

左室辅助装置在心脏移植前的应用现状与进展

崔玲 综述 白元 秦永文 审校

(第二军医大学附属长海医院心血管内科, 上海 200433)

Application and Progression of Left Ventricular Assist Devices before Heart Transplantation

CUI Ling, BAI Yuan, QIN Yongwen

(Department of Cardiology, Changhai Hospital of The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

文章编号: 1004-3934(2014)02-0157-04

中图分类号: R541.6; R654.2

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2014.02.009

摘要: 近年来左室辅助装置发展迅速,在终末期心力衰竭患者心脏移植前得到越来越多的应用,现简单介绍其发展进程,就其临床获益及获益机制方面的相关研究做一综述,并简要列出该装置的适用人群,展望其未来的发展。

关键词: 左室辅助装置; 心力衰竭; 移植前过渡; 临床获益

Abstract: Left ventricular assist devices have developed rapidly in recent years. Its use as a bridge to transplant in end-stage heart failure patients is increasing. This review introduces the development process, mechanism, its clinical benefit, and examines the future development of the device.

Key words: left assist device; heart failure; bridge to transplant; clinical benefit

世界范围内心力衰竭的发病率持续增加,同时阻止和延缓心力衰竭向终末期进展的治疗方法也不断涌现。最近 10 年,在药物和外科手术治疗重症心力衰竭领域较以往有很大的进步。然而,心脏移植对于终末期心力衰竭患者而言仍然是唯一的、疗效确切的治疗方法。由于心脏供体有限,导致近 20 年间心脏移植数量基本保持相对稳定^[1-2],也正是这种严重的供需不平衡,使得在等待心脏移植的患者中,有 20% 的人在等待中死亡^[3]。因此,人们开始越来越多地把目光转向探寻新的治疗方法,左室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD) 的出现为这部分患者带来了希望。

1 发展进程

LVAD 的发展历经了几十年。1963 年 Liotta 等^[4]报道了可植入式人工心室的首次临床应用,该装置将左房与降主动脉连接,部分提供左室旁路,该例患者 4 d 后死于心脏骤停。1966 年 DeBakey^[5]第一次成功地将气动式 LVAD 植入一位主动脉瓣和二尖瓣双瓣

替换后出现心力衰竭的患者体内,10 d 后该患者顺利脱离循环辅助,18 d 后痊愈出院。这是世界首例应用 LVAD 成功治疗的术后心力衰竭的病例。此后 LVAD 在设计方面不断发展和革新,新的装置层出不穷并进行临床试验。这些装置可以大致分为提供短期循环辅助的装置如 Impella、Cardiac Assist、Deltas-tream、ECMO 等,以及提供长期循环辅助的装置如 HeartMate II、Heart Ware 等^[6]。FDA 先后批准了多种 LVAD 可用作终末期心力衰竭患者心脏移植前过渡治疗,近 20 年来获得批准的 LVAD 包括 Thermo Cardio-systems、ThoratecXVE、Novacor、Thoratec HeartMate XVE、HeartMate II 等^[7]。2006 年跨部门的合作注册机械辅助循环支持组织(INTERMACS)建立,该组织负责规划机械辅助装置的发展,它的成立进一步促进了 LVAD 的发展。随着持续式 LVAD 的出现,传统的脉动式 LVAD 在临床应用中逐渐被取代,相比之下持续式 LVAD 体积、质量更小,产生的噪音也大大减轻,更为重要的是它对生存率的影响更优于最初的脉动式

LVAD^[8-9]。最新一代的 LVAD 有 HeartWare VAD (HVAD) 和 jarvik2000,这两种装置仍处在研究阶段,进一步减小的体积使得这两种装置可以植入心包内,有望为患者带来更多的舒适感,更易被患者及其家属接受^[10]。

2 临床获益

大量研究显示将 LVAD 应用于终末期心力衰竭患者的心脏移植前过渡治疗,可以为该部分患者带来临床获益。Wever-Pinzon 等^[11]收集了自 1999 年 1 月~2011 年 12 月间在美国器官共享联合网上注册的 33 073 位 >18 岁的心脏移植候选人的数据,对其发病率和病死率进行了分析。这项研究的一个重要发现是在心脏移植候选人中持续使用 LVAD 作为移植前过渡治疗可以使该部分患者的病死率和发病率得到明显改善。然而,该研究同时发现在使用 LVAD 提供循环辅助时如果发生了 LVAD 相关的并发症如出血、感染、栓塞等,患者的发病率和病死率会明显增加。Kamdar 等^[12]收集了自 2005 年 7 月~2011 年 9 月间在美国明尼苏达州大学医疗中心使用持续型 LVAD 作为移植前过渡治疗的 167 位患者的临床资料,并对其中 77 位使用了 LVAD 后接受心脏移植的患者的生存率进行了分析,结果显示这部分患者心脏移植手术后 30 d、1 年、3 年、5 年生存率分别是 98.7%、93.0%、91.1%、88.0%,并且在不同病因、年龄、性别、体质量指数以及 LVAD 使用时间的患者中生存率的差异没有统计学意义。这一结果提示与不使用 LVAD 相比,使用了持续型 LVAD 后并没有对这部分患者随后进行的心脏移植治疗的中短期生存率产生不利的影响。Aaronson 等^[13]组织了一项自 2008 年 8 月~2010 年 8 月间由美国的 30 个中心共同参与的临床试验。该试验评价了一种新型的、小的、可植入心包腔内的持续血流离心泵(Heart Ware)用于移植前过渡治疗的临床疗效。结果显示在植入该装置的 30 d、60 d、180 d、360 d 时患者的生存率分别为 99%、96%、94%、86%,与使用经 FDA 批准的循环辅助装置的对照组患者的生存率(97%、95%、90%、85%)并无统计学差异。试验组患者的心脏功能状态和生活质量得到明显改善,同时 LVAD 相关的不良事件减少。目前美国已经有 1/4 的心脏移植候选人在心脏移植前使用 LVAD,随着越来越多临床试验数据的支持,我们相信 LVAD 在心脏移植前的应用将日益广泛。

3 获益机制

LVAD 通过机械力将左室的血液引致体外,经辅助泵转流至动脉系统。这样一来既可以减轻左室负荷,降低左室的收缩压和工作量,又稳定和恢复了血

流动力学从而增加体循环、肺循环、冠状动脉的血流量,保证了重要器官以及心肌的血液供应。这些有益的作用引起相应的病理生理改变。

3.1 心肌细胞和细胞外基质的变化

心力衰竭患者心肌细胞的标志性特点是心肌肥大,很多研究提示使用 LVAD 后可以使肥大的心肌细胞向正常心肌细胞的尺寸转变^[14]。Zafeiridis 等^[15]早期进行的一项研究显示使用 LVAD 后心肌细胞的长度、宽度和体积均减小,其中细胞长度的变化最显著。另外有些研究评价了使用 LVAD 后心肌基质内胶原水平的变化,得到了不同的结论,有的观察到使用 LVAD 后基质内胶原沉积减少,胶原含量降低,另一些研究则得到相反的结论^[14]。Li 等^[16]研究发现胶原形成和降解平衡的改变与基质金属蛋白酶及其抑制剂有关。

3.2 影响 β 肾上腺素受体的调节

在慢性心力衰竭患者体内, β 肾上腺素受体发生下调,使用 LVAD 后可以改善这种不利的变化。Perriño 等^[17]将使用了 LVAD 患者的心肌组织与正常人的心肌组织进行了对比,发现使用 LVAD 能够抵制磷脂酰肌醇-3 激酶- γ 的活性,从而使细胞质膜上的 β 受体水平正常化,减少胞内膜结构上的 β 受体,随后的一些研究也证实了这一点。Schnee 等^[18]还发现使用 LVAD 后 β 肾上腺素受体由异常的聚集式分布转向正常的均质式分布。

3.3 影响钙离子转运

肌肉收缩与钙离子有关,在心力衰竭患者体内钙离子转运情况发生改变,这些改变可能导致心力衰竭患者的心肌收缩力减低。Chaudhary 等^[19]评估了心力衰竭患者和心力衰竭后使用 LVAD 患者的钙离子转运情况,发现后者心肌细胞的钙离子转运情况更接近于非心力衰竭患者。相关的一些研究显示钙离子转运情况的改变可能与肌膜上钙通道介导的钙快速内流、肌浆网钙容量增加以及动作电位时程减短等因素有关。

3.4 影响基因和小分子核糖核酸的表达

Blaxall 等^[20]首先进行了该领域的研究,他们对 6 位患者的基因进行了研究,发现使用 LVAD 后可能会引起部分基因表达方式的改变。之后的研究提示多种基因的上调和下调都参与心力衰竭的发病机制,并与抑制心肌重塑有一定的关系。使用 LVAD 可能通过影响这部分基因的表达而延缓心力衰竭的进展。Margulies 等^[21]进行了一项大规模的基因微阵列研究,发现使用 LVAD 前后 3 088 种基因的转录水平发生了

有统计学意义的变化。Matkovich 等^[22] 从非心力衰竭者、心力衰竭患者以及使用 LVAD 的心力衰竭患者三组人中分别取心肌组织,对组织中的小分子核糖核酸 (MicroRNA) 进行了微阵列分析,他们发现在心力衰竭患者的心肌组织中有 28 种 MicroRNA 的水平超过非心力衰竭者的两倍,然而在使用 LVAD 的心力衰竭患者的心肌组织中,这些 MicroRNA 的水平几乎完全恢复正常。关于使用 LVAD 实现临床获益的机制还有很多问题有待探索。包括哪种机制在持续抵制左室心肌重塑中起到了最重要的作用, LVAD 最佳持续使用时间,使用 LVAD 的同时辅助以什么样的机械和药物治疗能促进临床获益,怎样成功地卸载 LVAD 等,这些问题都需要进一步的研究和论证^[14]。

4 适合人群

至于哪些患者可以从 LVAD 应用中获益? 即如何选择适合应用 LVAD 的患者? 目前尚没有被社会公认的指南诞生^[23]。AHA/ACC 2005 年关于成人慢性心力衰竭的诊断和治疗的指南中提到,推荐 LVAD 用于“经过高度选择,据评估如使用药物治疗 1 年病死率将 > 50% 的难治性、进展性心力衰竭患者”^[24], 2009 年 AHA/ACC 相关指南更新时关于这部分的内容并没有相应的更新。随着大量临床试验证明 LVAD 能够带来显著的临床获益,在选择植入 LVAD 时逐渐放开了以往严格的限制。目前, LVAD 的适应证包括: 对传统药物反应较差,存在进展性心力衰竭的症状; 心脏功能严重受损 (射血分数 < 25%) ,需要依赖正性肌力药物; 峰值氧耗 < 14 mL/(kg · min) 或小于预测值的 50%; 95% 心脏指数 < 2 L/(min · m²)。但是当心力衰竭患者出现血流动力学状态恶化,对正性肌力药物的依赖性增加或需要使用血管加压药物来维持收缩压等情况时,应当放宽严格的血流动力学标准,及时使用 LVAD 进行治疗,这对患者来讲更有意义^[25]。LVAD 的禁忌证包括: 存在全身疾病,预期寿命 < 2 年; 恶性肿瘤,预计生存期 < 5 年; 不可逆的肝、肾功能紊乱; 严重的阻塞性肺疾病; 多器官受累的全身性疾病^[26]; 活动性艾滋病病毒感染; 进展性的器官功能衰竭等^[27]。其它一些影响 LVAD 植入的因素还包括患者的年龄、体表面积、体质量指数、营养状态、心理承受能力等。

LVAD 装置在心力衰竭患者心脏移植前的作用已得到证实。随着 LVAD 装置的不断更新,应用范围可能进一步的扩展。未来有可能适用于病情相对稳定的、处于心力衰竭较早期的患者,使衰竭的心脏得以休整和重塑。此外随着 LVAD 体积不断减小、功能更加完善,将有助于减少植入手术的并发症,使其应用

于更为广泛的人群^[25]。然而,对于心力衰竭患者而言选择植入 LVAD 与选择心脏移植相比,前者是否有生存率优势,能否提高心力衰竭患者的生活质量,5 年内潜在的再入院率是否低于后者,使用过程中出现的严重不利事件能否得到合理掌控等问题都有待进一步研究。此外,推广应用 LVAD 相关的伦理问题和经济问题也正在引起社会的关注^[3]。总之, LVAD 是治疗心力衰竭的一种有效设备,值得进一步的应用和评价,以致为更多的心力衰竭患者带来获益。

【参考文献】

- [1] Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report—2010 [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(10): 1089-1103.
- [2] Francis GS, Greenberg BH, Hsu DT, et al. ACCF/AHA/ACP/ HFSA/ISHLT 2010 Clinical competence statement on management of patients with advanced heart failure and cardiac transplant [J]. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 424-453.
- [3] Garbade J, Barten MJ, Bittner HB, et al. Heart transplantation and left ventricular assist device therapy: two comparable options in end-stage heart failure [J]. *Clin Cardiol*, 2013, 36: 1002/cic. 22124.
- [4] Liotta D, Hall CW, Henly WS, et al. Prolonged assisted circulation during and after cardiac or aortic surgery prolonged partial left ventricular bypass by means of intracorporeal circulation [J]. *Am J Cardiol* 1963; 12: 399-405.
- [5] DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience [J]. *Am J Cardiol* 1971; 27: 3-11.
- [6] Carrel T, Englberger L, Martinelli MV, et al. Continuous flow left ventricular assist devices: a valid option for heart failure patients [J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142: w13701.
- [7] Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution [J]. *Circulation* 2012; 125(10): 1304-1315.
- [8] Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States [J]. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 115-123.
- [9] Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 2241-2251.
- [10] Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, et al. Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system [J]. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1375-1382.
- [11] Wever-Pinzon O, Drakos SG, Kfoury AG, et al. Morbidity and mortality in heart transplant candidates supported with mechanical circulatory support: is re-appraisal of the current United network for organ sharing thoracic organ allocation policy justified [J]. *Circulation*, 2013, 127: 452-462.
- [12] Kamdar F, John R, Eckman P, et al. Postcardiac transplant survival in the current era in patients receiving continuous-flow left ventricular assist devices [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145: 575-581.
- [13] Aaronson KD, Slaughter MS, Miller LW, et al. Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation [J]. *Circulation*, 2012, 125: 3191-3200.
- [14] Ambardekar AV, Buttrick PM. Reverse remodeling with left ventricular assist devices: a review of clinical, cellular, and molecular effects [J]. *Circ Heart Fail* 2011; 4(2): 224-233.
- [15] Zafeiridis A, Jeevanandam V, Houser SR, et al. Regression of cellular hyper-

- trophy after left ventricular assist device support[J]. *Circulation* 1998 98: 656-662.
- [16] Li YY, Feng Y, McTiernan CF, et al. Down regulation of matrix metalloproteinases and reduction in collagen damage in the failing human heart after support with left ventricular assist devices[J]. *Circulation* 2001 104: 1147-1152.
- [17] Perrino C, Schroder JN, Lima B, et al. Dynamic regulation of phosphoinositide 3-kinase-gamma activity and beta-adrenergic receptor trafficking in end-stage human heart failure[J]. *Circulation* 2007 116: 2571-2579.
- [18] Schnee PM, Shah N, Bergheim M, et al. Location and density of α - and β -adrenoreceptor sub-types in myocardium after mechanical left ventricular unloading[J]. *J Heart Lung Transplant* 2008 27: 710-717.
- [19] Chaudhary KW, Rossman EI, Piacentino V, et al. Altered myocardial Ca^{2+} cycling after left ventricular assist device support in the failing human heart[J]. *J Am Coll Cardiol* 2004 44: 837-845.
- [20] Blaxall BC, Tschannen-Moran BM, Milano CA, et al. Differential gene expression and genomic patient stratification following left ventricular assist device support[J]. *J Am Coll Cardiol* 2003 41(7): 1096-1106.
- [21] Margulies KB, Matiwala S, Cornejo C, et al. Mixed messages: transcription patterns in failing and recovering human myocardium[J]. *Circ Res* 2005 96: 592-599.
- [22] Matkovich SJ, van Booven DJ, Youker KA, et al. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support[J]. *Circulation* 2009 119: 1263-1271.
- [23] Hertz MI, Boucek MM, Edwards LB, et al. The ISHLT transplant registry: moving forward[J]. *J Heart Lung Transplant* 2006 25: 1179-1185.
- [24] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol* 2005 46: e1-82.
- [25] Miller LW, Guglin M. Patient selection for ventricular assist devices: a moving target[J]. *J Am Coll Cardiol* 2013 61(12): 1209-1221.
- [26] Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010[J]. *Circulation* 2010 122: 173-183.
- [27] Sims DB, Uriel N, Gonzalez-Costello J, et al. Human immunodeficiency virus infection and left ventricular assist devices: a case series[J]. *J Heart Lung Transplant* 2011 30: 1060-1064.

收稿日期: 2013-09-02

左心疾病相关性肺动脉高压诊断和治疗进展

郑亚国 综述 熊长明 审校

(北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外心血管病医院 心血管疾病国家重点实验室, 北京 100037)

Progress in Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease

ZHENG Yaguo, XIONG Changming

(State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

文章编号: 1004-3934(2014)02-0160-04

中图分类号: R541; R543.2

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2014.02.010

摘要: 左心疾病是临床上导致肺动脉高压的最常见的原因之一。近年来高血压和缺血性心脏病引起的左心室舒张功能不全成为这类肺动脉高压的常见病因。左心疾病合并肺动脉高压后患者病死率明显升高,但是目前对于这类肺动脉高压尚没有特异性治疗。下面就左心疾病相关性肺动脉高压的诊断和治疗的研究现状做一综述。

关键词: 左心疾病相关性肺动脉高压; 射血分数保留的心力衰竭; 射血分数降低的心力衰竭

Abstract: Left heart disease is a common cause of pulmonary hypertension (PH). Left ventricular diastolic function due to hypertension and/or ischemic heart disease is the most common cause of PH in left heart disease. The development of PH in patients with heart

基金项目: 首都医学发展科研基金(2009-4003)

作者简介: 郑亚国(1985—), 在读博士, 主要从事肺血管病研究。Email: zhengyaguo@126.com

通信作者: 熊长明, 主任医师, 博士, 主要从事肺血管病研究。Email: xiongcm2000@163.com