

Open Access

DOI:10.3724/zdxbyxb-2024-0431

心脏瓣膜病

·专题报道·

应用MitraClip™ G4治疗超高龄巴洛综合征致重度二尖瓣反流患者一例

罗 飞¹,王嘉锋²,郭志福¹,秦永文¹,白 元¹

1. 上海长海医院心血管内科,上海 200433

2. 上海长海医院麻醉科,上海 200433

[摘要] 一例91岁男性患者因“体检发现二尖瓣脱垂10余年,活动后胸闷1月余”就诊,经胸超声心动图提示为二尖瓣前叶增厚、脱垂伴重度关闭不全,进一步经食管超声心动图证实为二尖瓣前后叶脱垂(A1区、A2区、A3区、P1区、P2区均脱垂)伴大量反流。结合病史,考虑为巴洛综合征。采用两枚MitraClip™ G4 XTW实施经导管二尖瓣缘对缘修复术,术后患者二尖瓣反流减少至少量。随访10个月,患者心功能明显改善,二尖瓣反流程度为轻度。



[关键词] 二尖瓣反流;巴洛综合征;经导管缘对缘修复术;高龄老人;病例报告

[中图分类号] R542.5+1 [文献标志码] A

Transcatheter edge-to-edge repair using MitraClip™ G4 for severe mitral regurgitation in an advanced elderly patient with Barlow disease

LUO Fei¹, WANG Jiafeng², GUO Zhifux¹, QIN Yongwen¹, BAI Yuan¹ (1. Department of Cardiology, Shanghai Hospital, Shanghai 200433; 2. Department of Anesthesiology, Shanghai Hospital, Shanghai 200433)

Corresponding author: BAI Yuan, E-mail: yuanbai@smmu.edu.cn, ORCID:0000-0003-1530-1888

[Abstract] A 91-year-old male patient was admitted with a history of mitral valve prolapse diagnosed by physical examination ten years prior and recent onset of exertional chest discomfort persisting for over one month. Transthoracic echocardiography showed that the anterior leaflet of mitral valve was thickened and prolapsed with severe

收稿日期(Received):2024-08-29 修改返回日期(Revised):2025-02-05 接受日期(Accepted):2025-03-03 网络预发表日期(Online):2025-03-13

基金项目(Funding):中央军委后勤保障部保健专项(21BJZ06)

第一作者(First author):罗 飞,硕士研究生,主要从事心脏瓣膜病介入治疗的临床研究;E-mail:2872530094@qq.com;ORCID:0009-0009-9685-2091

通信作者(Corresponding author):白 元,副主任医师,副教授,硕士生导师,主要从事结构性心脏病介入治疗和相关器械的研发;E-mail:yuanbai@smmu.edu.cn;ORCID:0000-0003-1530-1888

regurgitation, and transesophageal echocardiography further confirmed that the anterior and posterior leaflets of mitral valve were prolapsed with massive regurgitation (A1, A2, A3, P1 and P2 were all prolapsed). Thus, the diagnosis of Barlow syndrome was considered. Transcatheter edge-to-edge mitral repair was performed with two MitraClip™ G4 XTWs. After a 10 months follow-up, the patient's cardiac function was significantly improved, and the degree of mitral regurgitation was mild.

[Key words] Mitral regurgitation; Barlow disease; Transcatheter edge-to-edge repair; Nonagenarian; Case report

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(2): 199-203.]

[缩略语] 经导管缘对缘修复术(transcatheter edge-to-edge repair, TEER); 美国胸外科医师协会(Society of Thoracic Surgeons, STS); 堪萨斯城心肌病调查问卷(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ)

TEER是应对中重度退行性二尖瓣反流或功能性二尖瓣反流的临床常用微创治疗方式^[1]。2020年美国心脏病学会/美国心脏协会瓣膜性心脏病处理指南建议,对于外科手术高危或存在禁忌证的退行性二尖瓣反流患者,若解剖结构合适,可推荐行TEER(Ⅱa,B-NR级);而对于重度功能性二尖瓣反流患者,若无需血运重建、外科修复或置换的手术风险较高、经过规范的药物治疗后症状无改善,且经超声心动图评估瓣膜解剖结构合适时,也可行TEER(Ⅱa,B-R级)^[2]。因此,不论是退行性二尖瓣反流还是功能性二尖瓣反流,瓣膜的解剖结构是决定能否行TEER的重要因素。但二尖瓣反流患者的异质性非常高,即使是退行性二尖瓣反流也有相当多患者的瓣膜解剖结构并不适合采用TEER纠正。如巴洛综合征患者的二尖瓣表现为瓣叶明显增厚、冗长脱垂,腱索及乳头肌冗长、增厚、融合,甚至钙化。此类患者行二尖瓣外科手术难度非常高,术后很难达到理想效果^[3]。但随着新器械如MitraClip™ G4的问世,临幊上对部分类似巴洛综合征病变的患者也可以尝试进行TEER。本文报道一例91岁巴洛综合征患者经术前评估后应用MitraClip™ G4进行TEER的近中期随访效果,以供同行参考。

1 病历摘要

患者男性,91岁,因“体检发现二尖瓣脱垂10余年,活动后胸闷1月余”于2024年5月25日收治上海长海医院。患者于10年前体检时发现

二尖瓣轻度脱垂,无特殊不适;3年前体检时超声心动图提示二尖瓣中度脱垂,予药物治疗;1年前体检时超声心动图结果提示二尖瓣脱垂伴中重度关闭不全,继续予药物治疗。1个月前患者感到劳累后胸闷不适伴运动耐力下降,遂就诊。患者既往有高血压病史和心房颤动病史10余年,平时规律口服倍他乐克和利伐沙班。体检发现患者心律绝对不齐,心尖部可闻及3~4/6级收缩中晚期杂音。实验室检查提示氨基末端B型脑钠肽前体1528 pg/mL。经胸超声心动图检查提示左心室、右心房增大,二尖瓣前叶增厚,脱垂伴重度关闭不全(反流等级4+),同时伴三尖瓣重度关闭不全和主动脉瓣轻度关闭不全,左心室收缩功能正常,见图1A~C。患者入院后给予托拉塞米、螺内酯、沙库巴曲缬沙坦钠、富马酸比索洛尔和甲苯磺酸艾多沙班等药物治疗,但上述症状仍未见明显缓解。患者二尖瓣脱垂伴大量反流,但考虑到高龄、基础疾病较多,外科手术进行二尖瓣修复或置换风险很大,心外科医生不建议行外科瓣膜手术,与家属及患者本人充分沟通后决定行TEER。经食管超声心动图提示,二尖瓣前叶增厚(约5 mm),二尖瓣前后叶脱垂伴大量反流,A1区、A2区、A3区、P1区、P2区均可见脱垂,脱垂宽度10 mm,脱垂高度6 mm,前叶长度22 mm,后叶长度15 mm,反流宽度9 mm,瓣环前后径32 mm,有效反流口面积0.8 cm²(图1D~F);左心室、右心房增大,左心室舒张末和收缩末内径分别是58和40 mm,容积分别是156 nL和70 mL;三尖瓣大量

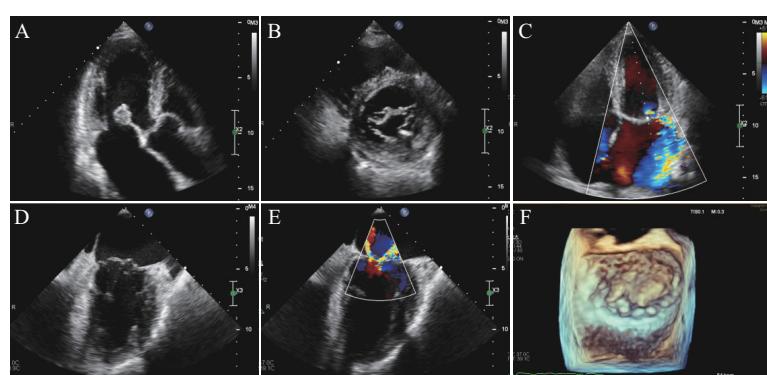
反流,瞬时量15 mL;肺动脉压升高,为51 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);主动脉瓣轻度反流(反流等级1+)。根据经食管超声心动图检查的二尖瓣瓣膜解剖特征,追问病史,患者自诉在年轻时医生告知其心前区有收缩期杂音,结合患者出现瓣膜问题较早及瓣叶增厚、冗长,腱索松弛、冗长以及瓣环扩大等心脏瓣膜黏液样变表现,同时结合二尖瓣、三尖瓣、主动脉瓣多瓣膜累及的表现,考虑患者可能系巴洛综合征。患者的临床诊断:①巴洛综合征、二尖瓣脱垂合并重度关闭不全、主动脉瓣轻度关闭不全、三尖瓣重度关闭不全、中度肺动脉高压、心功能Ⅱ级(纽约心脏协会分级);②持续性心房颤动;③高血压病2级(极高危)。术前STS评分9.8分,KCCQ-23评分总得分81.2分。鉴于患者反流范围大,采用新一代MitraClip™ G4(美国Abbott公司)进行TEER。完善术前检查后,在全身麻醉下进行TEER,术中经食管超声心动图检查再次明确二尖瓣前后叶广泛脱垂,偏1区侧腱索断裂致明显反流,遂决定在2偏1区侧先植入一枚MitraClip™ G4 XTW;经食管超声心动图再次评估发现二尖瓣反流明显减少,但偏内侧仍有中量反流束,遂同法在残余反流束处再次植入第二枚MitraClip™ G4 XTW。两枚MitraClip™ G4 XTW植入后,患者二尖瓣反流程度明显减轻,反流量由4+减少至1+,跨瓣口压差2 mmHg(图2),手术顺利。患者术后第5天平稳出院。

术后3个月经胸超声心动图结果显示,二尖瓣夹合器在位稳定,二尖瓣少量反流(瞬时量3 mL)、三尖瓣大量反流(瞬时量15 mL),肺动脉压升高(51 mmHg),左心室收缩功能正常。目前继续予利尿、稳定心室率、抗凝等治疗。术后6个月外院经胸超声心动图结

果提示,二尖瓣前叶脱垂伴轻度关闭不全(收缩期前叶突入左心房一侧约7 mm,舒张期突入左心室一侧约11 mm,收缩期呈“吊床样”改变);主动脉瓣轻中度反流;三尖瓣重度反流。KCCQ-23评分为85.1分,较术前稍有改变,无活动后胸闷不适。目前,患者已随访至术后10个月,无胸闷、气急等不适,体力尚可,6 min步行距离为580 m。

2 讨论

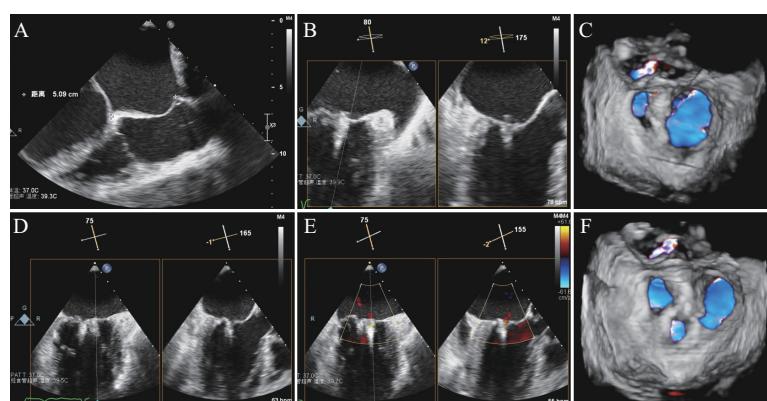
在退行性二尖瓣反流患者中实施TEER的操作难易程度和效果很大程度上取决于患者本身二尖瓣反流的解剖特点。2022年,《二尖瓣经导管缘对缘修复的超声心动图操作规范中国专家共



A:心尖长轴切面显示二尖瓣前叶A2增厚;B:二尖瓣水平短轴切面显示二尖瓣前、后叶脱垂范围较大;C:心尖四腔心切面显示偏心性反流束;D:二尖瓣交界处切面显示二尖瓣脱垂;E:彩色多普勒血流显像显示两束反流;F:从左心房向左心室观察二尖瓣脱垂范围。A、B、C为经胸超声心动图;D、E、F为经食管超声心动图。

图1 患者术前超声心动图显像

Figure 1 Preoperative echocardiographic images of the patient



A:四腔心切面显示房间隔穿刺高度;B:X-plane双切面显示第一枚夹合器与二尖瓣前后叶垂直;C:外科视野显示“组织桥”、双孔化;D:X-plane双切面显示第二枚夹合器与第一枚夹合器的位置关系;E:彩色多普勒血流显像显示二尖瓣反流明显减轻;F:外科视野显示两枚夹合器植入后的“组织桥”。

图2 患者术中超声心动图显像

Figure 2 Intraoperative echocardiographic images of the patient

识》中对拟施TEER患者的二尖瓣解剖病变进行了“绿-黄-红”三种难易程度的区分^[4]。绿区主要指操作相对简单,如反流位于A2区/P2区,无瓣叶钙化,瓣口面积超过4 cm²,后叶长度大于10 mm,对合高度小于11 mm,连枷间距小于10 mm,脱垂范围小于15 mm^[5]。而弥漫性的广泛脱垂如巴洛综合征引发的重度二尖瓣反流则属于红区病变。在红区病变患者中进行TEER,操作难度大大增加且效果难以保证。巴洛综合征是一种以二尖瓣脱垂、收缩晚期杂音和非射血性收缩期喀喇音为特征的临床综合征,其病理基础为二尖瓣小叶组织的纤维黏液瘤样变性,导致一个或两个小叶向上移位至左心房^[6]。该病呈常染色体显性遗传,可发生于各年龄组,以14~30岁女性最为多见^[7]。在超声心动图检查中,巴洛综合征表现为弥漫性、冗余的小叶组织,伴有双小叶脱垂或同一小叶的多节段脱垂,这一特征有助于与其他原因导致的二尖瓣脱垂相鉴别。此外,瓣叶增厚(超过3 mm)、腱索增厚及伸长(较腱索断裂更为常见)也是该病的典型表现^[8]。值得注意的是,严重的瓣环扩张是巴洛综合征的另一重要特征,在疾病晚期常伴有二尖瓣环钙化。根据病史演变过程及二尖瓣超声特征,结合患者瓣叶增厚、冗长,腱索松弛、冗长以及瓣环扩大等典型的心脏瓣膜黏液样变表现,且腱索结构完整、无心肌梗死病史,巴洛综合征可能性较大。

患者91岁,合并心房颤动、高血压,近期出现心力衰竭,心脏团队讨论后认为患者外科手术风险高危,而TEER是一种可能的治疗方式。此例患者行TEER的难点在于:①瓣叶活动度大,捕获困难;②前叶有增厚,夹持困难;③脱垂范围广,残余分流的可能性大,若使用多个夹子又可能导致瓣口狭窄,影响治疗效果。既往国外曾有学者曾使用MitraClip™ G4 XTR成功治疗巴洛综合征患者^[9]。近期发表的EXPAND G4研究结果显示,MitraClip™ G4在巴洛综合征、双叶脱垂/连枷、伴较大脱垂间距的严重瓣叶退行性变、瓣叶组织过短不利于钳夹和显著二尖瓣裂隙等“红区”二尖瓣反流患者中也取得了较好的应用效果^[10]。因此,本例选择采用MitraClip™ G4对患者进行TEER。由于MitraClip™ G4 XTW夹臂更宽、更长且具有独立的抓取功能,选择植入MitraClip™ G4 XTW。术中植入两枚MitraClip™ G4 XTW后,经食

管超声心动图结果提示患者二尖瓣反流量由4+减少至1+,患者血压明显上升。术后随访显示患者心功能明显改善。

综上所述,随着超声心动图技术进步、手术器械改良,以及术者行TEER经验的积累,今后可以针对各类退行性二尖瓣反流患者的二尖瓣解剖特点进行详细的评估和分类,进一步拓宽TEER的适用人群,使更多二尖瓣反流患者从中获益。

志谢 研究得到中央军委后勤保障部保健专项(21BJZ06)支持

Acknowledgements The study was supported by the Healthcare Special Program of the Logistics Support Department of the Central Military Commission (21BJZ06)

医学伦理 研究通过上海长海医院伦理委员会审查(CHEC-2024021)并符合1964年《赫尔辛基宣言》及之后的修订版或类似的伦理标准.患者签署知情同意书

Ethical Approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Shanghai Hospital (CHEC-2024021), and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The participant has signed an informed consent form

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] HAUSLEITER J, STOCKER T J, ADAMO M, et al. Mitral valve transcatheter edge-to-edge repair[J]. *EuroIntervention*, 2023, 18(12): 957-976.
- [2] OTTO C M, NISHIMURA R A, Bonow R O, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J/OL]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(4): e25-e197.
- [3] PÖLZL L, GOLLMANN-TEPEKÖYLÜ C, NÄGELE F, et al. Five-year outcomes of different techniques for minimally invasive mitral valve repair in Barlow's disease[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2024, 65(6): ezae213.

- [4] 中国医师协会超声分会超声心动图专业委员会,中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病学组.二尖瓣经导管缘对缘修复的超声心动图操作规范中国专家共识[J].中国介入心脏病学杂志,2022,30(10): 721-733.
- Echocardiography Committee of the Ultrasound Branch of the Chinese Medical Doctor Association, Structural Heart Disease Group of the Cardiovascular Physicians Branch of the Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on echocardiographic practice guidelines for transcatheter edge-to-edge mitral valve repair[J]. **Chinese Journal of Interventional Cardiology**, 2022, 30(10): 721-733. (in Chinese)
- [5] FAN Y, CHAN J S K, LEE A P. Advances in procedural echocardiographic imaging in transcatheter edge-to-edge repair for mitral regurgitation[J]. **Front Cardiovasc Med**, 2022, 9: 864341.
- [6] BARLOW J B, POCOCK W A. The significance of late systolic murmurs and mid-late systolic clicks[J]. **Md State Med J**, 1963, 12: 76-77.
- [7] VAN WIJNGAARDEN A L, HIEMSTRA Y L,
- [8] KOOPMANN T T, et al. Identification of known and unknown genes associated with mitral valve prolapse using an exome slice methodology[J]. **J Med Genet**, 2020, 57(12): 843-850.
- VAN WIJNGAARDEN A L, KRUITHOF B P T, VINELLA T, et al. Characterization of degenerative mitral valve disease: differences between fibroelastic deficiency and barlow's disease[J]. **J Cardiovasc Dev Dis**, 2021, 8(2): 23.
- [9] WEINMANN K, MARKOVIC S, ROTTBAUER W, et al. First experience with the MitraClip XTR device for extensive mitral valve prolapse (Barlow's disease) [J/OL]. **EuroIntervention**, 2018, 14(12): e1276-e1277.
- [10] VON BARDELEBEN R S, MAHONEY P, MORSE M A, et al. 1-Year outcomes with fourth-generation mitral valve transcatheter edge-to-edge repair from the EXPAND G4 study[J]. **JACC Cardiovasc Interv**, 2023, 16(21): 2600-2610.

[本文编辑 沈 敏 刘丽娜]

• 学术动态 •

陈伟教授团队与尹巍巍副教授团队合作成果揭示T细胞受体抗原识别的力学柔性调控机制

2025年2月27日,浙江大学医学院陈伟教授团队和生物医学工程与仪器科学学院尹巍巍副教授团队与中国科学院生物物理所娄继忠教授团队合作在《细胞研究》(*Cell Research*)发表了最新研究成果论文“TCR catch bonds nonlinearly control CD8 cooperation to shape T cell specificity”(DOI: 10.1038/s41422-025-01077-9)。该研究揭示T细胞受体(TCR)抗原特异性识别的力学柔性调控机制以及高亲和力工程化TCR脱靶毒性的力学机制。

通过分析天然进化的TCR与抗原的动态相互作用,研究人员发现它们通过力学诱导的柔性界面形成动态逆锁键(catch bond),并触发抗原肽-主要组织相容性复合体(pMHC)的构象变化;该互作具有力学柔性进而能选择性调控辅助分化抗原(CD8)的构象,并进一步增强CD8与pMHC的结合能力,最终放大TCR对抗原的识别能力。然而,工程化高亲和力TCR与非我抗原的结合面刚性强,破坏了天然TCR所具备的力学柔性和CD8的选择性调控能力,反而易于结合非目标抗原,从而产生脱靶的交叉识别,潜在性引发机体毒性。

基于该研究结果,研究人员还构建了力化耦合的互作动力学特性与T淋巴细胞功能的关联映射模型,为未来高特异性TCR-T细胞免疫疗法提供了全新的量化评价工具。该成果为突破临床T细胞免疫疗法精准性与安全性难以兼顾的难题提供了关键理论和技术支撑。

浙江大学秦瑞博士和施佳未博士、中国科学院生物物理所张勇博士、郑州大学武鹏博士为论文第一作者。研究得到了国家自然科学基金支持。