

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.03.11

吸附装置在体外循环中的应用

陈明祥, 李福平

[摘要]: 体外循环后炎症反应是导致心脏术后严重并发症、死亡的重要因素,有效的控制体外循环过程中产生的炎性细胞因子对改善心脏手术患者预后具有重要意义。吸附装置在体外循环中应用是控制体外循环后炎症反应的重要措施。本文对吸附装置在体外循环中应用的组装方式、各种血液灌流器装置在体外循环中的临床应用情况以及吸附装置在体外循环中应用的研究方向进行综述,旨在探讨吸附装置在体外循环中应用对控制心脏术后炎症反应的临床意义及发展方向。

[关键词]: 体外循环;心脏手术;血液灌流;炎症反应;炎性因子

Application of inflammatory factor adsorption device in cardiopulmonary bypass

Chen Mingxiang, Li Fuping

Department of Cardiovascular Surgery, The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China

Corresponding author: Li Fuping, Email: 651023@hospital.cqmu.edu.cn

[Abstract]: Inflammatory reaction after cardiopulmonary bypass (CPB) is an important factor leading to serious complications and death after cardiac surgery. Effective control of inflammatory cytokines produced during CPB is of great significance to improve the prognosis of patients undergoing cardiac surgery. The application of adsorption device in CPB is an important measure to control the inflammatory response after CPB. In this paper, the assembly method of adsorption device applied in CPB, the clinical application of various hemoperfusion devices in CPB and the research direction of the application of adsorption device in CPB were reviewed, aiming to explore the clinical significance and development direction of the application of adsorption device in CPB to control the postoperative inflammatory response.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Cardiac surgery; Hemoperfusion; inflammatory response; Inflammatory cytokine

心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)在心脏手术中的临床实践已有 60 余年历史,是心脏手术的关键技术,但仍然存在术后严重并发症的发生,甚至死亡的风险。CPB 过程中,由于创伤应激、血液与人工材料表面接触导致单核/巨噬细胞活化,几种炎性因子[白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、补体 C3a、C5a 和组胺]的释放引起细胞炎症反应的激活,进而导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)^[1]。CPB 诱导的 SIRS 已被证明会导致血流动力学不稳定、凝血功能障碍、急性器官损伤,甚至死亡^[2]。

各项研究表明^[3],促炎因子在 CPB 治疗开始后逐渐升高,CPB 治疗结束后 24 h 内达到峰浓度,由此推论,CPB 治疗时至结束后 24 h 内是炎性因子影响心脏手术预后的关键时间点,鉴于不良临床结果与促炎因子水平升高有关^[4],在此期间清除炎性因子、控制炎性因子的级联反应对改善心脏手术患者预后具有重要意义。

对于 CPB 导致的 SIRS 多年来有不同的治疗手段,包括药物治疗和非药物治疗。然而药物治疗的不确切因素及副反应等不可忽视,如大剂量使用类固醇激素可抑制 T 细胞功能,引起高血糖,也可能增加术后感染的机会;乌司他丁可引起粒细胞减少、过敏等。而非药物治疗手段在不断更新^[5-6]。在 2016 年德国心胸外科年会上提出了“吸附型体外循环”概念,即将血液灌流器与 CPB 相结合,治疗中吸附装置的旁路与氧合器及储血器并联,通过吸附装置的吸附作用去除手术过程中产生的炎性因子、

基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM151)

作者单位:401120 重庆,重庆医科大学附属第三医院心血管外科

通信作者:李福平,Email:651023@hospital.cqmu.edu.cn

游离血红蛋白等毒素,避免炎症因子风暴引发的多种术后并发症,以达到缩短住院时间、提高手术成功率的目的。近年来随着 CytoSorb (Cytosorbents Corporation, 美国)、HA380 (健帆生物科技, 中国)、PMX (Toray Industries, 日本) 等吸附装置的临床应用,关于吸附装置在 CPB 中的研究不断更新,本文就目前吸附装置在 CPB 中的临床应用现状及最新进展进行文献总结。

1 吸附装置在 CPB 中的组装及使用

目前,CPB 中的吸附装置的组装主要包括两种方式(见图 1),一种是将吸附装置置入氧合器之前^[7]:将吸附装置安装到血泵与氧合器之间(氧合器前),使血液通过侧支泵回静脉储血器;另一种是将吸附装置置入氧合器之后^[8]:静脉血首先进入静脉储血器,在滚压泵的驱动下流入氧合器,氧合后,大部分含氧血进入动脉循环进行灌注,少部分氧合血通过吸附装置过滤,过滤后血液返回静脉储血器与静脉血混合。此外,还有将两个 CytoSorb 吸附装置并联置入 CPB 中的报道^[9]。

多数学者选择在整个 CPB 过程中使用吸附装置,经过吸附装置流速多数控制在 200~400 ml/min 之间^[10-14,20]。在感染性心内膜炎病例中流速可达 500~600 ml/min^[7,15],也有术后将吸附装置持续应

用 72 h 以进一步吸附炎症因子的研究报道^[15]。

2 各种血液灌流器吸附装置在 CPB 中的应用

2.1 AN69 膜血液灌流筒 (Gambro, 瑞典)

AN69 膜是甲基丙烯酸钠-丙烯腈共聚物的合成材料,生物相容性好,其大量的磺酸基团通过离子键特异性吸附中低分子质量蛋白,其含水丰富的水凝胶结构保证了其对低和中分子质量蛋白的大量吸附。AN69 膜的升级产品包括 AN69ST 膜、AN69-oXiris 膜,最新一代 AN69-oXiris 膜采用多层线性聚乙烯亚胺 (polyethylenimine, PEI) 阳离子聚合物处理,不仅能预嫁接肝素,更由于强化的 PEI 结构,能够在滤过清除的同时通过离子键吸附表面为负电荷的内毒素。研究表明,在脓毒血症和 SIRS 中,AN69 膜可以有效清除大量血浆内的炎症因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等^[16]。

21 世纪初,有研究将 AN69 膜血液灌流筒以旁路方式连接在 CPB 装置回路上,应用于 15 例风湿性心脏病瓣膜置换手术中,证实其可减轻 CPB 引起的肺损伤,无 AN69 膜滤器相关并发症的发生^[17]。进一步的研究证实,在 CPB 过程中应用 AN69 膜血液灌流筒,通过 AN69 膜的吸附特性,可降低术后 TNF- α 、IL-6 水平,可改善 CPB 术后全身炎症指标,如体温、心率、白细胞计数、C 反应蛋白,可减轻术后呼吸功能和肾功能损害程度^[3]。

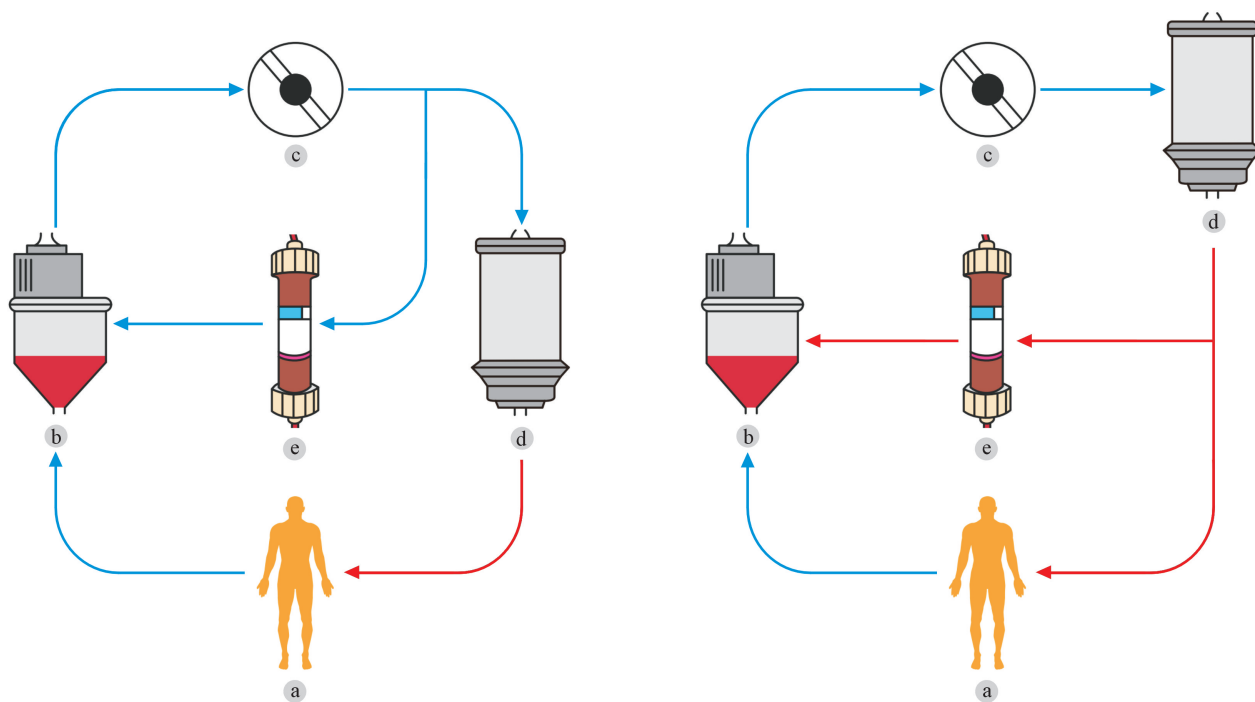


图 1 吸附装置在 CPB 中的组装方式

注:将吸附装置置入氧合器之前(左图^[7]);将吸附装置置入氧合器之后(右图);a:患者;b:静脉储血器;c:滚柱泵;d:氧合器;e:血液吸附装置;蓝色:静脉;红色:动脉

2.2 CytoSorb 血液灌流筒 CytoSorb 血液灌流筒生物相容性高,主要材料是二乙烯苯,其内包含许多 300~800 μm 聚维酮包裹的高孔隙度树脂微珠,吸附面积达 45 000 m^2 ,二乙烯苯微粒可以吸附中分子量的溶质,能够吸附血液中的炎性因子、微生物毒素、游离血红蛋白、胆红素、活化补体、一些药物和许多炎性介质。在脓毒性休克患者的研究应用中,观察数据显示,CytoSorb 可以显著降低 IL-6 水平,减少血管加压药的应用,改善临床预后,并无明显的副作用^[18]。在脓毒性休克合并急性肺损伤的随机对照试验发现,CytoSorb 可显著降低炎性因子 IL-6、单核细胞趋化蛋白-1、IL-1ra、IL-8 水平,未见严重副反应的发生^[19]。在 CPB 心脏手术后 SIRS、多器官功能衰竭的研究中发现,CytoSorb 可显著降低 IL-6 和 IL-8 水平,可改善血流动力学稳定性,降低血管升压药用量,可降低预期死亡率^[20],无器械相关的不良事件。

几项研究表明,CPB 术中使用 CytoSorb 血液灌流筒是安全可行的^[10-11]。将 CytoSorb 血液灌流筒并行连接于 CPB 中,在择期心脏手术中,可有效降低 CPB 结束时促炎因子 IL-8 和 TNF- α 水平^[12],降低平均硫酸乙酰肝素浓度^[21],可降低血浆游离血红蛋白、补体 C3a 和 C5a 水平^[9]。在感染性心内膜炎的患者中,CytoSorb 装置的 CPB 可使炎性因子和临床代谢参数的反应减轻,改善术后血流动力学稳定性,减少对血管升压药物的需求,利于器官功能恢复^[11]。对于围手术期出现肾功能衰竭并伴有严重血流动力学不稳定和术中感染程度重的心内膜炎患者,术后可继续进行 CytoSorb 血液吸附治疗^[15]。但也需注意到,在一项单中心前瞻性随机对照研究发现,CytoSorb 吸附下 CPB 患者,术后 IL-6 无显著性差异,24 h 后,IL-6、IL-8、TNF- α 未见明显差异,虽然术后早期心功能指数明显升高,但这种差异持续时间不足 6 h^[12]。在感染性心内膜炎患者中,一项来自奥地利的随机对照研究发现,CytoSorb 吸附下 CPB 与常规治疗组相比,术后 5 天内炎性因子水平 (IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 和 IL-10) 未见差异。在炎症标志物、血浆游离血红蛋白、血管加压药物的使用、30 天死亡率方面也没有差异^[10,13]。另一项回顾性病例对照研究也指出,CytoSorb 治疗对接受瓣膜手术的感染性心内膜炎患者可能没有益处^[7]。

2.3 HA380 血液灌流筒 HA380 血液灌流筒的吸附剂为中性大孔吸附树脂,将血液中炎性因子吸附,控制其爆发,从而改善患者血流动力学、减少重要器官损伤及并发症。HA380 血液灌流筒内含有包覆

聚苯乙烯制成的具有生物相容性的中性大孔吸附树脂,因其具有大量中大孔结构及高比表面积,可通过不同的作用力去除分子量为 10~60 kDa 的循环分子^[22],如炎性因子及过多的氧化代谢产物。HA380 纳米管具有极好的生物相容性^[22]。HA 系列血液灌流筒已应用于多种严重疾病的体外血液净化治疗,如多器官功能障碍综合征、脓毒症、严重急性胰腺炎和新型冠状病毒肺炎 (COVID-19)^[23-24]。HA 系列血液灌流筒不仅能显著降低 IL-6、IL-10、TNF- α 等炎性因子水平,纠正炎性因子失衡,还能改善患者血流动力学,减少血管加压药的使用,缩短患者住院时间,改善患者预后^[23]。

近期一项随机对照实验表明,在择期瓣膜置换手术 CPB 中,直接将 HA380 血液灌流筒并行连接于 CPB 中,术后 IL-6、IL-8、IL-10 水平显著降低,肌酐、转氨酶和总胆红素水平显著降低,血管加压药需要量、机械通气时间和 ICU 住院时间显著减少,提示 HA380 在 CPB 中使用能有效降低成人 CPB 患者 SIRS,促进术后恢复^[14]。但目前有关 HA380 血液灌流器应用于 CPB 的研究报道尚不足。

2.4 PMX 血液灌流筒 PMX 血液灌流筒将多粘菌素 B 固定于聚苯乙烯衍生纤维上,其主要成分多粘菌素 B 与纤维通过共价结合选择性地去除循环内毒素和炎性因子,其具有良好的生物相容性。研究表明,PMX 血液灌流筒吸附治疗成人、儿童心脏手术后严重脓毒症均是安全、有效的^[25]。动物实验表明,将 PMX 血液灌流筒并行连接于 CPB 中,可使 CPB 后 2 h IL-8 水平显著降低,减轻了 CPB 引起的炎症反应,对心肺功能有保护作用^[26]。

3 吸附装置在 CPB 中的展望

带吸附装置的 CPB 通过吸附装置去除 CPB 手术过程中产生的炎性因子、游离血红蛋白等毒素、内毒素等,避免炎性因子风暴引发相关并发症,以达到缩短住院时间、提高患者预后目的。既往有关 CytoSorb 装置在 CPB 中的研究,其对炎性因子的消除作用、临床预后(呼吸机使用时间、ICU 住院时间、死亡率等)改善方面存在一定差异。目前正在进行的有关 CytoSorb 装置在 CPB 中的研究有:一项针对感染性心内膜炎患者干预性随机对照多中心研究和一项针对复杂心脏手术的随机病例对照研究^[27-28],本团队将密切关注研究结果,并期待有针对 CytoSorb 装置在 CPB 中的更大样本的前瞻性随机对照实验研究,以进一步揭示 CytoSorb 装置在 CPB 中的临床疗效。目前有关 HA380 血液灌流筒在 CPB 中应用

研究有限,一项有关 HA380 装置在 CPB A 型主动脉夹层病例中应用的单中心、随机、对照、双盲临床试验正在进行^[8],期待更多的研究以揭示 HA380 装置在 CPB 中的临床疗效。

体外研究发现,AN69-oXiris 膜吸附炎性因子与 CytoSorb 血液灌流筒无显著差异,AN69-oXiris 吸附内毒素能力高于 CytoSorb 血液灌流筒^[29]。若将 AN69-oXiris 膜滤器应用于 CPB 手术中,其对炎性因子、内毒素的高效吸附能力,可能有助于降低 CPB 相关的炎症反应,保护脏器功能,缩短术后呼吸机使用时间和住院时间,提高生存率。

据笔者所知,目前尚无有关吸附装置不同组装方式之间以及不同血流灌流筒之间疗效差异的对比试验研究,期待未来相关的荟萃分析或随机对照试验能证实他们之间的差异,为临床上吸附装置的组装方式和血流灌流筒的选择提供理论依据。此外,还应进行材料学和生产工艺的改进,以进一步提高炎性因子吸附的精准性和高效性,改善预后。

参考文献:

- [1] Giacinto O, Satriano U, Nenna A, *et al*. Inflammatory response and endothelial dysfunction following cardiopulmonary bypass: pathophysiology and pharmacological targets[J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2019, 13(2): 158-173.
- [2] Greenwood JC, Jang DH, Hallisey SD, *et al*. Severe impairment of microcirculatory perfused vessel density is associated with postoperative lactate and acute organ injury after cardiac surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, 35(1): 106-115.
- [3] 张国华,侯凡凡,王武军,等.清除循环炎症因子对体外循环心脏手术患者肾、肺功能的保护作用[J].*中华医学杂志*,2005, 85(45):3194-3198.
- [4] Zhang WR, Garg AX, Coca SG, *et al*. Plasma IL-6 and IL-10 concentrations predict AKI and long-term mortality in adults after cardiac surgery [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(12): 3123-3132.
- [5] 罗琳,王丹,李美霞,等.体外循环中动脉路白细胞滤除对心脏手术后患者肺功能影响的随机对照研究[J].*中国体外循环杂志*,2019,17(1):36-40.
- [6] 提运幸,孟保英,王元祥,等.微小化体外循环与超滤对先天性心脏病术后炎症指标的影响[J].*中国体外循环杂志*,2021, 19(1):22-25.
- [7] Santer D, Miazza J, Koechlin L, *et al*. Hemoabsorption during cardiopulmonary bypass in patients with endocarditis undergoing valve surgery: a retrospective single-center study [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 564.
- [8] Yang J, Ji D, Zhu YQ, *et al*. Hemoperfusion with HA380 in acute type A aortic dissection patients undergoing aortic arch operation (HPAO): a randomized, controlled, double-blind clinical trial[J]. *Trials*, 2020, 21(1): 954.
- [9] Gleason TG, Argenziano M, Bavaria JE, *et al*. Hemoabsorption to reduce plasma-free hemoglobin during cardiac surgery: results of REFRESH I pilot study [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 31(4): 783-793.
- [10] Bernardi MH, Rinoesl H, Dragosits K, *et al*. Effect of hemoabsorption during cardiopulmonary bypass surgery—a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent[J]. *Crit Care*, 2016, 20: 96.
- [11] Trager K, Skrabal C, Fischer G, *et al*. Hemoabsorption treatment of patients with acute infective endocarditis during surgery with cardiopulmonary bypass—a case series [J]. *Int J Artif Organs*, 2017, 40(5): 240-249.
- [12] Garau I, Marz A, Sehner S, *et al*. Hemadsorption during cardiopulmonary bypass reduces interleukin 8 and tumor necrosis factor α serum levels in cardiac surgery: a randomized controlled trial[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2019, 85(7): 715-723.
- [13] Bernardi MH, Rinoesl H, Ristl R, *et al*. Hemoabsorption does not have influence on hemolysis during cardiopulmonary bypass [J]. *ASAIO J*, 2019, 65(7): 738-743.
- [14] He Z, Lu H, Jian X, *et al*. The efficacy of resin hemoperfusion cartridge on inflammatory responses during adult cardiopulmonary bypass[J]. *Blood Purif*, 2021, 9: 1-7.
- [15] Kuhne LU, Binczyk R, Rieß FC. Comparison of intraoperative versus intraoperative plus postoperative hemoabsorption therapy in cardiac surgery patients with endocarditis[J]. *Int J Artif Organs*, 2019, 42(4): 194-200.
- [16] Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, *et al*. Newly designed CRRt membranes for sepsis and SIRS—a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review [J]. *ASAIO J*, 2013, 59(2): 99-106.
- [17] 吴华,张国华,王武军,等.不同超滤膜对体外循环术后呼吸功能的影响[J].*第一军医大学学报*,2004,24(7):802-804.
- [18] Friesecke S, Stecher SS, Gross S, *et al*. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock; a prospective single-center study[J]. *J Artif Organs*, 2017, 20(3): 252-259.
- [19] Schadler D, Pausch C, Heise D, *et al*. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoabsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0187015.
- [20] Calabro MG, Febres D, Recca G, *et al*. Blood purification with cytosorb in critically ill patients: single-center preliminary experience[J]. *Artif Organs*, 2019, 43(2): 189-194.
- [21] Hohn A, Baumann A, Pietroschinsky E, *et al*. Hemoabsorption: effective in reducing circulating fragments of the endothelial glycocalyx during cardiopulmonary bypass in patients undergoing on-pump cardiac surgery[J]? *Minerva Anesthesiol*, 2021, 87(1): 35-42.
- [22] Pomare Montin D, Ankawi G, Lorenzin A, *et al*. Biocompatibility and cytotoxic evaluation of new sorbent cartridges for blood hemoperfusion[J]. *Blood Purif*, 2018, 46(3): 187-195.
- [23] Wang YT, Fu JJ, Li XL, *et al*. Effects of hemodialysis and hemoperfusion on inflammatory factors and nuclear transcription factors in peripheral blood cell of multiple organ dysfunction syn-

- drome [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(4): 745-750.
- [24] Dastan F, Saffaei A, Mortazavi SM, *et al*. Continues renal replacement therapy (CRRT) with disposable hemoperfusion cartridge: A promising option for severe COVID-19[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020, 21: 340-341.
- [25] Yaroustovsky M, Abramyan M, Rogalskaya E, *et al*. Selective polymyxin hemoperfusion in complex therapy of sepsis in children after cardiac surgery [J]. *Blood Purif*, 2021, 50(2): 222-229.
- [26] Ohki S, Oshima K, Takeyoshi I, *et al*. Endotoxin removal with a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge improves cardiopulmonary function after cardiopulmonary bypass [J]. *J Surg Res*, 2008, 145(1): 74-79.
- [27] Diab M, Platzer S, Guenther A, *et al*. Assessing efficacy of CytoSorb haemoadsorber for prevention of organ dysfunction in cardiac surgery patients with infective endocarditis: REMOVE-protocol for randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(3): e031912.
- [28] Taleska Stupica G, Sostaric M, Bozhinovska M, *et al*. Extracorporeal hemadsorption versus glucocorticoids during cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized, controlled trial [J]. *Cardiovasc Ther*, 2020, 2020: 7834173.
- [29] Malard B, Lambert C, Kellum JA. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2018, 6(1): 12.

(收稿日期:2021-07-06)

(修订日期:2021-08-12)

(上接第 164 页)

- [8] Siminiak T, Dankowski R, Baszko A, *et al*. Percutaneous direct mitral annuloplasty using the Mitralign Bident system; description of the method and a case report [J]. *Kardiol Pol*, 2013, 71(12): 1287-1292.
- [9] Gosnell J, Pietila T, Samuel BP, *et al*. Integration of computed tomography and three-dimensional echocardiography for hybrid three-dimensional printing in congenital heart disease [J]. *J Digit Imaging*, 2016, 29(6): 665-669.
- [10] 徐臣年, 金屏, 刘洋, 等. 主动脉瓣关闭不全合并左心室憩室行经导管主动脉瓣置换手术入路选择 1 例 [J]. *中国体外循环杂志*, 2020, 18(6): 375-377.
- [11] 丁鹏, 刘洋, 徐臣年, 等. 3D 打印技术结合经心尖导管主动脉瓣植入 15 例 [J]. *中国体外循环杂志*, 2019, 17(5): 261-264.
- [12] Faganello G, Campana C, Belgrano M, *et al*. Three dimensional printing of an atrial septal defect: is it multimodality imaging [J]? *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016, 32(3): 427-428.
- [13] Faletti R, Gatti M, Cosentino A, *et al*. 3D printing of the aortic annulus based on cardiovascular computed tomography: Preliminary experience in pre-procedural planning for aortic valve sizing [J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2018, 12(5): 391-397.
- [14] Farooqi KM, Sengupta PP. Echocardiography and three-dimensional printing: sound ideas to touch a heart [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(4): 398-403.
- [15] Gallo M, D'Onofrio A, Tarantini G, *et al*. 3D-printing model for complex aortic transcatheter valve treatment [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 210: 139-140.
- [16] Guo T, Noshin M, Baker HB, *et al*. 3D printed biofunctionalized scaffolds for microfracture repair of cartilage defects [J]. *Biomaterials*, 2018, 185: 219-231.
- [17] Lung B, Delgado V, Rosenhek R, *et al*. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: the EURObservational research programme valvular heart disease II survey [J]. *Circulation*, 2019, 140(14): 1156-1169.
- [18] Franzone A, Piccolo R, Siontis GCM, *et al*. Transcatheter aortic valve replacement for the treatment of pure native aortic valve regurgitation: a systematic review [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(22): 2308-2317.
- [19] Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, *et al*. Transcatheter aortic valve replacement in pure native aortic valve regurgitation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(22): 2752-2763.
- [20] Urena M, Himbert D, Ohlmann P, *et al*. Transcatheter aortic valve replacement to treat pure aortic regurgitation on noncalcified native valves [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(15): 1705-1706.
- [21] Wernly B, Eder S, Navarese EP, *et al*. Transcatheter aortic valve replacement for pure aortic valve regurgitation: "on-label" versus "off-label" use of TAVR devices [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(8): 921-930.

(收稿日期:2021-07-21)

(修订日期:2022-01-06)