

经导管主动脉瓣置换术相关脑卒中研究进展

周 越, 杨人强

南昌大学第二附属医院心血管内科, 江西 南昌 330008

[摘 要] 随着经导管主动脉瓣置换术(TAVR)的临床推广和普及,TAVR相关脑血管事件一直是临床关注的重点,这类不良事件明显降低神经认知功能、增加患者病死率,严重影响患者的预后及生活质量。目前,由于TAVR相关脑卒中诊断标准的不一致性导致其发生率存在明显差异。根据脑卒中发生的时间可分为急性(24 h及以内)、亚急性(24 h~30 d)、早期(31 d~1年)和晚期(超过1年),不同时期脑卒中的发生机制有所不同。影响TAVR相关脑卒中发生的相关因素包括手术因素(主动脉瓣球囊扩张成形术、经导管心脏瓣膜类型、手术入路)和非手术因素(瓣膜钙化负荷、主动脉瓣二瓣化畸形、亚临床瓣叶血栓形成、术后新发心房颤动)。TAVR后监测、抗栓治疗及脑栓塞保护装置的应用对预防脑卒中有重要的临床意义。本文综述了TAVR相关脑卒中的流行病学、危险因素和预防措施,以期为其临床管理提供科学依据。



[关键词] 经导管主动脉瓣置换术;脑血管事件;脑卒中;综述

[中图分类号] R542 **[文献标志码]** A

Advances in stroke after transcatheter aortic valve replacement

ZHOU Yue, YANG Renqiang (Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330008, China)

Corresponding author: YANG Renqiang, E-mail: yangrenqiangcn@163.com, ORCID: 0000-0002-1583-8485

[Abstract] With the clinical generalization and popularization of transcatheter aortic valve replacement (TAVR), cerebrovascular events related to TAVR occur more frequently, which significantly impairs neurocognitive function, increases mortality, and seriously affects prognosis and quality of life in these patients. However, the reported incidence rates of TAVR-related stroke differ in literature due to inconsistent diagnostic criteria. According to the onset time, TAVR-related stroke can be divided into acute

收稿日期(Received):2024-08-27 修改返回日期(Revised):2025-01-27 接受日期(Accepted):2025-02-13

基金项目(Funding):国家自然科学基金(82360083);江西省自然科学基金(20212BAB216045)

第一作者(First author):周 越,主治医师,讲师,主要从事冠心病、肥厚型梗阻性心肌病及心脏瓣膜病介入治疗研究; E-mail:zhouyuehua91@126.com;ORCID:0000-0002-8262-9405

通信作者(Corresponding author):杨人强,主任医师,教授,博士生导师,主要从事冠心病、肥厚型梗阻性心肌病及心脏瓣膜病介入治疗研究;E-mail:yangrenqiangcn@163.com;ORCID:0000-0002-1583-8485

(≤ 24 h), subacute (24 h–30 d), early (31 d–1 year) and late (>1 year) types, and the cause of stroke generally varies according to the onset time. Both surgical (balloon aortic valvuloplasty, types of transcatheter heart valve, alternative access) and non-surgical (valvular calcium burden, bicuspid aortic valve, subclinical leaflet thrombosis, postoperative new-onset atrial fibrillation) can be related to the occurrence of TAVR-related stroke. Postprocedural monitoring, postprocedural antithrombotic therapy, and cerebral embolic protection devices are important for the prevention of TAVR-related stroke. This article reviews the research progress on TAVR-related stroke, focusing on its epidemiology, risk factors and preventive measures, aiming to provide reference for the clinical management of stroke in TAVR.

[**Key words**] Transcatheter aortic valve replacement; Cerebrovascular events; Stroke; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(2): 167-174.]

[**缩略语**] 经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR); 无症状脑梗死(silent brain infarction, SBI); 脑栓塞保护装置(cerebral embolic protection device, CEPD); 扩散加权磁共振成像(diffusion-weighted magnetic resonance imaging, DW-MRI); 经导管心脏瓣膜(transcatheter heart valve, THV); 亚临床瓣叶血栓形成(subclinical leaflet thrombosis, SLT); 术后心房颤动(postoperative atrial fibrillation, POAF); 计算机断层扫描(computed tomography, CT); CT血管成像(computed tomography angiography, CTA); 低衰减瓣叶增厚(hypoattenuated leaflet thickening, HALT); 美国胸外科医师协会(Society of Thoracic Surgeons, STS); 美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC); 欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC); 欧洲心胸外科协会(European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS); 美国心脏协会(American Heart Association, AHA)

自2002年TAVR首次应用于治疗主动脉瓣狭窄以来,因其创伤小、恢复快及死亡率低等优势,逐步得到了临床医生及患者的认可,且适应证已从外科手术极高危、高危扩展至中危和低危重度主动脉瓣狭窄患者^[1-2]。脑卒中是TAVR严重并发症之一,可导致死亡率增加、躯体和认知功能恶化,并影响患者心理健康,已成为临床关注的焦点^[3]。尽管瓣膜工艺及手术操作得到了明显的改良和优化,患者围手术期内脑卒中事件却未明显减少。此外,TAVR引起的SBI可导致神经认知功能下降,且易被漏诊^[4]。本文将对TAVR相关脑卒中的流行病学和危险因素进行综述。同时,随着围手术期脑卒中预防策略的不断更新,本文也将对TAVR后脑卒中的监测、抗栓治疗及CEPD的研究进展进行阐述,以期加深对TAVR相关脑卒中的认识,为其临床管理提供科

学依据。

1 经导管主动脉瓣置换术相关脑卒中的流行病学

1.1 TAVR相关脑卒中的发生率及分类

研究中TAVR相关脑卒中诊断标准的不一致可导致其发生率存在明显差异。真实世界中的登记数据显示围手术期脑卒中发生率约为2.3%^[5-6],而经神经科医生或DW-MRI评估的临床研究提示围手术期脑卒中发生率明显高于登记数据和观察性研究^[7]。前瞻性临床研究显示脑卒中发生率在0.60%~6.93%之间,变化很大^[1, 6]。而在具备快速诊治能力的综合性卒中中心,脑卒中的发生率也明显高于一般临床医疗机构^[7]。神经学学术研究联盟试验设计指南建议,涉及神经系统评估的心血管临床试验应采用统一且全面

的神经系统诊断标准,可以提高脑卒中的诊断率,同时也有助于临床试验之间进行可靠的比较^[8]。因此,TAVR前和术后全面的神经系统评估是必要的。

2021年瓣膜学术研究联盟更新了TAVR相关神经系统事件的分类,将脑卒中分为显性中枢神经系统损伤、隐性中枢神经系统损伤和无中枢神经系统损伤的神经功能障碍;根据脑卒中发生时间,分为急性(24 h及以内)、亚急性(24 h~30 d)、早期(31 d~1年)和晚期(超过1年)脑卒中^[9]。大量临床研究和观察性研究表明TAVR围手术期(包含急性、亚急性)、早期脑卒中与TAVR存在明确的因果关系^[10];而晚期脑卒中常与患者合并症及年龄相关^[11]。

1.2 TAVR围手术期脑卒中

TAVR围手术期脑卒中的发生与外科手术的风险评分呈强相关,在纳入外科手术高危患者的PARTNER 1A试验中,TAVR围手术期脑卒中的发生率为5.6%^[2],而在纳入外科手术低危患者的PARTNER 3试验中,TAVR围手术期脑卒中发生率仅为0.6%^[1]。尽管目前TAVR的适应证已经扩展至低危患者,但自2012年以来,TAVR围手术期脑卒中发生率维持在2.3%~2.8%,在极高危患者中,围手术期脑卒中发生率几乎没有变化(2012年为2.8%,2019年为2.7%)^[4]。目前尚不清楚围手术期脑卒中发生率没有明显降低的具体原因,术者的经验和更加复杂的病例可能是重要因素,TAVR相关研究已纳入越来越多的脑卒中高风险患者,如外科手术后生物瓣衰败患者、首次TAVR后瓣膜衰败患者和二叶瓣畸形患者^[4, 12]。未来,随着TAVR患者整体风险的降低及外径更小、操作更简便的经导管瓣膜输送系统的出现,围手术期脑卒中发生率有望降低。

1.3 SBI和神经认知功能下降

TAVR后SBI常被漏诊,然而,TAVR中行经颅多普勒检查显示几乎所有的患者都可以观察到栓塞碎片,但并非所有的栓塞都会诱发脑梗死^[13]。TAVR前和术后行DW-MRI检查发现,73.7%患者发生SBI^[14]。TAVR后发生SBI与神经认知功能下降明显相关^[14],神经认知功能下降是影响患者TAVR后生活质量的一个重要因素^[15]。然而,由于检测及诊断难度大,少有临床试验去评估TAVR后神经认知功能下降。

2 经导管主动脉瓣置换术相关脑卒中的发生

TAVR相关脑卒中的发生可能随着THV植入时间而有所不同^[16]。CEPD捕捉的含有钙盐物质、组织、血栓和动脉粥样硬化斑块等物质的研究表明,急性脑卒中常与主动脉瓣碎片、手术过程中形成的血栓及主动脉弓脱落的粥样硬化斑块等引起的脑栓塞密切相关^[17]。亚急性脑卒中可能是术中脱落至脑血管的物质在静脉抗凝药物失效以后触发脑血管血栓形成所致,也可能是术后麻醉复苏延迟掩盖了脑卒中症状而使诊断延误所致^[16]。亚急性和早期脑卒中也可能是由于瓣膜植入后血流动力学改变导致新瓣膜上血栓形成,即SLT^[18]。此外,POAF也是导致TAVR相关脑卒中的重要危险因素^[19]。然而,TAVR患者晚期脑卒中发生率未增加,其发生可能与患者的基础疾病及动脉粥样硬化危险因素(如慢性肾病、既往脑梗死)相关,而与手术无关^[10-11]。目前尚不能明确TAVR相关脑卒中的有效预测因子,也未能建立起有效的预测模型。

3 经导管主动脉瓣置换术相关脑卒中的危险因素

3.1 手术因素

3.1.1 主动脉瓣球囊扩张成形术 在TAVR中,为了优化THV植入,瓣膜植入前、后常行球囊扩张成形术。理论上,瓣膜植入前行球囊扩张成形术可能会引起自体瓣膜碎片脱落,增加脑卒中风险^[16]。但已有研究发现,直接行瓣膜植入术和瓣膜植入前行球囊扩张成形术的患者脑卒中发生率无明显差异^[20]。此外,研究发现小瓣环、左心室流出道钙化、二瓣化畸形及瓣中瓣等解剖因素不仅增加了脑卒中风险而且还阻碍了瓣膜膨胀,常需要瓣膜植入后行球囊扩张^[21-22]。目前的观察性研究尚未发现瓣膜植入后行球囊扩张会引发一些严重的并发症^[17, 23]。未来还需要进一步研究来明确瓣膜植入前、后球囊扩张成形术对脑卒中的影响。

3.1.2 经导管心脏瓣膜的类型 TAVR相关脑卒中的发生也可能与经导管心脏瓣膜的设计和植入过程有关。虽然现有的临床证据表明选用不同类型THV患者的脑卒中发生率没有明显差异^[24],但也有研究显示不同类型THV植入后患者

脑卒中的发生率存在差异。如最新的两项比较瓣膜类型的荟萃分析发现,球囊扩张式瓣膜的脑卒中发生率略高于自膨胀式瓣膜^[25-26];而PROTECTED TAVR试验按瓣膜类型进行亚组分析却发现球囊扩张式瓣膜的脑卒中发生率更低^[17]。不同类型THV的脑卒中发生率不同可能是研究纳入受试者的术前外科手术风险评分、脑卒中风险和解剖因素(如左心室流出道钙化、瓣环大小、二瓣化畸形等)差异所致^[16]。此外,术者对不同类型THV的使用经验或学习曲线也可能是导致TAVR相关脑卒中发生率差异的重要因素。

3.1.3 手术入路 股动脉入路是绝大部分患者行TAVR的第一选择,其脑卒中发生率相对较低,但该入路相关的出血并发症与患者死亡率明显相关^[27]。随着THV尺寸减小,通过术前CTA评估动脉内径、管壁钙化分布、迂曲程度和有无动脉粥样硬化从而精准穿刺,以及术中采取对侧保护措施大幅度减少了血管并发症^[28]。腋动脉或锁骨下动脉是TAVR最常见的备选入路,与股动脉入路比较,由于腋动脉与主动脉弓之间的成角增加了主动脉斑块脱落和主动脉夹层的风险,因此有更高的脑卒中风险^[4, 29]。与腋动脉入路比较,下腔静脉入路可避免损伤头颈部血管,脑卒中发生率更低^[30]。此外,颈动脉入路与升主动脉几乎呈直线形,术者在术中阻断同侧颈动脉并在解除阻断前常规冲洗和排气,脑卒中发生风险也较低。

3.2 非手术因素

3.2.1 瓣膜钙化负荷 目前尚无临床证据表明自体主动脉瓣膜严重钙化会增加TAVR患者缺血性脑卒中的发生风险。TAVR中经颅多普勒超声发现,主动脉瓣钙化容积与微栓塞负荷相关^[31],但单一钙化容积不能预测TAVR围手术期脑卒中的发生^[32]。在PROTECTED-TAVR试验中,主动脉瓣钙化容积对CEPD降低脑卒中发生无明显影响^[17]。此外,左心室流出道钙化是一种极不稳定的钙化,可能会增加脑卒中发生风险,而其他部位的钙化却未发现这种风险^[33]。

3.2.2 主动脉瓣二瓣化畸形 主动脉瓣二瓣化是主动脉瓣最常见的一种畸形,自体瓣叶严重钙化、融合嵴以及自体瓣叶僵硬等因素均可导致THV膨胀不良,从而引起HALT^[34],可能会增加

TAVR患者脑卒中的风险。此外,严重钙化也增加了栓塞风险,而且由于各瓣叶形态不对称导致难以确定合适的瓣膜释放体位,增加了瓣膜释放的难度,延长了术中导管操作的时间,进一步增加脑卒中风险。一项来自STS/ACC的前瞻性队列研究发现二瓣化畸形患者TAVR后30 d脑卒中发生率是正常三叶瓣患者的1.57倍^[12]。但另一项基于外科手术低危重度主动脉瓣狭窄患者的分析发现,二瓣化畸形患者与正常三叶瓣患者TAVR相关脑卒中的发生率未见明显差异^[35]。

3.2.3 SLT 目前还未有确切临床证据发现TAVR后SLT或HALT会引起脑卒中。一项荟萃分析发现,接受SAPIEN球囊扩张式瓣膜的TAVR患者SLT发生率约为6.0%,脑卒中风险增加2.6倍^[18]。然而,另一项研究发现,SLT能增加TAVR患者术后6个月颅脑磁共振成像中脑白质高信号的大小和数量,但超过三年的随访结果显示患者认知能力减退或死亡的风险未增加^[36]。另有两项荟萃分析显示SLT与脑血管不良事件无关^[34, 37]。

3.2.4 POAF TAVR相关POAF与脑卒中及死亡等不良事件有关^[38]。患者既往的合并症(如高血压、慢性肾病)、手术操作诱发的炎症反应、交感神经张力增加和氧化应激均可引起心房颤动发生^[16]。由于POAF发生的特点及心房血栓形成需要一定的时间,因而脑卒中主要发生在亚急性期^[39]。既往有心房颤动病史的患者常口服抗凝药来预防脑卒中,POAF患者可能因缺乏抗凝治疗,其脑卒中风险增加^[19]。然而,口服抗凝药能否预防POAF患者脑卒中的发生尚需要进一步临床研究来验证。

4 经导管主动脉瓣置换术相关脑卒中的预防

目前的研究尚未阐明哪些措施可以有效预防TAVR相关脑卒中的发生。CEPD滤篮中捕获的血栓、钙盐、瓣膜组织、动脉壁碎片和异物等,不仅为探究TAVR相关脑卒中的发生提供了可能的线索,也为优化其预防策略指明了潜在的研究方向,同时也要求术者在TAVR操作过程中须更加小心和谨慎^[16]。滤篮中血栓的发现表明尽管术中有充分的抗凝,但大鞘、导管及机体对THV假体的反应性血栓形成等仍是术中血栓的主要来源^[40]。虽然CEPD能预防术中栓塞,但术后由于静脉抗凝药物逐渐失效,HALT、POAF及既往脑

梗死灶均可引发血栓形成。因而,TAVR后监测及抗凝方案值得深入探究。

4.1 术后监测

TAVR患者的脑卒中主要发生在术后30 d内。急性脑卒中常与手术操作有关,亚急性脑卒中可能与POAF和SLT有关。术后动态心电图监测可以提高心房颤动的检出率^[41],其高成本可能限制其在临床中的广泛应用,但可以选择性地应用于POAF的高危患者(如高龄或心房颤动高风险评分)。此外,智能手环监测也可能为心房颤动筛查提供一种更便捷和实用的方案^[42]。

SLT在TAVR围手术期并不少见^[18]。在临床实践中,对所有TAVR患者进行CT筛查并不现实,而经胸超声心动图筛查的敏感性又相对有限,因此,除临床试验外,SLT的常规筛查并不普及。对PARTNER3试验中接受CT筛查的患者进行亚组分析发现,TAVR后一年内的任何时间点均可能发生SLT^[43],这项研究的结论可能会对现行的预防SLT相关脑卒中的管理规范产生重要影响。术后30 d经胸超声心动图检查显示人工瓣膜置换术后跨瓣压差升高或出现明显的短暂性脑缺血发作症状的患者须立即行CTA检查以排除SLT。对出血风险低的患者也可预防性抗凝治疗^[44]。然而,目前ESC/EACTS和ACC/AHA指南对出血风险低的TAVR后患者使用3~6个月维生素K拮抗剂抗凝治疗均给出了Ⅲb类推荐^[45-46]。

4.2 抗栓治疗

目前,普通肝素是TAVR中最常用的抗凝药,术中要求维持活化凝血酶时间大于250 s,以减少血栓形成风险。近年来,比伐卢定作为一种直接凝血酶抑制剂,也用于TAVR中的抗凝治疗,但临床实践发现比伐卢定在术中的抗凝效果并未优于普通肝素且治疗成本更高^[47]。此外,鱼精蛋白能中和肝素抗凝活性,有效减少血管入路并发症和术中出血,而不增加血栓形成等缺血事件的发生风险^[48]。

TAVR后常规抗凝治疗的最初目的是减少机体对瓣膜假体材料的反应,也可能会减少瓣膜血栓或POAF相关脑卒中的风险,但对无抗凝指征的TAVR患者常规使用抗凝治疗并不能减少栓塞事件的发生风险,反而可能增加出血风险^[49]。已有证据显示,与单种抗血小板治疗比较,双联抗血小板治疗增加了出血等不良事件发

生的风险^[50]。目前,2021年ESC/EACTS和2020年ACC/AHA指南分别将单种抗血小板治疗作为TAVR后抗栓治疗的Ⅰ类和Ⅱa类推荐^[45-46]。

4.3 应用CEPD

尽管近年来术中使用CEPD的TAVR患者越来越多,但其仍未成为常规操作,很大原因在于其有效性尚未明确^[51]。PROTECTED-TAVR试验发现SENTINEL(一种CEPD)并未明显减少脑卒中的发生,但SENTINEL组的致残性脑卒中发生率有降低趋势^[17]。这可能是因为SENTINEL的滤篮能有效阻挡致残性脑卒中的大颗粒物质,而未能阻挡非致残性脑卒中的小颗粒物质。CLEAN-TAVR试验评估了SENTINEL对患者TAVR后颅脑磁共振成像的影响,结果显示,与无CEPD的对照组比较,SENTINEL组脑栓塞体积更小,但栓塞位置分布相似^[52]。同样地,PROTECTED-TAVR试验的主要研究终点未能显示CEPD能降低TAVR后72 h内脑卒中发生率,因而在解释次要终点如致残性脑卒中、死亡、短暂性脑缺血发作、谵妄、CEPD使用时血管并发症、急性肾损伤时需要慎重^[17],致残性脑卒中的减少可能是Ⅰ类统计错误或多重混杂因素的影响导致了小概率事件发生。此外,还应关注在主动脉弓、头臂干及颈动脉内操作CEPD时可能带来的医源性栓塞问题。

现行的CEPD在预防脑卒中方面仍有不足。目前,批准上市的SENTINEL通过右桡动脉植入,但它不能覆盖左椎动脉,使用该CEPD预防脑卒中的效果可能会被操作过程中引起的医源性栓塞所抵消。最新一项招募7730例患者的英国心脏基金会的PROTECT-TAVR试验旨在明确SENTINEL能否在TAVR中预防脑卒中发生^[53],一旦该临床研究证实SENTINEL能减少脑卒中发生,SENTINEL的适应证很可能会从“捕获和清除血栓和/或碎片”拓宽至“预防TAVR患者脑卒中发生”。REFLECT II试验使用的TriGUARD3是一种通过对侧股动脉入路进行植入且能提供全弓覆盖的CEPD,但研究发现40%的患者未能实现全弓覆盖,且该装置需要更大的股动脉鞘,因而使用该装置时患者术中出血和血管入路并发症明显增加^[54]。未来能有效预防脑卒中的CEPD将是一种植入时术中出血风险低和血管入路并发症少,采用非弓上动脉内操作且又能提供全弓上

动脉保护的简单的装置。此外,随着TAVR的普及,明确CEPD与SBI及神经认知功能下降之间的关系尤为重要,需要进一步临床研究来确证。

5 结 语

TAVR相关脑血管事件一直是TAVR关注的重点,这类不良事件严重地影响患者的预后及生活质量,因此,术前和术后全面的神经系统评估至关重要。急性脑卒中常与主动脉瓣碎片、手术过程中形成的血栓及主动脉弓脱落的粥样硬化斑块等引起的脑栓塞密切相关,亚急性脑卒中可能与患者术后抗栓治疗不充分有关,手术及非手术因素均可影响TAVR相关脑卒中的发生。患者TAVR后严密的监测、术后合理的抗栓治疗及CEPD的正确使用对预防TAVR相关脑卒中至关重要。目前,TAVR相关脑卒中的发生机制及CEPD预防的有效性还未明确。未来,深入探索脑卒中的发生机制、预测因素并建立有效的预测模型,有利于指导CEPD的研发和临床应用,且为TAVR相关脑卒中的临床管理提供科学依据。

志谢 研究得到国家自然科学基金(82360083)、江西省自然科学基金(20212BAB216045)支持

Acknowledgements This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82360083), Natural Science Foundation of Jiangxi Province (20212BAB216045)

医学伦理 研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

[1] MACK M J, LEON M B, THOURANI V H, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients[J]. *N Engl J*

Med, 2019, 380(18): 1695-1705.

[2] SMITH C R, LEON M B, MACK M J, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(23): 2187-2198.

[3] MURALIDHARAN A, THIAGARAJAN K, VAN HAM R, et al. Meta-analysis of perioperative stroke and mortality in transcatheter aortic valve implantation[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(7): 1031-1045.

[4] CARROLL J D, MACK M J, VEMULAPALLI S, et al. STS-ACC TVT registry of transcatheter aortic valve replacement[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(21): 2492-2516.

[5] HUDED C P, TUZCU E M, KRISHNASWAMY A, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement and early postprocedural stroke[J]. *JAMA*, 2019, 321(23): 2306-2315.

[6] MEERTENS M M, MACHEREY S, ASSELBERGHS S, et al. A systematic review and meta-analysis of the cerebrovascular event incidence after transcatheter aortic valve implantation[J]. *Clin Res Cardiol*, 2022, 111(8): 843-858.

[7] GROSSMAN P M, SUKUL D, LALL S C, et al. The relationship between hospital stroke center designation and TVT reported stroke: the michigan TAVR experience [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2023, 16(2): 168-176.

[8] LANSKY A J, MESSE S R, BRICKMAN A M, et al. Proposed standardized neurological endpoints for cardiovascular clinical trials: an academic research consortium initiative[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(19): 1687-1697.

[9] GÉNÈREUX P, PIAZZA N, ALU M C, et al. Valve academic research consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(21): 2717-2746.

[10] DE BACKER O, BUTT J H, WONG Y H, et al. Early and late risk of ischemic stroke after TAVR as compared to a nationwide background population[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(7): 791-801.

[11] BJURSTEN H, NORRVING B, RAGNARSSON S. Late stroke after transcatheter aortic valve replacement: a nationwide study[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9593.

[12] MAKAR R R, YOON S H, LEON M B, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement for bicuspid vs tricuspid aortic stenosis and mortality or stroke[J]. *JAMA*, 2019, 321(22): 2193-2202.

[13] KAHLERT P, AL-RASHID F, DÖTTGER P, et al. Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation: a transcranial Doppler study[J]. *Circulation*, 2012, 126(10): 1245-1255.

[14] WOLDENDORP K, INDJA B, BANNON P G, et al. Silent brain infarcts and early cognitive outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(10): 1004-1015.

[15] ARONEY N, PATTERSON T, ALLEN C, et al. Neu-

- rocognitive status after aortic valve replacement: differences between TAVI and surgery[J]. **J Clin Med**, 2021, 10(8): 1789.
- [16] REDDY P, MERDLER I, BEN-DOR I, et al. Cerebrovascular events after transcatheter aortic valve implantation[J/OL]. **EuroIntervention**, 2024, 20(13): e793-e805.
- [17] KAPADIA S R, MAKKAR R, LEON M, et al. Cerebral embolic protection during transcatheter aortic-valve replacement[J]. **N Engl J Med**, 2022, 387(14): 1253-1263.
- [18] BOGYI M, SCHERNTHANER R E, LOEWE C, et al. Subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis[J]. **JACC Cardiovasc Interv**, 2021, 14(24): 2643-2656.
- [19] MENTIAS A, SAAD M, GIROTRA S, et al. Impact of pre-existing and new-onset atrial fibrillation on outcomes after transcatheter aortic valve replacement[J]. **JACC Cardiovasc Interv**, 2019, 12(21): 2119-2129.
- [20] MARTIN G P, SPERRIN M, BAGUR R, et al. Pre-implantation balloon aortic valvuloplasty and clinical outcomes following transcatheter aortic valve implantation: a propensity score analysis of the UK registry [J/OL]. **J Am Heart Assoc**, 2017, 6(2): e004695.
- [21] SANZ SÁNCHEZ J, REGAZZOLI D, BARBANTI M, et al. Impact of balloon post-dilation on valve durability and long-term clinical outcomes after self-expanding transcatheter aortic valve implantation[J]. **Catheter Cardiovasc Interv**, 2024, 103(1): 209-218.
- [22] VAN WELY M, ROOIJAKKERS M, STENS N, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: incidence, quantification, and prognostic impact[J/OL]. **Eur Heart J Imaging Methods Pract**, 2024, 2(2): qyae040.
- [23] HAHN R T, PIBAROT P, WEBB J, et al. Outcomes with post-dilation following transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER I trial (placement of aortic transcatheter valve)[J]. **JACC Cardiovasc Interv**, 2014, 7(7): 781-789.
- [24] AGARWAL S, PARASHAR A, KUMBHANI D J, et al. Comparative meta-analysis of balloon-expandable and self-expandable valves for transcatheter aortic valve replacement[J]. **Int J Cardiol**, 2015, 197: 87-97.
- [25] ELGENDY I Y, GAD M M, MAHMOUD A N, et al. Meta-analysis comparing outcomes of self-expanding versus balloon-expandable valves for transcatheter aortic valve implantation[J]. **Am J Cardiol**, 2020, 128: 202-209.
- [26] SEPPELT P C, MAS-PEIRO S, DE ROSA R, et al. Thirty-day incidence of stroke after transfemoral transcatheter aortic valve implantation: meta-analysis and mixt-treatment comparison of self-expandable versus balloon-expandable valve prostheses[J]. **Clin Res Cardiol**, 2021, 110(5): 640-648.
- [27] ISOGAI T, AGRAWAL A, SHEKHAR S, et al. Comparison of outcomes following transcatheter aortic valve replacement requiring peripheral vascular intervention or alternative access[J/OL]. **J Am Heart Assoc**, 2023, 12(12): e028878.
- [28] TOGGWEILER S, GURVITCH R, LEIPSIC J, et al. Percutaneous aortic valve replacement: vascular outcomes with a fully percutaneous procedure[J]. **J Am Coll Cardiol**, 2012, 59(2): 113-118.
- [29] PALMERINI T, SAIA F, KIM W K, et al. Vascular access in patients with peripheral arterial disease undergoing TAVR: the hostile registry[J]. **JACC Cardiovasc Interv**, 2023, 16(4): 396-411.
- [30] LEDERMAN R J, BABALIAROS V C, LISKO J C, et al. Transcaval versus transaxillary TAVR in contemporary practice: a propensity-weighted analysis[J]. **JACC Cardiovasc Interv**, 2022, 15(9): 965-975.
- [31] AGGARWAL S K, DELAHUNTY RN N, MENEZES L J, et al. Patterns of solid particle embolization during transcatheter aortic valve implantation and correlation with aortic valve calcification[J]. **J Interv Cardiol**, 2018, 31(5): 648-654.
- [32] TADA N, HAGA Y, SUZUKI S, et al. Computed tomography score of aortic valve tissue may predict cerebral embolism during transcatheter aortic valve implantation [J]. **JACC Cardiovasc Imaging**, 2017, 10(8): 960-962.
- [33] MAIER O, BOSBACH G, PIAYDA K, et al. Cerebrovascular events after transcatheter aortic valve replacement: the difficulty in predicting the unpredictable[J]. **J Clin Med**, 2022, 11(13): 3902.
- [34] SALAH H M, ALMADDAH N, XU J, et al. Gender differences and outcomes of hypoattenuated leaflet thickening (HALT) following transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis of randomized and cohort studies[J]. **Curr Probl Cardiol**, 2023, 48(7): 101155.
- [35] MAKKAR R R, YOON S H, CHAKRAVARTY T, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement for bicuspid *vs* tricuspid aortic stenosis and mortality or stroke among patients at low surgical risk [J]. **JAMA**, 2021, 326(11): 1034-1044.
- [36] APOR A, BARTYKOWSZKI A, SZILVESZTER B, et al. Subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation is associated with silent brain injury on brain magnetic resonance imaging[J]. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, 2022, 23(12): 1584-1595.
- [37] MOSCARELLI M, PRESTERA R, PERNICE V, et al. Subclinical leaflet thrombosis following surgical and transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis [J]. **Am J Cardiol**, 2023, 204: 171-177.
- [38] RYAN T, GRINDAL A, JINAH R, et al. New-onset atrial fibrillation after transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis[J]. **JACC Cardiovasc Interv**, 2022, 15(6): 603-613.
- [39] NOMBELA-FRANCO L, WEBB J G, DE JAEGERE P P, et al. Timing, predictive factors, and prognostic

- value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation[J]. **Circulation**, 2012, 126(25): 3041-3053.
- [40] DUARTE F, AGUIAR-NEVES I, GUERREIRO C E, et al. Valve thrombosis following transcatheter aortic valve replacement: state-of-the-art review[J]. **Catheter Cardiovasc Interv**, 2025, 105(4): 813-824.
- [41] MUNTANÉ-CAROL G, PHILIPPON F, NAULT I, et al. Ambulatory electrocardiogram monitoring in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: JACC state-of-the-art review[J]. **J Am Coll Cardiol**, 2021, 77(10): 1344-1356.
- [42] LIU X, FAN J, GUO Y, et al. Wearable smartwatch facilitated remote health management for patients undergoing transcatheter aortic valve replacement[J/OL]. **J Am Heart Assoc**, 2022, 11(7): e023219.
- [43] MAKKAR R R, BLANKE P, LEIPSIC J, et al. Sub-clinical leaflet thrombosis in transcatheter and surgical bioprosthetic valves: PARTNER 3 cardiac computed tomography substudy[J]. **J Am Coll Cardiol**, 2020, 75(24): 3003-3015.
- [44] ROGERS T, SHULTS C, TORGUSON R, et al. Randomized trial of aspirin versus warfarin after transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients [J/OL]. **Circ Cardiovasc Interv**, 2021, 14(1): e009983.
- [45] VAHANIAN A, BEYERSDORF F, PRAZ F, et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease[J]. **Eur Heart J**, 2022, 43(7): 561-632.
- [46] WRITING COMMITTEE MEMBERS, OTTO C M, NISHIMURA R A, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the american college of cardiology/american heart association joint committee on clinical practice guidelines[J]. **J Am Coll Cardiol**, 2021, 77(4): 450-500.
- [47] VAN BELLE E, HENGSTENBERG C, LEFEVRE T, et al. Cerebral embolism during transcatheter aortic valve replacement: the BRAVO-3 MRI study[J]. **J Am Coll Cardiol**, 2016, 68(6): 589-599.
- [48] AL-KASSOU B, KANDT J, LOHDE L, et al. Safety and efficacy of protamine administration for prevention of bleeding complications in patients undergoing TAVR [J]. **JACC Cardiovasc Interv**, 2020, 13(12): 1471-1480.
- [49] DANGAS G D, TIJSSEN J G P, WÖHRLE J, et al. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement[J]. **N Engl J Med**, 2020, 382(2): 120-129.
- [50] MAHALWAR G, KUMAR A, MAJMUNDAR M, et al. Antithrombotic strategy after transcatheter aortic valve replacement: a network meta-analysis[J]. **Curr Probl Cardiol**, 2022, 47(12): 101348.
- [51] BUTALA N M, MAKKAR R, SECEMSKY E A, et al. Cerebral embolic protection and outcomes of transcatheter aortic valve replacement: results from the transcatheter valve therapy registry[J]. **Circulation**, 2021, 143(23): 2229-2240.
- [52] HAUSSIG S, MANGNER N, DWYER M G, et al. Effect of a cerebral protection device on brain lesions following transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis: the CLEAN-TAVI randomized clinical trial[J]. **JAMA**, 2016, 316(6): 592-601.
- [53] KHARBANDA R K, PERKINS A D, KENNEDY J, et al. Routine cerebral embolic protection in transcatheter aortic valve implantation: rationale and design of the randomised British Heart Foundation PROTECT-TAVI trial[J]. **EuroIntervention**, 2023, 18(17): 1428-1435.
- [54] NAZIF T M, MOSES J, SHARMA R, et al. Randomized evaluation of triGuard 3 cerebral embolic protection after transcatheter aortic valve replacement: REFLECT II [J]. **JACC Cardiovasc Interv**, 2021, 14(5): 515-527.

[本文编辑 沈 敏 沈 洁]