

经导管主动脉瓣置后早期左心室逆向重构 ——肺动脉高压在其中的角色

张甲易^{1*}, 杨宝童¹, 江磊^{2#}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

Email: 345683449@qq.com, #jianglei1126@sina.com

收稿日期: 2021年6月7日; 录用日期: 2021年6月28日; 发布日期: 2021年7月9日

摘要

目的: 通过对TAVR患者进行随访, 了解术前肺动脉高压对于术后左心室逆向重构的影响。方法与结果: 该研究包括2017年9月至2020年12月期间于青岛大学附属医院接受TAVR的主动脉狭窄患者资料。按术前有无肺动脉收缩压(PASP)值将患者分为PH组与n-PH组, 并对两组患者TAVR术后左心室逆向重构及相关因素进行对比分析。共纳入67例经导管主动脉瓣置入术前测量PASP的患者, PH组在基线时表现为较高的欧洲评分及较重的二尖瓣返流; 两组患者术后仅表现为PH组的住院时间较长。死亡率及不良事件发生率无统计学意义。两组患者术后的左心质量分数及相对室壁厚度均在1年内有明显的改善。其中, PH组在术后3个月内改善明显, 但两组患者左心仍未逆转至正常水平。结论: 患者接受TAVR治疗后, 随着时间的推移左心室发生明显的逆向重构。术前合并有肺动脉高压的患者在术后逆向重构程度弱于无肺动脉高压患者。术前有无肺动脉高压, 其术后短期生存率与死亡率无明显差异。

关键词

经导管主动脉瓣置换术, 肺动脉高压, 左心室逆向重构

Early Reverse Remodeling of the Left Ventricle after Transcatheter Aortic Valve Placement

—The Role of Pulmonary Hypertension

Jiayi Zhang^{1*}, Baotong Yang¹, Lei Jiang^{2#}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

*第一作者。

#通讯作者。

²Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: 345683449@qq.com, #jianglei1126@sina.com

Received: Jun. 7th, 2021; accepted: Jun. 28th, 2021; published: Jul. 9th, 2021

Abstract

Objective: To investigate the effect of preoperative pulmonary arterial hypertension on postoperative left ventricular reverse remodeling by following up patients with TAVR. **Methods & Results:** Data of patients with aortic stenosis who underwent TAVR at the Affiliated Hospital of Qingdao University between September 2017 and December 2020 were included in this study. Patients were divided into PH group and n-PH group according to the preoperative value of pulmonary artery systolic pressure (PASP), and left ventricular reverse remodeling and related factors after TAVR in the two groups were compared and analyzed. A total of 67 patients with preoperative PASP were included. The PH group had a higher European score and heavier mitral regurgitation at baseline. Patients in both groups showed only a longer postoperative hospital stay in the PH group. The mortality and adverse events were not statistically significant. The left ventricular mass fraction and relative ventricular wall thickness were significantly improved in 2 groups within 1 year. Among them, the PH group improved significantly within 3 months after surgery, but the left heart of patients in both groups did not reverse to normal level. **Conclusion:** After TAVR treatment, there is significant reverse remodeling of the left ventricle over time. The degree of reverse remodeling in patients with preoperative pulmonary hypertension is weaker than that in patients without. There was no significant difference in short-term survival and mortality between patients with or without preoperative pulmonary hypertension.

Keywords

Transcatheter Aortic Valve Replacement, Pulmonary Hypertension, Left Ventricular Reverse Remodeling

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺动脉高压(Pulmonary hypertension, PH)是心源性疾病的常见并发症之一,尤其多见于左心疾病。在左心疾病中,主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS)可导致左心室流出道受阻,射血分数下降,左室充盈压升高,进而肺血管后阻力增加,并发肺动脉高压的发生[1]。经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)自2002年问世以来,经过数年的发展,为中风险及高风险的主动脉狭窄患者提供了另一种重要的治疗方法;近几年TAVR已逐步被应用于治疗中低风险的主动脉瓣狭窄人群[2][3]。肺动脉高压通常与术后多种并发症及死亡率高度相关[4][5]。国外多项研究表明,合并有PH的主动脉瓣狭窄患者在接受TAVR手术后,出现并发症及心源性相关死亡的几率比没有合并PH的患者高[4][6][7]。因病例数量限制,该类研究在国内相对较少。本研究针对接受TAVR治疗后随访的超声心动图进行分析,探讨PH对于接受TAVR治疗的AS患者早期左心室逆向重构的影响。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

本研究连续性选入 2017 年 9 月至 2020 年 12 月在青岛大学附属医院行 TAVR 手术的患者。患者均在会诊后被评估为外科主动脉瓣置换术(Surgical aortic valve replacement, SAVR)不能耐受的高风险 AS 患者。将入选患者按术前超声心动图估测的肺动脉收缩压分为两组: n-PH 组, 无肺动脉高压组, PASP < 45 mmHg, 31 例; PH 组, 合并肺动脉高压组, PASP \geq 46 mmHg 36 例。TAVR 手术均根据现行指南进行, 所有患者均已自愿签署知情同意书。该研究已通过青岛大学附属医院伦理委员会的审批。

2.2. 数据收集及定义

所有患者均经过本中心心脏团队讨论, 为手术风险高或拒绝接受 SAVR 的情况下接受 TAVR 治疗。分别收集患者术前、术后 1 个月、术后 3 个月、术后 1 年的超声心动图的数据及相关临床信息, 主要包括患者的病史、心电图、超声心动图、CTA、临床预后结果等。患者出院后的随访均通过两名医师通过电话的方式共同参与, 且两名医师对该研究目的不知情。患者在院期间的超声心动图均由两名副高级以上的医师进行分析, 如测量结果差异较大则由第三名同资质医师进行分析。所有数据被收集到一个专用的临床数据库中。将术后 LVMi 与 RWT 值下降定义为发生左心室逆向重构, 反之则为不良重构; 将 RWT > 0.43 定义为向心性肥厚。

2.3. 统计学分析

本研究中的连续变量若符合正态分布则采用平均值 \pm 标准差表示, 即 $\bar{X} \pm s$, 若不符合正态分布则采用中位数和四分位数间距 M (QR) 表示。二分类变量以频率和百分比的形式呈现, 即 n (%). 使用卡方检验或费舍尔精确检验评估比例差异。为了检验具有连续变量的组间均值的差异, 使用独立样本 t 检验; 或者当变量不服从正态分布时, 使用 Mann-Whitney 非参数检验。采用 Lit's 完全随机缺失检验评估缺失值是否是随机的。对 LVMi 等重复测量值使用单因素重复测量方差分析, 若满足 Mauchly's 球形度检验则使用主体内效应检验, 若变量不满足则使用多变量检验。利用 Propensity score matching IBM spss 插件进行倾向性评分匹配。所有的计算都依赖于商业软件 SPSS, 版本 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA), 双尾 P < 0.05 被意为存在统计学显著性差异。

3. 结果

3.1. 患者总体特征

对 67 例重度 AS 患者行 TAVR 治疗的临床资料进行分析。患者平均年龄(PH 组, 74.86 \pm 5.72 岁 VS. n-PH 组, 75.68 \pm 6.29 岁, P = 0.58)。结果为 67 例患者中有 31 例术前合并 PH。有 PH 的患者欧洲评分更高(PH 组, 6.94 \pm 2.83 VS. n-PH 组, 5.58 \pm 1.45, P = 0.02, t = 2.42)根据纽约心功能分级, PH 组中在三级以上的患者占比较多, 但未达到统计学意义(PH 组, 24 (77.42%) VS. n-PH 组, 14 (38.89%), P = 0.07)。术前合并有糖尿病的人数在 n-PH 组中较多(PH 组, 16 (51.61%) VS. n-PH 组, 24 (66.67%), P = 0.006, z = 7.53)。PH 组在基线时表现为较多的中度及以上的二尖瓣返流(PH 组, 21 (67.74%) VS. n-PH 组, 6 (16.67%), P = 0.001, z = 10.52)。

PH 组的左室收缩及舒张直径均较 n-PH 组大, 分别为(PH 组, 5.2 (0.95) cm VS. n-PH 组, 4.9 (0.8) cm, P = 0.01, f = -2.5); (PH 组, 3.94 \pm 0.9 cm VS. n-PH 组, 3.4 \pm 0.75 cm, P = 0.02, t = 2.45)。术前左室射血分数在 PH 组中表现较低(PH 组, 50% \pm 12% VS. n-PH 组, 56% \pm 7%, P = 0.01, t = -2.55)。同时,

术前射血分数 < 40%的患者在 PH 组中占比较多(PH 组, 13 (41.94%) VS. n-PH 组, 4 (11.11%), $P = 0.03$, $z = 0.94$)。其余基线特征无统计学差异(见表 1, 表 2)。

Table 1. Preoperative baseline data of the two groups of patients

表 1. 两组患者术前基线数据

	PH (n = 31)	n-PH (n = 36)	P value
年龄, $\bar{X} \pm s$	74.86 \pm 5.72	75.68 \pm 6.29	0.58
BMI, $\bar{X} \pm s$	23.27 \pm 3.57	24.83 \pm 4.03	0.09
欧洲评分, n (%), $\bar{X} \pm s$	6.94 \pm 2.83	5.58 \pm 1.45	0.02
性别, 男性, n (%), X^2	25 (80.65%)	19 (52.78%)	0.48
纽约新功能分级在 III~IV 以上, n (%), X^2	24 (77.42%)	14 (38.89%)	0.07
高血压, n (%), X^2	21 (67.74%)	20 (55.56%)	0.63
糖尿病, n (%), X^2	16 (51.61%)	24 (66.67%)	0.006
冠脉疾病, n (%), X^2	16 (51.61%)	9 (25%)	0.19
外周血管疾病, n (%), X^2	4 (12.9%)	3 (8.33%)	1
中枢血管疾病, n (%), X^2	8 (25.81%)	3 (8.33%)	0.17
心梗史, n (%), X^2	14 (45.16%)	6 (16.67%)	0.08
晕厥史, n (%), X^2	7 (22.58%)	5 (13.89%)	0.72
PCI, n (%), X^2	10 (32.26%)	6 (16.67%)	0.42
CABG, n (%), X^2	3 (9.68%)	1 (2.78%)	0.62
瓣膜手术史, n (%), X^2	18 (58.06%)	14 (38.89%)	0.69
大于轻度的二尖瓣反流, n (%), X^2	21 (67.74%)	6 (16.67%)	0.001

身体质量指数(BMI), Body Mass Index; 经皮冠状动脉介入治疗(PCI), percutaneous coronary intervention; 冠状动脉旁路移植术(CABG), coronary artery bypass grafting。

Table 2. Baseline echocardiographic characteristics of patients in the two groups

表 2. 两组患者超声心动图基线特征

	PH (n = 31)	n-PH (n = 36)	P value
LVDd (cm), M (QR)	5.2 (0.95)	4.9 (0.8)	0.01
LVDs (cm), $\bar{X} \pm s$	3.94 \pm 0.9	3.4 \pm 0.75	0.02
IVST (cm), $\bar{X} \pm s$	1.3 \pm 0.2	1.31 \pm 0.23	0.84
LVPWT (mm), $\bar{X} \pm s$	1.17 \pm 0.29	1.15 \pm 0.24	0.9
射血分数(%), $\bar{X} \pm s$	0.5 \pm 0.12	0.56 \pm 0.07	0.01
射血分数 < 40%, n (%), X^2	13 (41.94%)	4 (11.11%)	0.03
LVMi (g/m ²), $\bar{X} \pm s$	165.96 \pm 55.39	146.25 \pm 41.14	0.11
收缩期最大血流速度(m/s), $\bar{X} \pm s$	5.39 \pm 6.19	4.25 \pm 1	0.32
最大跨瓣压差(mmHg), $\bar{X} \pm s$	81.63 \pm 35.54	71.18 \pm 35.06	0.23

LVDd (左心室舒张末期内径), Left ventricular end diastolic dimension; LVDs (左心室收缩末期内径) left ventricular end-systolic dimension; IVST (室间隔厚度), interventricular septum thickness; LVPWT (左心室后壁厚度) left ventricular posterior wall thickness; LVMi (左心室体积指数), left ventricular mass index; PASP (肺动脉收缩压), pulmonary artery systolic pressure。

3.2. 临床预后

术后 1 年死亡率在两组中相似(PH 组, 2 (6.45%) VS. n-PH 组, 3 (8.33%), $P = 0.66$)。ICU 住院天数及总住院天数在 PH 组中均表现较高, 但未达到统计学差异, 分别为(PH 组, 11.86 ± 38.56 天 VS. n-PH 组, 4.52 ± 7.78 天, $P = 0.06$); (PH 组, 35.36 ± 41.89 天 VS. n-PH 组, 29.35 ± 10.52 天, $P = 0.07$)两组患者在术后并发症及术中应用瓣膜数量上无统计学差异。术后 1 年内发生不良重构的人数在 PH 组较多, 但尚未达到统计学意义(PH 组, 10 (32.26%) VS. n-PH 组, 5 (13.89%), $P = 0.25$) (表 3)。

Table 3. Clinical prognosis of the two groups

表 3. 两组患者临床预后

	PH (n = 31)	n-PH (n = 36)	P value
术后死亡, n (%), X^2	2 (6.45%)	3 (8.33%)	0.66
ICU 住院天数, $\bar{X} \pm s$	11.86 ± 38.56	4.52 ± 7.78	0.06
总住院天数, $\bar{X} \pm s$	35.36 ± 41.89	29.35 ± 10.52	0.07
危及生命的出血, n (%), X^2	2 (6.45%)	3 (8.33%)	1
术后脑梗, n (%), X^2	2 (6.45%)	1 (2.78%)	1
永久起搏器植入, n (%), X^2	6 (19.35%)	6 (16.67%)	0.77
术后 2~3 度传导阻滞, n (%), X^2	6 (19.35%)	8 (22.22%)	0.36
术中放置 2 个瓣膜, n (%), X^2	7 (22.58%)	4 (11.11%)	0.47
发生不良重构, n (%), X^2	10 (32.26%)	5 (13.89%)	0.25

3.3. 左心逆向改变

对两组患者基线及术后复查的超声心动图进行重复测量统计分析。PH 组无论基线还是术后 1 年的随访时间内 LVMi 均比 n-PH 组高。但有趣的是, RWT 全程在 n-PH 组中表现数值更高(表 4)。两组数据均较基线时有明显的下降, 但在 1 年的随访时间内仍未回归到正常值水平(图 1、图 2)。

Table 4. Analysis of variance of repeated measurements in the two groups

表 4. 两组患者重复测量方差分析($\bar{X} \pm s$)

	LVMi (g/m ²)		RWT (cm)	
	PH (n = 31)	n-PH (n = 36)	PH (n = 31)	n-PH (n = 36)
术前	165 ± 55.39	146 ± 41.14	0.47 ± 0.1	0.5 ± 0.12
术后 1 个月	145.42 ± 33.56	123.17 ± 29.16	0.47 ± 0.8	0.5 ± 0.09
术后 3 个月	125.23 ± 34.65	120.18 ± 29.1	0.46 ± 0.07	0.48 ± 0.09
术后 1 年	122 ± 28.45	118.79 ± 30.81	0.45 ± 0.07	0.47 ± 0.08

表 5、表 6 中指出, 随着两组患者术后时间的不断延长, LVMi 与 RWT 随时间不断下降。术前合并有 PH 的患者术后 LVMi 的下降较无 PH 组的患者略差, $P = 0.05$ 。但有无 PH 对不同组间术后 RWT 的恢复无明显影响。

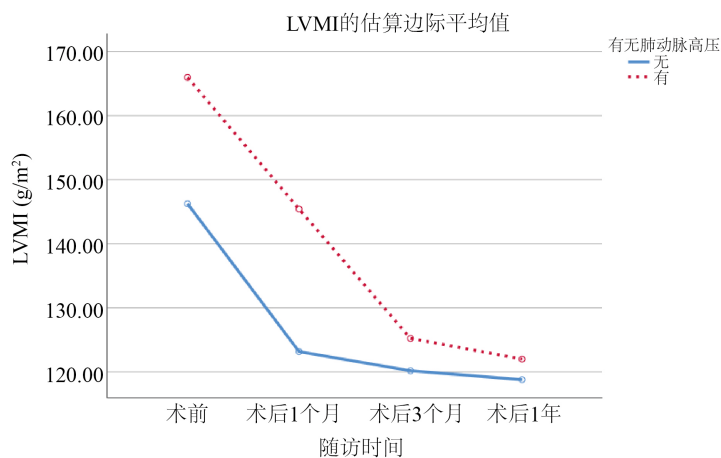


Figure 1. Changes of LVMI in two groups of patients

图 1. LVMI 在两组患者中的变化

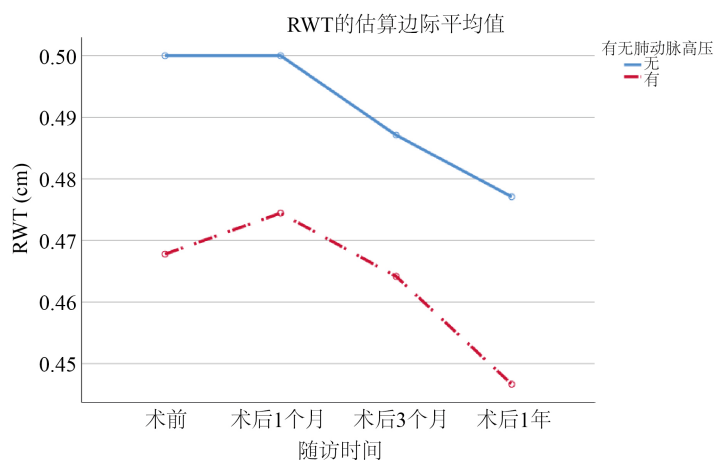


Figure 2. Changes of RWT in two groups of patients

图 2. RWT 在两组患者中的变化

Table 5. Multivariate test

表 5. 多变量检验

	F	df	P	
LVMI	时间效应: 13.72	63	时间效应: <0.05	时间*组别: =0.05
	时间*组别: 2.74			
RWT	时间效应: 3.25	63	时间效应: =0.03	时间*组别: =0.93
	时间*组别: 0.15			

时间效应: 该变量与时间变化的交互作用; 时间*组别: 测量时间与分组间的交互作用。

Table 6. Effect test between the two groups

表 6. 两组间效应检验

	df	MS	F	P
LVMI	1	10506.45	2.96	0.09
RWT	1	0.05	2.32	0.13

4. 讨论

据我们所知, 这项回顾性研究首次分析中国人群中 TAVR 术后早期左心室质量和逆向改变与肺动脉高压的关系。本次研究证明: 1、合并有 PH 的患者在基线中的欧洲评分及术前存在中量或大量二尖瓣返流表现较多。2、PH 组的术前左室几何结构更大。3、术后 3 个月的时间, 合并有 PH 组的患者 LVMi 及 RWT 改善更加明显。4、尽管两组患者接受 TAVR 治疗后左心室均发生逆向重构, 但到 1 年的随访结束时, 仍未恢复至正常水平。

本中心患者的基线特征与先前基于 TAVR 的研究相似, 均为手术中风险或高风险患者。肺动脉高压的存在并非通过直接影响左心室功能而使得临床症状表现较重。其通过降低右心室舒张功能, 进而使得室间隔肥厚。在心室收缩期, 较厚的室间隔影响了左心室的收缩幅度, 加之左室流出道机械性梗阻的存在。这些因素共同导致了左心室收缩及舒张功能的下降, 最终降低了患者的心输出量。较重的梗阻使得左心室舒张压增加, 二尖瓣返流加重。反过来促进了 PH 的形成及恶化。本研究中, PH 组的左室几何结构较大, 这与先前描述的两方面因素相关。而较大的左室结构也提示了左心室功能的衰退。这在表 2 中已明确指出。

4.1. 肺动脉压与左室收缩功能

尽管我们可以推断 PH 对于左心室功能的影响, 但左心室射血分数与主动脉瓣狭窄患者中的肺动脉高压是否存在直接关系尚存争议。先前的研究指出, 即使在 LVEF 较高的患者人群中仍可存在肺动脉高压[8]。在此背景下, 我们研究分析肺动脉高压对于术后 LVEF 的影响。在两组中 LVEF 术后均较术前有所提升, 但伴有肺动脉高压的患者, 术后 LVEF 的恢复较差。这与 PH 组患者术前左室几何结构较大, 术后恢复较慢可能有关。虽然 LVEF 在预测 TAVR 预后方面具有一定的意义, 但单凭 LVEF 无法明确的预测左心室逆向重构[9]。本中心的研究发现, 肺动脉高压通过减少左室前负荷, 增大左房室间压差, 与主动脉瓣狭窄病变共同作用于左心室, 进而加重患者左室收缩能力的障碍。而单纯的 LVEF 与术后左心室逆向重构无相关性。

4.2. 肺动脉高压与左心室舒张功能

先前已经有许多不同的理论解释了在没有左心室舒张功能障碍的前提下, 肺动脉高压是如何干预左心室舒张功能的[10] [11]。当肺动脉高压存在时, 右心室压力增加, 进而室间隔向左移位, 室间隔曲率扁平甚至反转, 最终左心室受压[4]。这一影响在左室收缩末期与舒张早期最大, 导致舒张早期左室充盈缺损。Yoram 等人指出, 由于舒张心室的相互作用, 肺动脉高压本身会导致舒张功能受损[12]。而主动脉瓣狭窄所致的左室舒张末压升高也会加重左心室舒张功能的下降。这与本研究中两组患者在基线及术后左室几何形状的改变相同。

4.3. 肺动脉高压与左心室逆向重构

在这项研究中, 我们证明了左心室几何结构在 TAVR 术后 1 年内明显消退。这种改变在术前无肺动脉高压组中更为明显。左室逆向重构在术后即刻就开始发生, 并在术后 3 个月内表现非常明显, 但随后这种改变的速度逐渐下降, 这种逆向重构的状态在术后 1 年内持续存在。与此同时, 肺动脉高压所造成的室间隔位置形态改变以及左房室压差的增加均在一定程度上加重了左心室肥厚和纤维化的改变, 随之而来的就是左室僵硬、心力衰竭和死亡[13]。TAVR 对于心脏血流动力学以及适应性微观改变已经得到了充分的研究。通过连续性影像分析显示 TAVR 术后左心室的结构和功能有明显改善, 组织病理学分析显示, 随着术后 LVMi 的降低, 左心室纤维化也得到改善。TAVR 手术对于左心室血流动力学的改变在术

中即刻得到体现, 左心功能的恢复以及左心室逆向重构的过程也随之开始。术前肺动脉高压的存在往往与 TAVR 的不良预后相关, 但术后 PASP 的下降则有利于左心功能的改善[14]。本中心研究提示与先前的研究结果相似, 术后 3 个月左心室质量在无 PH 组和有 PH 组间对比为(PH 组, $125.23 \pm 120.18 \pm 29.1$ VS. n-PH 组, 120.18 ± 29.1 , $P = 0.53$), 两组较基线分别下降 24.2%和 17.8%。在我们的研究中证明了 LVMi 的改变与 TAVR 术前有无肺动脉压有关。左室流出道梗阻解除后, 扩大的左室重构明显, 心功能恢复幅度也较大。同样我们也在表 3 中见到 PH 组的患者发生不良重构的人数较多, 尽管组别间尚未达到统计学意义, 但由此可以说明 PH 可能与左室术后的不良逆向重构存在相关性。心肌重构的程度和持久性对症状改善、心力衰竭、再住院治疗以及死亡率等临床结果有着重要意义。Vizzardi 等人的回顾性研究表明, 术后 6 个月, 纽约心功能分级有明显改善, 左心室质量指数明显降低(190 g/m^2 降至 143 g/m^2 , $P < 0.001$)。尽管本研究中 PH 组的患者术后 LVMi 恢复幅度较大, 但仍旧比 n-PH 组的心功能恢复慢。正如我们的研究中所看到的, 术前肺动脉高压与左心室重构的相关性强调了术前对于减轻或纠正肺动脉高压相关疾病的重要性。

5. 局限性

此次研究为单中心观察性研究, 这限制了分析患者的数量。同时, 随访时间较短。未来仍需进一步观察 PH 对于两组患者左心逆向重构的影响。

6. 结论

主动脉瓣狭窄患者行经导管主动脉瓣置换术后, 左心室逆向重构与术后肺动脉高压改变程度无统计学相关性, 且无论基线 PASP 水平如何, 术后心功能状态均显著改善。

参考文献

- [1] Faggiano, P., Antonini-Canterin, F., ribichini, F., *et al.* (2000) Pulmonary Artery Hypertension in Adult Patients with Symptomatic Valvular Aortic Stenosis. *The American Journal of Cardiology*, **85**, 204-208. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00643-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00643-8)
- [2] Bruno, A.G., Santona, L., Palmerini, T., *et al.* (2020) Predicting and Improving Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Older Adults and the Elderly. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **18**, 663-680. <https://doi.org/10.1080/14779072.2020.1778465>
- [3] Price, J., Bob-Manuel, T., Aymond, J., *et al.* (2020) Low Risk TAVR: Long-Term Considerations and Appropriate Patient Selection. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **63**, 377-382. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.002>
- [4] Masri, A., Abdelkarim, I., Sharbaugh, M.S., *et al.* (2018) Outcomes of Persistent Pulmonary Hypertension Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Heart*, **104**, 821-827.
- [5] Ben-Yehuda, O., Shahim, B., Chen, S., *et al.* (2020) Pulmonary Hypertension in Transcatheter Mitral Valve Repair for Secondary Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 2595-2606. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.609>
- [6] Brunner, N.W., Yue, S.F., Stub, D., *et al.* (2017) The Prognostic Importance of the Diastolic Pulmonary Gradient, Transpulmonary Gradient, and Pulmonary Vascular Resistance in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **90**, 1185-1191.
- [7] Huang, W.M., Feng, J.Y., Cheng, H.M., *et al.* (2020) The Role of Pulmonary Function in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Looking beyond Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS ONE*, **15**, e0235152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235152>
- [8] Alushi, B., Beckhoff, F., Leistner, D., *et al.* (2018) Pulmonary Hypertension in Patients with Severe Aortic Stenosis: Prognostic Impact after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **12**, 591-601.
- [9] Chen, J., Nawaz, N., Fox, Z., *et al.* (2016) Echocardiographic Determinants of LV Functional Improvement after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **87**, 1164-1172. <https://doi.org/10.1002/ccd.26302>
- [10] Ujihira, K., Kohmoto, T., Gimelli, G., Raval, A., Jacobson, K., Wolff, M. and Osaki, S. (2020) The Impact of In-

- creased Pulmonary Arterial Pressure on Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **96**, E723-E734. <https://doi.org/10.1002/ccd.28862>
- [11] Hernandez-Suarez, D.F., Menendez, F., Palm, D., *et al.* (2017) Left Ventricular Diastolic Function Assessment of a Heterogeneous Cohort of Pulmonary Arterial Hypertension Patients. *Journal of Clinical Medicine Research*, **9**, 353-359. <https://doi.org/10.14740/jocmr2925w>
- [12] Boos, C.J., Hodkinson, P., Mellor, A., Green, N.P. and Woods, D.R. (2012) The Effects of Acute Hypobaric Hypoxia on Arterial Stiffness and Endothelial Function and Its Relationship to Changes in Pulmonary Artery Pressure and Left Ventricular Diastolic Function. *High Altitude Medicine & Biology*, **13**, 105-111. <https://doi.org/10.1089/ham.2012.1009>
- [13] Bishu, K., Suri, R.M., MD, Nkomo, V.T., *et al.* (2014) Prognostic Impact of Pulmonary Artery Systolic Pressure in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *American Journal of Cardiology*, **114**, 1562-1567. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.08.019>
- [14] Lin, C.T., Czarny, M.J., Hussien, A., *et al.* (2020) Fibrotic Lung Disease at CT Predicts Adverse Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, **2**, e190093. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020190093>