

二尖瓣反流的药物治疗研究进展

卢倩鸿[#], 吕俊兴[#], 吴永健, 许海燕



中国医学科学院北京协和医学院国家心血管病中心阜外医院冠心病中心 (北京 100037)

【摘要】二尖瓣反流 (MR) 是临床常见的瓣膜性心脏病类型之一, 根据病因可分为原发性 (PMR) 和继发性 (SMR) 两大类。PMR 源于瓣膜本身结构异常, 其药物治疗作用有限, 主要目的在于改善心力衰竭症状。SMR 源于左心结构或功能异常, 药物治疗是 SMR 治疗的基石。合理的药物治疗能减轻反流、改善预后, 并为可能的介入治疗奠定基础。此外, 对于心房性 SMR 需针对房颤或射血分数保留型心力衰竭等进行治疗。然而目前 MR 药物治疗仍面临循证证据不足、药物使用不达标或耐受不佳等问题。本文对 MR 药物治疗的最新研究进展作一综述, 旨在为临床治疗决策及后续研究方向提供参考。

【关键词】二尖瓣反流; 药物治疗; 瓣膜性心脏病; 指南指导的药物治疗; 预后

【中图分类号】R542.5+1 **【文献标志码】**A

Research progress in pharmacological treatment of mitral regurgitation

LU Qianhong[#], LYU Junxing[#], WU Yongjian, XU Haiyan

Coronary Artery Disease Center, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

[#]Co-first authors: LU Qianhong and LYU Junxing

Corresponding author: XU Haiyan, Email: xuhaiyan@fuwaihospital.org; WU Yongjian, Email: wuyongjian@fuwaihospital.org

【Abstract】 Mitral regurgitation (MR) is a common subtype of valvular heart diseases in clinical practice. Based on etiology, it is classified into primary mitral regurgitation (PMR) and secondary mitral regurgitation (SMR). Intrinsic abnormalities of the mitral valve apparatus cause PMR. Consequently, drug therapy has a restricted role, being primarily aimed at alleviating the symptoms of heart failure. SMR results from abnormalities in left heart structure or function, and drug therapy is the cornerstone of its definitive management, effectively reducing regurgitation severity, improving prognosis, and paving the way for potential interventional therapies. For the atrial SMR, treatment must additionally address the underlying etiology, such as atrial fibrillation or heart failure with preserved ejection fraction. However, the current pharmacotherapy for MR still faces challenges such as insufficient evidence, suboptimal drug use, and poor drug tolerance. Based on this, this article summarizes the latest research progress in the pharmacological treatment of MR, aiming to provide references for clinical treatment decisions and future research directions.

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202512123

基金项目: 国家重点研发计划“主动健康和老龄化科技应对”专项 (2020YFC2008100)

[#]共同第一作者

通信作者: 许海燕, 主任医师, 博士研究生导师, Email: xuhaiyan@fuwaihospital.org

吴永健, 长聘教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: wuyongjian@fuwaihospital.org

【Keywords】 Mitral regurgitation; Pharmacological treatment; Valvular heart disease; Guideline-directed medical therapy; Prognosis

二尖瓣反流 (mitral regurgitation, MR) 是最常见的瓣膜性心脏病 (valvular heart disease, VHD) 之一^[1-2]。MR 根据病因可分为原发性二尖瓣反流 (primary mitral regurgitation, PMR) 与继发性二尖瓣反流 (secondary mitral regurgitation, SMR)。PMR 指瓣膜本身结构异常所致反流, 而 SMR 则源于左心室或左心房结构或功能异常。在中度及以上 MR 患者中, PMR 占比达 55%, 其中接近 60% 为退行性, 约 10% 为风湿性; SMR 占比约 30%, 其中一半为缺血性心脏病^[3]。大量临床研究^[4-5]证实, 中度及以上的 MR 与患者的远期预后独立相关。尽管瓣膜介入或外科治疗技术能显著改善部分 MR 患者的预后^[6-7], 合理的药物治疗仍是临床诊疗中不可或缺的重要组成部分。本文旨在总结分析当前 MR 的药物治疗策略及研究进展, 区分 PMR 及 SMR 的不同药物治疗策略, 总结指南指导的药物治疗 (guideline-directed medical therapy, GDMT) 在 SMR 中的循证证据及临床应用现状, 分析当前药物治疗面临的循证不足、用药不达标等问题, 为临床个体化治疗决策和未来研究方向提供参考。

1 PMR 的药物治疗

对于急性重度 PMR 且无低血压体征的患者, 可选用硝普钠等血管活性药物降低心脏负荷, 作为手术治疗前的过渡性措施^[8-9]。对于慢性 PMR 患者, 若未出现左心室功能障碍且未达到介入治疗指征, 目前尚无充分证据支持的药物治疗方案。若 PMR 患者合并左心室功能障碍, 则应遵循最新心力衰竭 (heart failure, HF) 治疗指南接受 GDMT, 具体包括血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) / 血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 或血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂 (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA), 以及钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i)^[8-10]。有证据证明术前更充分的 GDMT 可降低术后死亡

风险^[11]。

针对不同病因, PMR 的药物治疗策略存在差异。总体而言, 药物治疗在 PMR 中的角色主要是支持性和过渡性, 旨在优化手术条件或管理并发症, 而非直接修复瓣膜结构。在二尖瓣干预治疗的围手术期, 术前应停用抗凝药物。华法林至少在术前 3 d 停用, 低分子肝素在术前 12 h 停用, 新型口服抗凝药物可在手术当日停用, 暂无证据支持需停用抗血小板药物^[12]。对于有抗凝指征患者, 继续使用口服抗凝药与更优的长期生存率相关, 但尚无证据证明加用抗血小板药物能改善预后^[13]。下文将根据不同病因阐述其药物治疗策略。

退行性 MR 是 PMR 中常见的一种, 其病理核心为细胞外基质结构排列紊乱^[14], 遗传因素和发育异常参与发病, 机械应力和炎症推动疾病进展^[15]。退行性 MR 依据病理特征可分为纤维弹性缺乏症和黏液瘤样变性两种类型。在纤维弹性缺乏症中, 其特征性改变为二尖瓣叶的细胞外基质 (如弹性蛋白、胶原及蛋白聚糖) 的表达缺失, 黏液瘤样变性仅局灶性出现在发生脱垂或连枷样改变的瓣叶区域^[16]。而在黏液瘤样变性中, 富含蛋白聚糖的无定形细胞外基质大量堆积, 导致海绵层异常扩张, 同时心房层与心室层的弹性蛋白片层及胶原结构发生破坏, 导致弥漫性瓣叶增厚。此外二尖瓣叶的心房侧或心室侧还会形成纤维瘢痕组织, 这也是导致瓣叶增厚的原因之一^[17]。退行性 MR 的基因研究^[18]发现, 钙黏蛋白超家族成员 *DCHS1* 基因对瓣膜发育过程中的细胞排列至关重要。全基因组关联研究^[19-20]也已识别出相关易感位点, 尤其是黏着斑蛋白 *TNSI* 基因附近的位点, 针对这些基因的药物治疗有待未来进一步研究。目前缺乏能够直接修复或逆转退行性 MR 瓣膜病变的药物, 现阶段药物治疗的核心目标是管理由此产生的心力衰竭症状、控制危险因素, 未来需要深入探索靶向治疗的可行性。

风湿性 PMR 为链球菌感染后的自身免疫反应所致。在疾病进程中, 瓣膜因反复发炎、纤维化, 最终导致瓣叶增厚、钙化、挛缩及活动度下降^[8]。目前, 风湿性 PMR 的药物治疗选择有限,

主要集中于管理其并发症，如心力衰竭、心房颤动 (atrial fibrillation, AF)、感染性心内膜炎 (infective endocarditis, IE) 等，外科手术仍是当前主要的干预手段^[21-23]。定期肌注苄星青霉素 (每4周一次) 预防风湿热是延缓瓣膜病变的有效措施^[22]。此外，针对A群链球菌的疫苗研发已取得初步进展^[24]，但仍处于临床试验的早期阶段^[25-26]，未来仍需通过优化抗原设计和临床试验策略，进一步推动疫苗研发。

二尖瓣脱垂是PMR的常见病因，通常为特发性，多与遗传有关 (如马方综合征等结缔组织病)，其中以瓣叶黏液样变性为特征的Barlow病是重要亚型^[27]。当前，药物治疗对于二尖瓣脱垂的疗效有限，外科手术仍是其主要干预手段^[28-30]。既往研究发现，黏液样变性二尖瓣组织中含有大量蛋白聚糖，多功能蛋白聚糖与弹性纤维及其他调控细胞黏附、增殖和迁移的分子相关^[31]。此外，内吞性透明质酸受体 (hyaluronic acid receptor for endocytosis, HARE) 在疾病状态下表达显著降低，该受体负责调控透明质酸及其他蛋白聚糖的清除^[31]。因此，靶向蛋白聚糖或调节HARE受体功能可能为延缓疾病进展提供新方向。

IE是由急性或慢性感染引发的一种独立的PMR类型，成功治疗依赖抗菌药物根除病原微生物，其方案的确立严格依据病原微生物的鉴定与药敏结果。核心原则为选用杀菌活性强的抗菌药物，并需足剂量、长疗程静脉给药。针对常见的草绿色链球菌，标准治疗方案为青霉素、阿莫西林或头孢曲松单药治疗。对于葡萄球菌属感染，若为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌，首选苯唑西林 (氯唑西林) 或头孢唑林；若为甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌，则首选万古霉素。针对肠球菌属，推荐联合用药，首选氨苄西林或阿莫西林联合庆大霉素或头孢曲松。针对嗜血杆菌、聚集杆菌等，首选头孢曲松。血培养阴性的IE则需经验性治疗，根据疑似病原微生物选择抗菌药物治疗，如柯克斯体、巴尔通体，选择多西环素、羟氯喹等。真菌性IE，推荐棘白菌素或两性霉素B。对于青霉素过敏患者，若为非严重速发型过敏，可慎用头孢菌素类，若为严重过敏，则应选用万古霉素。必要时可考虑在严密监护下进行青霉素脱敏治疗^[32]。

综上所述，PMR药物干预的作用均受限于其无法修复已损伤的瓣膜结构。这一根本局限凸显了未来开发靶向瓣膜修复药物的迫切性。

2 SMR

SMR可分为心室性继发性二尖瓣反流 (ventricular secondary mitral regurgitation, V-SMR) 与心房性继发性二尖瓣反流 (atrial secondary mitral regurgitation, A-SMR) 两大类。V-SMR包括缺血性与非缺血性亚型：缺血性亚型多见于心肌梗死后或缺血性心肌病，局部心肌梗死及重构可导致左心室和二尖瓣环的几何结构发生改变，牵拉瓣叶引发瓣叶对合不全，也可见于病变血管支配的乳头肌缺血导致的乳头肌功能障碍，最终导致MR；非缺血性亚型常见于扩张型心肌病等疾病，左心室扩张及球形变会造成乳头肌移位与瓣叶对称性拴系。A-SMR主要与AF及射血分数保留型心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 相关。长期AF导致左心房及二尖瓣环扩张、形态变平，而HFpEF患者中左心房压力升高，同样会引发左心房扩大，进而影响瓣叶的有效对合^[33-35]。

2.1 V-SMR

对于V-SMR患者，临床指南推荐在实施任何二尖瓣干预治疗前或在合并心功能不全患者中，采用针对HF的GDMT^[8, 10]。具体治疗方案应联合ACEI/ARB或ARNI、 β 受体阻滞剂、MRA，以及SGLT2i，并逐步滴定至患者可耐受的最大剂量^[10, 36-38]。药物的起始使用及剂量调整需依据患者个体情况制定，主要参考指标包括血压、心率、血钾水平及肾功能等^[39-40]。

无论是否联合介入治疗，GDMT在V-SMR治疗中的基石地位已获多项研究支持 (表1)。针对HF患者的RESHAPE-HF2试验^[6]结果显示，与单纯GDMT比较，经导管介入治疗联合GDMT可改善患者2年临床结局，即便在单纯GDMT组，患者12个月后纽约心脏学会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级达到I-II级的比例仍较基线明显提高。该研究结果提示无论是否采用介入治疗，药物治疗在SMR患者中的作用不容忽视。另一项基于美国胸外科医师学会联合美国心脏病学会经导管瓣膜介入治疗注册研究 (the Society of Thoracic Surgeons/American College

表1 二尖瓣反流药物治疗关键临床研究汇总

Table 1. Summary of key clinical studies on pharmacological therapy for MR

| 研究 | 研究类型 | 患者类型及样本量 | 药物名称 | 结果 |
|-------------------------------|---------|-------------|---------------------|-----------------|
| Varshney 2023 ^[11] | 观察性队列研究 | 4 199例SMR患者 | β受体阻滞剂、ACEI/ARB、MRA | 接受三联GDMT的患者预后更好 |
| Spinka 2022 ^[36] | 观察性研究 | 261例SMR患者 | β受体阻滞剂、ACEI/ARB、MRA | GDMT滴定可降低反流程度 |
| Saito 2024 ^[41] | 观察性研究 | 1 474例SMR患者 | β受体阻滞剂 | 剂量上调组的预后更好 |
| Kang 2019 ^[42] | 随机对照试验 | 118例SMR患者 | ARNI | ARNI使MR反流减轻 |
| Kang 2024 ^[43] | 随机对照试验 | 128例SMR患者 | SGLT2i | SGLT2i使MR反流减少 |
| Huang 2025 ^[44] | 随机对照试验 | 104例SMR患者 | SGLT2i | SGLT2i使MR反流减少 |
| Kresoja 2024 ^[45] | 观察性研究 | 1 641例SMR患者 | β受体阻滞剂、ACEI/ARB、MRA | GDMT的应用使患者死亡率下降 |
| Mazzola 2024 ^[46] | 观察性研究 | 852例SMR患者 | β受体阻滞剂、ACEI/ARB、MRA | GDMT的应用使患者死亡率下降 |

of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry) 数据进行的分析研究^[11]表明,在经导管缘对缘二尖瓣修复术(mitral transcatheter edge-to-edge repair, M-TEER)前,与不使用或单用β受体阻滞剂、ACEI/ARB/ARNI及MRA的患者比较,接受两类或全部三类药物治疗的患者1年全因死亡及因HF住院的组合事件风险显著降低。此外,一项纳入261例合并不同程度SMR的HF患者的观察性研究^[36],也提示GDMT滴定与反流程度降低显著相关。

近年来,多项研究探索了具体类型GDMT对SMR患者的预后影响。一项纳入1 474例接受M-TEER术治疗SMR患者的研究^[41]显示,M-TEER术后早期(1个月内)加量滴定β受体阻滞剂与较低的2年全因死亡及心血管死亡风险独立相关。Kang等^[42]发表的一项随机对照试验表明,与缬沙坦相比,沙库巴曲缬沙坦可更大程度降低功能性MR的有效反流口面积及反流体积,其机制可能包括改善左心室重构及降低心脏负荷。动物实验研究^[47]也提示ARNI可通过改善左心室重构及抑制二尖瓣叶的内皮间质转化,减轻功能性MR。除β受体阻滞剂及ARNI外,一项最新随机对照试验^[43]发现,在三联GDMT基础上加用SGLT2i,可显著减轻HF相关功能性MR,并改善左心房重构和左心室心肌功能。国内一项纳入104例中重度功能性MR患者的随机对照试验^[44]也得出类似结论,对于已接受标准GDMT的MR患者,加用达格列净10 mg治疗3个月,MR严重程度显著减轻。此外,一项研究^[45]基于EuroSMR注册研究数据,对接受M-TEER术治疗患者的GDMT用药情况进行量化评分,结果显示,ACEI/ARB/ARNI、β受体阻滞剂、MRA均与全因死亡率降低显著相关,且总体GDMT评分每增加1分,死亡风险降低10%。上述研究共同提示,GDMT是V-

SMR治疗的基石。

然而,临床实践中MR患者的GDMT应用仍不充分。一项纳入4 199例接受M-TEER术患者的研究^[11]显示,仅19.2%的患者在术前接受了三联药物(β受体阻滞剂+ACEI/ARB/ARNI+MRA)治疗,而42.5%的患者仅接受单药治疗或未接受任何GDMT。基于COAPT试验数据的一项事后分析研究^[40]发现,GDMT使用不达标可能与患者耐受性不足相关,仅38.8%的患者可耐受三类GDMT药物(β受体阻滞剂+ACEI/ARB/ARNI+MRA),仅2.2%的患者可同时耐受全部达到目标剂量的三类GDMT;其限制因素主要包括低血压、肾功能不全及高钾血症。考虑到既往研究^[36, 46, 48]已证实GDMT在V-SMR治疗中的关键作用,在临床实践中,无论是否计划行二尖瓣介入治疗,均应逐步加量滴定各类型GDMT药物至最大可耐受剂量。针对ACEI/ARB/ARNI类药物应尽早启动治疗,起始需选用小剂量,随后根据患者耐受情况,在密切监测下逐步向上滴定剂量,直至达到目标剂量或患者可耐受的最大剂量。在整个滴定过程中,须密切监测肾功能、血压及血钾水平,以确保用药安全。β受体阻滞剂同样建议尽早启用,起始时应使用较小剂量,并遵循缓慢、渐进的原则向上滴定,直至达到目标剂量或最大耐受剂量,治疗过程中需重点评估患者血压、静息心率的变化,并关注其呼吸功能状况。MRA的剂量调整也需审慎,在加量过程中,应重点观察其对肾功能及血钾水平的影响。SGLT2i的起始剂量通常即可达到治疗所需的目标剂量,然而,对于收缩压较低的患者,可考虑酌情从减半剂量开始,以降低初始低血压风险,使用该类药物期间,除常规监测肾功能与血压外,还需关注其可能引发的酮症酸中毒风险,维持酸碱平衡^[10, 49]。

此外, 维立西呱等新型 HF 治疗药物可能为合并 HF 的 SMR 患者提供新的治疗选择。一项纳入 5 050 例 HF 患者的研究^[50]发现, 在常规治疗基础上加用维立西呱, 可显著降低心血管死亡或 HF 住院的复合终点风险。另一项研究^[51]进一步证实, 对于已接受 GDMT 的 HF 患者, 无论近期是否发生心功能恶化, 加用维立西呱均能额外降低心血管死亡及 HF 住院风险。尽管维立西呱已被证实可为 HF 患者带来明确获益, 但其在 MR 患者中的直接疗效与适用性仍需通过更多研究进一步验证。

2.2 A-SMR

对于 A-SMR 患者, 临床指南推荐需明确并针对其根本病因进行治疗^[8]。对于合并 HFpEF 或 AF 的患者, 应依据相关指南实施规范化管理^[10]。

目前研究^[52]显示, 长期 AF 患者中 A-SMR 的发生率可达 28%。心脏节律控制可通过促进心房、瓣环逆重构、恢复心房及心室对瓣环收缩的协同作用, 从而减轻 A-SMR^[35, 53-55]。Masuda 等^[54]发现, 合并 AF 的 A-SMR 患者行射频消融术后 6 个月, 其 MR 功能改善率可达 64%, 主要与左心房体积减小相关。Kawaji 等^[55]也发现, 射频消融术后 1 年, 45 例合并 AF 及 HF 的中重度 MR 患者中, 有 30 例减轻为轻度 MR 或无 MR。因此能够控制心率的药物在该类患者中具有一定的应用指征, 如 β 受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂、地高辛等。同时, A-SMR 患者的 AF 管理亦需遵循指南要求规范实施^[10]。

一项多中心队列研究^[56]发现, HFpEF 患者中 A-SMR 的诊断率可达 24%, 且合并 A-SMR 与不良预后显著相关。因此, 优化 HFpEF 管理是 A-SMR 治疗的重要环节。首先, 在调节容量及改善全身瘀血症状方面, 合理的利尿剂使用具有必要性^[9-10]。此外, 对于合并 HFpEF 的 A-SMR 患者, 其他针对 HFpEF 的治疗药物亦不可或缺^[10]。综合几项研究的结果可见, 对于 HFpEF 患者, 早期启动以 SGLT2i 和 MRA 为基础的药物治疗联合治疗, 可带来显著且具有临床意义的长期获益^[57]。

目前, A-SMR 药物治疗的直接证据较为缺乏, 未来亟需开展针对 A-SMR 病理生理特点的药物研发, 以及深入探索不同药物治疗策略的疗效与耐受性。

3 其他方面

既往研究^[58-59]表明, MR 患者合并糖尿病、高血压、高脂血症、吸烟等心血管危险因素时, 具有较差的临床结局。因此, 在 MR 患者的临床诊疗中, 不仅需关注反流严重程度, 还应针对合并症实施综合管理及药物干预, 以改善预后。首先, 应建议患者戒烟, 并提供必要的咨询与药物辅助^[60]。对于合并糖尿病的 MR 患者应根据指南推荐控制血糖^[61], 尤其应先考虑心血管获益的降糖药物, 如 SGLT2i。对于合并高血压的 MR 患者, 也应遵循指南进行规范的降压治疗^[62], 优先考虑 ARNI/ARB/ACEI 类药物。合并高脂血症的 MR 患者应启动降脂治疗, 尤其是合并动脉粥样硬化性心血管疾病的患者, 应遵循指南将血脂降至目标值^[63]。

既往研究已明确了一系列与 MR 患者不良预后密切相关的生物标志物。其中, N 末端 B 型脑钠肽前体 (N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 与血清肌酐水平的升高, 以及血红蛋白、估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 与白蛋白水平的降低, 均被证实是预测患者预后恶化的重要指标^[64-65]。基于上述多维度预后指标, 国内研究者近年来开发了多种适用于中国患者的风险评估工具以辅助临床决策^[64, 66]。其中, MR 合并三尖瓣反流 (combined MR and TR, CoMT) 危险评分整合了 8 个预后因素, 包括年龄、慢性肾脏病史、NYHA 心功能分级、血红蛋白水平、eGFR、白蛋白水平、左心室舒张末期内径以及是否接受二尖瓣干预, 旨在预测 CoMT 患者的 2 年死亡风险^[66]。此外, 心-肾-肝 (cardio-renal-hepatic, CRH) 评分作为一种更为简练的评估工具, 能够评估 MR 患者心、肾、肝共损伤程度。该评分仅纳入血肌酐、白蛋白与 NT-proBNP 三项指标, 能够辅助早期识别出具有高危特征的患者群体, 为实施更积极的监测与干预提供依据^[64]。

4 结语

合适的药物治疗能够显著改善 MR 患者心功能及临床预后。PMR 药物治疗主要作为围手术期支持手段, 尚缺乏直接修复瓣膜的有效药物。SMR (尤其是 V-SMR) 以 GDMT 为基石, ACEI/

ARB/ARNI、 β 受体阻滞剂、MRA及SGLT2i联合应用可减轻反流、改善预后，但临床实践中GDMT使用不达标、耐受性差等问题较为突出。A-SMR的治疗则需针对AF或HFpEF进行病因管理。此外，维立西呱等新型药物为合并HF的MR患者提供了潜在新选择，但尚需更多证据支持。未来，需要更进一步的研究明确MR患者的药物治疗方案，尤其需要通过大规模随机对照试验强化证据支撑。在MR的日常临床实践中，需要更加重视以“心脏瓣膜团队”为基础的多学科协作诊疗模式，制定精准化药物治疗策略，提升药物的规范应用率，为患者带来更显著的临床获益。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- Xu H, Liu Q, Cao K, et al. Distribution, characteristics, and management of older patients with valvular heart disease in China: China-DVD study[J]. *JACC Asia*, 2022, 2(3): 354–365. DOI: [10.1016/j.jacasi.2021.11.013](https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2021.11.013).
- Lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(9): 962–970. DOI: [10.1016/j.cjca.2014.03.022](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.022).
- Monteagudo Ruiz JM, Galderisi M, Buonauro A, et al. Overview of mitral regurgitation in Europe: results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip) [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19(5): 503–507. DOI: [10.1093/ehjci/jey011](https://doi.org/10.1093/ehjci/jey011).
- Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, et al. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 960–969. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30473-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30473-2).
- Bartko PE, Pavo N, Perez-Serradilla A, et al. Evolution of secondary mitral regurgitation[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19(6): 622–629. DOI: [10.1093/ehjci/jey023](https://doi.org/10.1093/ehjci/jey023).
- Anker SD, Friede T, von Bardeleben RS, et al. Transcatheter valve repair in heart failure with moderate to severe mitral regurgitation[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(19): 1799–1809. DOI: [10.1056/NEJMoa2314328](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314328).
- Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(24): 2307–2318. DOI: [10.1056/NEJMoa1806640](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640).
- Praz F, Borger MA, Lanz J, et al. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(44): 4635–4736. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaf194](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf194).
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, 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]. *Circulation*, 2021, 143(5): e35–e71. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000923](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000923).
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(37): 3627–3639. DOI: [10.1093/eurheartj/ehad195](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195).
- Varshney AS, Shah M, Vemulapalli S, et al. Heart failure medical therapy prior to mitral transcatheter edge-to-edge repair: the STS/ACC Transcatheter Valve Therapy Registry[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(44): 4650–4661. DOI: [10.1093/eurheartj/ehad584](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad584).
- 吴永健, 林逸贤, 周达新, 等. 中国经导管二尖瓣缘对缘修复术临床路径(2022精简版)[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2023, 30(3): 333–343. [Wu YJ, Lin YX, Zhou DX, et al. Clinical pathway for transcatheter mitral valve edge-to-edge repair in China (abbreviated version 2022)[J]. *Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2023, 30(3): 333–343.] DOI: [10.7507/1007-4848.202301028](https://doi.org/10.7507/1007-4848.202301028).
- Waechter C, Ausbuettel F, Chatzis G, et al. Antithrombotic treatment and its association with outcome in a multicenter cohort of transcatheter edge-to-edge mitral valve repair patients[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(11): 366. DOI: [10.3390/jcdd9110366](https://doi.org/10.3390/jcdd9110366).
- van Wijngaarden AL, Kruithof BPT, 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. DOI: [10.3390/jcdd8020023](https://doi.org/10.3390/jcdd8020023).
- Delgado V, Ajmone Marsan N, Bonow RO, et al. Degenerative mitral regurgitation[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 70. DOI: [10.1038/s41572-023-00478-7](https://doi.org/10.1038/s41572-023-00478-7).
- Fornes P, Heudes D, Fuzellier JF, et al. Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments[J]. *Cardiovasc Pathol*, 1999, 8(2): 81–92. DOI: [10.1016/s1054-8807\(98\)00021-0](https://doi.org/10.1016/s1054-8807(98)00021-0).
- Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, et al. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves[J]. *Circulation*, 2001, 104(21): 2525–2532. DOI: [10.1161/hc4601.099489](https://doi.org/10.1161/hc4601.099489).
- Durst R, Sauls K, Peal DS, et al. Mutations in DCHS1 cause mitral valve prolapse[J]. *Nature*, 2015, 525(7567): 109–113. DOI: [10.1038/nature14670](https://doi.org/10.1038/nature14670).
- Yu M, Georges A, Tucker NR, et al. Genome-wide association study-driven gene-set analyses, genetic, and functional follow-up suggest GLIS1 as a susceptibility gene for mitral valve prolapse[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2019, 12(5): e002497. DOI: [10.1161/CIRCGEN.119.002497](https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002497).
- Dina C, Bouatia-Naji N, Tucker N, et al. Genetic association analyses highlight biological pathways underlying mitral valve prolapse[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(10): 1206–1211. DOI: [10.1038/ng.3383](https://doi.org/10.1038/ng.3383).

- 21 Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, et al. Mitral valve disease—current management and future challenges[J]. *Lancet*, 2016, 387(10025): 1324–1334. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)00558-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00558-4).
- 22 Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2(1): 15084. DOI: [10.1038/nrdp.2015.84](https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.84).
- 23 Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, et al. Rheumatic heart disease[J]. *Lancet*, 2012, 379(9819): 953–964. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61171-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61171-9).
- 24 Fan J, Toth I, Stephenson RJ. Recent scientific advancements towards a vaccine against group A *Streptococcus*[J]. *Vaccines (Basel)*, 2024, 12(3): 272. DOI: [10.3390/vaccines12030272](https://doi.org/10.3390/vaccines12030272).
- 25 Pastural E, McNeil SA, MacKinnon-Cameron D, et al. Safety and immunogenicity of a 30-valent M protein-based group A *Streptococcal* vaccine in healthy adult volunteers: a randomized, controlled phase I study[J]. *Vaccine*, 2020, 38(6): 1384–1392. DOI: [10.1016/j.vaccine.2019.12.005](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.005).
- 26 Sekuloski S, Batzloff MR, Griffin P, et al. Evaluation of safety and immunogenicity of a group A *Streptococcus* vaccine candidate (MJ8VAX) in a randomized clinical trial[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0198658. DOI: [10.1371/journal.pone.0198658](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198658).
- 27 Siordia JA. Current discoveries and interventions for Barlow's disease[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(8): 73. DOI: [10.1007/s11886-016-0754-5](https://doi.org/10.1007/s11886-016-0754-5).
- 28 Ben Zekry S, Spiegelstein D, Sternik L, et al. Simple repair approach for mitral regurgitation in Barlow disease[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 150(5): 1071–1077. e1. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2015.08.023](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.08.023).
- 29 Rowe G, Gill G, Trento A, et al. Robotic repair for Barlow mitral regurgitation: repairability, safety, and durability[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2024, 167(2): 636–644. e1. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2022.05.033](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.05.033).
- 30 Jouan J, Berrebi A, Chauvaud S, et al. Mitral valve reconstruction in Barlow disease: long-term echographic results and implications for surgical management[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143(4 Suppl): S17–S20. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2011.11.016](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.11.016).
- 31 Gupta V, Barzilla JE, Mendez JS, et al. Abundance and location of proteoglycans and hyaluronan within normal and myxomatous mitral valves[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2009, 18(4): 191–197. DOI: [10.1016/j.carpath.2008.05.001](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2008.05.001).
- 32 Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC guidelines for the management of endocarditis[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(39): 3948–4042. DOI: [10.1093/eurheartj/ehad193](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193).
- 33 Huang AL, Dal-Bianco JP, Levine RA, et al. Secondary mitral regurgitation: cardiac remodeling, diagnosis, and management[J]. *Struct Heart*, 2023, 7(3): 100129. DOI: [10.1016/j.shj.2022.100129](https://doi.org/10.1016/j.shj.2022.100129).
- 34 Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, et al. Atrial functional mitral regurgitation: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(19): 2465–2476. DOI: [10.1016/j.jacc.2019.02.061](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.061).
- 35 Farhan S, Silbiger JJ, Halperin JL, et al. Pathophysiology, echocardiographic diagnosis, and treatment of atrial functional mitral regurgitation: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(24): 2314–2330. DOI: [10.1016/j.jacc.2022.09.046](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.046).
- 36 Spinka G, Bartko PE, Heitzinger G, et al. Guideline directed medical therapy and reduction of secondary mitral regurgitation [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022, 23(6): 755–764. DOI: [10.1093/ehjci/jeac068](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac068).
- 37 Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(4): 351–366. DOI: [10.1016/j.jacc.2018.04.070](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.070).
- 38 Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10367): 1938–1952. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1).
- 39 Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(6): 872–881. DOI: [10.1002/ejhf.2206](https://doi.org/10.1002/ejhf.2206).
- 40 Cox ZL, Zalawadiya SK, Simonato M, et al. Guideline-directed medical therapy tolerability in patients with heart failure and mitral regurgitation: the COAPT trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2023, 11(7): 791–805. DOI: [10.1016/j.jchf.2023.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.03.009).
- 41 Saito T, Tsuruta H, Iwata J, et al. Impact of beta-blocker uptitration on patients after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair for secondary mitral regurgitation: the OCEAN-mitral registry[J]. *Int J Cardiol*, 2025, 418: 132595. DOI: [10.1016/j.ijcard.2024.132595](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132595).
- 42 Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation[J]. *Circulation*, 2019, 139(11):1354–1365. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037077](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037077).
- 43 Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Ertugliflozin for functional mitral regurgitation associated with heart failure: EFFORT trial[J]. *Circulation*, 2024, 149(24): 1865–1874. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069144](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069144).
- 44 Huang Z, Fan R, Zhang S, et al. Dapagliflozin effect on functional mitral regurgitation and myocardial remodelling: the DEFORM trial[J]. *ESC Heart Fail*, 2025, 12(4): 2866–2877. DOI: [10.1002/ehf2.15296](https://doi.org/10.1002/ehf2.15296).
- 45 Kresoja KP, Adamo M, Rommel KP, et al. Guideline-directed medical therapy assessment in heart failure patients undergoing percutaneous mitral valve repair[J]. *ESC Heart Fail*, 2024, 11(3): 1802–1807. DOI: [10.1002/ehf2.14705](https://doi.org/10.1002/ehf2.14705).
- 46 Mazzola M, Giannini C, Adamo M, et al. Guideline-directed medical therapy and survival after TEER for secondary mitral regurgitation with right ventricular impairment[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2024, 17(12): 1455–1466. DOI: [10.1016/j.jcin.2024.04.025](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2024.04.025).
- 47 Lee S, Hwang HS, Song N, et al. Effect of neprilysin inhibition for ischemic mitral regurgitation after myocardial injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8598. DOI: [10.3390/ijms22168598](https://doi.org/10.3390/ijms22168598).

- 48 Pagnesi M, Adamo M, Sama IE, et al. Clinical impact of changes in mitral regurgitation severity after medical therapy optimization in heart failure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2022, 111(8): 912–923. DOI: [10.1007/s00392-022-01991-7](https://doi.org/10.1007/s00392-022-01991-7).
- 49 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2024[J]. *中华心血管病杂志*, 2024, 52(3): 235–275. [Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association, Chinese College of Cardiovascular Physician, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2024[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2024, 52(3): 235–275.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112148-20231101-00405](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20231101-00405).
- 50 Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1883–1893. DOI: [10.1056/NEJMoa1915928](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928).
- 51 Butler J, McMullan CJ, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction (VICTOR): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2025, 406(10510): 1341–1350. DOI: [10.1016/S0140-6736\(25\)01665-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01665-4).
- 52 Mesi O, Gad MM, Crane AD, et al. Severe atrial functional mitral regurgitation: clinical and echocardiographic characteristics, management and outcomes[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(4): 797–808. DOI: [10.1016/j.jcmg.2021.02.008](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.02.008).
- 53 Gertz ZM, Raina A, Saghy L, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(14): 1474–1481. DOI: [10.1016/j.jacc.2011.06.032](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.032).
- 54 Masuda M, Sekiya K, Asai M, et al. Influence of catheter ablation for atrial fibrillation on atrial and ventricular functional mitral regurgitation[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(3): 1901–1913. DOI: [10.1002/ehf2.13896](https://doi.org/10.1002/ehf2.13896).
- 55 Kawaji T, Shizuta S, Aizawa T, et al. Impact of catheter ablation for atrial fibrillation on cardiac disorders in patients with coexisting heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(1): 670–679. DOI: [10.1002/ehf2.13160](https://doi.org/10.1002/ehf2.13160).
- 56 Dhont S, L'Hoyes W, Moura Ferreira S, et al. Atrial functional mitral regurgitation and exercise-induced changes in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2025, 18(12): 1285–1296. DOI: [10.1016/j.jcmg.2025.07.016](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2025.07.016).
- 57 Vaduganathan M, Claggett BL, Chatur S, et al. Lifetime benefits of comprehensive medical therapy in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. *Nat Med*, 2025, 32(1): 325–331. DOI: [10.1038/s41591-025-04037-3](https://doi.org/10.1038/s41591-025-04037-3).
- 58 Lu Q, Lyu J, Ye Y, et al. Prevalence and impact of diabetes in patients with valvular heart disease[J]. *iScience*, 2024, 27(3): 109084. DOI: [10.1016/j.isci.2024.109084](https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109084).
- 59 Lu Q, Lyu J, Li Z, et al. Cardiovascular risk factors in patients with valvular heart disease: a nationwide observational cohort study[J]. *Int J Gen Med*, 2024, 17: 5651–5664. DOI: [10.2147/IJGM.S498982](https://doi.org/10.2147/IJGM.S498982).
- 60 Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2023, 148(9): e9–e119. DOI: [10.1161/CIR.0000000000001168](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001168).
- 61 American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1): S13–S27. DOI: [10.2337/dc18-S002](https://doi.org/10.2337/dc18-S002).
- 62 Writing Committee Members, Jones DW, Ferdinand KC, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *Hypertension*, 2025, 82(10): e212–e316. DOI: [10.1161/HYP.0000000000000249](https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000249).
- 63 Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias[J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(42): 4359–4378. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaf190](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190).
- 64 Lyu J, Zhang B, Ye Y, et al. Assessment of cardio-renal-hepatic function in patients with valvular heart disease: a multi-biomarker approach—the cardio-renal-hepatic score[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 257. DOI: [10.1186/s12916-023-02971-y](https://doi.org/10.1186/s12916-023-02971-y).
- 65 Lyu J, Lu Q, Li Z, et al. Prognostic impact of anemia in patients with significant mitral regurgitation: a multicenter cohort study[J]. *Int J Gen Med*, 2025, 18: 2303–2318. DOI: [10.2147/IJGM.S509171](https://doi.org/10.2147/IJGM.S509171).
- 66 Lyu J, Lu Q, Wang W, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk stratification of combined mitral and tricuspid regurgitation: the China-VHD study[J]. *JACC Asia*, 2025, 5(3 Pt 2): 436–452. DOI: [10.1016/j.jacasi.2024.07.009](https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2024.07.009).

收稿日期: 2025年12月28日 修回日期: 2026年02月15日
本文编辑: 洗静怡 杨燕