

• 述评 •

经导管主动脉瓣置换术后瓣膜血栓形成的风险评估及控制

王泽华 刘英慧

(国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心,北京 100081)

[摘要] 经导管主动脉瓣置换术(TAVR)已成为严重主动脉瓣狭窄的高危老年患者的治疗手段之一,而TAVR术后瓣膜血栓形成是该术式目前面临的重要问题。基于经导管植入瓣膜血栓形成的发生风险,本文概述了瓣膜血栓形成的机制及经导管主动脉瓣置换产品在临床应用过程中瓣膜血栓形成的研究现状,并着重分析了产品设计及其临床应用过程中影响瓣膜血栓形成的可能性因素,最后就瓣膜血栓形成风险控制提出一些建议和思考。

[关键词] 人工心脏瓣膜;经导管主动脉瓣置换;血栓形成;风险评估;影响因素分析

[中图分类号] R654.27 **[文献标志码]** A

自2002年CRIBIER等^[1]首次完成人类经导管主动脉瓣置换术(TAVR)以来,经导管主动脉瓣产品的研发热度逐渐增高。经导管治疗术的原理是通过微创形式,经血管等途径将瓣膜假体植入原生瓣膜位置以替换原有瓣膜的功能。TAVR成为具有高危外科瓣膜置换风险的主动脉瓣膜狭窄患者治疗的重要替代方案^[2]。尽管经导管治疗技术日趋成熟,但其引发的相关临床问题尚未完全解决,如纽约哥伦比亚大学医学中心LEON教授提出的如瓣叶增厚、瓣膜血栓形成的风险、生物瓣膜耐久性、TAVR术后如何优化抗栓药物治疗(抗血小板和抗凝药物)等问题^[3],均直接或间接与瓣膜血栓发生有关,且影响病人预后,如瓣膜血栓形成后会增加卒中发生率,血栓脱落会有重要脏器梗死的危险^[4],故有必要对瓣膜血栓形成的问题进一步分析探讨。

移植瓣膜血栓形成是TAVR术后一种较严重的并发症,其以人工瓣膜瓣叶上形成血栓为特征,伴随或者不伴随血栓栓塞^[5],严重时可能会引起植入人工瓣膜功能损害,影响瓣膜使用寿命。本文主要从TAVR瓣膜血栓形成的潜在机制、发生情况、影响因素及风险控制等方面进行综述。

1 瓣膜血栓定义及潜在机制

依据瓣膜学术研究联盟(VARC)标准定义,瓣膜血栓是指附着在人工瓣膜上或其附近,部分阻塞血流通道并影响瓣膜功能,或体积较大需治疗的血栓^[6]。临床研究中,通常将瓣膜血栓分为有临床症状的临床瓣膜血栓(CVT)和无临床症状的亚临床

瓣叶血栓(SLT)。其中,CVT患者常表现为心力衰竭症状或发生血栓栓塞事件,在不同研究中的定义不尽相同^[7-10],而SLT在临床研究中定义较为一致,通过四维CT(4D-CT)扫描检查可发现瓣叶明显增厚(瓣叶上可见异常低密度影)或者瓣叶运动减弱(HAM)现象,其特征是一个或者多个瓣叶主动脉侧形成一层薄薄的血栓,一般情况下无明显症状以及血流动力学改变,而且跨瓣压差仍保持在正常范围内^[7,9-12]。

人工心脏瓣膜血栓主要由血浆纤维蛋白和血小板富集在瓣叶表面而形成,是瓣膜置换后一种较严重的并发症,常表现为非感染性血栓引起的人工心脏瓣膜关闭受阻或功能损害^[13]。人工心脏瓣膜血栓形成主要涉及如下因素:瓣膜表面因素、血液动力学因素和凝血因子因素等^[14]。

1.1 瓣膜表面因素

人工心脏瓣膜表面通过一系列复杂的机制促进机体凝血,如蛋白质吸附,血小板、白细胞和红细胞黏附^[15],凝血酶生成和补体的激活等。血浆蛋白在瓣膜表面快速吸附被认为是血栓形成的开端,经约3个月的补体激活反应后,血浆纤维蛋白被由平滑肌细胞、弹性细胞外基质和内皮细胞组成的新内膜所取代^[16]。随着时间的推移,新内膜层逐渐成熟并纤维化,从而引发瓣膜血栓形成。

1.2 血液动力学因素

由于瓣膜植入后,瓣膜周围甚至整个循环系统的血液动力学发生变化,特别是局部形成的湍流以及剪切力异常,易导致血液淤积及血栓形成。

1.3 其他导致凝血因子变化的因素

伴有慢性肾病、贫血、肥胖症及吸烟患者经导

管治疗时,导管的过度操作可能使组织因子暴露于血液中,从而诱发凝血机制,导致瓣膜血栓形成^[17]。

2 TAVR 术后瓣膜血栓发生风险

SANNINO 等^[18]对 TAVR 术后 CVT 和 SLT 发生情况进行了荟萃分析,共纳入了 22 篇文献总计 11 567 例患者,结果显示 CVT 的发生率为 3%,SLT 的发生率为 15%。RHEUDE 等^[19]也进行了相似的荟萃分析,纳入 20 篇文献共 12 128 例患者,分析显示 CVT 的发生率为 1.2%,SLT 的发生率为 15.1%。总体而言,CVT 发生率相对于 SLT 低,此结果与欧洲相关文献中公布的 TAVR 术后 CVT、SLT 发生率接近^[20]。

在美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件数据库(MAUDE)中检索 TAVR 术后瓣膜血栓形成情况的文献,在检索到的文献涉及的 5 691 例患者中,有 30 例患者因瓣膜血栓形成引起了结构性瓣膜功能障碍,其中 18 例发生在 TAVR 术后 1 年内,瓣膜血栓形成导致的后果包括卒中/短暂性脑缺血发作、心源性休克和死亡等^[21]。

也有研究认为瓣膜血栓可能是一种加速生物瓣膜结构性退化的病理过程^[22-23]。此外,SELLERS 等^[24]对经导管主动脉置换瓣膜的瓣叶增厚组织进行病理分析,发现在组织中同时存在血管翳和瓣膜血栓的地方有瓣叶钙化的现象,而钙化会降低瓣膜使用的耐久性^[25-26]。

3 瓣膜血栓形成的影响因素分析

人工瓣膜的几何形状、扩张程度、瓣膜规格及手术操作等均可能导致瓣膜血栓的形成。

3.1 环上瓣与环中瓣结构

研究显示,经导管植入瓣膜的瓣叶结构可能会对瓣膜血栓形成产生影响,瓣膜的瓣叶位置不同,则可能会产生不同大小的新窦。MIDHA 等^[27]对 72 例患者瓣膜血栓形成与环上瓣/环中瓣的关系进行研究显示,环中瓣比环上瓣可产生更大的新窦,更易造成血液瘀滞,其实际瓣膜血栓发生率也较环上瓣更高。RASHID 等^[28]从 7 项既往临床观察研究中纳入 1 644 例患者进行研究,也发现类似的规律。但考虑到不同研究间存在异质性,比较不同研究的瓣膜血栓发生率存在局限性,并且有研究指出术后新窦大小还受患者心排量、血液流速及原生瓣/瓦氏窦解剖结构等的影响^[29],因此环中瓣与环上瓣设计对瓣膜血栓的影响程度有待进一步研究。

3.2 植入瓣膜的扩张程度

MIDHA 等^[27]对 RESOLVE 临床注册研究的 CoreValve、Evolut R 和 Sapien 3 三款瓣膜产品瓣膜血栓形成情况进行研究,患者经 4D-CT 扫描,对于球扩式 Sapien 3 瓣膜,植入瓣膜扩张不足的程度越高,瓣膜血栓形成发生的概率越高。然而,这种情况在自膨式 CoreValve/Evolut R 瓣膜上并不显著,研究者推测其原因为球扩式瓣膜扩张不足,影响瓣叶展开,导致瓣叶褶皱,增高了血栓形成的风险^[30]。

3.3 瓣膜尺寸

HANSSON 等^[8]对 405 例使用美国爱德华公司 Sapien XT 或 Sapien 3 瓣膜的 TAVR 治疗的患者进行术后 1~3 个月随访,发现 28 例发生了瓣膜血栓。此外,植入 23 mm 瓣膜的 88 例患者中 2 例发生瓣膜血栓,植入 26 mm 瓣膜的 198 例患者中 12 例发生瓣膜血栓,植入 29 mm 瓣膜的 119 例患者中 14 例发生瓣膜血栓,提示可能大尺寸瓣膜行 TAVR 治疗更易诱发患者瓣膜血栓形成。

3.4 凝血因素

TAVR 治疗过程中亦可能会因凝血因素导致瓣膜血栓形成风险增加,如使用瓣膜球囊在瓣环位置进行预扩张或后扩张,扩张过程可能会对患者原生瓣膜产生损伤。瓣膜输送系统在动脉血管内推送的过程中亦会对迂曲的血管壁造成损害,致血管轻微出血或出现严重血管并发症,如动脉血管夹层、闭塞、破裂出血等^[31],使组织因子暴露在血液中,致外源性凝血通路的局部激活并引发血栓形成^[17]。

4 对瓣膜血栓形成风险控制的思考

瓣膜血栓形成的控制措施众多,主要包括瓣膜设计、临床操作及术后服药 3 个方面。在瓣膜设计开发初期,可在瓣膜结构设计及瓣叶材料处理等方面进行优化。在设计验证过程中通过台架实验、生物相容性评价及动物体内实验进行血栓形成概率的评估,在临床试验中应对术后瓣膜血栓形成进行确认,正式上市前应综合评估瓣膜产品的剩余风险,并根据器械设计及操作制定大规模临床应用时的抗栓策略,上市后也应进行长期监控等。总之,在全生命周期过程中,均应对每个节点可能产生的风险采取相应控制措施。

4.1 设计开发过程非临床试验评估

设计开发过程应对体外、体内测试评价要求进行充分的瓣膜血栓形成可能性的评估。在产品定型后,通过动物实验进行体内评估,监测包括血液

动力学、瓣叶开合状况、瓣叶厚度、平均跨瓣压差和瓣膜的有效开口面积等指标的变化。在动物实验研究的终点,通过尸检以观察远端器官的血栓栓子,并对假体瓣膜的瓣叶组织进行病理学检查分析。

4.2 瓣膜血栓形成的临床评估

美国心脏协会/心脏病学会的心脏瓣膜病患者管理指南(2020 年版)^[32]推荐采用多种方式对瓣膜结构性退化导致的临床症状进行评估,由于生物瓣膜在植入人体 10 年后瓣膜结构性退化的发生概率会增高,有必要每年进行经胸超声心动图(TTE)检查。对于存在导致瓣膜加速退化风险因素的患者,如吸烟及伴有糖尿病和慢性肾脏疾病等,有研究建议在临床试验及随访阶段,对瓣膜植入术后和出院前进行血栓形成风险方面的评估检查^[33]。

由于 CVT 有明显的临床症状,可以通过多种途径检查诊断,但 SLT 诊断较难,目前最优评估手段是 CT 检查^[34-35],4D-CT 可以较好地发现瓣叶运动减弱和早期瓣叶明显增厚(瓣叶上可见异常低密度影)情况^[36]。但 4D-CT 尚不推荐在所有患者中使用,尤其是对 CT 使用有局限的患者(如对过度辐射和造影剂敏感患者),经食管超声心动图(TEE)检查仍然是有效评估手段。当瓣叶运动减弱幅度 50%以上^[26],亦可用 TTE 检查。ROSSEEL 等^[26]研究认为,对术后出现心衰加重、瓣膜跨瓣压差突然增加、新出现主动脉瓣关闭不全或具血栓栓塞临床表现的患者,推荐行 TEE 后,再行 4D-CT 检查。

4.3 剩余风险控制

对经 TAVR 治疗的患者应进行药物治疗,积极预防血栓形成,参考现有医学专家共识,结合患者是否具有服用抗凝药指征及后期是否需开展经皮冠状动脉介入治疗,制定术前、术中和术后的抗血栓治疗策略^[20,35,37]。此外,在产品说明书中,制造商应该详尽提示临床医生关于手术操作的注意事项。

4.4 上市后长期监控

目前国内《经导管植入式主动脉瓣膜临床试验指导原则》中建议临床试验应以 12 个月的累积全因死亡率作为主要研究终点,为评价长期的安全性和有效性,因此产品上市后仍应继续随访至少 5 年。FDA 建立了上市后研究库(PAS)用于对产品的持续追踪。该数据库的数据来源主要包含两部分:制造商在注册批准对注册阶段开展临床试验继续随访后形成的数据和产品上市后新入组研究后形成的数据。为保证该产品长期使用的安全性和有效性,可开展产品上市后的临床研究并长期跟踪随访。

5 结论

经导管植入瓣膜的应用历史较短,国外应用时间不到二十年,国内也只有十年左右的时间,但行业研发热度较高。本文以瓣膜血栓形成风险为例,分析了经导管植入瓣膜血栓形成的原因、临床发生情况及可能产生的风险,最后提出了瓣膜血栓形成风险控制思路及相关建议,以期为产品设计开发及开展安全、有效性评价提供参考。

[参考文献]

- [1] CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BASH A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description[J]. Circulation, 2002,106(24):3006-3008.
- [2] 林心平,王建安. 中国心脏瓣膜病介入治疗的现状与进展[J]. 心电与循环, 2019,38(5):353-356.
- [3] LEON M B. TAVR in 2021: Evidence gaps and future directions, CIT 2021 Plenary Session on-line. (2021-05-06)[2021-06-25].http://citmd.com/CIT/2021/.
- [4] 何宇,李贞福,张宏,等. TAVI 术后华法林与阿司匹林联合波立维抗血栓效果比较[J]. 精准医学杂志, 2020,35(3):274-277.
- [5] ROUDAUT R, SERRI K, LAFITTE S. Thrombosis of prosthetic heart valves: Diagnosis and therapeutic considerations [J]. Heart, 2007,93(1):137-142.
- [6] KAPPETEIN A P, HEAD S J, GÉNÈREUX P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013,145(1):6-23.
- [7] JOSE J, SULIMOV D S, EL-MAWARDY M, et al. Clinical bioprosthetic heart valve thrombosis after transcatheter aortic valve replacement incidence characteristics and treatment outcomes[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017,10(7):686-697.
- [8] HANSSON N C, GROVE E L, ANDERSEN H R, et al. Transcatheter aortic valve thrombosis: Incidence, predisposing factors, and clinical implications[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(19):2059-2069.
- [9] VOLLEMA E M, KONG WF, KATSANOS S, et al. Transcatheter aortic valve thrombosis: the relation between hypoattenuated leaflet thickening, abnormal valve hemodynamics, and stroke[J]. Eur Heart J, 2017,38:1207-17.
- [10] CHAKRAVARTY T, SØNDERGAARD L, FRIEDMAN J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: An observational study[J]. Lancet, 2017,389(10087):2383-2392.
- [11] PACHE G, SCHOECHLIN S, BLANKE P, et al. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves[J]. Eur Heart J, 2016,37(28):

2263-2271.

- [12] DE BACKER O, DANGAS G D, JILAIHAWI H, et al. Reduced leaflet motion after transcatheter aortic-valve replacement[J]. *N Engl J Med*, 2020,382(2):130-139.
- [13] MAKKAR R R, THOURANI V H, MACK M J, et al. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement[J]. *N Engl J Med*, 2020,382(9):799-809.
- [14] DANGAS G D, WEITZ J I, GIUSTINO G, et al. Prosthetic heart valve thrombosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016,68(24):2670-2689.
- [15] BELLE E V, RAUCH A, VINCENT F, et al. Von willebrand factor multimers during transcatheter aortic-valve replacement [J]. *N Engl J Med*, 2016,375:335-344.
- [16] YAHAGI K, TORII S, LADICH E, et al. Pathology of self-expanding transcatheter aortic valves: Findings from the Core-Valve US pivotal trials[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91(5):947-955.
- [17] LUSZCZAK J, UNDAS A, GISSEL M, et al. Activated factor XI and tissue factor in aortic stenosis: Links with thrombin generation[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2011, 22(6):473-479.
- [18] SANNINO A, HAHN R T, LEIPSIK J, et al. Meta-analysis of incidence predictors and consequences of clinical and subclinical bioprosthetic leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation[J]. *Am J Cardiol*, 2020,132:106-113.
- [19] RHEUDE T, PELLEGRINI C, STORTECKY S, et al. Meta-analysis of bioprosthetic valve thrombosis after transcatheter aortic valve implantation[J]. *Am J Cardiol*, 2021,138:92-99.
- [20] BERG J, SIBBING D, BIANCA R, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: A consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease [J]. *European Heart Journal*, 2021,42:2265-2269.
- [21] HAFIZ A M, KALRA A, RAMADAN R, et al. Clinical or symptomatic leaflet thrombosis following transcatheter aortic valve replacement: Insights from the US FDA MAUDE database[J]. *Struct Heart*, 2017,1(5-6):256-264.
- [22] MARRO M, KOSSAR A P, XUE Y, et al. Noncalcific mechanisms of bioprosthetic structural valve degeneration[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021,10(3):1-13.
- [23] TRIGO M D, MUÑOZ-GARCÍA A J, LATIB A, et al. Impact of anticoagulation therapy on valve haemodynamic deterioration following transcatheter aortic valve replacement[J]. *Heart*, 2018,104:814-820.
- [24] SELLERS S L, TURNER C T, SATHANANTHAN J, et al. Transcatheter aortic heart valves: Histological analysis providing insight to leaflet thickening and structural valve degeneration[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019,12(1):135-145.
- [25] SAWAYA F, JØRGENSEN T H, SØNDERGAARD L, et al. Transcatheter bioprosthetic aortic valve dysfunction: What we know so far[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019,6:1-8.
- [26] ROSSEEL L, DE BACKER O, SØNDERGAARD L. Clinical valve thrombosis and subclinical leaflet thrombosis following transcatheter aortic valve replacement: Is there a need for a patient-tailored antithrombotic therapy? [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019,6:1-10.
- [27] MIDHA P A, RAGHAV V, SHARMA R, et al. The fluid mechanics of transcatheter heart valve leaflet thrombosis in the neosinus[J]. *Circulation*, 2017,136(17):1598-1609.
- [28] RASHID H N, NASIS A, GOOLEY R P, et al. The prevalence of computed tomography-defined leaflet thrombosis in intra-versus supra-annular transcatheter aortic valve prostheses [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018,92(7):1414-1416.
- [29] DANGAS G, CHIARITO M, O'GARA B P, et al. Bioprosthetic valve thrombosis: Insights from transcatheter and surgical implants[J]. *Structural Heart*, 2020,4(5):382-388.
- [30] NAKATANI S. Subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation[J]. *Heart*, 2017,103(24):1942-1946.
- [31] LAAKSO T, MORIYAMA N, RAVIO P, et al. Impact of major vascular complication access site status on mortality after transfemoral transcatheter aortic valve replacement——results from the FinnValve registry[J]. *Circ Rep*, 2020,2(3):182-191.
- [32] OTTO C M, NISHIMURA R A, BONOW R O, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021,77(4):25-197.
- [33] EGBE A C, PISLARU S V, PELLIKKA P A, et al. Bioprosthetic valve thrombosis versus structural failure: Clinical and echocardiographic predictors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015,66(21):2285-2294.
- [34] BLANKE P, WEIR-MCCALL J R, ACHENBACH S, et al. Computed tomography imaging in the context of transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR): An expert consensus document of the society of cardiovascular computed tomography[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019,12(1):1-24.
- [35] PIENIAK K, J DRZEJCZYK S, DOMASZK O, et al. Predictors and biomarkers of subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation[J]. *J Clin Med*, 2020,9(3742):1-14.
- [36] TESTA L, LATIB A. Assessing the Risk of leaflet motion abnormality following transcatheter aortic valve implantation[J]. *Interv Cardiol*, 2018,13(1):37-39.
- [37] 中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会. 经导管主动脉瓣置换术中国专家共识(2020 更新版)[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2020,28(6):301-309.

(本文编辑 耿波 厉建强)