

## ·综述 General review·

## 心房分流器治疗心力衰竭机制及研究进展

张 芝, 汤学超

**【摘要】** 心力衰竭(简称心衰)是各种心血管疾病终末期表现。心衰恶化是患者反复住院的主要原因。研究证实心衰恶化与死亡率间存在显著相关性。目前单纯药物治疗往往不足以改善心衰患者临床症状和体征,越来越多临床试验研究证实器械治疗可改善患者症状及预后。近年来国内外研究开发的具有独特机制的心房分流器主要有 IASD、V-Wave、AFR 及 D-Shant 等,临床应用研究证明,可通过直接降低左心房压力改善心衰患者呼吸困难症状,降低再住院率和病死率,未来可能成为治疗心衰新方法。本文就心房分流器治疗心衰机制及研究进展作一综述。

**【关键词】** 心房分流器;心力衰竭;左心室射血分数;器械治疗

中图分类号:R541.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-06-0612-05

**Mechanism of atrial shunt device for the treatment of heart failure and its research progress** ZHANG Zhi, TANG Xuechao. Department of Cardiology, Tai'an 88th Hospital of PLA, Tai'an, Shandong Province 271000, China

Corresponding author: TANG Xuechao, E-mail: tang820415@aliyun.com

**【Abstract】** Heart failure is an end-stage manifestation of various cardiovascular diseases. Deterioration of heart failure is the main cause of repeated hospitalization. Several studies have demonstrated that a significant correlation exists between the worsening of heart failure and the mortality. At present, pharmacotherapy alone is often insufficient to improve the clinical symptoms and signs of patients with heart failure, and more and more clinical trial studies have confirmed that the treatment with an atrial shunt device may improve the patient's symptoms and prognosis. In recent years, a lot of atrial shunt devices carrying unique mechanism have been developed at home and abroad, which mainly include IASD, V-Wave, AFR, D-Shant, etc. Studies of their clinical application have proved that these atrial shunt devices can improve dyspnea symptoms in patients with heart failure through directly reducing the left atrial pressure, which can reduce the re-hospitalization rate and mortality of patients with heart failure, and the use of the atrial shunt device may become a new therapeutic option for heart failure in the future. This paper reviews the mechanism of atrial shunt device in treating heart failure and its recent progress. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 612-616)

**【Key words】** atrial shunt device; heart failure; left ventricular ejection fraction; treatment with medical device

心力衰竭(简称心衰)作为心血管疾病终末阶段,尽管近年来在药物和器械治疗方面取得了长足进步,但患者病情仍反复恶化,导致生活质量低下、高再住院率和病死率,给家庭和社会带来巨大经济负担<sup>[1-4]</sup>。根据左心室收缩功能或左心室射血分数(LVEF)值,心衰分为 LVEF 下降型(<40%)、中值型(40%~50%)和保留型(≥50%),绝大多数指南推荐心衰治疗侧重于 LVEF 下降型,其药物治疗已

由“金三角”向“金四角”转变,可减轻心脏重塑,改善症状、心功能及预后,但针对 LVEF 中值型、保留型心衰治疗目前缺乏强有力循证医学证据,尚无药物治疗能改善 LVEF 保留型心衰患者发病率和病死率<sup>[5]</sup>。慢性心衰患者劳累性呼吸困难主要由左心房压力(LAP)异常增高所致,导致急性肺淤血、水肿,症状恶化及急性失代偿<sup>[6-10]</sup>。因此,降低 LAP 已成为心衰治疗主要方向之一。近年国内外研究发现,心房分流器

IASD、V-Wave、AFR 及 D-Shant 等可用于降低 LAP, 缓解肺淤血及呼吸困难症状, 同时不增加右心负荷, 临床和 Meta 分析研究均证实其治疗慢性心衰可行有效, 已成为心衰治疗领域发展方向之一<sup>[11]</sup>。

## 1 心房分流术

Lutembacher 综合征系二尖瓣狭窄伴房间隔缺损, 患者预期往往比单纯二尖瓣狭窄要好<sup>[12]</sup>。有研究发现, 有些单纯房间隔缺损患者房间隔封堵术后发生急性左心衰竭, 通道重新开放后症状改善; 有创血流动力学监测证明, 其发生因左向右分流纠正后左心房前负荷增加, 压力急剧升高、左心室顺应性降低所致急性肺水肿<sup>[13]</sup>。受此现象启发, 心房分流、左心房减压理念开始逐渐应用于临床。经皮球囊心房间隔造口为最初方式之一, 对于难治性心衰伴肺水肿患者行经皮球囊心房间隔造口, 可使 LAP 降低约 50%, 改善患者憋喘症状<sup>[14-15]</sup>。然而左向右分流可造成肺体循环(Qp:Qs)不匹配, 导致右心室负荷增加和肺动脉压升高。计算机模拟心房间分流装置的血流动力学效应研究证实, IASD 分流器降低肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP), 可在运动负荷状态下使心排血量和心率适量增加, 其中 8~9 mm 为心房间分流的最佳孔径, 使静息、活动时左心房压降低, 同时不增加右心房和肺动脉压力; Qp:Qs 为 1.3~1.4:1 时, 可确保左心房压明显降低, 始终保持左向右分流方向, 且对右心功能及肺动脉压力不产生不利影响<sup>[16]</sup>。先天性房间隔缺损患者远期随访研究提示, 小房间隔缺损(直径<10 mm)一般不会对血流动力学及心脏功能等产生有害影响。计算机模拟血流动力学改变及临床研究数据为心衰患者使用心房分流器降低 LAP 和左心房容量过载提供了理论依据, 其中直径 8 mm、Qp:Qs 为 1.3~1.4:1 是心房分流器最佳参数<sup>[17]</sup>。目前国外心房分流器 IASD、V-Wave 和 AFR 已获得欧洲共同体质量(CE)认证, 国内相关产品也正处于研究开发和临床试验阶段, 有部分结果揭晓。

## 2 心房分流器临床研究

### 2.1 IASD 分流器

IASD 分流器(美国 Corvia 医疗公司)由围绕中央孔径的 2 个左右心房镍钛合金圆盘组成, 外径 19 mm, 中央通道 8 mm(见图 1)。目前已完成 3 项重要临床试验, 为在 LVEF 保留型心衰患者中应用安全性和可行性提供了重要依据。



图 1 IASD 分流器

REDUCE LAP-HF 为一多中心前瞻性非随机开放标签的一期临床研究, 入组年龄>40 岁、美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 II~IV 级、静息 PCWP $\geq 15$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、运动负荷 PCWP $\geq 25$  mmHg 的保留型心衰患者, 结果显示 IASD 植入后患者 PCWP 明显降低, 随访 6 个月未发生手术和器械相关并发症和不良心血管事件, IASD 始终保持分流通畅<sup>[18]</sup>; 随访 1 年患者 NYHA 分级、生活质量评分、6 分钟步行试验等指标均明显改善, 生存率为 95%, IASD 左向右分流持续稳定, 分流孔通畅, 右心室舒张末期容积有轻微增加, PCWP 等明显降低, 肺动脉压力等未见明显增加; 证实 IASD 植入安全, 可改善患者血流动力学及临床症状<sup>[19]</sup>。该研究最大局限为开放性非随机试验。

REDUCE LAP-HF I 试验是一 IASD 与假手术比较的随机多中心对照研究, 近期随访结果表明, 与对照组相比植入 IASD 患者 PCWP 明显降低, 1 例患者 IASD 植入过程中出现放置不当, 安全移除后未见手术相关并发症; 随访 1 个月未发生心血管等的不良事件, 两组间主要安全性终点差异无统计学意义; 随访 1 年结果显示, 植入 IASD 似安全, 无脑卒中、短暂性脑缺血发作等发生, NYHA 分级等较前改善, 但两组间心脑血管等的不良事件发生差异无统计学意义<sup>[20-21]</sup>。因此, REDUCE LAP-HF I 试验结果并未提示 IASD 改善心衰患者预后的确切证据。

REDUCE LAP-HF II 试验是一随机双盲对照研究, 其中 IASD 组 314 例, 假手术组 312 例, 主要评估术后 12 个月美国堪萨斯心肌病调查量表(KCCQ)评分变化, 非致命性缺血性脑卒中或心血管死亡, 术后 24 个月心衰事件总发生率; 结果显示 IASD 植入并未降低心衰事件总发生率, 也未改善

LVEF $\geq$ 40%患者健康状况<sup>[22]</sup>。结果虽不理想,但为后续器械研究及临床应用提供了重要经验。

## 2.2 V-Wave 分流器

V-Wave 分流器(以色列 V-Wave 公司)具有独特的沙漏形状镍钛框架,中央管径为 5.1 mm,一代 V-Wave 带有猪三叶心包瓣膜,确保左向右单向分流。V-Wave 首次人体试验入选 10 例 NYHA 分级Ⅲ或Ⅳ级、PCWP $\geq$ 15 mmHg 的 LVEF 下降型心衰患者,分流器均成功植入,患者血流动力学参数和临床症状均得到明显改善,未见围手术期并发症;随访 3 个月,食管超声证实左向右分流持续存在,无器械相关血栓栓塞、移位等并发症,其中 1 例患者因胃肠道出血再次住院,1 例因室性心动过速死亡;初步证实 V-Wave 治疗 LVEF 下降型心衰安全可行,具有潜在临床效果<sup>[23]</sup>。随后有研究对 38 例 LVEF 下降型心衰、保留型心衰患者进行非随机临床试验,进一步证实 V-Wave 在改善患者血流动力学及临床症状等方面的作用,但随访 1 年发现约 50% 患者出现分流通畅性降低(14% 出现分流孔径闭塞,36% 出现狭窄)<sup>[24]</sup>。一代 V-Wave 分流器缺陷最终促使器械改进,二代 V-Wave 分流器设计保留了沙漏形状(见图 2)。目前正在进行的 RELIEVE-HF 试验(NCT03499236)旨在评估二代 V-Wave 安全性、有效性及预后等。

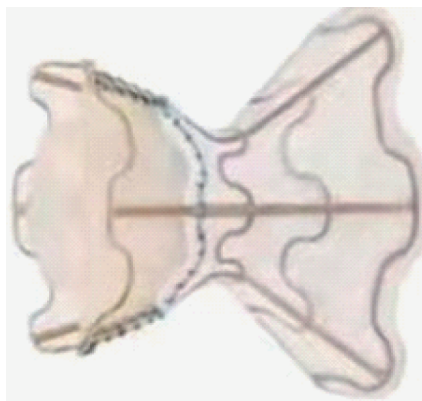


图 2 V-Wave 分流器

## 2.3 AFR 分流器

AFR 分流器(德国 Occlutech 公司)是一种镍钛合金网状装置,由 2 个扁平圆盘和 1 个中心开窗 1~2 mm 的连接颈组成,开窗尺寸为 4、6、8 mm 或 10 mm(见图 3)。PRELIEVE 试验是一前瞻性非随机多中心研究,首次对指南推荐最佳药物治疗下的 NYHA 分级Ⅲ或Ⅳ级症状性 LVEF 下降型心衰、保留型心衰伴静息 PCWP $\geq$ 15 mmHg/运动负荷下

PCWP $\geq$ 25 mmHg、N-氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP) $>$ 125 pg/mL 患者进行人体研究,1 年随访数据证实患者 NYHA 分级、6 分钟步行距离及 KCCQ 评分得到改善,未观察到分流孔径阻塞、脑卒中或右心衰等发生;1 例患者术后出现出血和晕厥,6 例因心衰恶化住院,病死 3 例<sup>[25]</sup>。为进一步证实植入 AFR 分流器对死亡率的影响,对 34 例患者死亡率等进行评估,通过预后模型计算术后 1 年生存率,结果 1 例死于心衰恶化并发肺炎,死亡率为 3.1%,明显低于预测死亡率;表明 AFR 对改善患者预后有重要作用,但病例数尚少,其安全性和有效性仍需大样本随机对照试验研究评估<sup>[26]</sup>。



图 3 AFR 分流器

## 2.4 D-Shant 分流器

D-Shant 分流器(武汉唯柯医疗科技公司)由网塞、端头螺母组成,网塞为镍钛合金丝编织而成的 2 个盘面,直径 24 mm,中间夹一约 8 mm 分流孔,是目前唯一可回收分流装置(图 4)。初步动物实验研究对 4 只健康雄性比格犬行 D-Shant 分流器植入术,植入前后测量血流动力学指标并行超声心动图检查,结果均成功植入 D-Shant 心房分流器,未见并发症发生;术后 3 个月随访超声心动图证实单纯左向右分流,血流动力学指标明显改善,初步验证 D-Shant 分流器安全可行<sup>[27]</sup>。目前 D-Shant 分流器开始应用于临床。有报道对 1 例二尖瓣置换术后、肺动脉高压、NYHA 分级Ⅲ级患者行心房分流术,D-Shant 植入术后患者临床症状改善,生活质量提高,随访 3 个月复查超声提示分流通畅<sup>[28]</sup>。目前正在进行 D-Shant 多中心临床应用安全性和有效性研究。

## 3 结语

随着技术发展,心衰治疗新手段如经皮心室重建术(PVR)、肾动脉去交感神经术(RDN)及心肌收缩力调节器(CCM)植入术等已逐渐应用于临床,并证实有利于改善心衰患者症状及预后等<sup>[29-31]</sup>。心房





图 4 D-Shunt 分流器

分流器作为一种治疗心衰新措施,通过直接降低LAP改善患者临床症状,其主要采用双房面固定装置及中心开孔框架设计,尽管一代V-Wave带有单向心包瓣膜,最终因孔的闭塞而弃用,但左向右单向阀门理念还是具有可取性,下一步设计可向此方面发展。在结构性心脏病介入治疗中,可吸收封堵器逐步应用于临床,心房分流器设计是否可采用可吸收材料也是未来发展方向之一。尽管心房分流器初步临床研究证实安全可行,但右心衰竭发展、反常栓塞所致脑卒中、分流器相关狭窄/闭塞等相关并发症及远期疗效尚待研究,器械设计及研究开发尚需进一步完善,安全性和有效性需更大样本随机对照研究进一步验证。

**致谢:**感谢上海长海医院秦永文教授对本综述的指导和审阅。

#### [参考文献]

- [1] Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, et al. Heart failure in the last year: progress and perspective[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7: 3505-3530.
- [2] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2015, 131: e29-322.
- [3] Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey(ESC-HF Pilot)[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15: 808-817.
- [4] Ahmed A, Allman RM, Fonarow GC, et al. Incident heart failure hospitalization and subsequent mortality in chronic heart failure: a propensity-matched study[J]. J Card Fail, 2008, 14: 211-218.
- [5] McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42: 3599-3726.
- [6] Freed BH, Shah SJ. Stepping out of the left ventricle's shadow: time to focus on the left atrium in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2017, 10: e006267.
- [7] Reddy Y, Obokata M, Wiley B, et al. The haemodynamic basis of lung congestion during exercise in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Eur Heart J, 2019, 40: 3721-3730.
- [8] Ritzema J, Troughton R, Melton I, et al. Physician-directed patient self-management of left atrial pressure in advanced chronic heart failure[J]. Circulation, 2010, 121: 1086-1095.
- [9] Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15: 776-785.
- [10] Borlaug B, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction[J]. Circ Heart Fail, 2010, 3: 588-595.
- [11] Lauder L, Pereira TV, Degenhardt MC, et al. Feasibility and efficacy of transcatheter interatrial shunt devices for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23: 1960-1970.
- [12] Askey JM, Kahler JE. Longevity in extensive organic heart lesions: a case of Lutembacher's syndrome in a man aged 72[J]. Ann Intern Med, 1950, 33: 1031-1036.
- [13] Beyer J. Atrial septal defect: acute left heart failure after surgical closure[J]. Ann Thorac Surg, 1978, 25: 36-43.
- [14] Aiyagari RM, Rocchini AP, Remenapp RT, et al. Decompression of the left atrium during extracorporeal membrane oxygenation using a transeptal cannula incorporated into the circuit [J]. Crit Care Med, 2006, 34: 2603-2606.
- [15] Seib PM, Faulkner SC, Erickson CC, et al. Blade and balloon atrial septostomy for left heart decompression in patients with severe ventricular dysfunction on extracorporeal membrane oxygenation [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 1999, 46: 179-186.
- [16] Kaye D, Shah SJ, Borlaug B, et al. Effects of an interatrial shunt on rest and exercise hemodynamics: results of a computer simulation in heart failure[J]. J Card Fail, 2014, 20: 212-221.
- [17] Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73: e81-e192.
- [18] Hasenfuss G, Hayward C, Burkhoff D, et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial[J]. Lancet, 2016, 387: 1298-1304.
- [19] Kaye DM, Hasenfuss G, Neuzil P, et al. One-year outcomes after transcatheter insertion of an interatrial shunt device for the management of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Circ Heart Fail, 2016, 9: e003662.
- [20] Feldman T, Mauri L, Kahwash R, et al. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF I [reduce elevated left atrial pressure in patients with heart failure]): a phase 2, randomized, sham-controlled trial[J]. Circulation, 2018, 137: 364-375.

- [21] Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, et al. One-year safety and clinical outcomes of a transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in the reduce elevated left atrial pressure in patients with heart failure (REDUCE LAP - HF I) trial: a randomized clinical trial [J]. JAMA Cardiol, 2018, 3: 968-977.
- [22] Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES, et al. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP - HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial [J]. Lancet, 2022, 399: 1130-1140.
- [23] Del Trigo M, Bergeron S, Bernier M, et al. Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study [J]. Lancet, 2016, 387: 1290-1297.
- [24] Rodes - Cabau J, Bernier M, Amat - Santos IJ, et al. Interatrial shunting for heart failure: early and late results from the first-in-human experience with the V-wave system [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2018, 11: 2300-2310.
- [25] Paitazoglou C, Bergmann MW, Ozdemir R, et al. One-year results of the first-in-man study investigating the atrial flow regulator for left atrial shunting in symptomatic heart failure patients: the PRELIEVE study [J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23: 800-810.
- [26] Bakhshaliyev N, Celikkalei, Enhos A, et al. Impact of atrial flow regulator (AFR) implantation on 12-month mortality in heart failure: insights from a single site in the PRELIEVE study [J]. Herz, 2022, 47: 366-373.
- [27] 尚小珂, 张长东, 陈 澍, 等. D-Shant 心房分流器的初步动物实验研究 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2020, 28: 337-342.
- [28] 李 贺, 王 斌, 尚小珂, 等. 国产 D-Shant 心房分流器临床应用及超声评估 [J]. 中华超声影像学杂志, 2021, 30: 180-182.
- [29] 邵婷凯, 邵俊清, 刘宗军, 等. 慢性心力衰竭经皮肾交感神经射频消融术临床疗效 Meta 分析 [J]. 介入放射学杂志, 2022, 31: 180-184.
- [30] 汤学超, 秦永文. 经皮心室重建术——心力衰竭治疗新手段 [J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 453-455.
- [31] Müller D, Remppis A, Schauer P, et al. Clinical effects of long-term cardiac contractility modulation (CCM) in subjects with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction [J]. Clin Res Cardiol, 2017, 106: 893-904.

(收稿日期: 2022-03-21)

(本文编辑: 边 倩)

## · 综 述 General review ·

# 全面提升介入医学在临床医学本科生中的影响力

焦德超, 王艳丽, 段旭华, 韩新巍

**【摘要】** 依托现代介入医学技术提高各级医院的救治能力已上升为国家战略, 但我国介入医学人才培养和介入医学知识普及在医学本科生教育阶段严重不足, 甚至完全被忽视。本文立足“健康中国”建设大政方针, 剖析我国介入医学人才现状。根据本中心 3 年来开设临床医学本科生介入医学必修课的经验, 提出以“五位一体”策略(明确教学目标、组建教师队伍、编写介入医学教材、改进教学方法、优化教学条件)构建具有特色的医学本科生介入医学教学体系。

**【关键词】** 介入医学; 发展模式; 教学; 医学本科生

中图分类号: R-4 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2023)-06-0616-03

**Comprehensively enhancing the influence of interventional medicine among the clinical medical undergraduates** JIAO Dechao, WANG Yanli, DUAN Xuhua, HAN Xinwei. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: HAN Xinwei, E-mail: 13592583911@163.com

**【Abstract】** Relying on the modern interventional medical technology, it has become a national strategy to improve the treatment ability in hospitals of all levels. However, the training of interventional medical talents and the popularization of interventional medical knowledge in China are seriously insufficient in the

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2023.06.021

基金项目: 河南省医学教育研究项目 (wjlx2021269)

作者单位: 450052 河南郑州 郑州大学第一附属医院放射介入科; 郑州大学医学院介入医学教研室

通信作者: 韩新巍 E-mail: 13592583911@163.com