

■技术·思维

# 主动脉瓣膜病的治疗策略

□杜家琦 吴磊明

主动脉瓣膜病是一类常见的心脏瓣膜病,发病率与年龄呈正相关;随着人口老龄化的加剧,其发病率呈上升趋势。另外,二叶主动脉瓣也是其发生的重要原因之一,主要与二叶主动脉瓣关合能力差、易钙化等特点有关,且数据表明我国二叶主动脉瓣的比例高于国外。主动脉瓣膜病的症状主要是患者劳累后心悸、气急、心绞痛。

主动脉瓣膜病主要分为主动脉瓣狭窄(AS)和主动脉瓣反流(AR)两大类。本文分别介绍这两种病的内科治疗和手术治疗。

## 内科治疗

目前尚没有药物能够延缓或逆转主动脉瓣狭窄的进程。内科治疗的主要目的是预防和控制其并发症。

1. 血压控制:高血压可能会提高无症状主动脉瓣狭窄不良事件的发生率和全因死亡率。对于进展期和无症状的重度主动脉瓣狭窄患者,应按照指南治疗高血压,从小剂量开始,逐渐加

量。目前有以下看法:(1)ACEI(血管紧张素转化酶抑制剂)类药物更适合主动脉瓣狭窄患者,其改善心室重构的作用可能让患者有额外获益;(2) $\beta$ 受体阻滞剂适用于主动脉瓣狭窄并发冠心病患者,但对主动脉瓣狭窄预后的影响尚无定论;(3)利尿剂会减少每搏输出量,心室肥厚导致左心室腔

小的患者应避免应用;(4)钙通道阻滞剂可能会增加症状性主动脉瓣狭窄患者的死亡风险。

随着主动脉瓣狭窄的进展,心衰失代偿期患者血压下降会导致心肌灌注降低。因此,不主张对症状性重度主动脉瓣狭窄患者采取常规的降压治疗措施。

2. 血脂管理:他汀类药物

曾被认为可能延缓瓣膜钙化,但之后的研究否定了这一观点。

在钙化性主动脉瓣狭窄患者中,他汀类药物可用于预防主动脉粥样硬化,但不能改变主动脉瓣狭窄患者的血流动力学进展。

3. 急性期处理:主动脉瓣狭窄急性期的常见三联征为心力衰竭、心绞痛和晕厥。对并发急性心力衰竭的患者,应给予吸氧、小剂量利尿剂、硝酸酯类药物(应注意诱导晕厥的可能性)、吗啡(根据患者需要和耐受性)应用;对有心绞痛的患者,给予硝酸酯类药物和吗啡;对出现晕厥的患者,应立即采取头低脚高的平卧体位,随后进一步评估和治疗。

欧洲已批准部分人工瓣膜应用于低危患者。

3. 经皮主动脉瓣球囊成形术。对儿童和青少年先天性主动脉瓣狭窄,这是一种安全有效的治疗方法;对老年患者作用有限,多用于外科手术高危或血流动力学不稳定且暂时无法进行瓣膜置换的重度主动脉瓣狭窄患者,作为向SAVR或TAVI的过渡。

## 手术治疗

机械性梗阻需要用机械性方法解决,手术是主动脉瓣狭窄最主要、最有效的治疗手段。手术的关键是解除瓣膜狭窄,降低跨瓣压力阶差。

常用的术式有:  
1. 主动脉瓣置换术(SAVR)。SAVR仍是治疗成人主动脉瓣狭窄的主要手段,技术相对成熟,但对于高龄及并发症多的患者,手术风险较

高。欧洲心脏调查结果显示:有症状的重度主动脉瓣狭窄患者,如果不手术的话,那么2年病死率高达50%。但是,约33%的主动脉瓣狭窄患者不能耐受外科手术。

2. 经皮主动脉瓣置入术(TAVI)。对于不能耐受外科手术的老年患者,TAVI以其微创、低风险的特点,为患者提供了新的治疗选择。2002年,法

国医生Cribier(克里比耶,音译)进行了世界首例TAVI。截至目前,这项技术已在60多个国家和地区开展,完成例数超30万例;德国和美国的TAVI手术量分别于2013年和2019年超过了SAVR。

TAVI在我国起步较晚,但发展迅速。自2010年实施首例TAVI以来,截至2020年底,我国累计完成约7000例

TAVI,其中2020年完成3500余例。随着这项技术的成熟,TAVI的适应证范围也在不断扩大,2020年发布的ACC/AHA(美国心脏病学会/美国心脏协会)心脏瓣膜病患者管理指南,已将外科手术高危、中危人群列入TAVI适应证;已有临床试验证据表明,外科手术低危患者接受TAVI的结局不劣于SAVR。美国和

欧洲已批准部分人工瓣膜应用于低危患者。

3. 经皮主动脉瓣球囊成形术。对儿童和青少年先天性主动脉瓣狭窄,这是一种安全有效的治疗方法;对老年患者作用有限,多用于外科手术高危或血流动力学不稳定且暂时无法进行瓣膜置换的重度主动脉瓣狭窄患者,作为向SAVR或TAVI的过渡。

## 主动脉瓣反流

### 内科治疗

1. 急性主动脉瓣反流。药物治疗多为术前过渡措施,主要降低左心室后负荷,其中硝普钠是最有效药物,用法如下:将50毫克硝普钠溶解于5毫升5%葡萄糖中,再稀释于250毫升~1000毫升5%葡萄糖中,避光滴注;起始量为每千

克体重每分钟0.1微克,以每千克体重每分钟0.5微克递增,常用剂量为每千克体重每分钟10微克;输注速度的调整必须以血流动力学的监测结果为指导,增加输注速率直到出现以下任一情况:(1)测得心排

血量不再增加;(2)损害重要器官灌注的低血压;(3)达到建议最大输注速率。必要时也可静脉应用多巴胺/多巴酚丁胺、呋塞米等,目的是降低肺动脉嵌压、增加心排血量、稳定血流动力学等。

2. 慢性主动脉瓣反流。治

疗时多控制并发症或改善症状,主要采取以下措施:

(1)控制血压:对无症状慢性主动脉瓣反流中的高血压患者,建议根据指南控制血压,首选钙拮抗剂或ACEI类药物;

(2)改善症状:有症状/左心室功能障碍的重度主动脉瓣

反流患者,可使用血管扩张药物(钙拮抗剂、ACEI类或肺苯胺唑嗪)降低后负荷,改善心力衰竭症状;

(3)对于马方综合征患者,在手术前后使用 $\beta$ 受体阻滞剂,可能会减慢主动脉根部扩张,减少主动脉并发症的发生。

### 手术治疗

慢性主动脉瓣反流进行手术治疗的适应证:

I类推荐:(1)症状性重度主动脉瓣反流患者,无论左心室收缩功能如何,均应进行手术;(2)LVEF(左心室射血分数) $\leq 55\%$ 的无症状重度主动脉瓣反流,且排除其他原因引起的收缩功能障碍者;(3)因其他原因进行心脏手术的重度主动脉

瓣反流患者。

IIa类推荐:(1)射血分数正常的无症状重度主动脉瓣反流,左心室严重增大者;(2)因其他原因进行心脏或主动脉手术的中度主动脉瓣反流患者。

3. TAVI仅限于手术风险过高、瓣环大小和钙化程度合适的严重主动脉瓣反流并发心力衰竭患者。作为治疗主动脉瓣反

流的延伸,TAVI治疗主动脉瓣反流目前仍处于探索阶段。目前,国内外已有部分心脏中心使用自膨式瓣膜对单纯性主动脉瓣反流患者尝试进行TAVI治疗。在主动脉瓣膜病治疗中,与SAVR相比,TAVI因其微创、低风险等优势占据重要地位,已成为外科手术中危、高危主动脉瓣狭窄患者的主流治疗方式,也是

(作者供职于郑州大学第一附属医院)

■临床笔记

# 帕博利珠单抗注射液致扁平苔藓

□樊鸣利 朱敏

在世界范围内,肺癌是发病率和死亡率较高的恶性肿瘤。在过去的5年内,免疫检查点抑制剂的出现,极大地改变了肺癌的治疗,改善了肺癌患者的治疗结局。

帕博利珠单抗是一种单克隆抗体,2018年在中国上市,2020年获《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南》推荐。随着免疫检查点抑制剂在国内的推广应用,随之而来的免疫相关不良反应需要引起临床医生的高度关注。

本文中,一名肺腺癌患者使用帕博利珠单抗注射液后出现了扁平苔藓的不良反应,我们对其采取了相应的处理措施,取得了不错的效果,可为临床医生提供参考。

## 病例

患者为男性,57岁,2020年因确诊肺腺癌入住河南省人民医院。2个多月前,患者因“间断低热、乏力”就诊于当地医院,进行胸部CT检查,结果显示右肺占位,病理检查结果提示病变符合非小细胞肺癌。后来,患者来到河南省人民医院就诊。患者进行PET/CT(正电子发射断层显像/X线计算机断层扫描)检查,结果提示全身多

发转移灶。病理切片会诊结果显示右肺低分化癌,考虑肺腺癌。

患者不同意化疗,要求进行帕博利珠单抗注射液联合安罗替尼治疗。我们给予患者帕博利珠单抗注射液联合安罗替尼治疗。病情好转后,患者出院。

为了进行免疫治疗,患者又来到河南省人民医院就诊。入院查体:双手部和颈部出现丘疹和皮下小结,部分皮肤破损后表面结痂,无明显渗出,未见水疱;下唇部糜烂伴液体渗出、结痂,口腔黏膜溃疡。其余无特殊。

进行第二次免疫治疗后,患者的双手、颈部出现少量丘疹和皮下小结,并逐渐增多,伴瘙痒,压之有痛感,部分皮损破溃后有渗出,为黄白色分泌物,后颈部出现两三个类似皮损;出现下唇糜烂、渗出,口腔黏膜溃疡。皮肤科专家会诊后,初步考虑:药物性皮炎?副肿瘤性天疱疮?专家建议:1.局部分泌物培养+药敏试验,必要时可进行皮肤病理学检查;2.给予夫西地酸乳膏外用、康复新液漱口、重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶促进表皮细胞生长。

2020年6月8日,患者进行第4次帕博利珠单抗注射液治疗后出院。当年6月16日,患者因双手生长肿物来到医院就诊。镜下可见表皮角质化过度,颗粒层、棘层增厚,基底细胞液化变性,真皮浅层有较多淋巴细胞且呈带状浸润。诊断为扁平苔藓。

2020年7月1日,患者的手部分泌物培养结果提示:甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌。我们对患者暂停帕博利珠单抗注射液免疫治疗,继续外用药物涂抹他的双手,口服安罗替尼抗血管生成治疗。

2020年7月25日,我们发现患者的双手散在指甲盖大小结节,溃疡表面有渗液、糜烂。红肿并且表面有渗液、糜烂。

肿瘤内科专家会诊后,建议暂停免疫治疗,给予患者全身及局部激素处理,待病情好转且降至2级以下后再酌情给药。

## 讨论

因果关系评价。该患者既往无药物过敏史,在使用帕博利珠单抗注射液2个周期后,出

现扁平苔藓,有时间相关性;苔藓样角化病(扁平苔藓和硬化性苔藓)为帕博利珠单抗注射液说明书中偶见的不良反应,属于已知的不良反应类型;停药并予免疫抑制剂治疗后,患者病情好转。患者的症状不能用肺癌的疾病进展或联合用药的作用来解释。根据国家药品不良反应监测中心评价指南,本例不良反应关联性评价为“很可能”。

严重程度评价。该患者在使用帕博利珠单抗注射液2个周期后,双手、颈部、口唇出现少量丘疹和皮下小结,并逐渐加重,给患者的生活带来了不便,并且导致患者再次入院。根据相关评价标准,该患者的不良事件严重程度为3级(严重或者具有重要医学意义但不会立即危及生命;导致住院或者延长住院时间;致残;自理性日常生活活动受限)。

虽然免疫相关不良事件可能影响所有器官系统,但是免疫相关皮肤不良事件(irAEs)是较常见和较早发生的事件之一,2%~10%接受免疫治疗的患者发生3级严重不良事件。免疫检查点抑制剂相关的皮肤反应通常发生最早,出现在治疗开始后的3周~10周,帕博利珠

单抗注射液引起各级皮疹的概率为16.7%,3级及以上皮肤相关不良反应发生率约为2%。

免疫相关皮肤不良事件的发生机制目前尚不明确,可能与PD-1/PD-L1(程序性死亡受体1/程序性死亡配体1)受体阻断介导的T细胞活化有关。大多数irAEs对症状和表型导向的皮肤疗法有反应,而生物疗法对蛋白质类固毒症性疾病患者有效。

嗜酸性粒细胞、白细胞介素-6、白细胞介素-10和免疫球蛋白E的增加与irAEs有关,它们可能是免疫相关皮肤毒性的可操作治疗靶点。全身性糖皮质激素是大多数2级或更高级别皮肤不良反应的主要治疗手段,NCCN(美国国家综合癌症网络)指南对于全身性使用糖皮质激素的患者,在症状改善至 $\leq 1$ 级后,4周~6周逐步减量停药,考虑再次使用免疫检查点抑制剂。

免疫相关的皮肤不良反应虽然发生率较高,但是多数为轻度的皮肤不良反应,只有极少数会危及生命。加强患者教育,早期识别、处理严重皮肤不良反应,使肿瘤患者免疫检查点抑制剂治疗更加安全。

(作者供职于河南省人民医院)

■医技在线

新安县是食管癌发病率较高的地区,农村人口较多,早诊早治意识较为淡薄,很多患者就诊时已是中晚期,基本失去手术指征,或因全身情况已不能承受放疗与化疗。自2020年以来,我们采用国产覆膜胶膜食管支架治疗中晚期食管癌性狭窄患者20名,均收到良好效果。

这20名患者中,男性16人,女性4人,患者年龄59岁~88岁,平均年龄68岁;上段狭窄2例,中段狭窄15例,下段狭窄3例;吞咽困难4级者(不能进流质饮食)7人,3级者(仅能进流质饮食)11人,2级者(能进半流质饮食)2人,病变长度3厘米~11厘米。

## 方法

术前常规检查心肺功能、血常规、出凝血时间。支架选用覆膜胶膜食管支架,包括双杯口球头型、防反流型等。

在胃镜和X线下进行操作。  
1.用胃镜测出病变近端距门齿的距离;  
2.在内镜直视下送入导引钢丝并通过狭窄部后,沿导丝通过活孔孔道将食管扩张球囊放入狭窄处,对病变部位进行扩张,依次扩张至1.2厘米~1.5厘米;  
3.内镜得以通过并测量狭窄起始与末端长度(距门齿),测出病变的长度,选择合适的支架;  
4.将装有支架的释放器沿导引钢丝送入,准确定位后,固定释放器内芯,后撤外鞘,将支架释放,随后对患者进行造影或胃镜检查。

术后观察4小时~6小时,注意患者的生命体征,了解有无食管内出血或支架滑脱。给予抗生素及支持疗法,对疼痛严重者以止痛药对症治疗,个别患者胃酸反流严重加服止酸药,避免吞咽过冷食物,防止支架变形滑入胃内。

## 结果

所有患者植入支架均一次成功,未见明显并发症,放置支架后常规住院3天后,能顺利进食者出院。每月随访一次(或电话询问),支架植入成功率、准确率、张开良好率达100%。患者24小时后均能顺利进食,其中2人有不同程度的胸骨后疼痛,但在7天内消失。2名患者植入一个支架后2个月~5个月,肿瘤长至支架上端造成再狭窄,又植入第2个支架;3名患者在一个月后不同程度地出现支架移位,导致进食困难,来医院后在胃镜下调整支架位置后恢复进食;1名患者支架滑入胃内,经胃镜取出后,重新进行放置。

通过随访,大部分患者支架植入术后进食通畅,心理状态及营养状况明显改善,具备进一步针对病因的治疗条件。本组接受全身化疗1个周期~4个周期的3人;生存期在3个月以上的5人,6个月~12个月的12人,1年以上的3人。

## 讨论

中晚期食管癌患者几乎都面临吞咽困难的问题,严重影响患者的生活质量及生命安全。传统的治疗方法,如插胃管、胃造瘘,效果均不理想,并且患者较痛苦,生活不方便,影响患者的自信;采用微波、电切等方法治疗,疗效较差且短暂。覆膜胶膜食管支架具有独特的形状记忆特性,生物相容性好、支撑力强,既能较长时间保持狭窄部通畅,又能阻止癌细胞向内生长,适用于上消化道不良、恶性狭窄的扩张,疗效肯定。植入支架后,患者的营养状态改善,积极配合后续治疗,一些原本不能接受放疗、化疗的患者能够接受进一步治疗。

如何保证手术成功,防止并发症?我们的体会是:术前仔细分析患者的病情,明确病变部位、病变长度、狭窄程度,选择最适合患者的支架。一般对于中段病变,选择双杯口球头型的支架,以减少或防止局部黏膜刺激引起的反应性增生;对于下段贲门部位,选择防反流型支架,减少胃内内容的反流。我们除让支架完全覆盖病变部位外,还让上端和末端各超过病变部位2厘米左右,但食管上段支架距门齿不低于20厘米,以减少患者术后异物感或因呕吐造成的支架脱出。

(作者供职于新安县中医院)

## 相关链接

食管癌是人类常见的恶性肿瘤,占食管肿瘤的90%以上。

食管癌的发生与饮食习惯、化学因素等相关,因此可以针对病因进行预防。主要的预防措施有以下几个方面:  
1.不宜过度食用腌制、烧烤类食物,因其本身含有一定的致癌物质,易增加患食管癌的风险;  
2.避免食用过热、过硬的食物,以免造成食管黏膜损伤。长期食管黏膜损伤加上反复炎症刺激,可诱发食管癌性病变;  
3.忌烟酒、刺激性食物,不吃霉变的食物,不吃或者少吃酸菜;  
4.避免食用较硬或者粗糙的食物,进食时要细嚼慢咽;  
5.适当增加新鲜蔬菜及水果的摄入量,补充维生素和微量元素;  
6.要加强体育锻炼,增强抵抗疾病的能力;  
7.定期进行健康体检,积极治疗贲门失弛缓症、真菌性食管炎等可能发展为食管癌的疾病。

## 征稿

科室开展的新技术,在临床工作中积累的心得体会,在治疗方面取得的新进展,对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《医技在线》《临床笔记》《临床提醒》《误诊误治》《医学检验》《医学影像》等,请您关注,并期待您提供稿件。

稿件要求:言之有物,可以为同行提供借鉴,或有助于业界交流学习;文章可搭配1张~3张医学影像图片,以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。

联系人:贾老师  
电话:(0371)85967002  
投稿邮箱:337852179@qq.com  
邮编:450046  
地址:郑州市金水东路与博学路交叉口东南角河南省卫生健康委员会8楼医药卫生报社编辑部