随访心功能较前均有明显改善。

经导管 FORTIS 瓣膜置换是在脱离体外循环、心脏不停跳的情况下完成的，真正意义上标志着经导管二尖瓣置换 (TMVR) 时代的到来，给病情十分危重而无法完成开胸心脏置换术的心衰患者带来了一线生机。然而，目前用于临床的只有 29 毫米这一规格的瓣膜，不能试用于所有患者，这可能导致更多瓣周漏的发生。而加大支架尺寸意味着更大的卷曲直径和更大的输送系统，可能增加流出道梗阻发生率。同时 FORTIS 瓣膜的支架锚定

系统仍有待改进，术后第四天死亡的患者尸检显示，由于左心室高收缩压，导致了瓣膜的移位而加重了二尖瓣反流，这可能是导致患者病情迅速恶化的原因。



FORTIS 经导管二尖瓣瓣膜。A) FORTIS 瓣膜心房面的轮廓，FORTIS 瓣膜主体支架（黑色箭头）以及锚定装置（蓝色箭头）。B) 牛心包小叶（橙色箭头），心室面结构（绿色箭头）。

3 Tiara 系统

Tiara 系统是由加拿大里士满 Neovasc 公司研制的新型经导管二尖瓣植入系统。临床试验前期动物模型阶段，在透视及超声引导下对 36 只健康的猪进行了经导管植入 Tiara 系统，最终 29 植入成功（植入成功率 81%），显著瓣周漏只见于瓣膜不匹配或植入失败。到 2014 年 10 月，Tiara 瓣膜成功被 Anson Cheung 及其同事植入 2 例终末期缺血性心肌病和重度 MR 的患者体内。

Tiara 瓣膜是由以镍钛合金为主要成分的自膨胀框架和解剖学上形状与不对称、D 形二尖瓣环吻合的 3 叶牛心包瓣组成。D 形瓣膜支架可以减少对左室流出道的压迫，心房面大片外展的裙边可有效防止瓣周漏，心室面特殊的双锚定结构防止瓣膜移位。手术在杂交手术室 (OR)，气管插管、全身麻醉下进行，无需心肺分流。术前心超及 DSA 引导下，穿刺心尖置入 32F 鞘管，沿着导丝送入瓣膜系统，先释放瓣膜心房面，后将瓣膜拉至瓣环处，在释放心室面的锚定系统，最

后回撤输送系统。术后患者即刻出现动脉血压升高、心搏量增加以及肺部压力降低现象。术后 4 天、1 个月及 2 个月经食道超声心动图检查显示二尖瓣功能正常，无瓣周漏或左心室流出道梗阻。尽管有一例患者 69 天后死于难治性终末期心力衰竭，但另一例患者症状和心脏功能有很大改善。其局限性与 FORTIS 瓣膜一样，目前这一瓣膜仅有一种尺寸，这一局限性可能会增加瓣周漏的发生率。

还有许多二尖瓣植入装置在探索研究当中，目前主要处于动物实验阶段，尚未见人体植入报道，其中有：Tendyne、Medtronic Inc、Endo Valve prosthesis、Carrdio Ltd、ValveXchange、Vanguard Heart、welve Inc、Highlife SAS 等。

TAVR 从早期发展的艰难历程，到目前全球已有 10 万多例患者接受 TAVR 治疗，3 年远期存活率达 90% 以上，经历了 12 年；去年 ACC 发布的 CorveValve High Risk，首次证实了外科手术高危患者 TAVR 优于外科手术，促进了美国 FDA 加快了对 TAVR 瓣膜的审批。二尖瓣置换解剖学挑战远远高于主动脉瓣，TMVR 从目前刚刚起步到日常化的应用仍有很长的历程，仍有许多问题有待我们进一步探索和解决。目前而言，经皮二尖瓣置换效果更多体现在患者的生活质量改善方面，瓣膜的远期耐受性及耐久性如何？术后是否能够改善患者的预后？如何降低 TMVR 周围结构的潜在风险等等尚未可知。所有临床新技术、新方法的出现、发展、成熟及推广，都需要在不断探索中前进，希望通过置入技术与假体瓣膜自身的不断改良过程，TMVR 能够在不久的将来可以替代外科手术给更多的患者带来希望。



■ 张智伟

主任医师；硕士、博士研究生导师；现任广东省人民医院心血管病研究所副所长、广东省人民医院心内科行政主任，美国心脏病学院资深会员（F.A.C.C.），中国医师协会心血管病分会委员兼先心病工作委员会副主任委员。在先天性心脏病的诊断和治疗方面有较深的造诣，在心导管检查和导管介入治疗方面有精湛的技术，尤其擅长先天性动脉导管未闭、肺动脉狭窄、房间隔缺损、室间隔缺损等疾病的介入治疗，在全国的先天性心脏病介入治疗学术界享有较高的声望。

► 房缺介入封堵术

可吸收 房间隔缺损封堵器械 研制进展

广东省人民医院 广东省心血管病研究所 张智伟 谢兆丰 □

经导管封堵房间隔缺损（ASD）已成为儿童以及成人一种常规治疗。尽管各种封堵器的设计差异较大，目前主流的商用的封堵器包括一个金属框架和合成纤维织物组成的置入体。然而，一旦缺损被封闭，封堵装置被覆盖一个完整的内源性“修复”组织后，封堵装置本身就没有作用了。尽管潜在的短期和中期并发症如残余分流、血栓栓塞、摩擦损伤、穿孔、金属支架断裂及心律失常已有报道，但长期并发症仍有待观察。另外，同时，对于左心疾病的治疗技术正在不断发展，包括经皮心脏瓣膜修复或置换术、心律失常研究及治疗（例如，肺静脉隔离和左心耳封闭），在未来越来越多的年轻人可能从这些技术中受益。为这些介入程序保留一个不受阻挡的经房间隔通路至左房，而不是被金属框架和合成纤维织物阻挡，是很重要的。

理想的封堵器是一个可吸收的框架作为暂时的导轨，引导向内生长的自身组织沿着封堵器边缘覆盖封堵器及其下的缺损，完成愈合后逐渐完全再吸收，仅留下“自身”组织而减少将来的并发症以及对经房间隔通路的阻挡。目前首先及大多采用的方式是将合成纤维织物替换用生物材料，促

进愈合反应。另一种方式是减少或完全消除在封堵装置上的金属成分。现将主要进展介绍如下：

一、BioSTAR 封堵器

BioSTAR 封堵器是由 NMT 公司于 2006 年设计的第一个采用可吸收基质的房间隔缺损封堵器，在治疗过程中可吸收基质被自身组织完全替代。其设计采用 MP35N 不锈钢框架和生物可吸收织物，这种织物是一种通过生物工程加工的、高度精制的、主要由 I 型胶原为主的非细胞基质，来源于猪的粘膜下层。这种清洁剂和非酶处理方式保存了胶原基质的结构完整性、细胞相容性、强度及生物可塑性。精制的小肠胶原层（ICL）采用热粘合技术由数层粘合起来而加固。封堵器采用的 ICL 厚度为 150 μm 至 200 μm 。在 ICL 补片缝合到封堵器框架后，封堵器就被浸泡至苯扎氯铵肝素液中由肝素涂层后由伽玛辐照消毒灭菌。在 2006 年 Mullen 等报道了 BioSTAR 封堵器 I 期临床试验（BioSTAR Evaluation Study）的结果，作为一项前瞻性、开放标签、多中心临床研究，其选择年龄在 28 岁至 68 岁有临床意义的 ASD 或卵圆孔未闭（PFO）58 例。采用 BioSTAR 封堵器经皮封堵房

间隔，成功的植入了 57 例（98%）。在 30 天和 6 个月的随访中，通过对比剂经胸超声心动图评价，封堵成功率分别为 92% (48/52) 和 96% (54/56)。对封堵器装置无临床意义的异常反应。5 例术后出现短暂性房性心律失常。未观察到重大安全问题。显示了 BioSTAR 封堵器具有较高的安全性和有效率，由于此型封堵器仍然采用不锈钢框架，因此封堵器并不能被完全降解。在长期随访中，BioSTAR 封堵组封堵成功率为 29/30 (97%)，对照组为 23/29 (79%)，显示有良好的长期封堵效果。不过 BioSTER 封堵器比较适合小于 10mm 的缺损，对于大缺损或解剖复杂的缺损还是要选择 Amplatzer 封堵器。

二、Biodisk 封堵器

Biodisk 封堵器是由 Dotter 介入研究所 (Dotter Interventional Institute, Portland, Oregon) 和 COOK 公司 (CookMedical, Bloomington, IN) 于 2010 年发布动物实验结果的。它是由两个镍钛合金丝成分涂铂线圈作为基底、一个带有横杆的被覆小肠粘膜下层 (SIS) 的弹性环和一个连接输送杆的锚组成。SIS 来源于猪小肠黏膜下层，是一种非细胞、非免疫原性、可生物降解的胶原蛋白基质生物材料，由外科缝线 (Prolene 6) 缝合到不透放射线的弹性环的。Biodisk 封堵器事先预安装在 8F 套管内并冻干，使用时予以再水花。SIS 环放置在左心房覆盖 PFO 左房侧，与连接输送杆的锚被放置到右房侧确保 Biodisk 位置。实验用装置直径 18 mm。12 只小猪 (9Kg ~ 30Kg), PFO 大小 6 mm ~ 12 mm，采用 8F 鞘将 Biodisk 封堵器由股静脉途径成功置入。9 只小猪做急性实验以检验封堵器的操控性、稳定性、即刻封堵效果以

及释放前后的再定位，另外 3 只小猪于术后 6 周、12 周、16 周随访。实验结果 11 只封堵后即刻无残余分流，1 只有少量残余分流、经回收装置并重新定位后无残余分流。封堵器在释放前很容易安装及回收，显示良好的可操控性。在释放及随访过程中封堵器无自发血栓形成，心电图监测无心律失常，急性实验中有脱落 4 例封堵器均能由 Amplatz 鹅颈圈套器回收，显示其安全性。3 例随访大体标本及组织学评估显示封堵器与房间隔融合良好，无残余分流。SIS 进行性被自身细胞重塑，封堵器进行性内皮化。

针对成年动物房间隔缺损，Dotter 介入研究所和 COOK 公司于 2012 年设计公布了一种新型的双盘 BioDisk 封堵器 (DBD) 并对其长期有效性及安全性予以动物实验。DBD 包括两个镍钛合金丝成分涂铂线圈，两侧被覆小肠粘膜下层 (SIS) 的弹性环、由小套管连接，右房侧横杆为输送杆。封堵器事先预安装在 10F 套管内并冻干，使用时予以再水花。DBD 直径有 18 mm、23 mm 及 28 mm 三种规格，器械直径 / 缺损大小比值为 1.8 及以上。12 只成年羊，体重 40.1 Kg ~ 64 kg (平均 55.2±7.1 Kg)，房间隔缺损大小：9 mm ~ 13 mm (平均 10.06±1.37mm)，所有动物均成功放置封堵器，在释放及随访过程中无自发血栓形成。心腔内超声复查无残余分流。术后 6 周、12 周、24 周及 52 周大体标本及组织学评估显示 DBD 与房间隔融合良好，无残余分流，SIS 进行性被自身细胞重塑，封堵器进行性内皮化，显示 DBD 对成年羊房间隔缺损封堵是安全有效的。

三、可吸收生物高分子材料房间隔缺损封堵器

2011 年台湾学者 SHIH-JUNG LIU 等研制了一种新型的生物可降解

房间隔缺损封堵器，采用聚己酸内酯 (PCL) 和多 D-L- 丙交酯 - 乙交酯 (PLGA, poly-D-L-lactide-glycolide) / 胶原纳米纤维，运用微量喷射造型法和静电纺丝法组装而成。PCL 是一种半晶体高分子聚合物，熔点低 (59°C -64°C)，在室温及 37°C 时有很好的弹性，具有无毒性和良好的生物相容性，在主要器官可被逐渐吸收，降解时间 1 年左右。PLGA/ 胶原纳米纤维为封堵器提供生物可降解和仿生的阻流膜。封堵器设计成双面伞形，直径 50mm。由于高分子聚合材料的弹性记忆效应，双面伞会展开，在其轴心有自锁装置可将双面伞固定。实验室结果显示 PCL 封堵器机械性能与 Amplatzer 封堵器相似，封堵能力优于 Amplatzer 封堵器。另外，PLGA/ 胶原纳米纤维膜在促进细胞增殖方面很有效。下一步动物实验尚未有报道。

聚乳酸 (PLA, Poly-lactic acid) 是另一种很有前景的高分子材料，广泛应用于医疗领域。广东省人民医院、广东省心血管病研究所与深圳先健公司 (Lifetech, ShenZhen) 联合研制的一种可吸收房间隔封堵器就是采用 PLA 作为封堵器材料，设计成蘑菇伞形状，动物实验结果显示可吸收 ASD 封堵器植入 3 月 6 月及 12 月，均有较好的封堵效果，封堵器无移位无脱落，动物心脏、脾、肺、肝及肾脏外观无异常，各个心腔内未见明显血栓及赘生物形成。电镜显示 3 个月内就有较好的内皮爬覆。目前正在观察封堵器降解情况及完善封堵器材料及操作系统。

综上所述，可吸收房间隔封堵器具有良好的应用前景，具体的研制方法是将合成纤维织物替换用生物材料，或减少或完全消除在封堵装置上的金属成分，从而达到“自身”修复。

(ID : 104918)

► 新型冠状动脉支架的应用

■ 陈韵岱

医学博士，教授 / 主任医师，博士生导师。现任解放军总医院心内科主任，解放军老年心血管病研究所所长。中华医学会心血管病分会委员、副秘书长；全军心血管内科专业委员会副主任委员；亚太心脏联盟委员女性心脏委员会主席；中国医疗促进保健学会心血管病委员会副主任委员；中国医师协会心血管分会常委；北京医师协会心血管内科专科医师分会副会长；美国心脏病学会委员、欧洲心脏病学会委员、欧洲动脉粥样硬化化学会委员。是《Journal of Geriatric Cardiology》(SCI 收录) 主编；《中华老年多器官疾病杂志》副主编；《中国心脏介入杂志》副主编；《中国循证心血管医学杂志》副主编；《中华心血管病杂志》、《中国循环杂志》、《解放军医学杂志》、《人民军医》等杂志的编委。



FMD与冠状动脉粥样硬化程度之间的关系

解放军总医院 陈韵岱 □

近几年，随着体外无创检测技术的迅猛发展，血管内皮功能的无创检测技术在临床上得到了越来越多的关注，这也使得对于心脑血管疾病的早期筛查、早期诊断、早期预防及早期治疗成为可能。

1986年，Ludmer等人提出假设为冠状动脉粥样硬化病人冠状动脉内皮细胞表面的毒蕈碱受体功能受损，并首次对于行冠状动脉导管介入治疗的病人进行了相关研究。

1995年，Anderson等首次同时对Ach介导的冠状动脉舒缩功能及肱动脉血流介导血管扩张功能进行检测，结果发现两者之间紧密相关，并提出FMD可以作为存在冠心病危险因素患者的预测动脉粥样硬化的替代指标。1998年，上述观点得到了Takase等人的进一步证实。ShinroMatsuo等还发现，FMD与肱动脉内注入缓激肽引起的冠脉扩张关系密切。

Celermajor等人在世界上首次建立了无创的肱动脉超声评价内皮功能的方法，即通过测量肱动脉血流介导的血管扩张功能(flow-mediateddilation, FMD)来评价血管内皮功能。随着研究的不断深入，肱动脉FMD水平与冠状动脉血管内皮功能的相关性得到了广大学者的认同，并且越来越多的应用于临床实际工作中。目前，超声检测肱动脉血流介导血管扩张已经成为临床上检测血

管内皮功能的“金指标”。

1995年, Anderso等首次发现冠状动脉血管内皮功能及肱动脉血流介导血管扩张功能之间存在紧密联系, 并认为FMD作为一种无创的检测手段可以作为预测冠心病患者动脉粥样硬化程度的替代指标。随着FMD在临床的广泛应用, 越来越多的学者认为, FMD不但可以作为冠心病高危人群的筛查指标, 还可以作为监测冠心病发生和发展的一个重要的替代指标。

既往有学者提出随着冠状动脉病变严重程度的变化, 患者的预后也不尽相同。研究显示中到重度的冠状动脉病变及复杂病变的患者预后较差, 且往往更多合并急性冠脉综合征。因此, 有学者建议在临床上对于存在冠状动脉粥样改变的患者应用“冠状动脉粥样改变总程度”(total coronary atheroma burden of coronary artery disease)的概念, 根据冠状动脉造影显影的冠脉情况进行系统性评分。并认为冠状动脉粥样硬化的总负担要比仅仅考虑单只重度狭窄的病变情况对未来的预测更有说服力。既往有研究显示FMD和IMT是诊断冠状动脉粥样硬化性心脏病的显著预测因子, 但是FMD的损伤程度与冠状动脉粥样硬化总负担之间是否存在线性相关却鲜有研究。

1997年, Neunteufl T等人发现肱动脉FMD水平可以反映系统内皮功能损伤情况, 在冠心病患者中, FMD水平显著降低, 而且随着冠状动脉病变程度的改变, FMD水平进行性下降, 两者之间存在相关性, 并且这种相关性并不受年龄、性别及血脂程度的影响。1998年, Enderle等人在122名临床怀疑冠心病的患者行冠状动脉造影前行FMD检测,

却发现虽然FMD水平在冠心病与非冠心病病人中存在差异, 但是在不同病变程度的病人中并没有发现明显的统计学差异, M-D Enderle等人认为这可能与Neunteufl T未对FMD进行校正有关。同年, 日本学者Kaku B却得出了完全不同的结论, Kaku B发现在冠心病患者中单支冠脉受累、双支冠脉受累及三支冠脉受累的患者, FMD呈逐渐下降趋势。并通过计算冠状动脉硬化指数(coronary stenosis index, CSI)发现, CSI与FMD水平存在明显的负相关关系($r=-0.63$, $P < 0.0001$), 经过多因素分析以后, FMD仍是CSI的独立预测因子。也就是说冠状动脉粥样硬化损伤越严重, FMD受损就越严重。2005年, Matsushima Y对于103名可疑冠心病行FMD及颈动脉内膜厚度检测, 造影后发现其中73名患者为冠心病患者, 而30名无冠心病, FMD在冠心病患者中显著受损, 且FMD水平与冠心病患者的冠状动脉积分水平呈负相关($r=-0.67$, $P < 0.0001$), 并发现FMD及颈动脉IMT对于冠心病的诊断价值, 不次于甚至要高于运动平板实验时ST段压低对于冠心病的诊断价值。但是同年, Rohani M等人发现, 相比于肱动脉FMD水平, 肱动脉的结构改变与冠状动脉病变的程度及严重性关系更为密切。2006年, Offer Amir™了证实Yoshihiro Matsushima等的研究结果, Offer Amir等人发现, 在首次ST段抬高的心肌梗死患者中, 冠脉的受累程度与肱动脉FMD存在很强的相关性, 在FMD较低的患者中, 患者的病变数量及冠状动脉的受累支数都明显高于FMD正常的患者, 冠脉局限病变的患者FMD水平接近正常, 而弥漫病变或是严重冠脉

病变的患者, 可以发现FMD水平显著下降。并且FMD在预测急性心肌梗死的发生发面也有一定意义。2011年, Sawadap T等人对于FMD与斑块的稳定性进行了研究, 结果发现, FMD损伤越严重不稳定斑块存在的可能性越大, 多因素分析后发现FMD的损伤是预测斑块稳定性最强的因素。

与既往的其他研究相比, 在研究中我们发现, FMD与冠状动脉粥样硬化程度之间存在着更为显著地相关性, 我们的研究的相关系数 $r=0.706$ 。分析其原因可能与我们的研究采用了更为精确的冠脉评分方法“Gensini评分”相关。在早期相关的研究中, 通常采用的是冠状动脉系统病变的血管支数或是冠状动脉最大狭窄程度作为评价标准来讨论FMD与冠状动脉粥样硬化的关系, 其准确程度可见一斑。随后, 有研究开始使用CSI评分系统对冠状动脉粥样硬化程度进行评分, 虽然与之前的研究相比大大的提高了对冠脉评价的准确性, 但是, CSI评分系统仅对不同的冠脉狭窄程度进行积分, 但是没有考虑到不同的狭窄部位对于冠状动脉系统的一些。而研究中所采用的“Gensini评分”系统不仅考虑到血管的狭窄程度, 同时, 对于不同血管给予不同的权重系数, 这就使得研究者对于冠状动脉系统粥样硬化总负担的评价更为确切, 弥补了以往研究的不足。

我们的研究结论再一次证实, 肱动脉FMD的水平与冠状动脉粥样硬化程度之间存在着显著的相关性, 对于冠心病患者及高危人群进行FMD的检测对于临床医生有一定的指导意义。

(ID : 102949)

► 新型冠状动脉支架的应用

完全可降解冠脉支架的临床前研究

武汉大学人民医院 蒋学俊 □

尽管药物涂层支架 (Drug-eluting stent, DES) 将支架植入术后的再狭窄率降低到 10% 以内, 但其对内皮细胞非特异性的抑制作用, 即使在支架术后给予强化抗血小板治疗仍不可避免支架内血栓形成。此外, DES 采用不可降解的金属材料及用于药物包埋的生物相容性较差的聚合物, 导致急、慢性炎症的发生, 加上 DES 表面涂层降解后遗留的金属支架需要更长时间的抗血小板治疗, 还存在削弱冠脉 MRI 或 CT 影响质量等问题, 这是由 DES 本身缺陷决定的, 无法从根本上予以解决。由此, 新兴的 BDS 应运而生, 被誉为“冠脉介入手术第四次革命”。

一、BDS 的定义及其目标

从真正意义上讲, BDS 应该是指完全生物可降解性冠状动脉支架和载药生物可降解性冠状动脉支架, 均可最终在人体内降解。理想的 BDS 目标在于, 在充分发挥药物涂层支架作用的前提下, 缓慢降解并被机体代谢, 只留下自然愈合的血管, 可能减少晚期血栓发生, 缩短抗血小板疗程, 能够再次接受血运重建, 且不影响 CT/MRI 成像质量。

二、完全 BDS 的材料

理想的生物可降解材料应具备以下特点: (1) 良好的生物相容性。其

本身或降解产物无毒性, 不会引起炎症和免疫排斥反应; (2) 适宜的生物降解性。其降解速度与组织再生速度相匹配, 最后可以完全吸收或通过人体正常代谢排出体外; (3) 适宜的强度。适当的强度和可塑性, 能保持稳定的立体结构, 植入后可以替代血管的结构和功能; (4) 良好的表面相容性和一定的生物活性, 材料性状有利于药物携带, 表面有利于种子细胞的黏附和生长。

用于制作 BDS 的材料主要有: 聚乳酸 (polylactic acid, PLA)、聚左旋乳酸 (poly-L-lactic acid, PLLA)、聚羟基乙酸/聚乳酸共聚物 (polyglycolic acid / polylactic acid, PGLA)、聚己酸丙酯 (polycaprolactone, PCL) 以及可吸收金属 (如镁合金) 等。

聚合物材料目前较为常用的有 PLA、PGLA 和 PLLA, 后两种均已被美国 FDA 批准为置入人体的生物材料。PGLA 和 PLLA 的共同特点是在完成对血管一定时间的机械支撑后, 能够匀速在体内自行降解 (一般开始降解时间为 6 到 8 周后), 降解产物为对组织无毒性作用的 C02 和 H2O, 具备良好的生物相容性, 炎症反应小。材料及工程学研究表明, 通过选用不同的生物可降解材料与配比, 应用不同的技术工艺可制成多种类型、规格的 BDS。如聚乳酸的乳酸单体分为左



旋和右旋两种, 由于生物体内都是左旋, 所以一般都选用 L-PLA。但是单一的左旋聚合物结晶度较高, 降解慢, 强度高。在聚合时加入右旋单体成为 DL-PLA 可以降低结晶度, 加快降解, 实现对材料性能的调节。左旋聚乳酸的降解时间 > 14 个月, 加入右旋乳酸后, DL-PLA 降解时间显著降低, 为 10 ~ 15 个月, 并可通过改变二者的比例对降解时间进行调节。

镁是人体内第四大阳离子, 与其它金属支架相比, 镁合金具有密度低 (1.74 g/cm³ 左右)、比强度高、资源丰富、生物相容性和生物可降解性良好等特点。但由于镁 (合金在富含 Cl⁻ 的人体生理环境中) 耐蚀性较差, 降解速率快、脆性大、塑性变形能力差, 镁支架表面处理或加入其他金属制成性能更佳的合金材料为镁支架应用于临床提供新思路。Zartner 等首次将镁金属支架成功置入一早产儿的左肺动脉, 初步结果均令人满意, 因此金属镁有望成为 BDS 的新型材料。此外, Peuster 等使用可吸收铁支架进行血管腔内成形的研究, 但由于铁支架目前研究较少, 其性能还缺乏足够的实验研究支持和证实。

三、几种完全 BDS 支架

正在研发的完全 BDS

正在研发的完全 BDS, 如美

国的 BVS (Bioresorbable Vascular Scaffold)、REVA、IDEAL 和德国的 AMS (Magnesium scaffold)、日本的 Igaki-Tamai。其中最具有代表性的是 BVS。

美国先后对 BVS 研发出两型支架：BVS1.0 和 BVS1.1。支架骨架均由 PLLA 构建而成，表面携带渗入抗增殖药物——依维莫司的消旋聚乳酸涂层，支架杆直径 150 μm，球囊扩张，支架两端有铂金 Marker。两种支架均可完全降解，在体内最终经三羧酸循环代谢为水和二氧化碳。BVS1.0 外形采用“Z”字形的 Multi-link 花纹设计，但早期的试验发现支架植入后出现管腔回缩、丢失现象，随后他们改进了其支架的聚合物材料制作工艺以及支架的形状，合成 BVS1.1，将原来“Z”字形改成环状结构，大大增加了支撑强度。Onuma 等将 BVS 支架植入猪冠脉后 28 天，光学相干断层显像可见“盒子”形的支架杆横断面，2 年后色谱法无法检测到聚乳酸存在，3 年后支架成分渐渐被连续的组织取代，4 年后 OCT 未见任何支架结构，证实支架完全降解。

由德国研发的 AMS，由 93% 的镁和 7% 的稀有金属复合而成，代谢物为有机盐，覆有乳酸羟基乙酸共聚物 / 吡美莫司涂层。Waksman 等发现，AMS 植入猪冠脉内，病理形态学证实术后 28 天可完全内皮化，局部炎症反应轻微并未见远端血栓形成，安全性良好，但 28 天后即可出现支架连续

性中断，提示该支架过快降解。针对这一问题，研发人员通过改变支架材料制作工艺及结构设计克服降解过快问题，现已发展到第四代 AMS。目前 AMS 的研究集中在理想的药物动力学方面。

完全可降解支架的运用原则上是可行的，但现有的完全 BDS 还不够完善，有待改进。

优化载药方式及支架结构设计，在改善可降解支架的生物相容性、加强支架支撑力、实现抗增殖药物控释及调节降解速度等方面取得突破性进展。该支架主体材料为聚左旋乳酸和特殊纳米材料按特定比例复合而成，降解后产物主要是对机体无毒害作用的二氧化碳和乳酸，采用特殊工艺将抗增殖药物紫杉醇均匀融入支架本体 (100 μg) 及表面涂层 (85 μg)。支架一端带有铂金作为 Marker，采用球囊扩张。现简要介绍该支架部分临床前研究结果：

体外实验：与 PLLA 支架相比，PowerStent® Absorb 支架无论是在横向支撑力还是在径向支撑力方面，均表现出明显优势。

体内实验设计：6 枚 PowerStent® Absorb 支架及 6 枚 PLLA 支架（载药量：100 ug in-strut and 85 ug on-surface，规格：13 mm × 3.0 mm）分别随机植入到 12 头猪（体重 15 kg ~ 20 kg）左前降支、左回旋支或右冠脉内，实验期间常规抗血小板治疗。术后 1 个月复查造影后处死动

物行病理形态学观察。

实验结果：12 枚支架均成功植入动物体内，术后 7 天 PLLA 支架组一例动物因急性心梗死亡（尸检结论），其余动物存活至观察终点。冠脉造影可见：术后 1 个月，PLLA 支架植入处冠脉膨隆、边缘毛糙，而 PowerStent® Absorb 组冠脉内径正常，边缘光滑。病理形态学：PLLA 支架组 5 枚支架中共有 4 枚于植入处冠脉可见明显的肉眼及镜下炎症反应，PowerStent® Absorb 组 6 枚支架中共有 1 枚可见炎症反应（由于支架植入时金属 Marker 受损所致）；所有的 PLLA 支架可见支架回缩，而 PowerStent® Absorb 组无一例回缩。病理数据测定结果显示：与 PowerStent® Absorb 组相比，PLLA 支架植入处冠脉有较高的再狭窄率、支架回缩率及炎症分数。

虽然本次实验观察时间短，实验例数少，对该支架的性能尚需进一步探讨，但关于上述相关的基础实验结果令人鼓舞，我们推测加入特殊碱性纳米材料能够中和酸性降解产物，从而最低限度减少局部无菌性炎症刺激、并有效加强支架的支撑力。同时，本体及表面双重药物释放模式，实现早期紫杉醇快速释放有效抗增殖，中晚期支架本体中的紫杉醇缓释，从而有效预防 ISR。整体来讲，PowerStent® Absorb 支架有望成为一种极具前景的完全 BDS。

(ID : 99742)

■ 蒋学俊

现为武汉大学人民医院心内科教授、主任医师、博士生导师。

社会任职：中华医学会心血管病学分会青年委员；中华医学会心血管病学分会心脏介入学组委员；湖北省临床研究中心秘书；湖北省介入质控中心专家组成员。



► 新型冠状动脉支架的应用

■ 钱菊英

医学博士，教授，主任医师，博士研究生导师，现任复旦大学附属中山医院心内科副主任，内科教研室副主任，心导管室副主任。九三学社上海市青年委员会副主任委员，全国青联委员。

现任学术兼职：上海市医学会心血管病学会副主任委员兼秘书；中华医学会心血管学会委员会委员，中国医师协会心血管内科医师分会委员会委员，上海医师协会心血管内科医师分会委员会委员。中华医学会心血管介入治疗培训中心学术委员会委员。

可降解支架 目前存在问题和未来发展方向

复旦大学附属中山医院 钱菊英 □

1977年9月，Gruentzig 医师完成第一例经皮冠脉成形术（PTCA），开创了介入心脏病学的新纪元。自此该学科蓬勃发展，先后经历了 PTCA 时代、裸金属支架（BMS）时代和药物洗脱支架（DES）时代。虽然目前临床广泛使用的 DES 成功解决了 PTCA 术后急性血管闭塞和 BMS 术后再狭窄的问题，但 DES 仍不是最完美的支架。DES 表面涂覆的抗增殖药物一方面抑制了血管平滑肌增生，另一方面却延缓了血管内皮修复。此外，永久存在于血管中的金属植入物可能导致血管壁炎症，并限制血管正常的舒缩活动。2006 年欧洲心脏病学会年会的 BASKET-LATE 研究使人们认识到了晚期支架内血栓（ST）这种与 DES 相关的可怕并发症。为降低晚期 ST 的发生率，研究者对冠脉支架作了多种改良。试验表明支架术后 6~9 个月血管重构即已完成，因此从理论上讲，永久的血管支撑物是没有必要的。完全可降

解支架即基于这种理念进行设计，支架在植入后即刻可支撑病变血管，待血管负性重构完成后即完全降解。可降解支架的优势在于支架降解后能完成金属支架不能完成的任务，如恢复血管正常的生理功能、缓解血管壁炎症、不会禁锢边支血管、可在同一病变部位反复介入治疗以及与磁共振检查兼容等，此外长期随访尚可发现晚期管腔扩大现象。目前用于制作可降解冠脉支架的材料主要是聚合物（聚乳酸）和金属（镁、铁）。前者制造工艺比较成熟，而后者因降解速度、炎症反应等问题尚难以在临床广泛使用。现在全球范围内已开展临床研究的可降解支架包括 Igaki-Tamai 支架（Igaki Medical, Japan）、Abbott BVS（Abbott Vascular, US）、ART18Z 支架（ART, France）、REVA 支架和 ReZolve 支架（Reva Medical, US）、DESolve 支架（Elixir, US）、Ideal 支架（Xenogenics Corp, US）、XINSORB 支架（上海微特生物技术有限公司，中

国）和 DREAMS 支架（Biotronik, Germany）。本文对可降解支架目前存在问题以及未来发展方向作一综述。

一、可降解支架目前存在的问题

可降解支架（主要指 Abbott BVS）以其卓越的疗效和良好的安全性，已初步具备了取代目前临床广泛使用的金属 DES 的潜力，甚至被誉为介入心脏病学史上的第四次革命性进展，成为目前较为流行的血管修复治疗的主要执行者之一。但与其前辈一样，可降解支架仍非完美，受制于机械性能、支架厚度、降解速度、炎症反应、药物洗脱速度等因素，因此仍有进一步改进的空间。聚乳酸尽管具有良好的生物相容性，但降解后的乳酸会刺激局部血管引起炎症反应，且降解后的聚乳酸片段分子量越大，引起的炎症反应越强，而炎症反应则已被证实与再狭窄和支架血栓有关。因此未来仍需寻找一种理想的降解物质，

既不会引起内膜炎症或增生，降解产物亦对人体无害，从根本上解决支架植入后与血管内皮的排异反应。

与钴铬合金或不锈钢相比，聚合物机械性能天生不足，其弹性模量较金属低 100 倍，镁合金则较钴铬合金低 5 倍，而弹性模量大小与径向支撑力密切相关。因此聚合物支架或镁合金支架如要提供与钴铬合金支架相同的支撑力，其厚度需分别较后者大 240% 和 50%。然而即使增加了支架厚度，也不等于改善了径向支撑力。Abbott BVS1.0 和 AMS1.0 均在临床研究中出现了较严重的弹性回缩，导致晚期管腔丢失明显偏大。由于可降解支架明显厚于钴铬合金支架，导致其通过外径较大，从而降低了通过性能，严重扭曲、钙化病变可能限制了可降解支架的应用。此外，可降解支架弹性模量较低，支架断裂也是其潜在缺陷之一。PLLA 和镁合金断裂应变变量分别为 1%~5% 和 2%，而相同弹性模量的钴铬合金则高达 40%，断裂应变变量越低，在承受相同应力的时候越容易断裂。合适的降解速度也对可降解支架性能至关重要。材料内在特性及植入处内环境状态是决定降解速度的两个主要因素。目前研究表明，支架植入后 6 个月血管负性重构基本完成，因此要求可降解支架应至少能维持 6 个月的支撑，目前可降解支架降解周期通常都长达 2 年以上。如支架降解过快，则面临严重弹性回缩和晚期管腔丢失的问题。但若支架长期存在体内，反而容易引发血管炎症和再狭窄。可降解支架到底需要多长的降解周期目前尚无明确结论，而目前聚合物支架降解速度较慢、镁合金支架降解速度过快，都是支架材料领域面临的问题，也是研究的重点。此外，支架完全降解后血管到底如何修

复，什么机制参与了血管修复目前仍然未知，需要大量的动物试验和临床试验来探索。药物洗脱速度是影响可降解支架疗效的又一重要因素。早期的 Ideal 支架因载药量过低、洗脱速度过快而导致较大的晚期管腔丢失。然而目前研究者在金属 DES 载药量和洗脱速度方面的经验已相当丰富，未来可以通过不断改善药物释放系统及增大载药量来解决这一问题，并且可以深入探究药物洗脱和支架完全降解之间的关系，建立起完善的可降解支架系统。此外，不同的药物作用不同，未来可将不同的抗增殖药物负载于支架上进行比较，选择出抗增殖效果好，完全洗脱时间又能和支架完全降解时间相匹配的药物，甚至可根据患者对药物的反应选择最适合的药物，这一方面还有待大量试验加以证明和完善。

聚合物或镁合金本身的特性也限制了可降解支架在介入中的使用。前文已提到可降解支架较厚、弹性模量和断裂应变变量较低，影响了支架的通过性能，严重扭曲、钙化病变限制了可降解支架的使用，且与金属支架相比可降解支架更易于断裂，因此临床实践过程中通常严格限制可降解支架植入后的后扩张。目前使用的 PLA 支架和镁合金支架，可视性较差或透视下不可见，通常需要在支架两端加入不透 X 线的标记才能指示支架在血管中的位置，增加了随访时定位支架的难度。尽管目前可降解 PLA 支架已用于处理包括左主干、慢性完全闭塞、钙化、小血管等在内的各种复杂病变，但分叉病变仍然是可降解支架不能承受之重。可降解支架无法像金属 DES 那样行 CRUSH 术或 CULOTTE 术，一旦可降解支架植入后边支血流受影响，扩张支架侧孔必然会导致支架变形且无法像金属支架那样通过球囊对吻扩张修复，限制了可降解支

架在分叉病变中的使用。

二、未来的展望和发展方向

可降解支架具有良好的疗效和安全性，适用于血管修复治疗，尽管仍有瑕疵，但仍代表了冠脉介入治疗的发展方向。未来仍需寻找合适的材料克服目前可降解支架的不足。理想的用作可降解支架骨架的材料需满足如下条件：(1) 良好的生物相容性、降解产物对人体无害、不引起炎症反应；(2) 有足够的机械性能、良好的径向支撑力和输送性能；(3) 适当的降解过程以利于血管修复。尽管条件苛刻，但目前已有多种化合物进入研究者视线，如酪氨酸衍生的聚碳酸酯、水杨酸基聚酐和聚氨酯化合物等。这些物质可改进支架的机械性能，降解产物无害甚至有治疗作用。

可降解支架的厚度也是当前研究重点。较厚的支架增加了通过外径，降低了支架的通过性能，也与再狭窄有关。目前包括美国雅培公司、上海微特生物技术有限公司在内的可降解支架生产商都致力于在不降低甚至提高支架机械性能的前提下降低支架厚度，改善支架的通过性能，并都已经有了初步的设计。

此外，目前指南推荐 DES 术后必须使用至少 12 个月的双联抗血小板治疗，由此带来出血风险并增加了治疗费用。如果可降解支架能利用其降解优势缩短抗血小板药物的疗程，则是其针对 DES 的另一优势，未来应设计相关的临床研究进行探索。当前可降解支架仍多用于治疗冠脉简单病变，金属 DES 看起来仍是不可动摇的霸主，如需彻底取代金属 DES 的地位，可降解支架必须进一步改进自身性能并证明在现实世界中的疗效和安全性。

(ID : 100444)

▶ 左心耳封堵术

左心耳封堵术预防血栓的研究现状

沈阳军区总医院 朱鲜阳 □

■ 朱鲜阳

主任医师、教授、博士生导师。现任沈阳军区总医院全军心血管病研究所副所长、先心病内科主任。兼任中国心血管内科医师分会结构性心脏病工作委员会副主任委员，中国心血管内科医师分会、老年保健医学研究会心脏学会、中华医学会辽宁省心血管内科分会、沈阳市医师协会心血管内科分会常委，全军先心与瓣膜病介入组组长等。《心脏杂志》、《临床儿科杂志》、《中国心血管病研究杂志》《介入放射学杂志》等编委。享受国务院政府特殊津贴和军队优秀专业技术人员一类岗位津贴。主要从事先心病和瓣膜性心脏病的诊断和治疗，已开展先心病介入治疗 8000 余例，成功率达到 98.5%。发表学术论文 116 篇，主编专著 5 本，参编专著 25 部。获国家、军队和辽宁省科技成果二等以上奖 7 项，完成国家、军队和省科研课题 5 项。荣立三等功 2 次。

在我国，虽有多家机构进行了国产左心耳封堵装置的研发，并取得了可喜进展，但还没有在临床推广应用。最近，国家食品药品监督管理局 (SFDA) 批准了进口器材 Watchman 左心耳封堵器的使用，为进一步在我国推广应用提供了基础。目前，已在国外临床应用的有 PLAATO 封堵系统、Watchman 封堵系统及 Amplatzer 封堵系统。

1 PLAATO 封堵系统

2002 年 Sieve 等使用 PLAATO 封堵器，封堵 15 例不适合长期抗凝治疗并有脑卒中高危风险的慢性房颤患者，年龄 59 ~ 78 岁，成功率达到 100%，术后口服阿司匹林 300 mg/d 及氯吡格雷 75 mg/d。TEE 随访证实封堵器无移位、破损，其心房间光滑，无血栓形成。此研究提示，经导管置入左心耳封堵器可以减少血栓形成。2005 年 Ostermayer 等对 111 例具有缺血性脑卒中高危因素而无法长期使用抗凝剂的非风湿性房颤患者施行左心耳封堵术，成功 108 例 (97.3%)。其中 7 例发生严重的手术相关并发症，但无 1 例并发症与封堵器相关。手术即刻，术后 1 个月、6 个月左心耳闭塞率分别为 97.7%，100% 和 98%。术后 6 个月经 TEE 随访，未发现活动性血栓、二尖瓣损坏、肺动脉栓塞，无封堵器移位或脱出。据 2005 年报道，

全球共计 210 例患者接受 PLAATO 植入术，205 例成功，手术成功率为 97.6%，平均随访 14.7 个月，5 例术后出现脑卒中事件，与预期的年脑卒中发生率相比，术后卒中风险率下降 61%。其中 9 例患者死于与手术或封堵器无关的其他因素。2009 年 Block 等报道了 PLAATO 术后随访 5 年的一组病例，证实了 PLAATO 预防房颤患者脑卒中的长期安全性和有效性。欧洲 PLAATO 研究将 180 例 CHADS 评分为 2 分的房颤患者，162 例左心耳封堵术获得成功 (成功率 90%)，2 例术后 24 h 死亡，6 例发生心脏压塞 (其中 2 例需行外科手术治疗)；129 例在 1 年随访期间有 3 例发生脑卒中，年发生率为 2.3%，远低于 CHADS2 评分预测卒中发生率 6.6%，提示用 PLAATO 系统封堵左心耳可有效预防房颤患者脑卒中的发生，但其安全性问题不容忽视。目前，PLAATO 封堵器因为商业原因已经停产。

2 Watchman 封堵系统

Watchman 左心耳封堵器是由美国 Bostan 公司研制。2005 年 2 月由美国 Mayo 医学中心牵头，包括美国和欧洲的 59 所研究中心进行的一项使用 Watchman 封堵左心耳与长期口服华法林预防非瓣膜病房颤患者脑卒中的前瞻性多中心对照研究 (PROTECT-AF Trial)，该研究前期纳入欧美 707 例患

者，分为 Watchman 介入组 (n=463)，华法林治疗组 (n=244)。后期继续纳入注册 460 例，Watchman 封堵患者共计 542 例。结果显示，Watchman 介入治疗组卒中和低死亡率均优于华法林组，一些早期安全事件，如心包填塞等随经验积累发生率明显下降。采用 Watchman 封堵左心耳减少了出血性脑卒中的风险，降低了脑卒中和死亡率。在其后 2~3 年随访中，显示左心耳封堵的效果优于华法林抗凝治疗。另外，由 41 所美国医疗中心，入选 407 例房颤患者的 PREVAIL 临床试验，即在非瓣膜性心脏病患者植入 Watchman 封堵器预防中风和体循环血栓试验，随机以 2:1 的比例分为封堵器治疗组和华法林对照组。主要终点：(1) 术后 7 d 内死亡率，缺血性卒中，栓塞和需干预的其他并发症；(2) 复合终点：卒中、栓塞，心血管/不能解释的死亡；(3) 7 d 后缺血性卒中/栓塞发生率。初步研究结果提示，封堵器植入成功率为 95.1%，较先前的 PROTECT-AF 试验的植入成功率明显提高。与 PROTECT-AF 试验比较，心脏穿孔事件发生率降低，高危患者左心耳封堵净临床获益更大。安全性终点及有效性终点达到了试验的预想结果，证实采用 Watchman 封堵左心耳是可行的。目前，第 4 代 Watchman 左心耳封堵器安全性和疗效评价的多中心前瞻性研究 (EVOLVE 试验) 正在欧洲进行，初步结果表明，随着器械设计上的改良，器械植入成功率和安全性进一步提高，左心耳封堵术可作为药物治疗防止房颤栓塞的重要补救措施，其长期疗效及安全性仍需进一步随访研究。

3 Amplatzer 封堵系统

2003 年 6 月 Meier 等将 Amplatzer 房间隔缺损封堵器应用于左心耳封堵术中，并对 16 例 58~83 岁房颤患者进

行左心耳封堵，1 例因封堵器脱落行外科手术，其余均获成功，在随访的 5 个月中，所有患者的左心耳全部完全闭塞，超声心动图未见封堵器的心房面有血栓形成。其后，Amplatzer 左心耳封堵器在欧洲 10 所中心注册研究，共入选 143 例患者，选择的封堵器较左心耳最窄直径大 10%~20%，植入成功率为 96.4%，术后 TEE 检查无封堵器移位，左心耳完全封闭，封堵器表面无血栓形成，心包积液的发生率较低，与其他封堵装置相比，Amplatzer 左心耳封堵器适合于各种形态的左心耳堵闭，手术操作简便，可重新定位，成功率高。2013 年，Nietlispach 等报告了单中心十年左心耳封堵经验，共对 152 患者施行左心耳封堵术治疗，其中 120 例用 Amplatzer 封堵器，30 例使用非专用装置。平均随访 32 个月，早期操作相关并发症发生率为 9.8% (其中封堵器发生率 2%、非专用封堵器发生率 12%)，无死亡、脑卒中及全身血栓栓塞发生。晚期死亡 15 例 (5 例死于心血管病、7 例死于非心血管病、3 例死因不明)，神经系统事件 2 例，外周血栓栓塞 1 例，大出血 4 例。Urena 等报道了加拿大 7 所医学中心、52 例非瓣膜病性房颤患者封堵左心耳的经验，术后 1~3 个月应用双联抗血小板治疗，而后应用单一抗血小板药物。结果显示，操作成功率为 98.1%，主要并发症有 1 例封堵器脱位 (1.9%)、1 例心包积液 (1.9%)。平均随访 20 个月，3 例死亡 (5.8%)，脑卒中、心包积液和大出血各 1 例，无全身栓塞并发症发生。结果表明，对抗凝药物有绝对禁忌的心脏栓塞事件高危患者，应用 Amplatzer 封堵器封堵左心耳后行单一和双联抗血小板药物治疗是安全、有效的。2014 年，Wiebe 等对 60 例用华法林禁忌的房颤患者 (25 例有与抗凝血药物无关的出血史，

38 例在服抗凝药物时并发出血) 用 Amplatzer 封堵器封堵左心耳，57 例 (95%) 成功。在平均 1.8 年的随访期间，脑卒中的年发生率为 0，大出血的年发生率为 1.9%。结果提示，对口服抗凝药禁忌的房颤患者行左心耳封堵是安全的，术后脑卒中和出血风险明显降低。

左心耳封堵术的临床使用也伴随了更高的并发症风险。欧洲心律学会调查左心耳封堵现状，目前欧洲有 24 个中心，平均 (10.6±11.7) 例/年的手术量，73% 的中心年手术量 ≤ 10 例，50% 的中心术中施行镇静麻醉，50% 中心施行全麻，手术并发症的发生率为 0~10%，其中心包填塞的发生率为 0~10%，大出血的发生率为 0~8%，封堵器脱载的发生率为 0~20%。因此，目前暂不推荐左心耳封堵术作为房颤患者的一线治疗。左心耳封堵术应该在限定的人群中，严格把握适应证：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年龄 > 18 岁；③ CHADS₂-VAS 评分 ≥ 2 分；④ HAS-BLED 评分 ≥ 3 分；⑤可长期服用氯吡格雷和阿司匹林；⑥有华法林应用禁忌证或无法长期服用华法林者。

近年国内深圳先建科技公司、上海长海医院和南京医科大学等都在进行自主研发的左心耳封堵器的临床研究。经皮左心耳封堵术通过不断改进封堵装置、严格技术培训，提高操作技术，降低介入疗法的早期并发症，将逐步显现出其有效的治疗作用。封堵治疗成功的患者可以停用华法林。左心耳封堵技术可为不适于接受华法林治疗的非瓣膜性房颤患者提供一种安全有效的治疗选择。

(ID : 99248)

▶ 左心耳封堵术

经皮左心耳封堵术临床研究

第三军医大学西南医院 姚青 宋治远 □

■ 宋治远

主任医师、教授，博士生导师，现任第三军医大学西南医院心内科主任、重庆市介入心脏病学研究所所长。

学术任职：亚太心脏联盟结构性心脏病分会副主任委员、中华医学会心血管内科分会委员、中国医师协会心血管内科分会常务委员、中国医师协会心血管内科分会结构性心脏病工作委员会副主任委员、中国医师协会介入医师分会常务委员、中国生物医学工程学会心律分会常务委员、中华预防医学会循证预防医学专业委员会常务委员、中国医师协会心律学专业委员会委员、重庆市老年学学会心脑血管病专业委员会主任委员、重庆市医学会心血管病专业委员会副主任委员、全军心血管病专委会委员及结构性心脏病学组副组长等。



在我国，虽有多家机构进行了国产左心耳封堵装置的研发，并取得了可喜进展，但距临床推广应用还有待时日。最近，国家食品药品监督管理局(SFDA)批准了进口器材Watchman左心耳封堵器在我国使用，为经皮左心耳封堵术在我国推广应用提供了良机。由于经皮左心耳封堵术的临床应用在我国尚处于起步阶段，临床医师和房颤患者均需要对该技术的临床疗效与安全性有一了解认识过程。因此，本章仅就经皮左心耳封堵术国内外研究现状与进展做一简要阐述，供临床医师参考。

鉴于左心耳在房颤患者血栓形成及血栓栓塞事件中的重要地位，早在20世纪30年代就有学者提出对左心耳进行封闭可减少房颤患者血栓栓塞并发症。但由于外科手术创伤大，仅适用于因其他需行心脏外科手术的慢性房颤患者，且约36%的患者外科手术也不能完全封闭左心耳，故

使这一技术的推广应用受到限制。近十多年来，经皮封堵左心耳预防房颤患者血栓栓塞受到重视，极大地促进了左心耳封堵器材的研发与应用。除2003年Meier等报道用Amplazer房间隔封堵器行左心耳封堵术外，目前国内研制的左心耳封堵装置有十多种，其中有三种类型的封堵装置较成熟，并已用于临床。简述如下：

(一) PLAATO 系统

PLAATO系统是由美国Appriva Medical公司研制的、第一个用于人体进行左心耳封堵的装置。该封堵系统由一个封堵器和一个输送导管组成，封堵器以自动膨胀的镍钛记忆合金笼为骨架，表面覆盖可扩张的聚四氟乙烯膜，此膜可阻断左心房与左心耳之间的血流。封堵器直径15~30mm，镍钛合金支架(骨架)杆上有数个锚状结构，有助于封堵器固定于左心耳开口处，还可促进周围组织增生，以及左心房内皮细胞覆盖在聚四氟乙

烯膜，预防封堵器表面血栓形成。PLAATO封堵器通过特殊设计的房间隔穿刺鞘和一个可指向左心耳的释放导管释放。

2001年8月，PLAATO系统率先被临床用于左心耳封堵，主要对象为对华法林抗凝禁忌的脑卒中高危房颤患者。2002年，Sievert等首次报道用PLAATO封堵器预防房颤患者血栓栓塞事件的研究结果，15例(年龄59~78岁)有脑卒中高危风险但不适合长期华法林治疗的慢性房颤患者均成功实施了左心耳封堵术，其中1例在第一次手术时发生心包积液、1个月后行第二次手术封堵成功，围术期无其他并发症发生。随访1个月时，胸部x线透视和经食管超声心动图检查显示封堵器无移位或血栓形成。2005年，Ostermayer等报告的PLAATO多中心、前瞻性试验结果，是关于PLAATO系统规模最大的多中心研究，该试验共入选了111例永久

性或阵发性房颤患者，108例左心耳封堵成功，成功率97.3%。有2例患者分别于术后173天和215天发生脑卒中，与预计的年脑卒中率比较，使用PLAATO封堵器可降低脑卒中风险65%。2009年，Block等进一步报道了上述研究中64例患者随访5年结果，其中死亡7例、重症中风5例、小中风3例、可能脑出血1例、心梗1例、心包压塞1例。每年中风发生率为3.8%，较预测中风发生率的6.6%明显降低。2006年，因严重并发症和经费问题，该研究被终止。

随后的欧洲PLAATO研究显示，180例CHADS评分为2分的房颤患者中162例左心耳封堵术获得成功（成功率90%），2例患者术后24h死亡，6例发生心脏压塞（其中2例需行外科手术治疗）；其中129例患者在1年随访期间有3例发生脑卒中，年发生率为2.3%，远低于CHADS2评分预测卒中年发生率的6.6%，提示用PLAATO系统封堵左心耳可有效预防房颤患者脑卒中的发生，但其安全性问题不容忽视。

目前，PLAATO封堵器因为商业原因已经停产。

（二）Watchman 左心耳封堵器

Watchman左心耳封堵器是由美国Boston公司研制。该封堵器由自膨胀镍钛记忆合金骨架和包被在骨架上的聚乙烯滤过膜组成，其骨架上有多个锚样小钩，既可以协助堵闭器固定在左心耳开口，还可促进周围组织增生，使内皮细胞覆盖在聚乙烯膜上。封堵器直径包括21mm、24mm、27mm、30mm、33mm等多种型号。

封堵器置入前需先行经食道超声心动图(TEE)检查确认心腔内无血栓形成。手术通常在局麻下进行，但手

术过程需在X线和TEE指导下进行。选择的Watchman封堵器直径应比左心耳开口直径大30%~40%。封堵器置入后在其两端注射造影剂，观察封堵是否彻底？若不彻底可回收封闭器，调整位置后重新置入，或换用其他型号封堵器。

2005年由Mayo医学中心牵头，59个研究中心参与，共纳入美国和欧洲707例患者参加的PROTECT-AF研究，是一项比较口服华法林与Watchman封堵左心耳预防脑卒中的多中心随机对照临床试验，该试验的主要目的是评价使用Watchman封堵器封堵左心耳预防房颤脑卒中的有效性和安全性。研究对象主要是有服用华法林适应证的卒中中-高危房颤患者，临床随访5年。主要有效终点事件包括缺血或出血性卒中、心血管死亡、体循环栓塞，主要安全性终点事件包括器械导致的栓塞、需治疗的心包积液、颅内或消化道出血或任何需要输血的出血。结果显示：Watchman植入成功率88%，Watchman封堵组血栓事件发生率3.0/年，Watchman降低卒中相对风险29%（ $P > 0.05$ ）。尽管由于学习曲线的原因，Watchman封堵组的并发症明显高于口服抗凝药物组，其主要终点事件不劣于药物组。但因其安全性问题（如心包积液、器械所致栓塞等）导致该封堵器早期未被FDA批准临床应用。

针对有服用华法林禁忌的卒中高危房颤患者植入Watchman封堵器封堵左心耳是否安全有效？ASAP研究(ASA Plavix feasibility study)进行了探索。该研究纳入125例有服用华法林禁忌的卒中高危房颤患者，完成左心耳封堵后服用氯吡格雷6个月，终身服用阿司匹林。结果显示，Watchman封堵器置入成功率达93%，

围术期并发症有心脏压塞、器械导致的栓塞、假性动脉瘤。术后平均随访8.4月，4例发生器械相关的血栓；3例发生缺血性卒中，其中仅1例影像学证实器械或左心房附壁血栓。ASAP研究结果表明，左心耳封堵术后不服用华法林是安全可行的，对于华法林禁忌的房颤患者，左心耳封堵术可作为预防血栓事件的替代治疗。

新近公布结果的PREVAIL试验是一项前瞻性、随机、多中心的研究，在美国41个医疗中心入选了407名患者，随机以2:1的比例分配到封堵器治疗组和华法林对照组。主要终点：(1)术后7天内死亡率，缺血性卒中，栓塞和需干预的其他并发症。(2)复合终点：卒中、栓塞，心血管/不能解释的死亡。(3)7天后缺血性卒中/栓塞发生率。试验虽有新加入的中心和新的术者，但均得到强化训练。该研究初步结果显示：封堵器置入成功率为95.1%，较先前的PROTECT-AF试验的置入成功率明显提高。与PROTECT-AF试验比较，心脏穿孔事件发生率降低，高危患者左心耳封堵净临床获益更大。第4代Watchman左心耳封堵装置安全性和疗效的多中心前瞻性研究(EVOLVE试验)目前正在欧洲进行，初步结果表明，随着器械设计上的改良，器械置入成功率和安全性进一步提高，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，但其长期疗效及安全性还需进一步随访研究。

（三）Amplatzer cardiac plug 封堵器

Amplatzer cardiac plug (ACP)封堵器是由美国AGA公司研制的一种双盘样左心耳封堵装置。该装置由自膨胀镍钛记忆合金骨架和包被在骨架上的聚乙烯膜组成，置于左心耳的部分

近似圆柱状，远端有六对锚钩；近端装置呈圆盘状，用于封堵左心耳口部；二者中间由凹陷的腰部连接。

2011年，Park等报道了ACP封堵器用于人体的第一个注册研究结果，该研究由欧洲10个医学中心参加，共纳入143例房颤患者，其中137例接受用ACP封堵器封堵左心耳治疗，132例成功（成功率96.4%）；较严重并发症发生率为7.6%（10/132），包括缺血性脑卒中3例、植入器械栓塞2例（均经皮成功取出）、心包积液5例。术后复查TEE显示封堵器无移位、左心耳封闭完全、封堵器表面无血栓形成，且对二尖瓣、左肺静脉、冠状动脉回旋支无影响。2012年，Lam等报道了亚太地区使用ACP封堵器预防血栓栓塞的初期临床经验，香港和澳大利亚两个医学中心参加，共入选20例具有栓塞高危风险但对华法林治疗禁忌的非瓣膜病性房颤患者。其中19例左心耳封堵成功，另1例因导管相关血栓形成放弃。术中发生冠状动脉空气栓塞1例、行TEE检查致食管损伤1例。术后1月复查TEE见所有患者左心耳口部完全封堵，无器械相关血栓形成。平均随访12.7个月，无脑卒中事件或死亡发生。初期临床应用结果表明，用ACP封堵器封堵左心耳操作简单，安全有效。

2013年，Nietlispach等报告了单中心十年左心耳封堵经验，共对152患者施行左心耳封堵术治疗，其中120例用ACP封堵器，30例使用非专用装置。平均随访32个月，早期操作相关并发症发生率为9.8%（其中ACP封堵器发生率2%、非专用封堵器发生率12%），无死亡、脑卒中及全身血栓栓塞发生。晚期死亡15例（5例死于心血管病、7例死于非

心血管病、3例死因不明），神经系统事件2例，外周血栓栓塞1例，大出血4例。同年，Urena等报道了加拿大7个医学中心、52例非瓣膜病性房颤患者应用ACP封堵左心耳的经验，术后1~3个月应用双联抗血小板治疗，继后应用单一抗血小板药物。结果显示：操作成功率为98.1%，主要并发症有封堵器脱位1例（1.9%）、心包积液1例（1.9%）。平均随访20个月，死亡3例（5.8%），脑卒中、心包积液和大出血各1例，无全身栓塞并发症发生。结果表明，对抗凝药物有绝对禁忌的心脏栓塞事件高危患者，应用ACP封堵器封堵左心耳后行单一和双联抗血小板药物治疗是安全、有效的。

2014年，Wiebe等对60例有用华法林禁忌的房颤患者（25例有与抗凝药物无关的出血史，38例在服抗凝药物时并发出血）用ACP封堵器封堵左心耳，57例（95%）成功。根据CHADS₂评分预测每年卒中发生率为5.8%，服华法林估计的每年出血风险是3.7%。在平均1.8年的随访期间，脑卒中的年发生率为0，大出血的年发生率为1.9%。上述结果提示，对口服抗凝药禁忌的房颤患者行左心耳封堵是安全的，术后脑卒中和出血风险明显降低。最近，Horstmann等报道了一组既往有脑出血病史的房颤行左心耳封堵术的研究结果，共入选20例患者，用ACP封堵器封堵左心耳均获成功。对该组患者用CHA₂DS₂Vasc及HAS-BLED评分进行评估，缺血性卒中中年发生率为4.0%~6.7%，出血并发症年发生率为8.7%~12.5%。在平均13.6±8.2个月的随访期间，仅有4例轻度并发症发生，包括腹股沟血肿2例、自限性心跳停止1例、封堵装置上血栓形成1例。无缺血性卒

中及出血性卒中发生。表明有脑出血病史房颤患者行左心耳封堵术是安全、有效的。

（四）国产左心耳封堵装置

近年来，我国学者在左心耳封堵装置研制方面进行了探索，并取得了可喜研究成果。其中以深圳先建公司研制的Lifetech LAmbre™左心耳封堵装置最为成熟。该装置由自膨胀镍钛记忆合金支架和包被在支架上的聚乙烯膜组成，置于左心耳部分呈伞状，并附有8个锚钩；近端装置呈圆盘状；二者中间由金属杆相连。

2013年，香港中文大学香港威尔斯亲王医院Lam率先报道了用Lifetech LAmbre™装置封堵左心耳的经验，并于2013年5月在第7届东方心脏病学会议上报告了用Lifetech LAmbre™装置封堵左心耳的临床研究结果，2012年10月至2013年5月，共入选19例房颤患者，平均年龄64±10岁，CHA₂DS₂Vasc评分为3.4±1.4。19例患者即刻成功率100%，均无残余分流，未发生心包填塞及封堵器脱落等并发症。同年，北京阜外心血管病医院姚焰等报道了3例用Lifetech LAmbre™装置封堵左心耳的结果，也是我国内地行左心耳封堵术预防房颤卒中的最早文献报告。3例患者均获成功，无并发症发生。上述研究结果表明，使用Lifetech LAmbre™装置封堵左心耳是安全的。

此外，上海第二军医大学秦永文及南京医科大学孔祥清等均成功研制出具有自主知识产权的左心耳封堵装置，并完成了动物实验，但尚未用于临床。

(ID : 98565)

四维经食道超声指导下行LAmbre™ 左心耳封堵术一例

上海市第十人民医院 陈 维 □



■ 陈 维

上海第十人民医院心血管内科，主任医师，硕士生导师。

中国医师协会重症医学医师分会心脏重症专家委员、上海心脏重症工作委员会副主任委员、卫生部海峡两岸医药卫生交流协会心血管专业委员会委员、中国老年保健协会心血管专业委员会委员、中国生物工程学会高级会员、上海市生物医学工程学会第六届起搏与电生理专业委员会委员、卫生部十年百项计划血管病变早期检测分中心主任、《中国循证心血管医学杂志》编委。先后在国内核心期刊及国外专业杂志上发表论著 30 余篇，编撰《心音与杂音——听诊指南》等医学专著。

一、病例资料

患者，女性，52 岁。主诉：反复胸闷、心悸五年，加重 1 天。患者五年前外院查心电图确诊房颤，未转复。曾于 2011 年及 2012 年两次行射频消融术，第二次术后约 1 年再发房颤，不规则服用华法林。患者入院诊断为：房颤，永久型，射频消融术后；高血压 II 级，极高危，腔梗后；心功能 I 级（NYHA）。入院后拒绝再行射频消融术，亦无法保证出院后定期监测 INR。CHADS2 评分 3 分，CHA2DS2-VASc 评分 4 分，需继续抗凝治疗，经全面评估后认为可以对其行左心耳封堵术。

二、手术过程

常规消毒铺巾，静脉麻醉下经口腔植入四维 TEE（Vivid E9，GE 公司）探头，再次探查左心耳。左侧桡动脉穿刺植入有创血压监测。穿刺右侧股静脉，SL1 Schwatz 鞘管进入右心房。TEE 定位下穿刺卵圆孔。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 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。换用猪尾巴导丝顺势进入左心耳后，将推送鞘管送入左心房。在 RAO 20 加头位 20 度及加足位 20 度位行左心耳造影。根据猪尾巴管标记测量左心耳开口直径及对应的深度。左心耳呈

风向袋形，不同体位造影测量开口直径最大 24.2 mm，长度 25.3 mm，选择 28×34 的左心耳封堵器（固定伞直径 28 mm，封堵盘直径 34 mm）。

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并释放，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 测定左心耳封堵完全且无残余分流。TEE 同时观察封堵盘未挂到二尖瓣，二尖瓣运动正常。封堵器一次释放成功，无回收后再释放。手术总用时 85 min，进鞘出鞘时间 60 min，术中给予普通肝素 5000 U，造影剂（碘克沙醇）用量 60 mL。

三、术后讨论

四维（即实时三维）食道超声成像更快速，更广度，更精确。四维食道超声用于指导左心耳封堵术，在术前筛查、术中引导及术后评估中均具有明显的优势。术前应用于左心耳结构超声观察，开口测量、封堵器选择。术中双平面显示，准确引导房间隔穿刺过程，实时检测释放过程。术后，ROI 快速成像，2ClickCrop 应用于术后效果即可评估，并完美显示 LAA 封堵器及邻近结构细节。

本报道可为四维食道心超、LAmbre™ 封堵器及左心耳封堵术的推广提供依据。

(ID : 102031)



▶ 左心耳封堵术

■ 余江涛

德国巴德贝尔卡 (Bad Berka) 心脏中心心脏内科医院副院长。知名德籍华裔心血管病专家。德国弗莱堡 (Freiburg) 大学医学博士。欧洲心脏病学会会员，德国心脏病学会会员。中国教育部高层次外籍留学人才。北京长城国际心血管大会“中德心血管病论坛”坛主。全球华人心血管病学院副主席，旅德中国心血管病专家联盟副主席。上海同济大学附属第十人民医院客座教授。

来自德国的左心耳封堵经验

德国巴德贝尔卡 (Bad Berka) 心脏中心 余江涛 □

一、左心耳封堵术在德国的现状

LAAC 技术及相关的器械已经于 2009 年在欧洲通过 CE 认证。目前在欧洲市场有两大封堵器系统，波科公司的 Watchman 系统和圣犹达公司的 ACP 系统。

据统计，从 2010 年至 2013 年，仅 Watchman 封堵器已经在全球常规成功植入 5500 例左右，每年增长率为 160%~190%。正如 TAVI 技术一样，德国在 LAAC 技术方面也一直处于国际领先的地位，目前德国每年植入左心耳封堵器的数量占全球总量的 60% 以上。

二、制约左心耳封堵术进一步发展的两大原因

尽管 LAAC 技术于 2012 年正式被欧洲心脏学会 (ESC) 采纳到心房纤颤的工作指南内，但并不是在欧洲所有大型医院得到迅速的应用，主要有两大原因，第一是对 LAAC 技术认可的观念问题，第二是对 LAAC 技术是否娴熟掌握的问题。

首先，ESC 现在已经正式推荐口服抗凝剂有禁忌证的房颤患者可以考虑采用 LAAC。但现实情况是很多在欧洲发生出血并发症的房颤患者，并

发症诊疗期间并非一定逗留在心脏病科室，例如胃肠内外科、神经内外科、普通外科和创伤外科等。而这些其他专科的医生可能尚不了解或不认可 LAAC 技术，也没有及时请真正了解 LAAC 的专家参与会诊，最终很可能延误病情也同时影响到 LAAC 技术的开展。第二，LAAC 技术属于介入心脏病学中高难复杂的操作手术之一，其成功的开展必须以一个强有力的专业合作团队和经验丰富的带头人作为先决条件。而且，该团队应该保持在高水平的“常态”，切忌“放卫星”然后停顿几个月的工作方式。LAAC 术的主要困难有两大点：第一，是在食道超声指导下进行房间隔穿刺，保证房间隔穿刺点和左心耳的主轴线一致，因此要求术者除了能娴熟进行房间隔穿刺外，还要求有经过专门训练的超声医师来积极配合；第二，左心耳的解剖形态如同我们每个人的指纹一样“千变万化”，因此要求术者在经过正规的定量训练，并获有相关左心耳封堵器的操作许可证后，才能够独立操作。释放左心耳封堵器时，还要求术者有一定的“灵性”和细腻的手感，真正保证非常薄弱的左心耳壁不受损

害，避免心包填塞等严重并发症的出现。LAAC 操作过程中可能引起的主要并发症为：急性心包积液或心包填塞、心腔内或封堵器表面血栓、中风、封堵器脱落、空气栓塞、血管并发症等。所有这些风险均可以通过正规和系统的训练和经常性操作大大降低。另外，在德国以外的不少欧洲国家由于费用问题，还没有将 LAAC 技术正式纳入到医保范围，也会影响到该技术的开展。德国和其他欧洲国家的业内人士对这些问题已经达成共识，正在从多方面进行调控和改善。

三、左心耳封堵术在中国

自 2013 年 3 月阜外心血管病医院姚焰教授完成我国首例经皮左心耳封堵术以来，LAAC 已经得到中国同行的广泛认可。由于中国人口众多，目前房颤患者真正接受终身口服抗凝药的比例远远低于国际标准（不到 10%），因此预防脑中风的任务相当严峻。如果出现脑中风，患者轻则至残，重则致死，其社会影响和经济压力会相当巨大。LAAC 技术通过“一劳永逸”的方式来达有效预防效果，这一点非常符合中国国情，有 LAAC 适应证的中国患者估计会相当多，通过预防脑中风将给中国带来良（下转第 46 版）



■ 吴 钢

医学博士、武汉大学人民医院主任医师、副教授，硕士研究生导师。武汉大学人民医院心内 I 科副主任，兼任中华医学会心电生理和起搏分会青年委员、起搏学组成员、全国房颤工作组成员；海峡两岸医药卫生交流协会心血管专业委员会委员，湖北省中医中药学会络病专业委员会常委。

左心耳封堵术 ◀

左心耳封堵的并发症及处理

武汉大学人民医院 吴 钢 □

左心耳封堵的并发症发生率较低，约为 6%~7%，需要紧急心外科手术干预的比例在 1.1% (0.2%~6.3%)，围术期平均死亡率在 1.1% (0%~1.6%)。大致可以分为两大类，一类是经皮介入治疗（包括房间隔穿刺）的并发症，一类是封堵相关的并发症。前者主要包括血管穿刺并发症、心包积液/心包填塞等；后者包括封堵相关脑卒中（气体栓塞、脑出血）、封堵器脱落栓塞、封堵器血栓形成等。

心包积液/心包填塞：心包积液及心包填塞是左心耳封堵最常见的并发症，总发生率在 4.1% (0%~6.7%)，既和一般介入操作相关，也和封堵相关。其原因主要是房间隔穿刺穿出心包、导丝/鞘管操作不当、封堵器多次调整部位、封堵器在左心耳内放置过深等。最重要的抢救措施是立即在透视指导下行心包穿刺引流术，结合输血及心外科手术治疗。抢救及时的患

者的临床预后均较好。

封堵相关脑卒中：总发生率为 0.6% (0%~2.2%) 其原因是气体栓塞或血栓脱落等。在预防上，抗凝及持续的冲刷鞘管以杜绝空气的进入非常重要。

封堵器脱落栓塞：发生率在 0.7% (0%~6.3%)，封堵器脱落后陷于左室流出道，或降主动脉（胸主动脉、腹主动脉、髂动脉分叉处），可行外科手术，或穿刺股动脉逆行应用圈套器经皮取出。封堵术前应常备取回工具（圈套器、异物钳等）。

封堵器血栓形成：封堵器相关的血栓形成发生率在 4.0% (2.4%~6.8%)，其中仅少数患者出现一过性脑缺血、极少数出现脑梗塞。鉴于大多数行经皮左心耳封堵术的患者都有口服抗凝药出血风险，因此术后抗血栓治疗策略必须非常谨慎。目前倾向于联合抗血栓治疗即术后 3~6

个月给予阿司匹林+氯吡格雷，此后改为阿司匹林单独用药。

残余漏：TEE 显示封堵器周围血流宽度 > 3mm (≥ 5 mm)，可视为有残余漏。LAA 封堵器周围残余血流的严重程度和华法林应用及临床预后（包括血栓栓塞事件）无关。有封堵器周围残余血流的患者发生不良事件的比例不增加，而延长华法林的应用时间也不能显著减少不良事件的发生率。所以，封堵器周围残余漏对患者临床预后和术后抗血栓策略的影响尚有争议。

其他并发症：其他并发症还包括主要出血事件 (0.7%)、穿刺部位血肿 (0.4%)、动静脉瘘 (0.2%)、心律失常 (0.2%)、假性动脉瘤 (0.2%) 及其他事件 (TEE 探头造成的食道撕裂、第一代封堵器输送导丝断裂 7、气道损伤、术后呼吸衰竭等)。

(ID : 102239)

(上接第 45 版) 好的社会效益并大大降低整体和个人的医疗经济成本。

四、展望左心耳封堵术未来

2013 年公布的 PROTECT-AF 课题 4 年观察随访结果显示：实施了左心耳封堵术的患者相对于传统口服抗凝剂患者，其全死亡率降低了 34%，

心血管死亡率降低 60%。这一结果非常令人振奋，同时也说明了 LAAC 技术不仅可以按照 ESC 指南应用在已经出现出血并发症的房颤患者，而且也完全可以考虑在有潜在出血并发症的房颤患者应用，另外服用口服抗凝剂顺应性低的房颤患者和不愿意服

用口服抗凝剂的患者均可以考虑应用 LAAC 技术。我相信，随着有关 LAAC 临床研究的不断开展和 LAAC 技术的不断更新，LAAC 的临床适应证还会不断扩展，甚至在不久的将来可能完全替代口服抗凝药。

(ID : 100963)

► 心力衰竭的非药物治疗

心脏起搏领域最新临床研究

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 2500 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。

这个小规模临床研究肯定了无导线起搏器临床应用的可能性,但仍需大规模、多中心临床研究进一步明确这项新技术长期应用的安全性和可行性。

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 348742 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。此外,那些参与远程监测的患者中,不足 50% 的患者能积极参与,确保远程监测的时间在 75% 以上。

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



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 2790 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 188bpm, NID=18/24) 或识别时间延长的 ICD 设置(识别频率 188bpm, 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

■ 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。

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、室颤区的正确治疗率、不适当放电事件发生率，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。

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。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 15254 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。

MINERVA 研究表明，MVP+DDDRP 治疗延缓了 AT/AF 的进展，反应性 ATP 治疗有效性是持续性 AT/AF 减少的独立预测指标。尽管大多数患者有房颤病史，但许多 AT/AF 事件是以房速或房扑开始，随着时间转变为更加规则和缓慢的频率最终可通过起搏治疗终止。

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。来自英国南安普敦大学的 John Morgan 教授说：“左室心内膜起搏 CRT 术后未有严重并发症发生。与冠状静脉内起搏相比，左室心内膜起搏有更多的起搏位点可供选择。术者熟练的术中操作可确保手术的安全性，但其安全性仍有待于进一步临床试验来验证”。

(ID : 97894)



► 心力衰竭的非药物治疗

■ 沈法荣

主任医师，现任浙江绿城心血管病医院院长、心脏中心主任。任中华医学会心电生理和起搏分会常委，心脏起搏学组副组长；浙江省医学会心血管病分会副主委；浙江省医学会心电生理和起搏分会副主委。

CRTD术后心衰监测

浙江绿城心血管病医院 沈法荣 何浪 孙国建 付蕾 □

心力衰竭是由于任何心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的一组复杂临床综合征，其主要临床表现为呼吸困难和乏力（活动耐量受限），以及液体潴留（肺淤血和外周水肿）。它是临床常见的一种症状，也是各种心脏病的最后归宿。虽然近些年有关心衰的药物和器械治疗研究有了很大的进展，特别是心脏再同步治疗（CRT）可以显著降低心衰住院率和死亡率，改善心衰患者的心脏功能、运动耐量和生活质量，但是心衰导致的反复住院率和高死亡率仍是临床治疗中的一个挑战。在美国每年有超过100万初次诊断为心衰的患者住院。在中国因为缺乏临床流行病学统计数据，无法估算具体的心衰患者数量，但是在临床上我们可以发现因心衰反复住院的患者不在少数，其中90%因心衰入院治疗的患者表现有肺部充血症状，并且因心衰导致的反复住院与死亡率增加有关。

如何监测患者心衰风险来降低住院率？目前临床传统的心衰评价方法主要为纽约心功能分级、BNP、6分钟步行时间、体重变化和心脏超声示

LVEDD /LVEF等，它们都无法及时预测患者的心衰再住院率。而CRT/CRT-D等植入器械能够持续监测、存储和显示长期的诊断信息，对于心衰患者再住院具有较高的预测价值，特别是CRT/CRTD中有关心衰的诊断数据（液体滞留指数及其他心衰相关诊断数据）可以预测心衰事件的发生，通过提前干预治疗改变预后效果。

1 液体滞留情况监测

Mid-HeFT 研究显示经胸阻抗与PCWP* 和液体滞留相关，经胸阻抗越高，PCWP 越低，液体滞留就越少。患者心衰恶化会导致液体滞留加重出现肺淤血，使胸腔内阻抗下降。举例：Medtronic 公司开发的 Optivol 功能，即通过监测经胸阻抗的变化在心衰住院前约两周提前预警心衰。OFISSER 临床回顾性研究显示，经常或持续超过 OptiVol 阈值可识别出高风险患者，每年超过阈值事件大于3次和超过阈值30天以上的患者急性心衰替代住院率明显高于没有事件的患者。OptiVol 预测急性心衰事件敏感性达76%，是体重的3倍，假阳性率远远低于体重预测方法。

自2005年 OptiVol 应用于临床，给临床医生管理心衰提供很大帮助，但也发现 OptiVol 有部分假阳性，Medtronic 公司根据临床的反馈对 OptiVol 进行改进后推出 OptiVol 2.0，临床研究数据显示与 OptiVol 1.0 相比，OptiVol 2.0 能减少43%的不明原因的阳性，可以更加精确的识别心衰高危患者。

2 CRT/CRTD 预测心衰的其他诊断功能

2.1 心房 / 心室率

2.1.1 房速 / 房颤事件、房颤负荷

房颤是临床上最常见的持续性心律失常，会引起患者心衰恶化、增加心衰患者的死亡率。CARE HF 研究发现 CRT 植入器械记录到房速 / 房颤的患者心衰再住院率提高2~4倍。

2.1.2 房颤期间的心室率

房颤期间心室率控制不佳使 CRT 双室起搏百分比下降，CRT 疗效降低，继而增加 CRT/CRT-D 患者的心衰再住院风险。因此，监测房颤期间心室率的变化对于预测患者心衰再住院风险或许比房颤及房颤持续时间更加重要。

2.1.3 VT/VF 事件及放电治疗事件

VT/VF 事件的发生及随后的放电治疗可能是导致心衰恶化。Mishkin JD 等发现患者在接受放电治疗后，心衰加重及死亡的风险比例较未放电治疗组增加 2 ~ 5 倍。而避免不必要的电击则可以改善心衰症状及死亡风险。

2.1.4 夜间心率

研究发现，日间和夜间休息心率随心衰加重而增加，日间和夜间心率的差异随心衰加重而减少。在心衰患者中，夜间心率的上升往往与心衰有关，因此监测夜间心率非常重要。

2.2 心率变异性 (Heart Rate Variability)

心率变异性参数 SDNN (Standard Deviation of all Normal to Normal intervals) 和 SDANN (Standard Deviation of 5 minute Average of Normal to Normal intervals) 的降低与心衰加重相关。UK-HEART 研究显示 SDNN 是全原因死亡率和心衰进展死亡的预测因子，HRV 降低是 CHF 患者不良预后的独立危险因素。植入装置可以对心率变异性的进行长期监测，为心衰患者再住院提供重要的预测功能。

2.3 患者活动度

心衰患者的活动度与纽约心功能分级相关，一般心功能分级越高患者活动度越低。植入器械的频率应答传感器可以通过监测患者活动水平，来预测纽约心功能分级和心衰住院风险。

2.4 CRT 双室起搏百分比

双室起搏比例高低对 CRT 术后疗效密切相关。Hayes DL 等通过远程监测方式分析了 36935 位生存者发现，无论有或无房颤患者，如果双室起搏在 98% 以上的心衰患者有最高的生存

率，由此可见提高 CRT 双室起搏百分比对预防心衰非常重要。

3 联合心衰诊断 (Optivol 和其他心衰趋势) 帮助识别心衰患者的危险分层

PARTNERS HF 研究是涉及 1024 位患者，长达 12 个月的前瞻性的多中心观察研究。目前分析包括 694 位植入带 Optivol 液体储留监测功能的器械，应用来自 30 天的联合诊断阳性数据预测随后 30 天患者心衰住院的风险。患者在前 30 天满足所例标准中的两条考虑为阳性诊断 (如图所示)，结果显示联合心衰诊断阳性的患者在 30 天内发生心衰住院的风险是阴性患者的 5.5 倍。

在先前30天里患者满足以下标准中的任何两条为阳性诊断

诊断参数	阳性诊断标准
液体指数	≥ 60 Ω-days
AT/AF持续时间	≥ 6小时/非持续性AT/AF
AT/AF时心率	AT/AF ≥ 24小时和心率 > 90 bpm
患者活动度	< 1小时/天
夜间心率	≥ 85 bpm连续7天
HRV	< 60 ms连续7天
CRT%起搏	< 90%7天中5天
电击 (s)	≥ 1电极 (s)

回顾分析植入 CRT-D 患者，在出院当天对四个临床诊断标准进行评估：经胸阻抗小于参考阻抗 8 ohms；房颤负荷大于 6hrs；CRT 起搏 小于 90%；夜间心率大于 80bpm。随访发现出院当天满足两个以上标准的患者在出院后 30 天内再次因心衰住院的风险是出院时 4 个标准均不满足患者的 4.1 倍。同时也有研究者对出院后第 7 天利用装置的诊断功能评估患者在 30 天内再次因心衰住院的风险。应用诊断功能中的 3 项指标经胸阻抗，房颤负荷和夜间心率大于

80bpm，根据标准进行评分，研究发现总评分 > 3 的患者在以后 30 天内因心衰再次住院的风险是评分为 0 患者的 22 倍。

4 结合远程监测提供实时信息

器械植入后进行随访可以充分利用植入设备的功能，优化患者管理，保障患者安全。特别是植入 CRT/CRTD 患者通过随访可以及时获取诊断信息评估患者心衰情况，从而优化治疗方案。传统的门诊随访依赖于患者良好的医从性，需要患者按时回院随访。即便如此患者两次随访之间出现问题仍不能被及时发现，医生不能根据病情变化随时调整治疗方案，一旦错过最佳治疗时机，则会延误治疗导致病情变化。远程监测是近年发展起来的新型监测随访系统，它与常规的临床随访类似，可程控定期传输，远程采集 CIED 的参数及工作情况；也可以不定期自动采集与起搏器功能或临床事件相关的数据，提前对疾病进行干预而使患者获益。研究显示远程监护与传统随访比较安全性相当，能更早发现心血管事件，同时降低了临床随访负担和患者的住院费用。

5 总结

慢性心衰患者植入 CRT/CRT-D 后，仍具有较高的心衰再住院风险，如何管理好这些心衰患者，成为临床的一个需求。如文章所述，通过器械诊断功能分析患者液体储留情况和其他预测心衰的诊断功能更好地预测心衰恶化，识别心衰事件高风险患者。此外，远程监测可以提供实时信息及时地提前对心衰事件进行干预，随着该项技术的不断推广，其在预测心衰再住院方面会得到更多人的关注。

(ID : 100613)

► 心力衰竭的非药物治疗

心肌收缩调节器(CCM)治疗心力衰竭的研究进展

南京医科大学第一附属医院 杨兵 □

心肌收缩调节器 (CCM) 是被近年研究证实可以改善心力衰竭的一种正性肌力非药物治疗, 又被称为绝对不应期电刺激 (AFPES) 或非兴奋性电刺激。目前, CCM 的研究已经从动物研究走向大规模临床试验, 并有望广泛应用于临床。

Burkhoff 等发现, 在兔离体、表面灌流、等容收缩的乳头肌细胞的绝对不应期给予 AFPES (刺激强度 3~5 倍阈值, 频率 1 Hz, 脉宽 2 ms), 在给予第一个刺激信号后心肌收缩力即可增强, 持续 6~8 个 CCM 信号后心肌收缩力达到稳定状态, 而撤离刺激信号后, 心肌收缩力迅速下降; 同时, 心肌收缩力的增强幅度随着刺激的强度增加而上升。

Brunckhorst 等以离体的兔乳头肌作为对象进行研究证实, AFPES 并不引起额外的动作电位或心肌收缩, 即

无致心律失常性; 心肌收缩力的增强和动作电位时程的延长与 AFPES 振幅、脉宽和联律间期的增加呈正相关。兰尼碱可减弱 CCM 引起的心肌收缩力, 提示其机制和肌浆网兰尼碱受体介导的钙离子释放相关。

Imai 等研究显示, CCM 急性期 (2 h) 即可引起刺激电极附近的心肌受磷蛋白的磷酸化百分比显著增高, 磷酸化的受磷蛋白可以通过增强肌浆网钙 ATP 酶活性, 增加胞内钙的浓度从而导致心肌收缩力增强。电场刺激本身和心肌细胞钙离子浓度增高, 会引起转录水平的调节。持续的 CCM 三个月后, 靠近和远离刺激电极的心肌均出现了肌浆蛋白表达的显著改善, 发生了明显的结构重构和组织重构的逆转。上述变化由 Butter 等在心力衰竭患者的研究中证实。

Morita 等对犬的心力衰竭模型进行

研究表明, 在给予短期 CCM 刺激 (6 小时) 后, LVEF 和搏出量都得到明显改善, 而对照组无明显改变。随后 Morita 等对犬的动物模型进行了 CCM 治疗慢性心力衰竭的长期研究, 他们发现在 CCM 治疗 3 个月后, LVEF 明显上升并且心肌重构显著逆转。Butter 等研究证实, 在 CCM 刺激后并不增加心肌氧耗, 这正是与临床常用的作用于 cAMP 的正性肌力药物的不同点。

新近的一项关于 CCM 的大规模随机对照研究的结果并不那么喜人。Kadish 等入选了 428 例窄 QRS 波心力衰竭患者 (LVEF < 35%、NYHA III~IV 级), 患者被随机分为最佳药物治疗组和 CCM 组。结果显示, 一级终点换气无氧阈在两组间无差异, CCM 治疗组仅在二级终点 VO₂ 峰值和明尼苏达生活质量评分方面有所改善。不过研究发现, CCM 治疗组和药物治疗组相比没有增加不良事件发生率。同时一项纳入 644 例患者的荟萃分析也认为, 即 CCM 并未改善临床转归, 但同时也未使临床转归恶化。

综上, 作为一种新的治疗手段, CCM 的研究已从机制探讨、动物实验到人体研究, 并且已经逐步走向大规模临床研究并趋于成熟。它优点在于, 在不增加心肌氧耗和心律失常的前提下, 增强心肌收缩力, 能迅速改善患者的临床心功能, 和促进心肌逆重构。

(ID : 92174)



■ 杨兵

医学博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师。熟练掌握心内科常见病、多发病, 如高血压、冠心病和心力衰竭等的诊断和治疗。主要学术任职: 中华医学会心电生理与起搏分会青年委员会副主任委员; 中国生物医学工程学会心律分会青年委员; 中华医学会心血管病分会青年委员; 中国医药生物技术协会心电学技术分会全国委员、遗传学组副组长; 卫生部心血管疾病介入诊疗培训基地心律失常介入导师; 江苏省中西医结合学会心血管专业委员会常务委员; 南京医学会临床电生理专科分会委员兼秘书。

心脏再同步治疗 要**保留**还是**废除**房室结生理 性房室延迟功能

昆明医科大学第一附属医院 蒲里津 □

一、目前 CRT 存在的问题

(一) 无应答

CRT 取得了确切的疗效，但仍有约 30% 的 CHF 患者对 CRT 无应答，其原因除参数设置不当等有关外，还可能与房室延迟 (AVD) 短而固定及右室起搏导致右室激动顺序发生改变，又造成新的房室及室内不同步有关。

(二) 废除了房室结生理性 AVD

生理性 AVD 受运动、交感张力影响及心率变化而呈动态变化，以协调心房对心室的充盈。目前多数起搏器都有频率适应性房室延迟 (RAAV) 功能，可模仿生理性 AVD。目前 CRT，设置短而固定 AVD 以保证双室夺获，这与房室结优先，生理性动态变化的 AVD 及最小化心室起搏的生理性起搏原则不符，这可能会抵消 CRT 的益处，至少部分解释 30% 的患者对 CRT 治疗无应答。

(三) 右室起搏非生理性

标准双室起搏，右室起搏后激动经心肌缓慢非均匀逆希-浦系传导，导致心室结构及功能的损害，抵消 CRT 的益处。

(四) 三腔起搏器较双腔起搏器耗且费用昂贵

三腔起搏器要求 100% 双室起

搏，较为耗电，目前三腔起搏器的套价 (脉冲发生器加电极) 超过双腔起搏器的 2 倍以上，尤其在经济欠发达地区，很多患者常因经济原因不得不放弃 CRT。

二、探索保留房室结生理性 AVD 功能实现 CRT 的新算法，以克服目前传统 CRT 存在的问题，对提高 CRT 应答率具有重要意义。

(一) 右室感知触发左室起搏实现 CRT

美国 Medtronic 公司研发了带心室感知反应 (VSR) 功能的三腔起搏器，为房颤等有自身心律下传时提供了另外一种 CRT 方案。2011 年笔者的研究表明，设定适当的 AVD 让房室结优先，打开 VSR 功能，当右室电极感知下传激动时触发左室起搏，既保留了生理性动态变化的 AVD，又可延长电池寿命并减少 CRT 治疗费用，局限性是不适用于 CRBBB 及 II 度以上 AVB 的患者。其次，不能实现左室优先。理论上，需左室优先的患者获益少，而间隔及下壁激动延迟者采取右室优先起搏可获得较好的血流动力学效应，可能是右室感知触发左室起搏实现 CRT 的最佳适应证。

(二) 感知 H 波触发左室起搏实现 CRT

要克服右室感知触发左室起搏不能实现左室优先的局限性，左室电极必须抢在激动下传右室前起搏左室。希氏束 (H) 波具备可被感知的幅度、时限及频率特征，可通过感知 H 波触发左室起搏。AH 间期受自主神经张力、药物等因素影响，可发生动态变化，而 HV 间期相对保持恒定，不受自主神经张力、心率等因素影响，通常为 35 ~ 55ms，这为既保留房室结生理性的 AVD 功能，又实现左室优先提供了可能。美国 Medtronic 公司研发了专用于希氏束起搏 3830 系统，虽有报道，部分左束支阻滞点在希氏束起搏部位之上，希氏束起搏激动通过希-浦系统快速传导，产生较自身传导窄的 QRS 波，可作为生理性双室起搏的一种选择，然而其局限性是：不能保留房室结生理性的 AVD 功能，而且如果希氏束起搏部位在阻滞点之上，则不能实现双室再同步，但可通过感知 H 波触发左室起搏实现 CRT，其优越性是仿生理性起搏，保留了房室结动态变化的生理性 AVD，当感知到 H 波后可通过起搏器工作程序触发左室起搏实现左室优先，理论上左室优先



■ 蒲里津

医学博士，博士后，昆明医科大学第一附属医院心内科副教授，硕导，2007年毕业于上海交通大学医学院，担任中华医学会心电生理和起搏分会青年委员，中国生物医学工程学会心律学分会青年委员，云南省医师协会心内医师分会委员，心律学分会委员兼秘书，担任《微循环学》杂志常务编委。目前致力心脏再同步化治疗的研究，近年来主持及承担国家自然科学基金，云南省自然科学基金5项。发表论著30余篇，其中SCI收录20篇，第一（含共同第一）作者SCI收录9篇，累计影响因子28。获云南省科技进步三等奖4项，云南省卫生厅科技成果三等奖1项。

的最大值即HV间期(35~55ms)，可满足CRT左室优先的需要。局限性是不适用于RBBB及II度以上AVB的患者，另外，还需解决交叉感知问题。

(三) 单独左室起搏通过频率适应性房室延迟(RAAV)实现CRT

我们率先提出一种新算法：单独左室起搏通过RAAV功能动态跟踪右侧生理性的PR间期，与从右侧希-浦系下传的自身激动形成融合波而实现双室再同步。需研发起搏器工作程序，通过右房及右室电极采集心房率与AS-VS间期，以心房率变化为自变量，AS-VS间期变化为应变变量建立由心房

率变化推导AS-VS间期变化的算法，作为起搏器工作程序自动设置左侧房室间期的依据，以保证能准确跟踪右侧房室动态变化的生理性AVD，与从右侧希-浦系下传的激动形成融合波而实现双室再同步。该算法的优越性：保留了房室结生理性AVD功能，恢复了右侧房室的生理性房室传导及右室内激动顺序。其次，因右室电极无需耗电起搏，可延长电池寿命，降低CRT的治疗费用。另外，简化了CRT优化程序。右侧AVD为自身生理性PR间期，不需行房室间期优化，左侧房室通过RAAV功能动态地跟踪右侧生理性的PR间期而实现双室再同步，故也无需繁琐的室间期优化。

由于无需右室电极起搏，可用带RAAV功能的双腔起搏器替代三腔起搏器，于右室插孔插入左室电极通过RAAV实现CRT。笔者2013年首次用双腔起搏器RAAV单左室起搏实现CRT超应答。患者诊断为扩张型心肌病心功能III级CLBBB。胸片示心胸比0.56；Holter心率为60及100bpm时PR间期分别为0.22s及0.18s。心超：LVDd 69mm，LVEF 34%。符合CRT I类适应症，但患者因经济原因不能承担三腔起搏器费用，向患者及其家属告知治疗方案并签署知情同意后，于2013年10月15日植入带RAAV功能的双腔起搏器(Medtronic Relia RED01)，心超优化时同步描记心电图，测定优化时的PR间期为190ms，以此间期-感知补偿(默认为30ms)为基础间期，以10ms步长缩短AVD，滴定至150ms时，主动脉瓣流速时间积分(AVI)及EF值最大，取150ms为优化的AVD，设置起始及终止频率分别为60及100(次/分)。设置RAAV变化量为：终止频率的PR间期一起始频率的PR间期

=180-220=-40(ms)。设置起始频率的SAV为：优化的AVD+(起始频率的PR间期-优化时的PR间期)=150+(220-190)=180(ms)。PAV为：SAV+感知补偿=180+30=210(ms)。打开RAAV功能后起搏器程控的AVD动态跟踪右侧房室的生理性PR间期实现双室再同步，QRS波时限由术前200ms明显变窄为137ms。术后6个月随访：LVDd 58mm，LVEF 47%，达到超应答标准。一年随访LVDd 53mm，LVEF 58%。

三腔起搏器较双腔起搏器耗电，前者价格是后者的两倍以上。由于三腔起搏器实现CRT费用昂贵，显著增加治疗CHF的费用，尤其在经济欠发达地区，很多患者常因经济原因不得不放弃昂贵的三腔起搏器治疗，因此，以带RAAV功能的双腔代替三腔起搏器实现CRT对减少患者及医保的经济负担，节约有限的医疗资源具有重要意义及应用价值。

三、结语

基于单左室起搏保留房室结生理性AVD功能及自动准确跟踪生理性AVD的起搏器工作程序(算法)研发将有助于开发根据新算法实现生理性CRT的起搏器，对克服目前CRT存在的问题，提高其应答率具有重要意义。其中，美国Medtronic公司已研发根据新算法(Adaptive CRT)实现CRT的三腔起搏器，该算法基于单左室起搏，促进右侧房室的生理性传导，减少右室起搏实现CRT。临床研究表明可提高CRT的应答率。基于单左室起搏保留房室结生理性AVD功能实现CRT的新思路将会拉开CRT是要保留还是废弃房室结大争论的序幕，这将可能挑战目前CRT指南中要求100%双心室起搏的传统概念。

(ID : 103397)

起搏器的无线时代

——无导线起搏器的研究进展

阜外心血管病医院 陈柯萍 □

如何克服导线的束缚进而完成起搏器的“无线”革命，是目前心律失常治疗的新领域。无导线起搏器的原理在于改变能量传导及转换方式，目前的研究主要集中在以下两个方面：

1 可植入心脏内的微型起搏器

随着起搏技术及能源材料的发展，新的微型起搏器应运而生。可供临床应用的微型起搏器需要满足以下标准：(1) 基于导管的递送系统，介入操作；(2) 高集成能量的微型电池；(3) 低能耗设计；(4) 能够可靠的固定于心肌，脱位与穿孔风险低；(5) 便于测试与调控；(6) 植入与取出技术易操作。无导线心脏起搏器 (Leadless Cardiac Pacemaker, LCP) 与经皮无

导线起搏器 (Percutaneous Leadless Pacemaker, PLP) 是这个家族的新成员，分别由美国圣犹达公司与美敦力公司研发。二者工程学原理相近，均为经皮操作，通过特殊的递送系统经静脉置入右心室。但二者的尺寸及固定方式有所不同，LCP 通过其前端的螺旋，而 PLP 通过钩状物固定于心肌组织，传导电能并起搏心室。

2 经能量转换的无导线起搏器

经能量转换的无导线起搏器包括了超声能量介导和电磁能量介导两类，目前应用于临床的是超声能量介导的无导线起搏器。最早是 2006 年首先在猪模型上完成了超声介导无导线临时起搏的前期实验。2007 年进行了超声介导的无导线临时起搏的临床研究。值得注意的是，超声介导无导线起搏能量转化率偏低，仅为 0.063%。声窗是影响能量转化效率的重要因素。目前应用与临床的主要是超声介导无导线左室起搏系统，包括脉冲发生器、超声发射器以及接收起搏电极。它可

与起搏器、植入式心脏转复除颤器 (ICD) 或心脏再同步化治疗 (CRT) 共同植入，植入左心室的接收起搏电极可以感知右室导线的起搏信号，几乎同时 (间期 3 ms) 触发左室起搏，达到左右心室同步化的治疗目的。

随着科学技术的发展与创新，经静脉植入导线仍然是目前起搏器治疗的关键环节。导线相关的并发症发生率高，给患者的生命健康带来不利影响。无导线起搏技术避免了导线的静脉植入与存留，减少了相关并发症的发生，具有良好的发展前景。微型起搏器将电池、环路和起搏电极集成为可全部置入心腔内的“袖珍胶囊”，而经能量转换的无导线起搏通过超声或电磁能量转换成为起搏电脉冲，改变了起搏器的能量传输方式，是起搏技术的巨大革新。但目前无导线起搏器均为单腔起搏，无法提供双腔起搏及感知，且无除颤功能，仍需进一步改善。

(ID : 102097)

■ 陈柯萍

主任医师，博士生导师。现就职于中国医学科学院阜外心血管病医院心律失常中心。目前主要以心律失常诊断和治疗为业务特长，尤其在起搏器、ICD 和 CRT 治疗方面积累了丰富的经验，了解目前国际、国内最先进起搏器、ICD 和 CRT 的性能及特点。

社会兼职：中华医学会心电生理和起搏分会委员兼副秘书长，中国医师协会心律失常专业委员会常委兼副秘书长，卫生部心血管介入诊疗规范管理专家工作组成员，卫生部国家医学考试中心心血管专科医师考试委员会委员，北美心律学会成员，《中国微创心血管病杂志》副主编，《中华心律失常学杂志》编委，《中国循环杂志》编委，《美国 JCE 杂志中文版》编委，《医学参考报-心律学频道》编委及编辑部主任。





▶ 新型起搏器

■ 李学斌

北京大学人民医院主任医师，硕士研究生导师、卫生部心律失常介入培训导师。兼任中国心律学会常委、中国心电学会常委、中华医学会心电生理和起搏学会委员、中国医师协会心律学专业委员会委员等职务，同时担任中国心血管循证医学杂志副主编、临床心电学杂志副主编、中国心脏起搏和电生理杂志等编委。长期从事心律失常的诊治工作，曾获中华心电生理和起搏分会 CRT 技术推广普及奖和房颤导管消融杰出贡献奖。获北京市科学技术二、三等奖和中华医学三等奖。主编主译多部学术专著，发表论文数十篇。

单线圈ICD的临床应用现状

北京大学人民医院 李学斌 □

自 1980S 年代，首例植入性心脏转复除颤器（ICD）植入术以来，ICD 的临床应用迅速普及。尤其 1990S 年代，采用经静脉植入除颤电极后，ICD 植入技术大大简化，能够植入的医生队伍也迅猛增加，越来越多的患者从 ICD 植入中受益。目前经静脉植入的除颤器除颤效果肯定，疗效确切。除颤的原理是主要通过植入在右心室的除颤线圈与 ICD 机壳和植入在上腔静脉的除颤线圈构成除颤线路，以达到良好的除颤效果。理论上，除颤能量覆盖的心肌范围越大，除颤效果越理想。因此，在同一电极导线上，包含右心室除颤线圈和上腔静脉除颤线圈的双线圈 ICD 电极导线始终是全球医生植入 ICD 的首选除颤导线。

1 ICD 除颤电极的导线的应用历史回顾

1993 年心内膜 ICD 除颤线圈的发明者 GH. Bardy 等在 *Circulation* 杂志首先发表了经静脉植入心内膜除

颤电极进行 ICD 的植入，共对连续 40 例患者经静脉植入单腔 ICD，所用的电极导线均为单右心室线圈的 ICD 除颤导线，应用能量 $9.3 \pm 6.3J$ 中 37 例患者获得除颤成功，所有患者 20J 内均可成功除颤。因此，研究认为，经静脉植入 ICD 是安全有效的。这也彻底改变了过去需要心外科医生进行开胸植入心外膜除颤的历史，使植入技术大大简化。也迅速在全球得到推广应用。1994 年 GH.Bardy 等再次报告了在上腔静脉的位置直接加入一根除颤线圈，可以是除颤阈值测试降为 7.4J，似乎显示除颤阈值更低，但并没有明显的降低除颤阈值的作用，作者本人也承认了这一点。但是随后 ICD 制造商迅速在技术上改进，把原来独立植入在上腔静脉的除颤线圈与原来应用的单线圈电极整合，成为了目前临床长期应用的双线圈电极导线至今。这种双线圈的应用不仅涵盖了单线圈的作用，也使医生对于遇到高除颤阈值的患者增加了更

多的调试手段，如增加右心室到上腔的除颤等。因此，多年来，人们并未对双线圈除颤线圈的应用提出更多的问题。

2 为什么再次提出单线圈 ICD 的植入问题

但不可忽视的问题是由于 ICD 植入装置体积偏大，植入后感染等并发症较普通起搏器明显升高，且 ICD 除颤电极导线相对较粗，容易受损，导线寿命相对较短，极易造成 ICD 误放电等情况。包括 ICD 在内的心血管植入式电子装置（CIED）一旦发生感染、电极导线故障等情况，解决的方法常需要全部拔除所有植入装置，包括 ICD 除颤导线。而 ICD 导线拔除中最致命的风险是与上腔静脉粘连上腔线圈拔除中，一旦发生上腔静脉撕裂，将会发生致命性并发症。因此，近年来，在欧美国家，去除上腔除颤线圈而仅保留右心室除颤线圈的单线圈 ICD 植入比率有逐渐增加的趋势。初步的数据显示在美国双线圈 ICD 导

线的植入比率已由过去接近 100% 下降到 85-90% 左右。那么单线圈 ICD 是否能够达到预期的除颤效果，而又能解决目前 ICD 导线与上腔静脉粘连的情况已经成为 ICD 植入领域的突出问题。

3 单线圈和双线圈 ICD 除颤导线对比研究的结果

2013 年 PS.Aoukar 等通过 SCD-HeFT 研究的亚组研究发现，在 811 例心力衰竭的患者中，717 例心衰患者分别程控进行了双线圈和单线圈除颤阈值 (DFT) 测试，在随后的 45.5 个月的随访中，程控为双线圈的患者共 563 例，264 例患者程控为单线圈应用，研究发现，两组的总死亡率 (19.4/21.5%)、心源性猝死的发生率 (3.3/3.7%)、初次除颤的有效率 (82.2/91.9%) 和 DFT 测试的结果 ($12.1 \pm 4.7/12.8 \pm 4.8$ J) 均无统计学差异。因此，研究者认为，双线圈 ICD 导线并无更多优势，建议 ICD 除颤导线应回到单线圈的时代，这样可以降低长期应用的 ICD 电极导线的并发症。2012 年一项较大样本的回顾分析，ICD 的患者共 5424 名，其中单线圈 269 例 (4.9%)，双线圈 5155 例 (95.1%)，单线圈除颤成功率 85%；双线圈除颤成功率 87.3%。无统计学差异。也得出相似的结论。

之前也有很多类似的研究，但最终结果不同，1998 年 M R.Gold 等报道了一项研究，分别纳入单线圈和双线圈 ICD 患者各 25 例，发现单线圈除颤阈值为 10.1 ± 5.0 J；双线圈除颤阈值 8.7 ± 4.0 J。双线圈比单线圈 ICD 电极导线除颤所需的除颤能量更低。之后的不同结果的报告也相继发表。一种为两组无差别，一组认为有差别。

4 从单线圈 ICD 应用引发的思考

因此，我们应该如何客观看待上

述研究结果呢？如果根据两组之间无差别的研究，理论上我们应该在临床上淘汰双线圈 ICD 导线。但如果按照两组之间存在的差别，那我们应尽可能应用双线圈电极导线。

作者认为，在科技进步发展到今天的情况下，应进行重新评价。首先我们来看一下降低除颤阈值的统计学结果，多项研究表明，无论单线圈还是双线圈，除颤阈值的测试均在 8-10J 左右。对两组存在差异的结果分析可见，如果存在差别，两者之间的差异也仅 1-2J 左右。从统计学理论上计算，存在显著差异，但对临床结果可能的意义很小。目前多数 ICD 的最大除颤能量可达到 30J 以上，且 ICD 的电池技术的飞速发展，使用寿命也明显延长。因此，即使 DFT 测试相差 1-2J，对临床除颤能力的影响几乎已不再考虑之列，更何况也有不同的研究认为两组间的 DFT 测试本身就没有差别。

再次讨论单线圈和双线圈 ICD 电极导线的问题，重要的现实情况是因各种原因需要拔除 ICD 线圈的几率在逐年增多，ICD 导线拔除难度大，尤其双线圈拔除的难度更大。越来越多的年轻的遗传性心律失常患者需要植入 ICD，他们的预期寿命更长。导线粘连更重，更容易纤维包裹，双线圈电极导线将更粗大，而且将面临更多的 ICD 更换机会，增加了更多的感染机会。其次，2007 年的一项研究表明，ICD 除颤电极导线就伴有有很高的“故障率”，早期的报告认为，ICD 除颤电极的十年故障率均接近 20%。因此，需要“电极拔除”的几率更高。

近年文献，对双线圈的拔除难度十分重视。上腔静脉线圈导致拔除难度增加的报道也在逐年增加。因此，

从除颤阈值角度而言，单线圈和双线圈之间的差别并不明显；而两者的除颤效果并无差异；但是，从电极拔除的角度而言，单线圈 ICD 的拔除难度显著低于双线圈 ICD。

通过全面的比较，对于单线圈 ICD 临床应用价值的“再评价”需要引起更多的关注和思考。尤其在当今电极拔除技术逐渐普及的背景下，这一课题的深入探索将产生更加深远的影响。比如 80J 释放双向波除颤能量的皮下 ICD 的出现和无导线起搏器的应用也在迅速进入临床，以解决上述存在的问题。

根据近年文献的结果，结合自身积累的经验，我们提出：单线圈可能更加具有临床应用价值。北京大学人民医院心脏中心自 2013 年 1 月至今，进行了单线圈 ICD 除颤效果的临床研究。共为 20 例患者植入波科公司生产的单线圈 ICD，进行术中除颤测试结果，其中 18 例患者经 14 J 一次除颤成功，一例患者首次除颤失败，改变除颤方向后再次 14 除颤成功。另一例患者，首次 14 除颤失败后，给予一次 21 J 除颤成功。我们的初步结果也表明，单线圈 ICD 的除颤效果肯定，而且可以预计。ICD 电池完全能够提供充足能量，并保证使用寿命。

综上所述，单线圈 ICD 电极导线可能因为除颤效果不受影响，导线结构相对简单，寿命更长。且一旦出现导线故障或感染等情况需要导线拔出时更安全等特点，可能在未来的数年，其应用的比例将大幅增加，有望成为 ICD 电极导线的应用主流，而双线圈电极导线仅应用于特殊的病人。

(ID : 101443)

▶ 新型起搏器

起搏器心室阈值自动管理的原理和心电图特点

泰达国际心血管病医院 林文华 邸成业 江 骥 □



■ 林文华

医学硕士，主任医师，硕士研究生导师。祖籍广东省揭阳市，现任泰达国际心血管病医院心内一科主任。中国医师协会心血管内科医师分会委员、中国医师协会心血管内科医师分会联络与国际交流工作委员会委员、中国医师协会心律学专业委员会委员、中国生物医学工程学会组织工作委员会委员、天津市心脏学会理事、天津市心脏学会心律学专业委员会副主任委员、天津市生物医学工程学会心血管重症医学工程专业委员会副主任委员、天津市医学会心血管分会常委、天津市医学会心电生理与起搏学分会常委、天津市生物医学工程学会介入专业委员会委员，《中国心脏起搏与心电生理杂志》编委。

起搏器阈值自动管理是现代起搏器功能的重要标志，它的应用不仅可以避免患者起搏阈值升高时的失夺获、延长起搏器的使用寿命，还可避免高输出引起的交叉感知、减少对心脏周围组织的刺激等。不同厂家起搏器阈值自动管理功能的原理、实现方式、心电学特点并不相同，根据起搏器阈值自动管理的心电学特点可基本确定起搏器的生产厂家，本文结合起搏器的生产厂家、型号、程控参数分析起搏器阈值自动管理功能的原理、实现方式和心电学特点。

1 心室阈值自动管理

起搏器心室阈值自动管理功能的实现是根据测试脉冲发出后是否有刺激除极波 (Evoked Response, ER) 来实现的，ER 波是测试脉冲发放后刺激心脏产生的除极波，而非心脏自身除极波，测试脉冲发放后是否有 ER 波被感知即是对心室是否被夺获的判断，圣犹达 Victory 以前的起搏器可以对 ER 波感知灵敏度进行程控，而圣犹达 Victory、Zephyr 起搏器和美敦力、百多力起搏器不可以对 ER 波感知灵敏度进行程控。

1.1 圣犹达起搏器阈值自动管理

心肌的起搏阈值是不断变化的，它的变化不仅发生在从电极植入后的急性期到慢性期，还受睡眠、饮食、运动、疾病、代谢紊乱、体位、药物

等因素的影响，对于起搏器依赖的患者，无夺获可能会导致严重的临床后果。圣犹达公司阈值自动管理功能成为 autocapture，1995 年，圣犹达公司首次将 autocapture 功能应用于单腔起搏器 Microny，此后的 Microny, Regency, Entity, Affinity (M/S 起搏器除外), Verity (M/S 起搏器除外), Integrity, Identity, Victory, Zephyr 起搏器均具有 autocapture 功能。Autocapture 功能用于确认每一次起搏刺激的反应，同时根据患者起搏阈值的改变，自动调整输出，使能量消耗最小，不同型号的起搏器对起搏和感知极性配置的要求不同，夺获确认的原理详见起搏器阈值自动管理功能相关的心电学特点一章。为确定 autocapture 功能是否建议打开，必须使用程控仪进行 ER 波感知灵敏度测试，在 ER 波感知灵敏度 / autocapture 设置测试期间，ER 波和极化信号同时被测量，在 Victory 以前的起搏器，起搏器会给出测得的 ER 波振幅数值和极化电位数值，且 ER 波感知灵敏度数值可程控，只有 ER 波振幅 / ER 感知灵敏度程控值的比值 $\geq 1.8:1$ 和 ER 感知灵敏度程控值 / 极化电位的比值 $\geq 1.7:1$ 时，autocapture 功能才建议打开，如果不符合上述条件，autocapture 功能不建议打开。有时 ER 感知灵敏度数值程控不当可能会

导致不良后果，为避免出现此种情况，autocapture 功能做了进一步的改进，Victory 和 Zephyr 起搏器进行 ER 感知灵敏度 /autocapture 设置测试时，不再给出测得的 ER 波振幅数值和极化电位数值，且 ER 波感知灵敏度数值也不可程控。

自动测定心室阈值时起搏器在固定脉宽的基础上 (0.4ms) 测试脉冲电压每两个心跳降低 0.25V，直至连续两次失夺获，然后每两次心跳增加 0.125V，直至连续两次心跳夺获，最后连续两次夺获时的电压即为电压阈值，输出电压被设置为电压阈值 +0.25V。如果电压降至 0V 时还未发现失夺获，那么起搏器将转换至“高输出模式”，并在 128 个周期之后重新启动阈值搜索。Victory 以前的起搏器阈值自动管理每 8 小时进行一次，而 Victory、Zephyr 起搏器阈值自动管理可以程控为每 8 小时或 24 小时进行一次。心室阈值自动管理功能打开时起搏器逐跳对起搏脉冲进行夺获监测，由于 ER 波检测窗存在初始空白期，如心室初始脉冲发放后自身 QRS 波也出现，则自身 QRS 波可落入空白期内不被起搏器感知，起搏器误认为脉冲未夺获心室，备用脉冲将在初始脉冲后 100 ms 处发放，此时心室处于有效不应期，备用脉冲不能夺获心室，这一特殊的心电现象产生的原因是心室 ER 波检测窗存在初始空白期所致，并不是心室感知、起搏功能障碍。以 DDD 起搏模式在心房起搏的基础上自动测定心室阈值时，如果测试过程中有位于 PVARP 之外的 P 波，起搏器感知此 P 波后会在此后 25 ms 处发放测试脉冲 (Zephyr 起搏器自动测定心室阈值时 SAV 间期还可程控为 70 ms 或 100 ms)，但如果起搏器感知 P 波后发放测试脉冲时的心室率高于上限

跟踪频率，由于受上限跟踪频率的限制，测试脉冲会被抑制掉，在上限跟踪频率结束时起搏器直接发放备用脉冲并重新启动阈值测试。

1.2 美敦力起搏器阈值自动管理

美敦力起搏器阈值自动管理称为 Capture Management，自动测定心室阈值过程分为 3 个部分：(1) 支持周期，即测试开始时检测到的起搏或自身心律，每 3 个一组，支持周期的设置是为测试脉冲的发放做准备。(2) 测试脉冲，在每一组支持周期之后，单腔起搏器测心室阈值时测试脉冲的频率比支持周期时快 15 次 / 分或间期缩短 150 ms，双腔起搏器测心室阈值时房室间期比支持周期时短 125 ms (支持周期为心房起搏时)，或短 110 ms (支持周期为窦性心律时)，以保证测试脉冲起搏心室，减少融合波；单腔起搏器测心室阈值时测试频率的加快是测试脉冲提前发放造成的，双腔起搏器测心室阈值时 AV 间期的缩短是心房脉冲延迟发放造成的 (支持周期为心房起搏时)，或测试脉冲提前发放 (支持周期为窦性心律时) 造成的，从而保证测心室阈值时 RR 间期相等，但这会产生支持周期为心房起搏时 PP 间期延长的现象。(3) 备用脉冲，无论测试脉冲是否夺获心室，在测试脉冲后 110 ms 处起搏器会以原程控电压、1.0 ms 脉宽发放一备用脉冲，以确保夺获，而圣犹达起搏器自动测心室阈值时只有在测试脉冲未夺获心室时才发放备用脉冲。

1.3 百多力起搏器阈值自动管理

百多力起搏器阈值自动管理称为动态阈值监测 (Active Threshold Monitoring, ATM)。心室 ATM 可以分为 2 部分：信号质量检测和阈值搜索：信号质量检测可分为 2 个阶段，2 个阶段时 PAV/SAV 间期缩短

为 50ms/15ms，第一阶段先发放 5 个最大振幅的单个心室起搏脉冲，确保每一个脉冲均夺获心室，建立夺获模板；第二阶段发放 5 个最大振幅的双起搏脉冲 (双脉冲之间的间隔为 100 ms)，基于第 2 个无效脉冲，最大的人工起搏极化信号被确定，建立失夺获模板。信号质量检测完成后开始阈值搜索，阈值搜索时脉宽固定为 0.4 ms，电压从最大动态夺获控制 (Active Capture Control, ACC) 电压开始递减，每两个心跳降低一次 (测试电压在 1.0 V 以上，递减步长为前一次振幅的 1/8，测试电压在 1.0 V 以下，递减步长为 0.1 V)，当测试脉冲失夺获心室时，备用脉冲以当前测试电压、1.0 ms 脉宽在测试脉冲后 130ms 处发放，失夺获前一档的电压值即为电压阈值，电压阈值确定后，输出为电压阈值 + 安全余量 (默认为 0.5 V)，但输出不能低于程控的最小 ACC 电压。在其后的起搏过程中，起搏器对心室进行逐跳监测，出现 1 个失夺获事件时备用脉冲在初始脉冲后 130 ms 处以当前电压、1.0 ms 脉宽发放，然后以当前的起搏电压继续起搏；如连续出现 3 个失夺获事件，起搏电压被设定为最大 ACC 电压，并开始一个新的阈值搜索过程。

2 结语

不同厂家起搏器阈值自动管理功能的原理、实现方式、心电学特点不同，根据起搏器阈值自动管理的心电学特点可基本确定起搏器的生产厂家，起搏器阈值自动管理功能打开时有时可产生特殊的心电现象，这些特殊的心电现象有时不是起搏器功能障碍，而是起搏器心室阈值自动管理功能存在 ER 波感知空白期所致。

(ID : 101534)

► 新型起搏器

未来起搏器植入电极是必须的吗？

北京大学第一医院 周 菁 □

永久起搏器临床应用中的共同特点还是需要植入电极导线。而尽管电极导线的性能也在不断改进，从被动型到主动型，从普通型到抗核磁型，电极植入方法和器械不断更新，但电极导线引发的各种问题仍很多，从而引发学者们不懈努力，试图通过植入无电极起搏器来解决相应问题。

有电极起搏器植入带来的众多问题

有电极起搏器带来的问题很多，包括：(1) 起搏器和电极的急性并发症，如水肿和电极脱位等；(2) 慢性电极问题，如挤压、电极磨损或断裂等，还可能在起搏器与导线连接处出现故障；(3) 起搏器囊袋并发症，如皮肤溃烂、切口或囊袋疼痛等；(4) 起搏系统感染，可能累及囊袋、起搏器及囊袋内电

极，甚至沿电极发展至心内膜炎；如果电极拔除，还可能导致严重并发症，甚至死亡；(5) 电极还可能对血管和心脏产生影响，如 20% 的患者可能发生三尖瓣反流，25% 的患者可能出现血管狭窄或血栓形成等；(6) 起搏器植于皮下带来的美观问题，特别是对于年轻女性。

无电极起搏器的研究概述及需要解决的问题

无电极起搏器研究的最早报道见于 1970 年，当时 Spickler 等将直径 8 mm、长度 18 mm 的无电极起搏器通过颈静脉途径植入实验犬心脏进行了有益的尝试，随之也带来许多问题。最主要的几个问题包括使用时间有限且不能回收、血栓问题及心腔内的稳定性。这些如若不能得到很好解决就难以使之应用于临床。研究者们此后有许多设想，包括体外能量传输补充消耗的电能；心腔内电极作为天线接收起搏信号，应用超声或射频进行心外高能量起搏等。当然，最具前景的还包括心腔内植入高能电池无电极起搏器。此前这些研究大多还仅限于临床前研究阶段。

■ 周 菁

主任医师、副教授。北京大学第一医院心内科副主任。北京大学医学部临床医学博士，曾赴美国俄克拉何马大学健康医学中心心律失常研究所作访问学者。专业特长：心脏起搏和心电生理、心律失常射频消融术。社会兼职：中华医学会心电生理和起搏分会全国委员；北京医学会心电生理和起搏分会常委；中国生物医学工程学会心律分会青年委员会副主任委员；中华医学会心电生理与起搏分会新一届全国房颤工作组成员；卫生部心血管疾病介入诊疗培训基地（心律失常介入）导师；中国医药生物技术协会心电学技术分会委员；中国医药信息学会心脏监护专业委员会专家委员；中国卫生信息学会卫生信息标准专业委员会委员。

无电极起搏器植入的可行性及临床应用现状

无电极起搏器的研究已经取得实质性进展。目前，声学能量为基础的无电极起搏器已在人体上尝试。其植入方式是在心腔内植入具有接收声学信号的无线电极用于起搏，皮下植入能够发出高能量声学信号的脉冲发生器。这种模式的无电极起搏器在人体上的应用在 2007 年即付诸实践，在今年更是出现了无电极左心室心内膜植入的三腔再同步起搏器应用于临床的个案报道，3 例患者植入成功，随访 6 个月功能良好，尽管观察时间短，例数少，但标志着无电极起搏器临床应用已成为现实。另一方面，高能电池无电极起搏器直接植入心腔也已进入临床前体验阶段。

总结

从目前的研究进展看，无电极起搏器的临床应用已取得实质性进展，未来起搏器植入电极已不是必须，尽管还需要不断完善，无电极起搏器终将取代有电极起搏器使更多的患者受益。

(ID : 96188)



从中国长城到以色列哭墙

—— 中以深度合作 促进创新发展

2014年12月15日，第二届 wall to wall 会议在以色列特拉维夫洲际酒店成功举办，由CIC组织的中国代表团参会，与以色列创新企业及医学专家共同探讨当前最热议的心血管创新话题，交换经验，共同促进两国创新发展。



CIC 执行主席孔祥清教授介绍 CIC 相关情况 ■

第二届 Wall To Wall 通过圆桌会议的形式开展，CIC 代表团与 ICI 代表团深刻探讨了经皮主动脉瓣膜植入、经皮肺动脉瓣膜植入、二尖瓣、三尖瓣等当前全球热点话题。中国代表团成员介绍了各领域在中国的发展现状和面临的问题。相对应，以色列方的代表也介绍了他们在这些方面的成功经验和创新想法。由霍勇教授、孔祥清教授、张石江教授及 Yuval Binur、Chaim Lotan 组成专家评审团，对所有的发言进行了点评和总结。通过这样的交流，两国专家了解到医疗创新领域的新兴技术对当前和未来临床实践的影响，同时，以色列的先进经验和见解也给中国专家的创新及临床应用提供了崭新的思路。

热点话题 中以热议

CIC 与 ICI 战略合作，优势互补，共同创建“Wall To Wall”（译：“从中国长城到耶路撒冷哭墙”）科学计划，由中国 CIC 及以色列 ICI 轮流在中以

两国举办，就世界热议的医疗创新话题进行意见及经验交换，共同推动两国创新及转化医学项目的合作。本届 Wall To Wall 由以色列承办，第三届会议则将于 2015 年 6 月 19 ~ 21 日在中国南京举办。

优势互补 合作共赢

据统计，全球医疗器械市场复



CIC 与 ICI 深度探讨热点话题

合增长率 (CAGR) 为 8.35%。在 2011 年, 中国医疗器械市场总值 220 万美金, 在过往 10 年其平均年增长率高达 21.3%, 这个数字远远高于发达国家。按照中国的强劲增长趋势来看, 中国是世界上医疗器械最具增长潜力的国家之一。医疗器械占医药 (含制药、医疗设备、医疗器械等) 的比例, 全球这个比例高达 42%, 而中国却只有 14%, 这就意味着在未来 5 ~ 10 年, 中国将迎来其医疗器械黄金期, 甚至有可能在不久的将来, 超过日本成为世界第二大医疗器械大国。中国正在高速成长为全球最大的医疗器械市场, 但其医疗创新能力, 与其世界地位和巨大增长潜力远不匹配。正是在这样的背景下, 中国心血管创新论坛 (简称 CIC) 应运而生。这个由全国顶尖医学专家发起创立的创新平台, 是中国转化医学在心血管领域的直接呼应。CIC 旨在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。如此, 我们将会为中国的前沿医学研究、创新产品研发、产业竞争力提升以及价值投资提供崭新机会。我们希望 CIC 能够为心血管领域的转化医学起到探索方向、打破壁垒、整合资源、奠定基础、先行者和探路者的作用, 并为提升中国心血管创新医疗技术能力做出贡献。

CIC 致力推进医疗创新与实现的理念吸引了众多国内外有志于此的专家与协会的目光, 更成为以色列心血管系统创新的重要国际会议 - ICI (Innovation in Cardiovascular Interventions 国际心脑血管系统应用及高科技生命科学技术创新大会) 的中国唯一战略合作伙伴。众所周知, 以色列是医疗创新想法的发源

地之一, 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。在这个仅有不到 1000 万人口的国度中, 与医疗器械创新相关的公司超过 800 家, 一年一度的 ICI 是创新公司与临床医生、投资商相互寻找合作机会的重要时机。作为其在中国独家战略合作伙伴, CIC 与 ICI 在创新上秉承同样的理念, 致力于推动转化医学在心血管领域的不断创新与突破。

人才互访 深度交流

第二届 Wall To Wall 会议在以色列的成功举办是 CIC 与 ICI 深度战略合作的成果之一。除 Wall To Wall 之外, CIC 与 ICI 深度合作, 共同开展“科学人才交流计划”。每年, CIC 将评选出中国杰出的工程专家、临床医生, 资助他们带着创新项目前往以色列各大医院、创新企业或研究院学习深造, 与以色列创新医疗专家共同进行从创意到临床解决方案的精彩项目合作。

中国将迎来第三届 Wall To Wall 专题会议, 由 CIC 和 ICI 联手举办, 2015 年 6 月 19-21 日 CIC 峰会期间在中国南京举办。会上将延续往届 Wall To Wall 热点话题, 邀请以色列专家代表与中国专家代表同台献技, 彼此借鉴经验、寻找两国合作的可能、并帮助投资者们了解心血管行业投资热点、挖掘并开展最具潜力投资项目。CIC2015 峰会暨第三届 Wall To Wall 会议热诚期待所有有志于医疗创新的临床专家、企业及投资者前来参会。

《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

2015年6月19日-21日

中国·南京

以色列

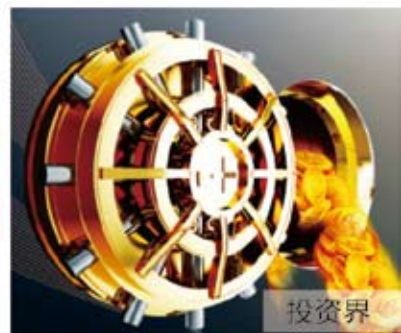
中国

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。





www.china-cic.com.cn