DOI:10.16016/j.1000-5404.201910112

室间隔酒精消融术后左心室流出道压差下降幅度及影响因素分析

张 勇,刘小燕,成小凤,李 平,何永铭,陈 佳,夏红梅,徐亚丽,王 江 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院心血管内科,全军心血管病研究所

[**摘要**] **目的** 观察室间隔酒精消融术(alcohol septal ablation,ASA)治疗肥厚型梗阻性心肌病(hypertrophic obstructive cardiomyopathy,HOCM)后左心室流出道压差(left ventricular outflow tract gradient,LVOTG)的下降幅度,并分析其影响因素。**方法** 收集本院2011年8月至2019年8月行ASA治疗的HOCM患者58例,比较手术前后超声心动图的变化(中位随访34 d),评估术后LVOTG的下降幅度。根据LVOTG是否降低50%分为LVOTG下降显著组(LVOTG下降≥50%)及不显著组(LVOTG下降<50%),对比两组患者的临床资料,分析LVOTG下降显著的独立影响因素,并对影响因素作ROC曲线分析。**结果** 58例患者ASA术后LVOTG为(46.13±39.31)mmHg,较术前(90.77±33.38)mmHg显著下降(P<0.05),术后室间隔厚度、左房内径、二尖瓣反流面积、二尖瓣收缩期前向运动征均显著减少(P<0.05)。多因素logistic回归分析显示,酒精剂量(OR 3.222,95%CI:1.345~7.717,P=0.009)是短期LVOTG下降显著的独立影响因素,ROC曲线下面积(AUC)为0.707(95%CI:0.573~0.841,P=0.009)。**结论** ASA可有效降低HOCM患者的LVOTG,接受高剂量酒精消融的患者LVOTG下降的幅度更显著。

[**关键词**] 肥厚型心肌病;肥厚型梗阻性心肌病;室间隔酒精消融术;左心室流出道压差
[**中图法分类号**] R540.46; R542.2; R914.4 [**文献标志码**] A

Decreasing amplitude of left ventricular outflow tract gradient and its influencing factors after alcohol septal ablation

ZHANG Yong, LIU Xiaoyan, CHENG Xiaofeng, LI Ping, HE Yongming, CHEN Jia, XIA Hongmei, XU Yali, WANG Jiang Department of Cardiology, Institute of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University(Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the decreasing amplitude of left ventricular outflow tract gradient (LVOTG) and its influencing factors after alcohol septal ablation (ASA) in treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy(HOCM). **Methods** A total of 58 HOCM patients treated by ASA in our hospital from August 2011 to August 2019 were recruited in this study. The changes of echocardiography before and after ASA(a median follow-up period of 34 d) were compared to evaluate the decreasing amplitude of LVOTG after surgery. According to whether the LVOTG was decreased by 50%, the patients were divided into the significant LVOTG decline group(LVOTG decline ≥50%) and the non-significant decline group(LVOTG decline <50%). The clinical data were compared between the 2 groups. The independent influential factors of significant LVOTG decline were analyzed, and receiver operation characteristic(ROC) curve analysis was also performed for the influencing factors. **Results** The LVOTG of the 58 patients was decreased from 90.77±33.38 mmHg preoperatively to 46.13±39.31 mmHg(P<0.05). The interventricular septum thickness, left atrial diameter, mitral regurgitation area and systolic anterior motion were all significantly reduced after surgery (P<0.05). Multivariate logistic regression analysis indicated that alcohol dose(OR=3.222, 95%CI: 1.345~

[**基金项目**] 陆军军医大学第二附属医院临床科研课题(2015LCXJS029,2014YLC12)
[**通信作者**] 王 江,E-mail: 1530579054@qq.com

7.717, $P=0.009$) was an independent influencing factor of significant LVOTG decline in short term, with the area under curve(AUC) of 0.707(95%*CI*: 0.573~0.841, $P=0.009$). **Conclusion** ASA can effectively reduce LVOTG in HOCM patients. And the higher the alcohol dose is, the more significant the decreasing amplitude is.

[**Key words**] hypertrophic cardiomyopathy; hypertrophic obstructive cardiomyopathy; alcohol septal ablation; left ventricular outflow tract gradient

Supported by the Clinical Scientific Research Project of the Second Affiliated Hospital of Army Medical University (2015LCXJS029, 2014YLC12).
Corresponding author: WANG Jiang, E-mail: 1530579054@qq.com

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy,HCM)是一种原发性心肌病,主要由基因突变引起,临床表现为左心室壁明显肥厚,通常不伴左心室腔扩大,需排除心脏负荷增加引起心肌肥厚的一类心肌疾病[1-2]。该病是年轻人心源性猝死的主要原因之一[2]。近年,得益于基因检测及影像诊断的发展,新的流行病学调查显示HCM的发病率为1/200,高于既往报道的1/500[3]。约2/3的HCM患者存在不同程度的左心室流出道梗阻,当左心室流出道压差在静息时≥30 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或激发时≥50 mmHg,被称为肥厚型梗阻性心肌病(hypertrophic obstructive cardiomyopathy,HOCM)。

室间隔酒精消融术(alcohol septal ablation,ASA)是治疗HOCM安全有效的方法之一,SIGWART[4]于1995年首次报道了该手术方式,中短期的研究显示ASA可有效降低左心室流出道压差(left ventricular outflow tract gradient,LVOTG),改善临床症状[5-6],但仍有部分患者术后LVOTG降低不明显,治疗效果不佳。由于HCM具有很强的异质性,因而对患者的治疗应当遵循个体化原则。本研究通过分析HOCM患者ASA术后LVOTG下降显著的影响因素,旨在探讨针对不同的患者,如何确定消融的靶血管及注入的酒精剂量,对梗阻的心肌实施“精准”的消融,以提高消融效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2011年8月至2019年8月于我院心血管内科确诊为HOCM并接受室间隔酒精消融的患者58例。ASA手术适应证:①有典型的症状(胸闷、胸痛、晕厥或心功能不全等);②室间隔厚度≥15 mmHg,静息LVOTG≥50 mmHg或激发时≥70 mmHg;有晕厥可除外其他原因者,LVOTG可适当放宽;③药物治疗效果不佳,愿意手术治疗;④有适合消融的靶血管;⑤排除严重心脏瓣膜病、高度房室传导阻滞、终末期心衰等[7]。纳入标准:①成功实施ASA手术;②病历资料完整;③规律随访,随访资料完整。本研究经医院伦理委员会审批同意(2019-研第122-01)。

1.2 方法

术前常规行冠状动脉造影,测定LVOTG,酒精消融的主要步骤同既往相关技术指南[7-8],术中严密监测患者的血压、心律、胸痛程度等。原则上酒精剂量越少越安全,但需满足消融的靶血管完全闭塞,如消融不满意,可进行多支血管消融。每例消融的靶血管≤2支,术后予常规口服β受体阻滞剂药物治疗。

1.3 观察指标

收集患者的基线资料、手术记录、并发症及随访的超声心动图(中位随访34 d)。通过对比手术前后的超声心动图,评估LVOTG、室间隔厚度(interventricular septum thickness,IVST)、左房内径(left atrial diameter,LAD)、左室舒张末内径(left ventricular end-diastolic diameter,LVEDD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)、二尖瓣反流面积、二尖瓣收缩期前向运动(systolic anterior motion,SAM)征的变化。根据术后随访时LVOTG的下降幅度,将患者分为LVOTG下降显著组(LVOTG下降≥50%)及不显著组(LVOTG下降<50%),对比两组患者的临床资料,进一步探讨LVOTG下降显著的独立影响因素,并对影响因素作ROC曲线分析。

1.4 统计学分析

采用SPSS 24.0软件及GraphPad 8.0.1软件进行分析,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,计数资料以频率(%)表示,连续变量前后比较采用配对t检验或Wilcoxon秩检验,组间比较采用两独立样本t检验或Mann-Whitney U检验,计数资料采用χ^2检验或Fisher精确法,多因素logistic回归分析采用逐步向后法,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

58例HOCM患者的年龄(58.50±10.54)岁,其中男性23例,女性35例;有高血压史24例(41.4%),糖

尿病史 6 例(10.3%),心房颤动史 2 例(3.4%),晕厥史 23 例(39.7%),非持续性室性心动过速(nonsustained ventricular tachycardia,NSVT)史 15 例(25.9%),冠心病史 5 例(8.6%)。

2.2 手术情况及并发症

每例患者注入酒精 1~4 mL,平均剂量为 2.6 mL,每支靶血管注入酒精 1~3.75 mL,平均剂量为 1.9 mL。消融 2 支靶血管 22 例(37.9%),消融 1 支靶血管 36 例(62.1%),消融的靶血管为第一至第三室间隔支中的 1 支或相邻 2 支,术后监测肌钙蛋白I峰值为(21.00±7.64)ng/mL。围手术期出现低血压 3 例,室性心动过速或室颤 4 例(均成功复律),不可逆的三度房室传导阻滞 3 例(根据 HCM risk-SCD 模型评估 5 年 SCD 风险均>6%,因此植入 ICD),完全性右束支传导阻滞 23 例,未发生冠状动脉夹层、室间隔穿孔、心包填塞及死亡事件。

2.3 消融效果

与 ASA 术前相比,58 例患者的 NYHA 分级由(2.6±0.6)级下降至(1.4±0.5)级,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后 LVOTG、IVST、LAD、二尖瓣反流面积、SAM 征等均显著降低($P<0.05$),而 LVEDD、LVEF 与术前相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 消融前后超声心动图指标的比较($n=58$)

指标	ASA 术前	ASA 术后	P 值
LVOTG/mmHg	90.77±33.38	46.13±39.31	<0.001
IVST/mm	21.16±3.38	18.67±3.37	<0.001
LAD/mm	41.84±5.65	40.18±5.11	0.007
LVEDD/mm	42.66±3.94	42.74±3.82	0.775
LVEF(%)	67.38±5.72	66.06±6.53	0.288
二尖瓣反流面积/cm^2	4.52±2.78	3.28±1.93	0.007
SAM 征[例(%)]	46(79.3)	28(48.3)	0.001

2.4 LVOTG 下降显著的影响因素分析

根据 LVOTG 是否降低 50%分为 LVOTG 下降显著组(LVOTG 下降≥50%,37 例)及不显著组(LVOTG 下降<50%,21 例)。对比两组患者的临床资料,结果显示 LVOTG 下降显著组中酒精剂量、消融 2 支靶血管的比例均明显高于不显著组($P<0.05$,表 2)。单因素 logistic 回归分析各项指标,并将 $P<0.1$ 的因素(性别、冠心病、酒精剂量、消融 2 支靶血管)纳入多因素 logistic 回归分析,结果显示酒精剂量(OR 3.222,95%CI:1.345~7.717,$P=0.009$)是短期 LVOTG 下降显著的独立影响因素(表 3)。其 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.707(95%CI:0.573~0.841,$P=0.009$,图 1)。

表 2 LVOTG 下降显著组及不显著组的资料比较

变量	显著组($n=37$)	不显著组($n=21$)	P 值
年龄/岁	56.92±10.55	61.29±10.16	0.122
男性[例(%)]	18(48.6)	5(23.8)	0.063
高血压[例(%)]	14(37.8)	10(47.6)	0.467
糖尿病[例(%)]	5(13.5)	1(4.8)	0.202
心房颤动[例(%)]	1(2.7)	1(4.8)	1.000
冠心病[例(%)]	1(2.7)	4(19.0)	0.100
NYHA 分级	2.6±0.6	2.5±0.5	0.466
晕厥[例(%)]	15(40.5)	8(38.1)	0.855
NSVT[例(%)]	10(27.0)	5(23.8)	0.788
LVOTG/mmHg	87.24±35.10	97.00±29.92	0.289
IVST/mm	20.93±2.94	21.56±4.10	0.501
LAD/mm	41.62±5.74	42.21±5.61	0.878
LVEDD/mm	42.80±3.94	42.41±4.01	0.718
LVEF(%)	67.47±6.57	67.22±3.96	0.935
二尖瓣反流面积/cm^2	4.56±2.81	4.61±2.50	0.893
SAM 征[例(%)]	31(83.8)	15(71.4)	0.436
酒精剂量/mL	2.84±0.76	2.25±0.64	0.008
消融 2 支靶血管[例(%)]	18(48.6)	4(19.0)	0.026
消融靶血管位置[例(%)]			0.395
第一室间隔支	15(40.5)	12(57.1)	
第二室间隔支	9(24.3)	6(28.6)	
第三室间隔支	1(2.7)	1(4.8)	
第一二室间隔支	8(21.6)	1(4.8)	
第二三室间隔支	4(10.8)	1(4.8)	

表 3 logistic 回归分析 LVOTG 下降显著的影响因素

变量	单因素 logistic 回归		多因素 logistic 回归	
	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
男性	3.032(0.919~9.998)	0.069	1.828(0.497~6.727)	0.364
冠心病	0.118(0.012~1.138)	0.065	0.195(0.019~1.974)	0.166
酒精剂量	3.222(1.345~7.717)	0.009	3.222(1.345~7.717)	0.009
消融两支靶血管	4.026(1.136~14.275)	0.031	1.730(0.360~8.305)	0.493

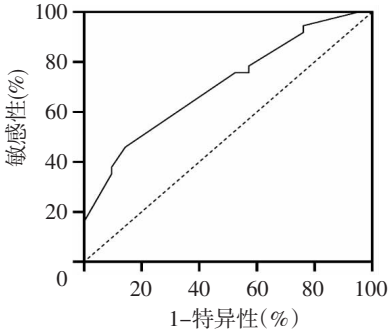


图 1 酒精剂量的 ROC 曲线

3 讨论

室间隔酒精消融术较传统的室间隔心肌切除术具有创伤小、恢复快的优势。该手术越来越多的用于药物治疗效果不佳的HOCM患者,其安全性及有效性已被证实[9-13]。本研究结果显示ASA可有效降低HOCM患者的LVOTG,改善症状,围手术期室性心律失常的发生率为6.8%,与AN等[9]报道的4%相似,高度房室传导阻滞的发生率为5.2%,与STEGGERDA等[14]报道的7%基本一致,未发生冠脉夹层、心包填塞及死亡事件,本研究验证了ASA治疗HOCM的有效性及安全性。

本研究中64%的患者术后LVOTG下降显著,但仍有36%的患者LVOTG降低幅度低于预期,分析显示酒精剂量是短期LVOTG下降显著的独立影响因素,接受高剂量酒精消融的患者LVOTG下降的幅度更明显。在评估酒精剂量对LVOTG下降的影响时,不同的研究存在一些争议,早期VESELKA等[15]对比了低剂量酒精(1~2 mL)与高剂量酒精(>2 mL)的消融效果,结果显示两组患者的LVOTG存在相似的改善,也有研究发现高剂量的酒精消融能使LVOTG降低更显著,但并发症更多[9-10]。当然,不同结论的差异可能受人群异质性、技术偏倚、随访时间等因素影响。

本研究中每例注入酒精1~4 mL,平均剂量为2.6 mL,与多数研究采用的酒精剂量基本一致[9-10,16]。目前尚缺乏超过该剂量范围的安全性研究,其安全上限仍不清楚。因此,选择高剂量的酒精消融时需充分评估手术风险。根据Euro-ASA注册中心的数据,VESELKA等[10]确定了1.5~2.5 mL的酒精消融对大多数患者是安全及有效的,但作者在评估安全性时仅考虑了围手术期的并发症,缺乏对长期不良事件的关注。相关研究发现ASA术后LVOTG残留越低,患者的远期生存率越高[9-10,17-18],低剂量的酒精消融虽然提高了手术的安全性,但很可能因为LVOTG下降不明显而降低患者的远期生存率。最近,来自KASHTANOV等[19]的研究发现≤2.0 mL的酒精消融并不能确保靶血管完全闭塞,作者采用3 mL的酒精对150例HOCM患者实施ASA手术,随访时发现3 mL的酒精消融同样是安全及有效的。因此,1.5~2.5 mL的酒精消融能否使大多数患者获得最大的收益风险比仍缺乏足够的循证医学证据。目前,ASA相关的技术指南并未明确酒精剂量的选择标准,不同的HOCM患者,其心脏的功能及形态不同,风险耐受程度各异。因此,酒精剂量的选择必须“量身定制”。我们经验性认为,对室间隔明显肥厚及左心室流出道梗阻严重的患者,选择高剂量的酒精消融能更有效的减轻梗阻,缓解症状,降低再次手术的风险,而针对室间隔肥厚及左心室流出道梗阻相对较轻的患者,采取低剂量的酒精消融可降低恶性心律失常、房室传导阻滞发生的风险,这类患者术后可通过长期的心肌重塑达到减轻梗阻的目的。

本研究中LVOTG下降显著组采用的酒精剂量相对较高,与该组中更多的患者消融了2支靶血管有关。理论上,注入高剂量的酒精或消融多支靶血管均可造成更广泛的心肌损伤,从而有效地减轻左心室流出道梗阻,但本研究经多因素分析并未发现消融的靶血管数量与LVOTG的降低相关,基于样本数量的局限,我们仍不排除消融的靶血管数量对LVOTG降低的潜在影响,如何确定消融的靶血管数量还有待进一步研究。

本研究的局限性:①该研究为单中心回顾性研究,纳入的样本量偏小,目前国内开展ASA手术的医疗中心较少,这也是我们难以开展多中心研究的局限。②年轻、高龄及合并严重心脏疾病的患者并未被积极推荐ASA治疗,患者的入组并非连续性。③本研究随访时间较短,长期疗效还有待进一步观察。

参考文献:

[1] AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS, ELLIOTT P M, ANASTASAKIS A, *et al*. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European society of cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2014, 35(39): 2733-2779. DOI:10.1093/eurheartj/ehu284.

[2] 中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会,张健,等. 中国肥厚型心肌病管理指南2017[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2017, 1(2): 65-86. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2017.12.001.
Heart Failure Professional Commission of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of *Chinese Journal of Heart Failure and Cardiomyopathy*, ZHANG J, *et al*. Chinese guildelines on the management of hypertrophic cardiomyopathy 2017[J]. Chin J Heart Fail Cardiomyopathy, 2017, 1(2): 65-86. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2017.12.001.

[3] SEMSARIAN C, INGLES J, MARON M S, *et al*. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(12): 1249-1254. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.019.

[4] SIGWART U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. Lancet, 1995, 346

(8969): 211-214. DOI:10.1016/s0140-6736(95)91267-3.

[5] VESELKA J, LAWRENZ T, STELLBRINK C, *et al*. Early outcomes of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a European multicenter and multinational study[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 84(1): 101-107. DOI:10.1002/ccd.25236.

[6] AGUIAR ROSA S, FIARRESGA A, GALRINHO A, *et al*. Short- and long-term outcome after alcohol septal ablation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Experience of a reference center[J]. Rev Port Cardiol, 2019, 38(7): 473-480. DOI:10.1016/j.repc.2019.08.003.

[7] 肥厚型梗阻性心肌病室间隔心肌消融术中国专家共识组. 肥厚型梗阻性心肌病室间隔心肌消融术中国专家共识[J]. 中国心血管病研究, 2012, 10(1): 1-7. DOI:10.3969/j.issn.1672-5301.2012.01.001.
China Expert Consensus Group of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Septal Myocardial Ablation. China expert consensus of hypertrophic obstructive cardiomyopathy septal myocardial ablation [J]. Chin J Cardiovasc Rev, 2012, 10(1): 1-7. DOI:10.3969/j.issn.1672-5301.2012.01.001.

[8] RIGOPOULOS A G, SAKELLAROPOULOS S, ALI M, *et al*. Transcatheter septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a technical guide and review of published results[J]. Heart Fail Rev, 2018, 23(6): 907-917. DOI: 10.1007/s10741-018-9706-z.

[9] AN S Y, YANG Y J, HANG F, *et al*. Procedural complication and long term outcomes after alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: data from China[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9506. DOI: 10.1038/s41598-017-10144-0.

[10] VESELKA J, JENSEN M K, LIEBREGTS M, *et al*. Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry[J]. Eur Heart J, 2016, 37(19): 1517-1523. DOI:10.1093/eurheartj/ehv693.

[11] SAWAYA F J, LOUVARD Y, SPAZIANO M, *et al*. Short and long-term outcomes of alcohol septal ablation with the trans-radial versus the trans-femoral approach: a single center-experience[J]. Int J Cardiol, 2016, 220: 7-13. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.127.

[12] LIEBREGTS M, STEGGERDA R C, VRIESENDORP P A, *et al*. Long-term outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in the young and the elderly[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(5): 463-469. DOI:10.1016/j.jcin.2015.11.036.

[13] BATZNER A, PFEIFFER B, NEUGEBAUER A, *et al*. Survival after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(24): 3087-3094. DOI:10.1016/j.jacc.2018.09.064.

[14] STEGGERDA R C, DAMMAN K, BALT J C, *et al*. Periprocedural complications and long-term outcome after alcohol septal ablation versus surgical myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a single-center experience[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(11): 1227-1234. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.05.023.

[15] VESELKA J, TOMAŠOV P, ZEMÁNEK D. Long-term effects of varying alcohol dosing in percutaneous septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized study with a follow-up up to 11 years[J]. Can J Cardiol, 2011, 27(6): 763-767. DOI:10.1016/j.cjca.2011.09.001.

[16] NAGUEH S F, GROVES B M, SCHWARTZ L, *et al*. Alcohol septal ablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A multicenter North American registry [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(22): 2322-2328. DOI:10.1016/j.jacc.2011.06.073.

[17] FORTUNATO DE CANO S, NICOLAS CANO M, DE RIBAMAR COSTA J Jr, *et al*. Long-term clinical follow-up of patients undergoing percutaneous alcohol septal reduction for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2016, 88(6): 953-960. DOI: 10.1002/ccd.26430.

[18] VESELKA J, TOMASOV P, JANUSKA J, *et al*. Obstruction after alcohol septal ablation is associated with cardiovascular mortality events[J]. Heart, 2016, 102(22): 1793-1796. DOI:10.1136/heartjnl-2016-309699.

[19] KASHTANOV M G, RZHANNIKOVA A D, CHERNYSHEV S D, *et al*. Outcomes of hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing alcohol septal ablation with a standard 3 mL dose of ethanol: Focus on long-term safety [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2019. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/ccd.28499.

(**收稿**:2019-10-17;**修回**:2020-01-01)

(编辑 汪勤俭)