

二尖瓣三尖瓣介入治疗行业专题报告

2021年09月3日

百舸争流，下一个黄金赛道谁主沉浮 增持（首次）

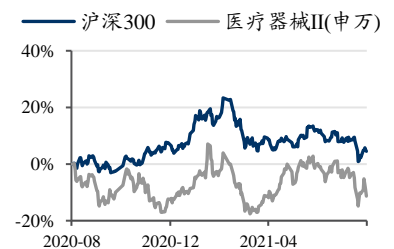
投资要点

- 投资逻辑：**二尖瓣三尖瓣介入治疗是继 TAVR 行业之后又一个介入治疗的热点赛道，国际巨头如爱德华生命科学、美敦力和雅培等纷纷出手并购相关标的，国内 TAVR 厂家连同一批初创企业也在加紧布局。由于行业尚处于起步阶段，国内外企业差距更小，未来二尖瓣三尖瓣介入市场有望出现国产领军企业，分享国内外广阔市场。
- 患病人数更多，二尖瓣三尖瓣介入市场空间广阔：**根据《中国结构性心脏病行业年度报告 2020》，美国中度以上二尖瓣反流总体患病率为 1.7%，为主动脉瓣狭窄的四倍，估测中国需要干预治疗二尖瓣反流患者约为 750 万人，目前每年仅有 4 万例外科手术，治疗率极低；美国中度以上三尖瓣反流总体患病率为 0.55%，预计中国中度以上三尖瓣反流患者应在 800 万。根据弗若斯特沙利文，2020 年全球二尖瓣介入治疗市场规模为 7.7 亿美元，预计 2030 年有望达到 71.4 亿美元，2020-2030 年复合增长率达到 25%；国内二尖瓣介入治疗处于起步阶段，预计 2030 年市场规模有望达到 75.8 亿元，2020-2030 年复合增长率高达 73.8%；预计 2030 年全球三尖瓣介入治疗市场规模为 114 亿美元，2020-2030 年复合增长率高达 136%；预计国内三尖瓣介入治疗市场规模 2030 年有望达到 245.9 亿元，2023-2030 年复合增长率高达 107%。
- MitraClip 引领缘对缘修复技术全球领跑，二尖瓣置换潜力大：**全球首款二尖瓣介入产品 MitraClip 上市超过十年，产品历经四代，治疗人数超过 10 万人，成为应用最广泛的二尖瓣治疗产品，我们预计未来短中时间内，缘对缘修复技术有望继续领跑。此外，瓣环成形术和人工腱索等修复产品也表现出了有效性和安全性，未来瓣环成形术联合瓣叶修复有望成为主流技术。二尖瓣置换尽管技术难度较大，但是具备治疗所有病变类型的潜力，有望成为治疗二尖瓣反流新范式。早期的二尖瓣置换产品主要以经心尖入路为主，但是侵入性更大，参照 TAVR 产品发展趋势，未来经股入路产品有望占据主导地位。
- 三尖瓣介入治疗处于起步阶段，置换有望成为主流术式：**目前经导管三尖瓣修复技术主要通过瓣叶夹闭、瓣环环缩及增加对合面积三种机制，尽管对于反流有不同程度改善，但仍面临较大局限性。而经导管三尖瓣技术适用人群更广，同时能更好地降低反流量，研究初步显示使用第一代 TTVR 产品具有良好的安全性和有效性，未来有望成为主流术式。
- 投资建议：**我们认为产品布局齐全，临床进度领先的企业有望在国内二尖瓣三尖瓣介入治疗市场占据有利地位，重点推荐沛嘉医疗、心通医疗，建议关注捍宇医疗、健世科技。
- 风险提示：**标的公司重大经营亏损持续的风险；产品研发注册不及预期的风险；医疗事故风险

证券分析师 朱国广
 执业证号：S0600520070004
 021-60199793
 zhugg@dwzq.com.cn
证券分析师 刘闯
 执业证书：S0600520070003
 021-60199793
 liuchuang@dwzq.com.cn
研究助理 汪澜

wangl@dwzq.com.cn

行业走势



相关研究

内容目录

前言	8
1. 二尖瓣/三尖瓣反流流行病学概述	8
1.1. 心脏瓣膜疾病概览	8
1.2. 二尖瓣反流概述	10
1.3. 三尖瓣反流概述	13
2. 介入治疗渐成趋势，经导管二尖瓣/三尖瓣治疗方兴未艾	16
2.1. 从主动脉瓣治疗看，经导管治疗有望成为二尖瓣/三尖瓣反流主流术式	16
2.2. 经导管治疗手术迅速增长，二尖瓣/三尖瓣介入市场潜在空间大	22
2.3. 相关领域热度持续上升，二尖瓣/三尖瓣介入治疗正成为下一个黄金赛道	24
3. 二尖瓣介入：缘对缘修复短期领跑，二尖瓣置换未来有望成为主流	27
3.1. 缘对缘修复	28
3.1.1. MitralClip	30
3.1.2. PASCAL	34
3.1.3. ValveClamp	35
3.2. 对合缘增强	37
3.2.1. HalfMoon	37
3.2.2. Sutra	38
3.2.3. Polares	39
3.3. 直接二尖瓣环成形术	39
3.3.1. Cardioband	40
3.3.2. Mitralign	42
3.3.3. Amend	43
3.4. 间接二尖瓣环成形术	44
3.5. 人工腱索植入	45
3.5.1. NeoChord	46
3.5.2. Harpoon	47
3.5.3. MitralStitch	48
3.6. 左心室-瓣环重构术	49
3.7. 经导管二尖瓣置换	50
3.7.1. 经导管二尖瓣置换的技术难度	50
3.7.2. Tendyne	52
3.7.3. Intrepid	53
3.7.4. Tiara	53
3.7.5. HighLife	54
3.8. 修复 VS 置换，经心尖 VS 经房间隔	58
4. 三尖瓣介入：成熟技术路径较少，置换仍是研发热点	59
4.1. 三尖瓣缘对缘修复	61
4.1.1. TriClip	61
4.1.2. PASCAL	63
4.2. 瓣环成形术	64
4.2.1. 直接瓣环成形术：Cardioband	65

4.2.2. 缝合瓣环成形术: Trialigh.....	67
4.2.3. 缝合瓣环成形术: TriCinch	68
4.2.4. 微创成形环技术: MIA.....	69
4.2.5. Pledget 辅助缝合三尖瓣成形术: PASTA.....	70
4.3. 反流口填充.....	72
4.4. 原位经导管三尖瓣置换.....	73
4.4.1. Cardiovalve	75
4.4.2. EVOQUE	76
4.4.3. Lux-Valve.....	76
4.5. 异位经导管三尖瓣置换.....	78
4.6. 三尖瓣修复 VS 置换	81
5. 行业相关标的	83
5.1. 沛嘉医疗.....	83
5.2. 心通医疗.....	84
5.3. 启明医疗.....	85
5.4. 捍宇医疗.....	86
5.5. 健世科技.....	87
6. 风险提示	89

图表目录

图 1: 结构性心脏病、心脏瓣膜病示意图	9
图 2: 心脏瓣膜疾病类型	9
图 3: 2019 年心脏瓣膜疾病各类占比	10
图 4: 2016 年中国老年瓣膜性心脏病患者患病情况	10
图 5: 二尖瓣示意图	10
图 6: 二尖瓣反流示意图	10
图 7: 二尖瓣反流病因分类	11
图 8: MR 发病机制	11
图 9: 全球二尖瓣反流患者人数	12
图 10: 中国二尖瓣反流患者人数	12
图 11: 美国 NHLBI 研究中二尖瓣反流患病率	13
图 12: 美国二尖瓣反流患病和治疗现状	13
图 13: 中国二尖瓣患者和治疗现状	13
图 14: 三尖瓣示意图	14
图 15: 三尖瓣反流示意图	14
图 16: 三尖瓣反流病因分类	14
图 17: 三尖瓣反流机制	15
图 18: 全球三尖瓣反流患者人数	15
图 19: 中国三尖瓣反流患者人数	15
图 20: 美国社区人群三尖瓣反流发病率	16
图 21: 复旦大学附属医院超声 TR 检出率	16
图 22: 心脏瓣膜疾病手术里程碑	17
图 23: SAVR 和 TAVR 对比	17
图 24: 全球 TAVR 手术和 SAVR 手术量变化	18
图 25: 美国三尖瓣外科手术患者术后平均住院死亡率	19
图 26: TriValve 中所用产品分布	20
图 27: 经导管三尖瓣介入手术前后患者三尖瓣反流患病情况对比	21
图 28: 手术成功的患者与手术失败患者生存率对比	21
图 29: 经导管三尖瓣介入手术组与药物治疗组临床结果对比	21
图 30: 经导管三尖瓣介入手术成功、失败患者与药物治疗组临床结果对比	21
图 31: 全球经导管二尖瓣介入手术量	22
图 32: 全球经导管二尖瓣介入市场规模	22
图 33: 我国经导管二尖瓣介入手术量	23
图 34: 我国经导管二尖瓣介入市场规模	23
图 35: 全球经导管三尖瓣介入手术量	24
图 36: 全球经导管三尖瓣介入市场规模	24
图 37: 我国经导管三尖瓣介入手术量	24
图 38: 我国经导管三尖瓣介入市场规模	24
图 39: 全球二尖瓣/三尖瓣反流领域科研文章数量 (篇)	25
图 40: 矩形切除术步骤	27
图 41: 人工腱索植入步骤	27
图 42: 北美 2011-2016 年二尖瓣外科手术修复和置换占比	28

图 43: 北美 2011-2016 年二尖瓣外科修复手术分类占比	28
图 44: 经导管二尖瓣介入领域技术路径一览	28
图 45: MitraClip 缘对缘修复示意图	29
图 46: MitraClip 产品发展示意图	31
图 47: MitraClip 产品迭代示意图	32
图 48: 2008.09-2015.04MitraClip 全球手术量统计	34
图 49: MitraClip 全球销售额	34
图 50: PASCAL 植入示意图	34
图 51: ValveClamp 原理示意图	36
图 52: ValveClamp 手术步骤	36
图 53: Half Moon 对合缘增强技术原理示意图	38
图 54: Sutra 产品示意图	38
图 55: Polares 产品示意图	39
图 56: Cardioband 步骤流程图	41
图 57: Mitraligh 系统原理图	42
图 58: Amend 图示	43
图 59: Corona 图示	43
图 60: Carillon 系统原理图	44
图 61: NeoChord 装置示意图	47
图 62: Harpoon 系统示意图	47
图 63: Harpoon 原理示意图	48
图 64: MitralStitch 原理示意图	49
图 65: AccuCinch 产品原理示意图	50
图 66: TMVR 示意图	51
图 67: Tendyne 系统产品示意图	52
图 68: Intrepid 系统植入置换示意图	53
图 69: Tiara 系统产品示意图	54
图 70: Highlife 产品设计	54
图 71: Highlife 产品植入过程	54
图 72: Highlife 植入表现	55
图 73: 经心尖入路	59
图 74: 经股入路	59
图 75: 经心尖置换和经股置换对比	59
图 76: Kay 二瓣化成形术示意图	60
图 77: DeVega 瓣环成形术示意图	60
图 78: 人工瓣环成形术示意图	60
图 79: 三叶草手术示意图	60
图 80: 经导管三尖瓣治疗靶点图示	61
图 81: TriClip 产品图示	62
图 82: TriClip 产品修复原理示意图	62
图 83: PASCAL 工作流程图	63
图 84: Cardioband 产品原理图	66
图 85: Trialalign 产品原理图	67
图 86: Trialalign 工作流程图	67

图 87: TriCinch 产品原理图	68
图 88: MIA 工作流程图	69
图 89: PASTA 操作流程	70
图 90: 汇禾医疗 K-Clip 产品示意图	71
图 91: FORMA 产品修复原理示意图	72
图 92: 原位经导管三尖瓣置换示意图	74
图 93: Cardiovalve 植入步骤	75
图 94: Cardiovalve 植入后	75
图 95: EVOQUE 植入置换示意图	76
图 96: Lux-Valve 人工三尖瓣示意图	77
图 97: Lux-Valve 输送导管系统示意图	77
图 98: 异位 (腔静脉) 带瓣膜支架	79
图 99: 三尖瓣反流治疗选择参考	82
图 100: 沛嘉医疗二/三尖瓣介入产品管线	83
图 101: 心通医疗二/三尖瓣介入产品管线	84
图 102: AltaValve 图示	85
图 103: AltaValve 植入过程	85
图 104: 启明医疗二/三尖瓣介入产品管线	86
图 105: 捍宇医疗二/三尖瓣介入产品管线	87
图 106: 健世科技二三尖瓣产品管线	87
表 1: 心脏瓣膜病分期	9
表 2: 二尖瓣反流 (MR) 分级标准	12
表 3: 二尖瓣反流治疗方案概览	18
表 4: 使用不同产品治疗的患者概况	20
表 5: 全球商业化经导管二尖瓣介入产品	22
表 6: 全球商业化经导管三尖瓣介入产品	23
表 7: 全球主要经导管二尖瓣介入项目收购	25
表 8: 中国部分二尖瓣三尖瓣介入融资项目统计	26
表 9: 全球主要经导管二尖瓣修复产品一览	30
表 10: MitraClip 经导管二尖瓣缘对缘修复部分临床试验数据	33
表 11: CALSP 临床试验结果	35
表 12: 经导管二尖瓣缘对缘修复产品 ValveClamp 首次人体 (FIM) 临床试验数据	36
表 13: 全球主要对合缘增强产品一览	37
表 14: 全球主要经导管直接二尖瓣成形术产品	40
表 15: Cardioband 临床试验数据	41
表 16: Mitraligh 临床数据结果	42
表 17: 全球主要经导管间接二尖瓣成形术产品	44
表 18: Carillon 临床数据结果	45
表 19: 全球主要经导管间接二尖瓣人工腱索植入产品	45
表 20: NeoChord 临床数据结果	47
表 21: Harpoon 一年期 CE 试验数据	48
表 22: MitralStitch 首例临床应用数据	49

表 23: AccuCinch 临床数据结果	50
表 24: 全球经导管二尖瓣置换产品	51
表 25: Highlife 安全性	55
表 26: 全球部分二尖瓣置换产品临床数据	56
表 27: TMVr 和 TMVR 比较	58
表 28: 全球主要经导管三尖瓣缘对缘修复产品	61
表 29: TRILUMINATE 试验数据	62
表 30: CLASPTR 试验数据	64
表 31: 全球主要经导管三尖瓣瓣环修复产品	65
表 32: Cardioband 临床数据结果	66
表 33: Trialign 临床试验结果	67
表 34: TriCinch 临床数据结果	69
表 35: STTAR 临床数据结果	70
表 36: PASTA 首例临床手术数据	70
表 37: Forma 临床数据结果	73
表 38: 全球主要经导管三尖瓣原位置换在研产品	74
表 39: 原位经导管三尖瓣置换产品 EVOQUE 首次人体试验临床试验数据	76
表 40: 原位经导管三尖瓣置换产品 Lux-Valve 可行性临床试验数据	77
表 41: 全球主要经导管三尖瓣异位置换	78
表 42: 异位腔静脉瓣膜植入产品 TricValve 和 SapienValve 临床数据对比	80

前言

心脏瓣膜介入治疗一直是心血管领域乃至医疗器械领域的热点，TAVR 作为国内少见的以国产企业占据主导地位的行业，目前已经诞生了如启明医疗、心通医疗、沛嘉医疗这几家百亿市值以上级别的上市公司。二尖瓣三尖瓣介入治疗作为市场空间更大、行业发展处于更加早期的新兴领域，既是上述已上市公司二次成长，打开长期市值空间的重要机遇，也有望诞生新的优质标的。除此之外，和跨国企业主导国外 TAVR 市场不同，全球二尖瓣三尖瓣介入治疗仍有大量的细分领域临床需求尚未得到满足，国内企业有望凭借技术突破，实现国际化。本篇报告从全球视角出发，通过梳理国内外二尖瓣三尖瓣介入治疗的不同技术路径及产品临床进度和结果，试图回答三个问题：

- 1) 看行业，为什么要关注二尖瓣三尖瓣介入治疗？市场规模和治疗现状？
- 2) 看技术，各技术路径的原理、适应症差异以及有效性和安全性对比？哪些产品具有更好的市场前景？
- 3) 看公司，国内有哪些公司布局？国产产品研发进度在全球处于什么位置？哪些公司具有投资价值？

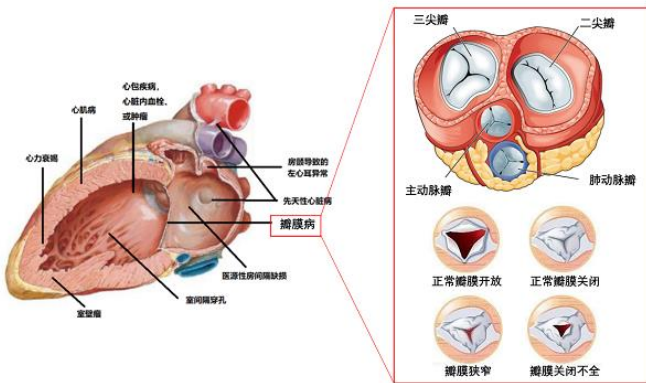
1. 二尖瓣/三尖瓣反流流行病学概述

1.1. 心脏瓣膜疾病概览

结构性心脏病（structural heart disease, SHD）是指任何心脏结构的异常及与心脏和大血管结构有关的疾病，包括先天性心脏病、心脏瓣膜病、心肌病、并发于其它疾病或者外源性的心脏结构异常等，是近年来心血管介入领域发展最快速的方向。

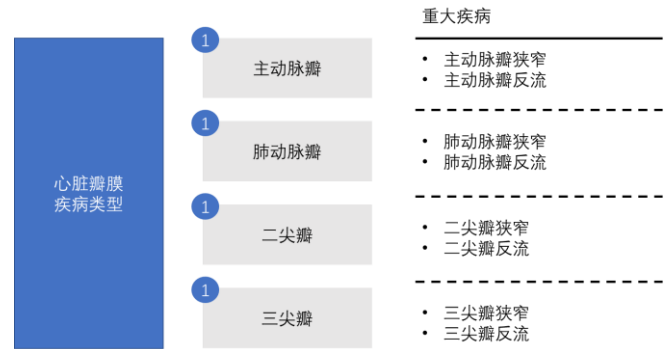
心脏瓣膜是连接各心腔和血管之间的“阀门”，控制着四个腔室之间的血液单向流动，能够保证血液循环使心脏维持正常运作状态。心脏瓣膜病是由于四个心脏瓣膜（三尖瓣、主动脉瓣、二尖瓣及肺动脉瓣）其中一个受损或衰竭，瓣膜变得过窄及硬化（狭窄）或无法完全闭合（反流），进而影响正常的血液流动。

图 1：结构性心脏病、心脏瓣膜病示意图



数据来源：弗若斯特沙利文，东吴证券研究所

图 2：心脏瓣膜疾病类型



数据来源：捍宇医疗招股说明书，东吴证券研究所

根据 2020 年美国的心脏病学学会 (ACC)、美国心脏协会 (AHA) 联合发布的《2020 版的瓣膜管理指南》，心脏瓣膜病可以根据瓣膜解剖结构、瓣膜功能障碍的严重程度、心室和肺循环对瓣膜功能障碍的反应等分为四期：A 期（有风险），B 期（进行性），C 期（无症状且严重：C1：心室代偿，C2：心室代偿失调），D 期（有症状且严重）。对于 C 期患者，可根据左心室射血分数 (LVEF) 和左室收缩末期直径 (LVESD) 进一步分类。

表 1：心脏瓣膜病分期

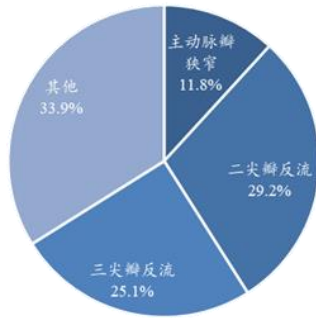
阶段	定义	描述
A	有风险	有发展为心脏瓣膜病危险因素的患者
B	进行性	进行性心脏瓣膜病患者（轻到中度，无症状）
C	无症状且严重	符合严重心脏瓣膜病标准的无症状患者 C1：左心室或右心室代偿期无症状的严重心脏瓣膜病患者 C2：伴有左心室或右心室失代偿的严重心脏瓣膜病的无症状患者
D	有症状且严重	因心脏瓣膜病而出现症状的患者

数据来源：《2020 版的瓣膜管理指南》，东吴证券研究所

根据心通医疗招股说明书，2019 年中国心脏瓣膜疾病人数高达 3630 万人，预计到 2025 年增长到 4020 万人。2019 年中国主动脉瓣狭窄、二尖瓣反流和三尖瓣反流患者分别占心脏瓣膜疾病的 11.8%、29.2%和 25.1%。

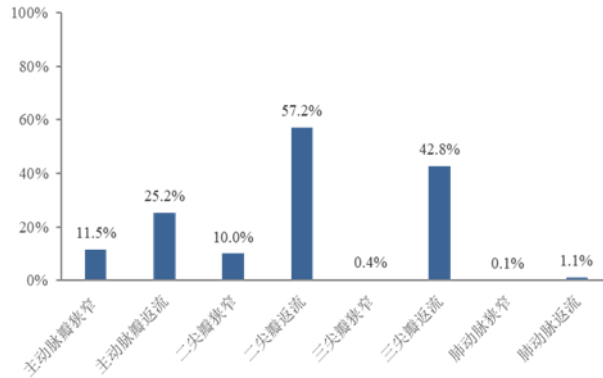
根据《中国结构性心脏病行业年度报告 2020》，2016 年 60 岁以上中度及以上瓣膜性心脏病患者中，二尖瓣反流占比高达 57.2%，三尖瓣反流占比达 42.8%。

图 3：2019 年心脏瓣膜疾病各类占比



数据来源：心通医疗招股说明书，东吴证券研究所

图 4：2016 年中国老年瓣膜性心脏病患者患病情况



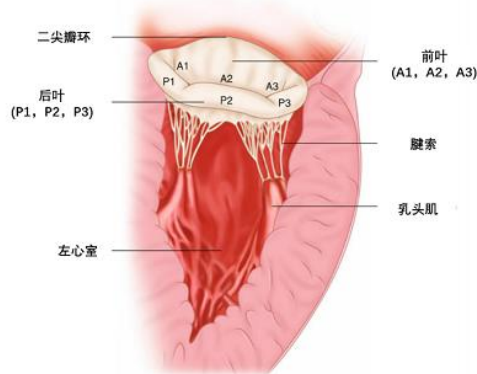
数据来源：《中国结构性心脏病行业年度报告 2020》，东吴证券研究所

1.2. 二尖瓣反流概述

二尖瓣由二尖瓣环、二尖瓣叶、腱索及乳头肌组成，包括前叶和后叶的二尖瓣叶一段与二尖瓣环相连，另一端与腱索相连，而腱索又连接到乳头肌上，构成二尖瓣结构的完整性。二尖瓣功能的完整性要求二尖瓣环大小合适，瓣叶结构完整，乳头肌收缩牵拉腱索发挥瓣叶的支撑作用，左室肌肉收缩产生关闭力量适当，心室形态及功能正常。

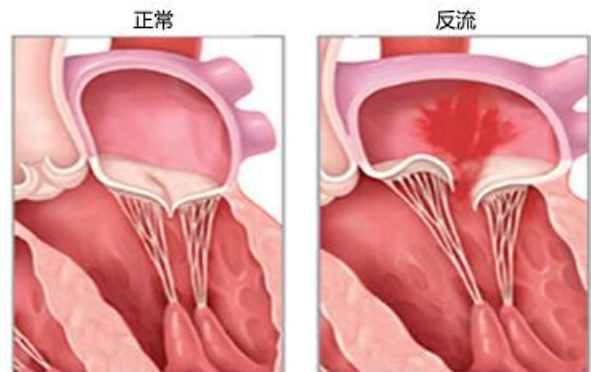
二尖瓣反流 (mitral regurgitation, MR) 是指左心室收缩期间血液从左心室回流到左心房。二尖瓣位于左心房和左心室之间的开口内，其开放可使来自左心房的血液充盈左心室，当左心室收缩时二尖瓣关闭，以使泵出的血液只能流入主动脉。而当二尖瓣未完全闭合时，部分血液会反流漏回左心房。

图 5：二尖瓣示意图



数据来源：Springer International Publishing Switzerland 2017，东吴证券研究所

图 6：二尖瓣反流示意图

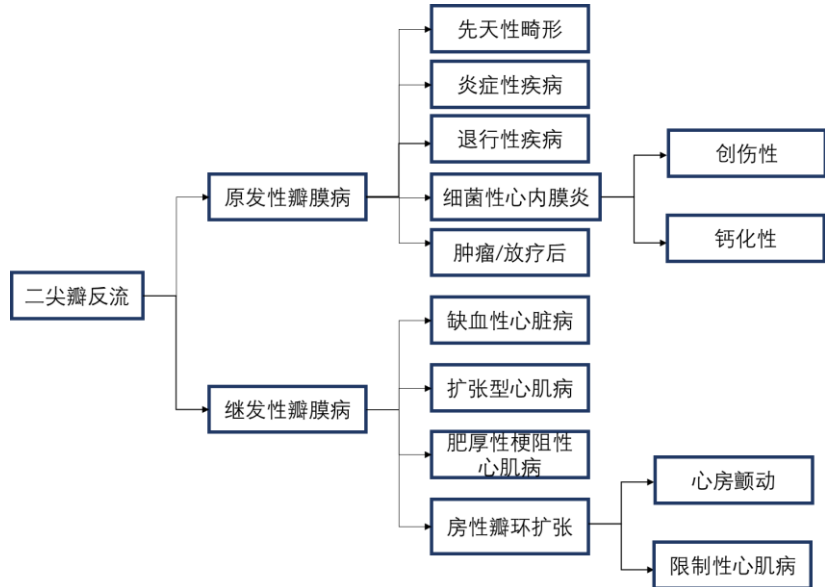


数据来源：Hope For Hearts，东吴证券研究所

二尖瓣反流根据发病机制可分为原发性和继发性 MR。原发性二尖瓣反流是由于二尖瓣本身瓣叶、瓣环、腱索和乳头肌 1 项或以上发生病理学改变，如退行病变或风湿病

变等引起二尖瓣不能正常闭合。继发性二尖瓣反流即功能性二尖瓣反流，是心脏本身或瓣膜支撑结构病变导致，如继发于心肌的病理改变导致左心室和二尖瓣瓣环的病理性扩张或者是左心室和瓣下装置局限性移位所致的二尖瓣反流。

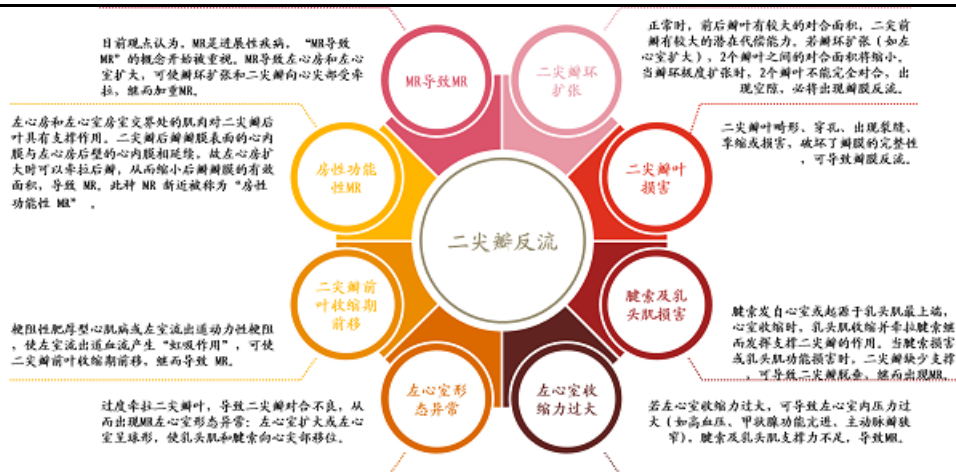
图 7：二尖瓣反流病因分类



数据来源：中国介入心脏病学杂志，东吴证券研究所

具体来看，二尖瓣反流机制包括二尖瓣环扩张、二尖瓣叶损害、腱索及乳头肌损害以及左心室形态异常等。

图 8：MR 发病机制



数据来源：《二尖瓣反流机制的新认识及其应用》，东吴证券研究所

目前关于二尖瓣反流的定量评估，目前各个指南、文件的标准不完全一致，一般分为轻度、中度和重度，这种分法较为宽泛，不能很好反映手术前后的变化及体现手术效果。在 MitraClip 系统临床试验中，将二尖瓣反流分为无 (0+)、轻度 (1+)、中度 (2+)、中重度 (3+)、重度 (4+)，而后多个二尖瓣反流介入治疗临床研究沿用该分类方法。

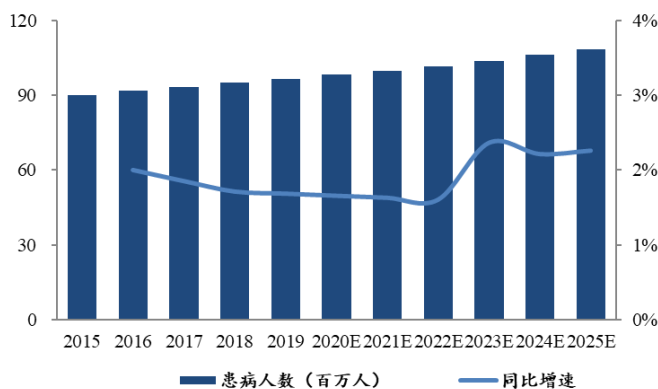
表 2: 二尖瓣反流 (MR) 分级标准

等级	轻度 (1+)	中度 (2+)	中度至重度 (3+)	重度 (4+)
彩色多普勒射流特征	小中央射流<4 cm ² 或小于左心房面积的 10%	中等中央射流 4-6cm ² 或左心房面积的 10%-30%	大中央射流 6-8cm ² 或左心房面积的 30%-40%, 或偏心于第一个肺静脉	大中央射流>8cm ² 或大于左心房面积的 40%, 或偏心于第一个肺静脉
肺静脉血流	收缩压显性	舒张压显性	全舒张	收缩逆转
返流量 (ml)	<30	30-44	45-59	≥60
返流分数 (%)	<30	30-39	40-49	≥50

数据来源:《Quantitative assessment of severity of mitral regurgitation by serial echocardiography in a multicenter clinical trial of percutaneous mitral valve repair》, 东吴证券研究所

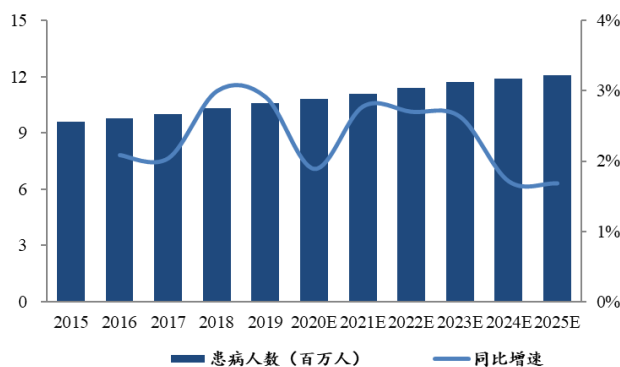
二尖瓣反流是最常见的心脏瓣膜疾病。根据弗若斯特沙利文报告, 全球二尖瓣反流患者人群由 2015 年 9000 万人增长到 2019 年 9670 万人, 预计到 2025 年将接近 1.1 亿人; 中国二尖瓣反流患者人数由 2015 年 960 万人增长到 2019 年 1060 万人, 预计 2025 年将达到 1210 万人。

图 9: 全球二尖瓣反流患者人数



数据来源: 弗若斯特沙利文, 东吴证券研究所

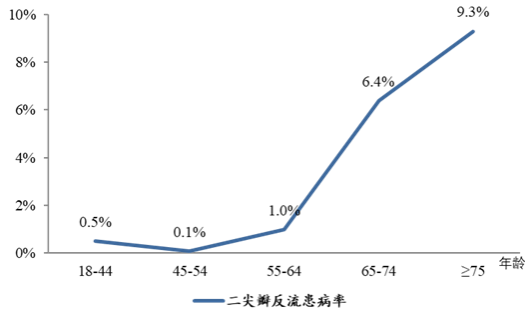
图 10: 中国二尖瓣反流患者人数



数据来源: 弗若斯特沙利文, 东吴证券研究所

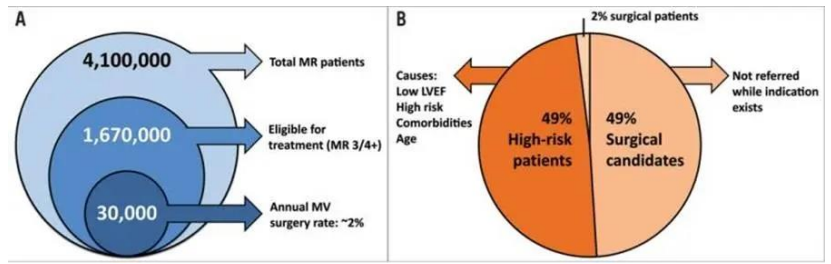
根据《中国结构性心脏病行业年度报告 2020》, 一项美国社区人群流行病学研究显示, 中度以上 MR 人群总体患病率为 1.7%, 为主动脉瓣狭窄的四倍, 且随着年龄增长患病率不断提高, 据估计美国有 410 万例 MR, 其中 167 万需要手术治疗, 但仅有 2% (3 万例) 患者接受外科手术治疗, 49% 的 MR 患者因为心功能低下、合并症多、高龄等高风险因素而未接受外科手术, 另有 49% 患者未至医院就诊而未被治疗。

图 11: 美国 NHLBI 研究中二尖瓣反流患病率



数据来源:《中国结构性心脏病行业年度报告 2020》, 东吴证券研究所

图 12: 美国二尖瓣反流患病和治疗现状

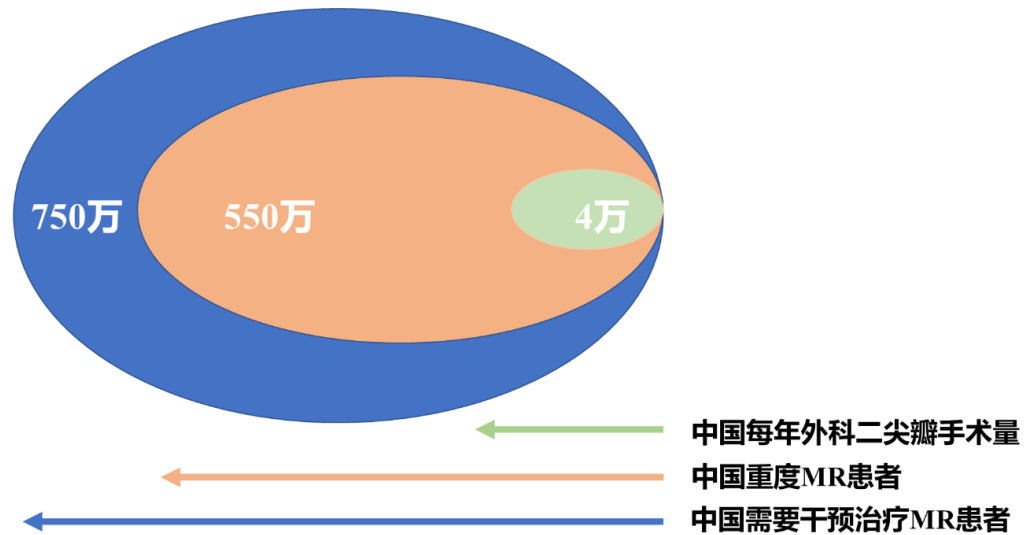


数据来源:《中国结构性心脏病行业年度报告 2020》, 东吴证券研究所

中国目前缺乏二尖瓣反流的流行病学研究,但是有两个间接研究有一定参考意义。复旦大学附属中山医院一项对 14 万例超声检查患者数据分析显示,重度 MR 检出率为 1.44%,而浙江大学第二医院的类似研究显示,重度 MR 检出率为 0.68%。由于这两项研究均不是针对社区人群,而是来院就诊患者,因此高估了重度 MR 患病率。

《中国结构性心脏病行业年度报告 2020》通过类比美国流行病学数据估测,中国需要干预治疗二尖瓣反流患者约为 750 万人,重度二尖瓣反流患者 550 万人,然而每年仅有 4 万例外科二尖瓣手术,治疗率极低。

图 13: 中国二尖瓣患者和治疗现状



数据来源:《中国结构性心脏病行业年度报告 2020》, 东吴证券研究所

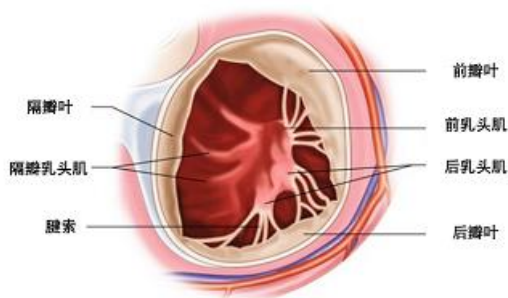
1.3. 三尖瓣反流概述

三尖瓣包括瓣环、瓣叶、腱索和乳头肌。三尖瓣瓣环是瓣叶的附着缘,平面整体呈“D”字形,由纤维结缔组织构成。三尖瓣共有 3 个瓣叶,分别为前瓣、后瓣及隔瓣,其瓣叶边缘呈拱廊样结构,并连接到腱索上。与二尖瓣相比,三尖瓣开孔更大、瓣叶更薄、

更透明。前乳头肌发出腱索与前瓣和后瓣相连，后乳头肌发出腱索与后瓣和隔瓣相连，间隔乳头肌有腱索附着于前瓣和隔瓣，正常的三尖瓣功能有赖于这些结构成分的完整和协调。

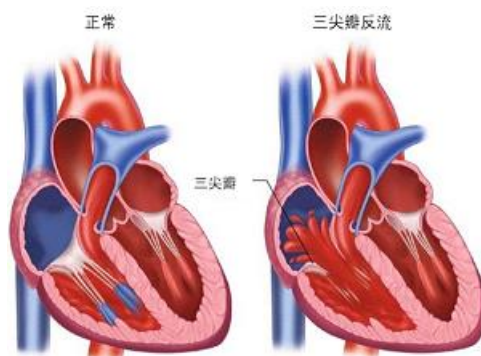
三尖瓣反流 (tricuspid regurgitation, TR) 是指右心室收缩期间血液从右心室回流到右心房。三尖瓣位于右心房和右心室之间的开口处，其打开以允许来自右心房的血液充满右心室，并在右心室收缩以将血液泵入肺部时关闭以防止血液回流到右心房。而当三尖瓣没有完全关闭时，一些血液会向后漏入右心房。

图 14: 三尖瓣示意图



数据来源: Thoracic Key, 东吴证券研究所

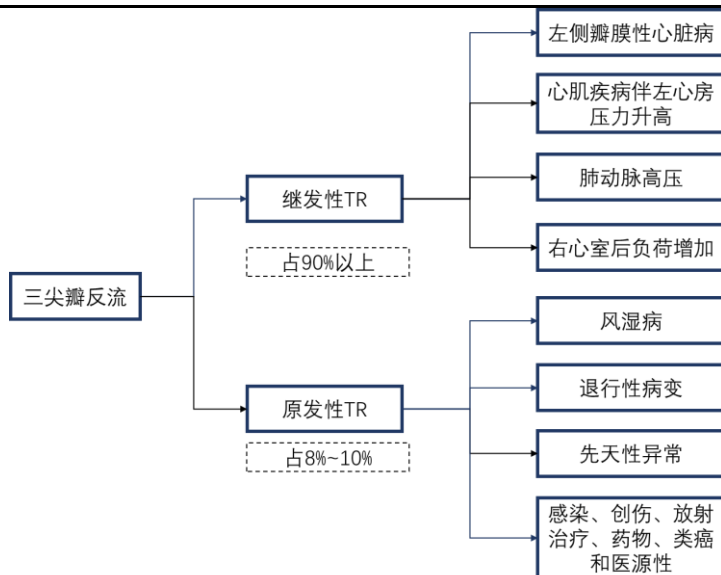
图 15: 三尖瓣反流示意图



数据来源: Thoracic Key, 东吴证券研究所

三尖瓣反流以继发性 (功能性) TR 常见, 原发性 (器质性) 少见。原发性 (或器质性) TR 是瓣膜本身先天性或获得性异常引起的; 而继发性 (或功能性) TR 是继发于右侧心腔压力和/或容量负荷导致的三尖瓣装置变形所致。

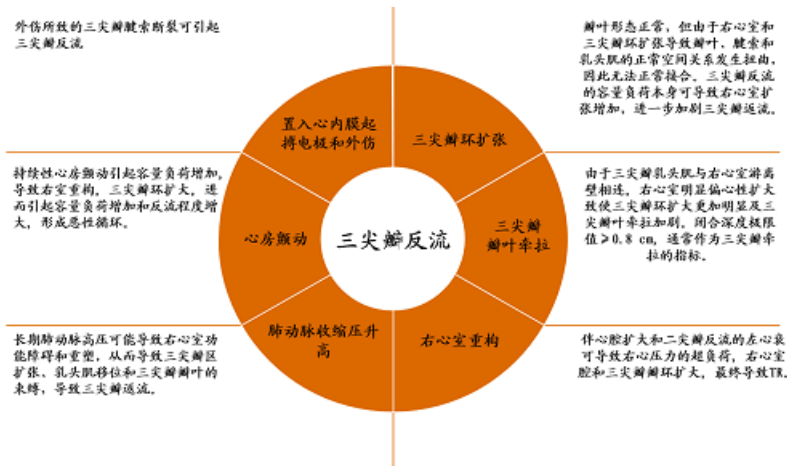
图 16: 三尖瓣反流病因分类



数据来源: 中华心血管病杂志, 东吴证券研究所

具体来看, 三尖瓣反流机制包括三尖瓣环扩张、三尖瓣瓣叶牵拉、右心室重构和肺动脉收缩压升高等。

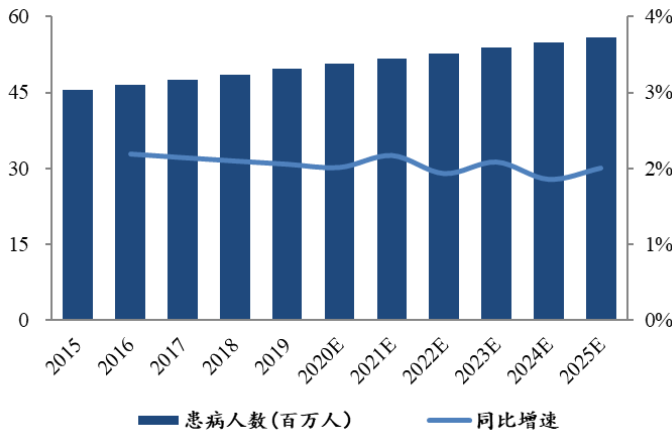
图 17: 三尖瓣反流机制



数据来源: 知网, 万方, Pubmed, 东吴证券研究所

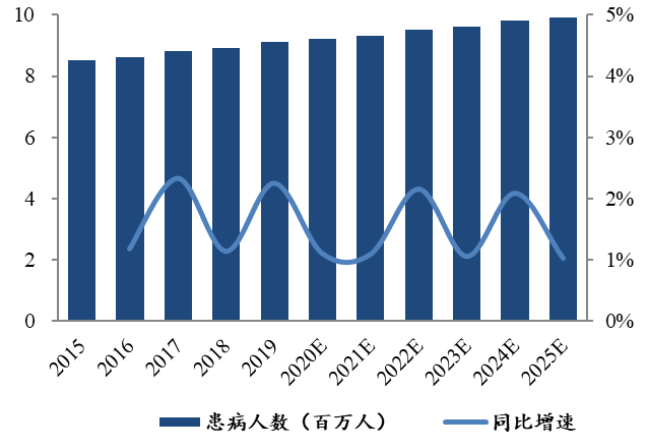
根据弗若斯特沙利文报告, 全球三尖瓣反流患者人群由 2015 年 4560 万人增长到 2019 年 4960 万人, 预计到 2025 年将达到 5590 万人; 中国三尖瓣反流患者人数由 2015 年 850 万人增长到 2019 年 910 万人, 预计 2025 年将达到 990 万人。

图 18: 全球三尖瓣反流患者人数



数据来源: 弗若斯特沙利文, 东吴证券研究所

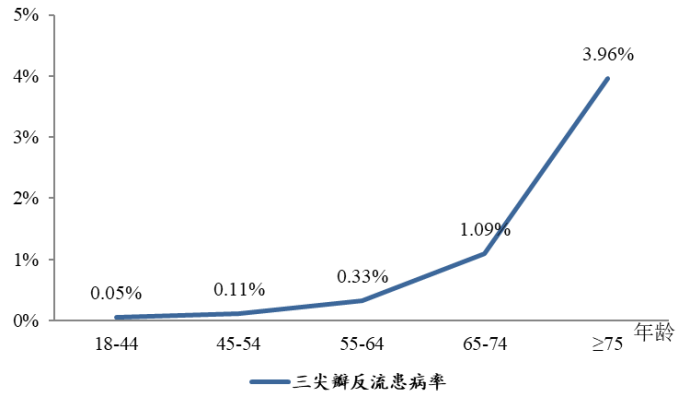
图 19: 中国三尖瓣反流患者人数



数据来源: 弗若斯特沙利文, 东吴证券研究所

根据《中国结构性心脏病行业年度报告 2020》, 一项美国社区人群流行病学显示, 中度以上 TR 的总体人群的患病率为 0.55%, 并随着年龄的增加而增加, 75 岁以上人群 TR 患病率接近 4%, 据此估计美国有超过 160 万中度以上 TR 患者, 每年新增超过 20 万人。由于单纯三尖瓣外科手术风险较高, 导致外科病例数较少, 美国心血管外科数据库显示, 单纯三尖瓣外科手术占每年心脏外科瓣膜手术的比例低于 3%。

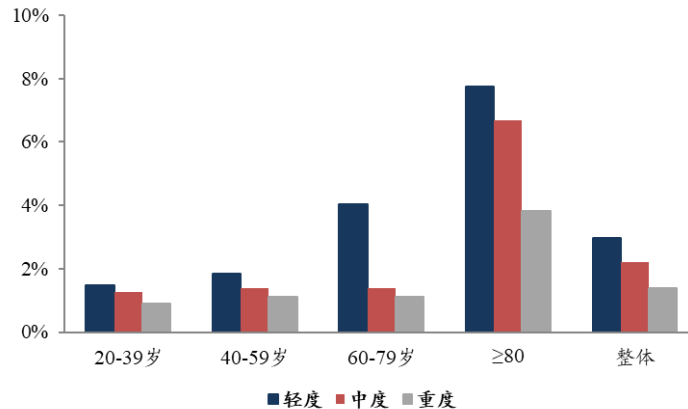
图 20: 美国社区人群三尖瓣反流发病率



数据来源:《中国结构性心脏病行业年度报 2020》, 东吴证券研究所

我国没有 TR 具体统计数据, 复旦大学附属中山医院 14 万例超声数据研究显示, 中度和重度的 TR 检出率分别为 2.22%和 1.39%, 且检出率随年龄增加而增长。《中国结构性心脏病行业年度报 2020》估测我国 TR (中度) 患者应在 800 万。

图 21: 复旦大学附属医院超声 TR 检出率



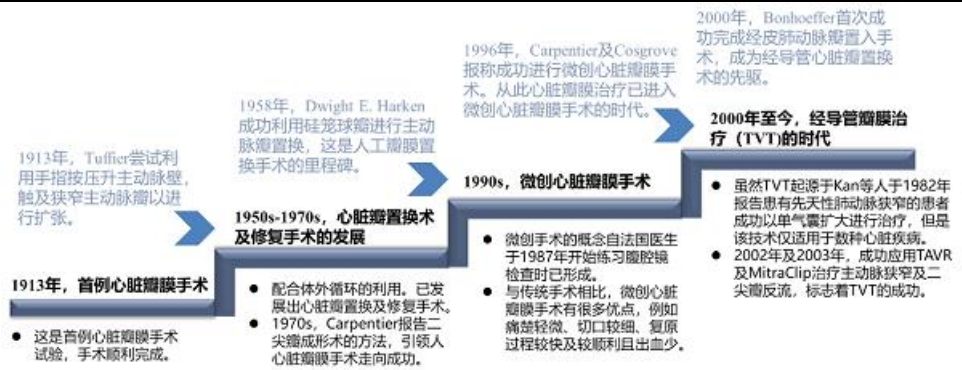
数据来源:《Analyses for Prevalence and Outcome of Tricuspid Regurgitation in China: An Echocardiography Study of 134,874 Patients》, 东吴证券研究所

2. 介入治疗渐成趋势, 经导管二尖瓣/三尖瓣治疗方兴未艾

2.1. 从主动脉瓣治疗看, 经导管治疗有望成为二尖瓣/三尖瓣反流主流术式

由于瓣膜的机械性损伤不可逆, 针对瓣膜性心脏病的药物治疗效果有限, 药物通常只能暂时舒缓症状, 但无法提供持续的解决方案。手术是治疗心脏瓣膜疾病最好选择。目前治疗瓣膜性心脏病的手术一般分为三类: 传统开胸心脏瓣膜置换及修复手术、微创瓣膜手术及经导管瓣膜治疗。由于经导管瓣膜治疗具有风险较低、创伤小、术后住院时间短和术后并发症发生率低的优势, 有望成为心脏瓣膜疾病治疗方法的关键发展方向。

图 22: 心脏瓣膜疾病手术里程碑



数据来源: 启明医疗招股说明书, 东吴证券研究所

多年来, 传统的开胸手术 SAVR (外科主动脉置换术) 一直是重度主动脉瓣狭窄患者的标准治疗方法。SAVR 手术通常需要在胸部开一个切口以进入心脏, 在心脏停止搏动时移除功能异常的主动脉瓣, 并用新的主动脉瓣替换功能异常的主动脉瓣, 相对而言更具侵入性。

经导管主动脉瓣置换术 (TAVR) 于 2002 年首次应用于临床, 技术原理是通过使用导向管植入人工主动脉瓣。与 SAVR 手术相比, TAVR 手术侵入性小, 手术风险小, 创伤小, 住院时间短且术后恢复期短。此外 TAVR 手术时间通常为一到两个小时, SAVR 则通常为三到六个小时。

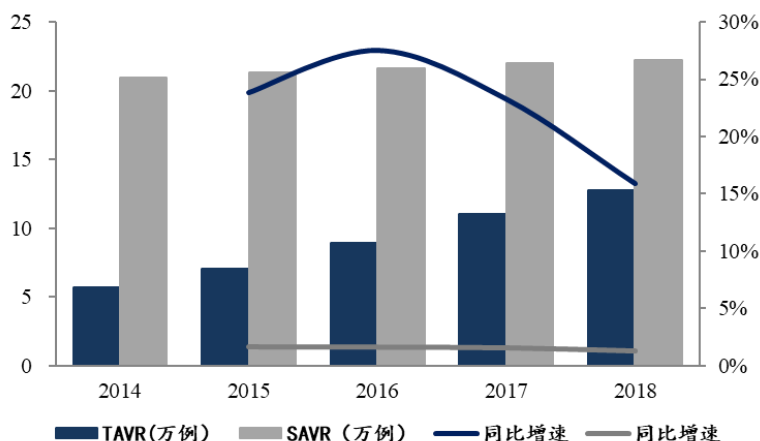
图 23: SAVR 和 TAVR 对比

		○ 低	● 高	SAVR	TAVR
手术	麻醉		●	全身	局部/全身
	复杂性		●	●	○
	风险		●	●	○
	时间		●	●	○
结果	伤口		●	●	○
	并发症		●	●	○
费用	住院时间		●	2至3周	1至2周
	瓣膜		○	○	●
合计			●	○	●

数据来源: 心通医疗招股说明书, 东吴证券研究所

2007 年爱德华生命科学的 SAPIEN 首次在欧洲获批上市, 开启了主动脉瓣膜疾病的介入治疗时代。2018 年全球 TAVR 手术量达到 12.8 万例, 2014-2018 年 TAVR 手术年复合增长率为 22.5%, 远高于同期 SAVR 手术 1.5% 的增速, 显示出 TAVR 逐渐取代 SAVR 手术的趋势。我们认为, 经导管二尖瓣/三尖瓣治疗, 未来有望复制 TAVR 手术的发展路径, 成为将来二尖瓣/三尖瓣反流的主流治疗方式。

图 24: 全球 TAVR 手术和 SAVR 手术量变化



数据来源：沛嘉医疗招股说明书，东吴证券研究所

二尖瓣反流治疗方式同样包括药物、外科手术治疗和介入治疗。在不同类型及不同分型和症状表现的患者中，三种治疗方法的特点、推荐等级和临床循证证据支持不同。

表 3: 二尖瓣反流治疗方案概览

治疗方法	摘要	指导方针 (2020ACC/AHA)
药物	对于原发性 MR, 暂无特效药物, 药物以缓解症状为主。 对于继发性 MR, 药物是一线治疗, 也是所有其他治疗方法的准备, 但是对于继发性 MR, 药物的治疗非常有限	对于有严重原发性 MR 且左心室收缩功能障碍 (C2 或 D 期) 的严重或无症状患者, 无法进行手术或必须延迟手术的患者, 对于收缩功能障碍的指导性药物治疗是合理的。推荐等级: IIa; 证据等级: B 患有慢性严重继发性 MR (C 和 D 期) 的心力衰竭且左室射血分数 (LVEF) 降低的患者应接受标准的指导性药物治疗。推荐等级: I; 证据等级: A
手术治疗	手术治疗是 MR 干预的黄金标准, 具有推荐和足够的循证临床研究	对于有严重原发性 MR (D 期) 的有症状患者, 无论左心室收缩功能如何, 均建议进行二尖瓣手术治疗。推荐等级: I; 证据等级: B 对于无症状的严重原发性 MR 和左心室收缩功能障碍 (LVEF≤60%, 左心室收缩末直径大于等于 40mm) (C2 期) 的患者, 建议进行二尖瓣手术。推荐等级: I; 证据等级: B

介入治疗

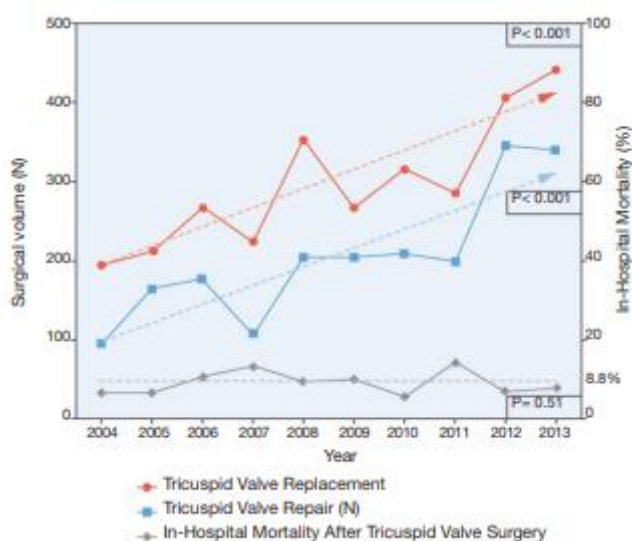
对于原发性严重MR且手术风险高的患者，经导管缘对缘修复是合理的。
对于患有慢性严重继发性MR的患者，符合条件的患者建议使用经导管缘对缘修复

对于症状严重的患者（NYHA 心功能分级 III 级或 IV 级患者），其原发性严重 MR 且手术风险高或禁止，如果二尖瓣解剖有利于修复手术且患者的预期寿命至少为 1 年，则经导管缘对缘修复是合理的。推荐等级：IIa；证据等级：不适用
在患有持续性症状（NYHA 心功能分级 II、III 或 IV 级症状）与左心室收缩功能异常（LVEF < 50%）相关的慢性继发性重度 MR 患者中，同时对心力衰竭进行最佳指导性药物治疗（D 期），经导管缘对缘修复对于定义的适当解剖结构的患者是合理的，且 LVEF 在 20%至 50%之间，左室收缩末期内径(LVESD)≤70mm，肺动脉收缩压≤70mmHg。推荐等级：IIa；证据等级：B-R

数据来源：捍宇医疗招股说明书，东吴证券研究所

三尖瓣反流治疗疗法也包括药物、外科手术及导管介入疗法。部分患者因为过往曾患心脏病或高龄及合并其他系统疾病，无法接受传统外科手术。而外科手术也存在高风险，通过外科手术治疗三尖瓣反流的效果并不理想。根据健世科技招股说明书，三尖瓣外科手术的主要并发症比例可高达 41.8%。根据文献，2004-2013 年间美国三尖瓣外科手术患者术后平均住院死亡率高达 8.8%。

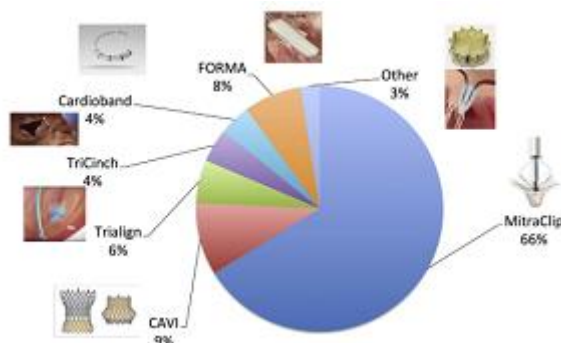
图 25：美国三尖瓣外科手术患者术后平均住院死亡率



数据来源：《Catheter-based treatment of tricuspid regurgitation:state of the art》,东吴证券研究所

在一项关于评估经导管三尖瓣介入治疗（TTVI）初步临床应用的国际、多中心注册研究 TriValve 中，共纳入 312 名高危严重三尖瓣反流患者，治疗产品包括 MitraClip、PASCAL、Cardioband、TriCinch、Trialign、FORMA 和 Caval Implants 等。

图 26: TriValve 中所用产品分布



数据来源:《Outcomes After Current Transcatheter Tricuspid Valve Intervention: Mid-Term Results From the International TriValve Registry 》, 东吴证券研究所

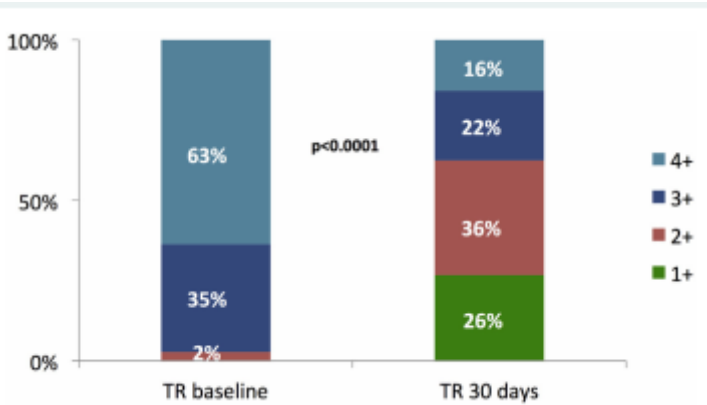
临床结果显示,手术成功率(定义为手术结束时患者存活且装置成功植入、输送系统恢复以及残留 TR 等级 ≤ 2)达到 72.8%,30 天死亡率为 3.6%,且手术成功患者的死亡率显著降低(1.9%vs.6.9%; $p=0.04$),30 天超声心动图显示 62%的患者残余 TR $\leq 2+$,1.5 年的生存率为 77.2 \pm 5.9%,手术成功患者的生存率显著较高(1 年时为 70.3 \pm 8% vs 90.8 \pm 4%),表明采用不同技术的经导管三尖瓣介入治疗是可行的,整体手术成功率合理,并与死亡率降低和临床表现明显改善相关。

表 4: 使用不同产品治疗的患者概况

	MitraClip (n=210)	Trialign (n=18)	Cardioband (n=13)	TriCinch (n=14)	FORMA (n=24)	CAVI (n=30)	p Value
EuroSCORE II,%	9 \pm 10	9.6 \pm 9	5 \pm 4	5.6 \pm 3	12 \pm 9	8 \pm 4	0.50
LVEF,%	49 \pm 13	53 \pm 10	52 \pm 5	55 \pm 8	53 \pm 11	52 \pm 9	0.40
三尖瓣环收缩期位移,mm	16 \pm 4	17 \pm 3	15 \pm 3	17 \pm 3	15 \pm 4	15 \pm 3	0.90
反流量, ml/拍	59 \pm 39	49 \pm 25	36 \pm 22	58 \pm 33	29 \pm 7	50 \pm 9	0.01
中央三尖瓣反流射流	73	100	81	73	100	100	0.90
环径, mm	43 \pm 9	52 \pm 22	44 \pm 5	56 \pm 6	51 \pm 7	58 \pm 7	0.008
接合深度, mm	9 \pm 5	5 \pm 1	8 \pm 6	13 \pm 4	NA	10 \pm 2	0.04
下腔静脉直径, cm	24 \pm 8	26 \pm 6	22 \pm 6	27 \pm 6	32 \pm 5	36 \pm 10	0.01
跨瓣导联, %	34	0	7	0	10	25	<0.0001
手术时间, min	131 \pm 59	161 \pm 93	231 \pm 64	172 \pm 28	155 \pm 42	81 \pm 53	<0.0001
手术成功率, %	70.4	69.2	57.1	62.5	100	84.1	0.20
30 天死亡率, %	2.8	0	7.6	0	0	5	0.90

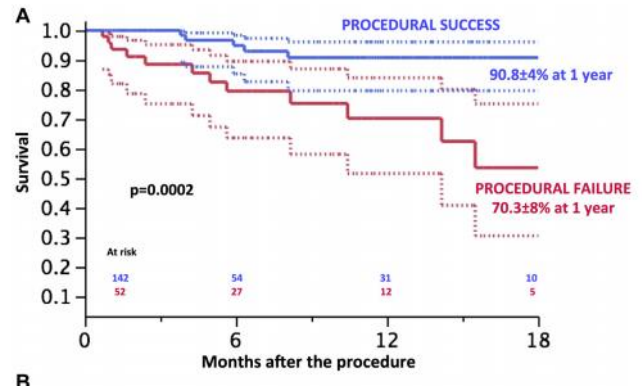
数据来源:《Outcomes After Current Transcatheter Tricuspid Valve Intervention: Mid-Term Results From the International TriValve Registry 》, 东吴证券研究所

图 27: 经导管三尖瓣介入手术前后患者三尖瓣反流患病情况对比



数据来源: 《Outcomes After Current Transcatheter Tricuspid Valve Intervention: Mid-Term Results From the International TriValve Registry 》, 东吴证券研究所

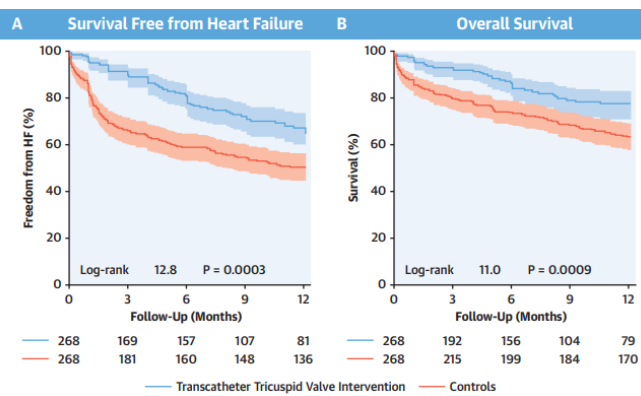
图 28: 手术成功的患者与手术失败患者生存率对比



数据来源: 《Outcomes After Current Transcatheter Tricuspid Valve Intervention: Mid-Term Results From the International TriValve Registry 》, 东吴证券研究所

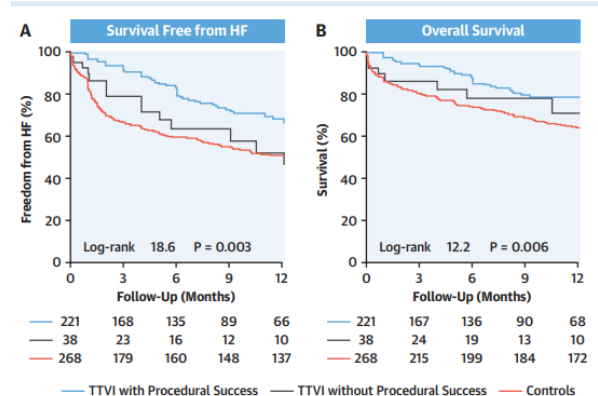
在另一项将 TriValve 注册研究中的高危患者与药物治疗的三尖瓣反流患者进行对照的临床研究中, 经导管三尖瓣介入手术组的未因心力衰竭住院的存活率和绝对存活率均显著高于药物治疗组, 而经导管三尖瓣介入手术失败的患者临床结果与药物治疗组相似, 充分表明经导管三尖瓣介入手术相比药物治疗有更好的临床效果。

图 29: 经导管三尖瓣介入手术组与药物治疗组临床结果对比



数据来源: 《Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation 》, 东吴证券研究所

图 30: 经导管三尖瓣介入手术成功、失败患者与药物治疗组临床结果对比



数据来源: 《Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation 》, 东吴证券研究所

我们认为, 随着经导管二尖瓣/三尖瓣介入治疗的技术持续进步, 参考主动脉瓣手术的发展历程, 未来二尖瓣/三尖瓣介入治疗将逐渐成为治疗二尖瓣/三尖瓣反流的主流术式。

2.2. 经导管治疗手术迅速增长，二尖瓣/三尖瓣介入市场潜在空间大

自 2008 年雅培的二尖瓣缘对缘修复产品 MitraClip 上市以来，目前全球共有 7 种已上市的经导管二尖瓣治疗产品。

表 5: 全球商业化经导管二尖瓣介入产品

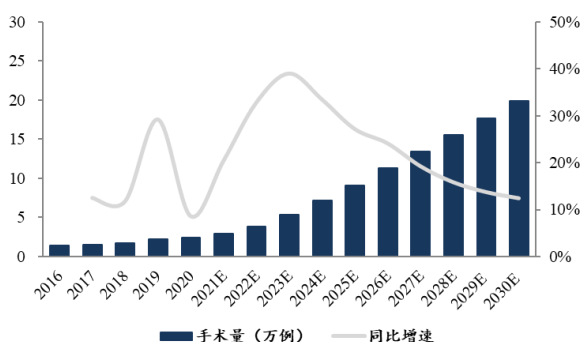
产品	Tendyne	MitraClip	CARILLON Mitral Contour System	NeoChord DS1000	Cardioband	PASCAL	MAPS Implant
公司	雅培	雅培	Cardiac Dimensions	NeoChord	爱德华 生命科学	爱德华 生命科学	Mitralign
FDA 批准	——	2013 年	——	——	——	——	——
CE 标志	2020 年	2008 年	2009 年	2013 年	2015 年	2019 年	2016 年
NMPA 批准	——	2020 年	——	——	——	——	——
方法	置换（高或 极高风险）	缘对缘修复	间接瓣环成形 术	腱索修复	直接瓣环成 形术	缘对缘修 复	直接瓣环 成形术
入路	经心尖	经股及经中 隔	右颈内静脉	经心尖	经股及经中 隔	经股及经 中隔	经股

数据来源：弗若斯特沙利文，东吴证券研究所

根据弗若斯特沙利文，全球经导管二尖瓣介入手术量从 2016 年的 1.4 万例迅速增长至 2020 年的 2.4 万例，2016-2020 年复合增长率为 15.3%，预计 2030 年有望增长至 20 万例，2020-2030 年复合增长率将达到 23.6%。

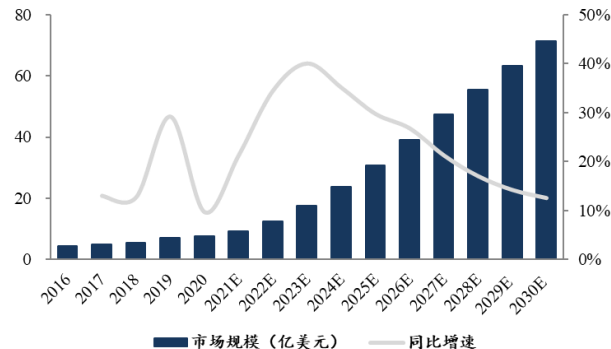
根据弗若斯特沙利文，全球经导管二尖瓣介入市场规模从 2016 年的 4.2 亿美元增长至 2020 年的 7.7 亿美元，2016-2020 年复合增长率为 15.9%，预计 2020-2030 年全球市场将以 25% 的年复合增长率快速扩容，2030 年有望达到 71.4 亿美元。

图 31: 全球经导管二尖瓣介入手术量



数据来源：弗若斯特沙利文，东吴证券研究所

图 32: 全球经导管二尖瓣介入市场规模

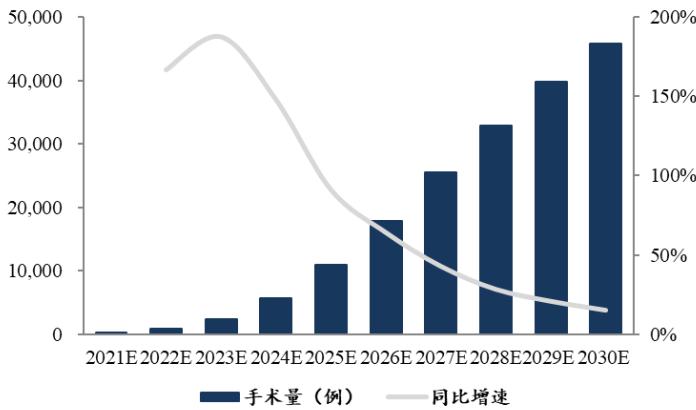


数据来源：弗若斯特沙利文，东吴证券研究所

目前国内经导管二尖瓣介入产品只有雅培的 MitraClip 获批，根据弗若斯特沙利文，预计 2021 年我国经导管二尖瓣介入手术量为 300 例，2030 年有望增长至 45000 例，2021-2030 年复合增长率将达到 74.9%。

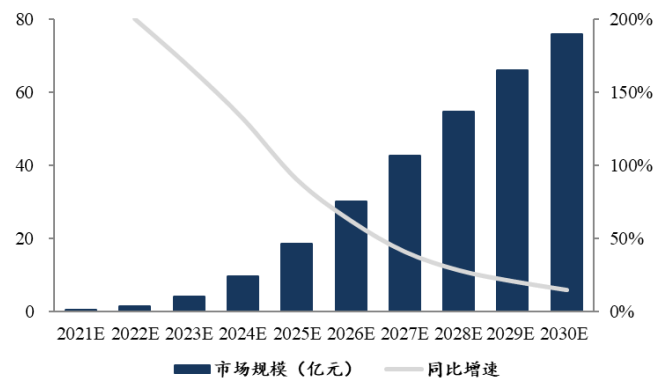
根据弗若斯特沙利文，预计我国经导管二尖瓣介入市场规模将由 2021 年的 0.5 亿元高速增长至 2030 年的 75.8 亿元，2020-2030 年复合增长率高达 73.8%。

图 33: 我国经导管二尖瓣介入手术量



数据来源：弗若斯特沙利文，东吴证券研究所

图 34: 我国经导管二尖瓣介入市场规模



数据来源：弗若斯特沙利文，东吴证券研究所

自爱德华生命科学 Cardioband 于 2018 年在欧洲获批以来，目前全球共有 4 款经导管三尖瓣治疗产品上市。

表 6: 全球商业化经导管三尖瓣介入产品

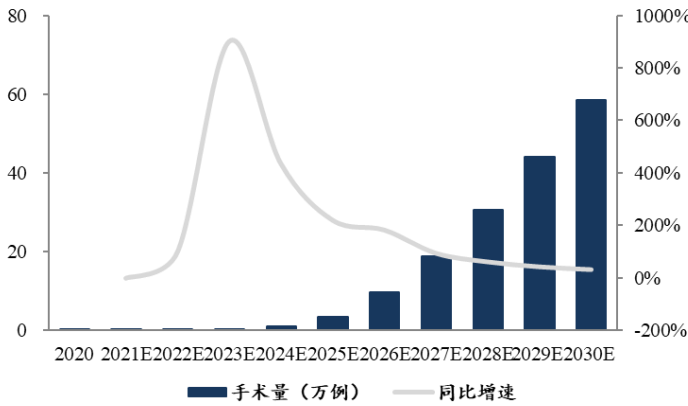
产品	Cardioband	TriClip	PASCAL	TricValve
公司	爱德华生命科学	雅培	爱德华生命科学	OrbusNeich P&F
FDA 批准	——	——	——	——
CE 标志	2018 年	2020 年	2020 年	2021 年
NMPA 批准	——	——	——	——
方法	直接瓣环成形术	缘对缘修复	缘对缘修复	异位置换

数据来源：CE 官网，东吴证券研究所

根据弗若斯特沙利文，2020 年全球经导管三尖瓣介入手术仅有约 100 例，预计 2020-2030 年将以 138% 的年复合增长率高速增长，2030 年有望达到 58.4 万例。

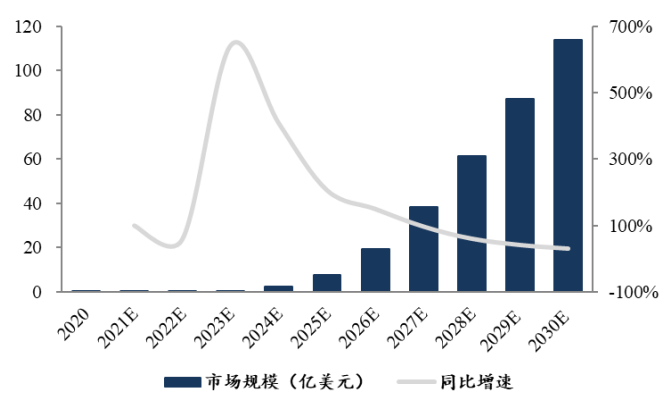
根据弗若斯特沙利文，2020 年全球经导管三尖瓣介入市场规模仅为 210 万美元，预计 2020-2030 年全球市场将以 136% 的年复合增长率快速扩容，2030 年有望达到 114 亿美元。

图 35: 全球经导管三尖瓣介入手术量



数据来源: 弗若斯特沙利文, 东吴证券研究所

图 36: 全球经导管三尖瓣介入市场规模

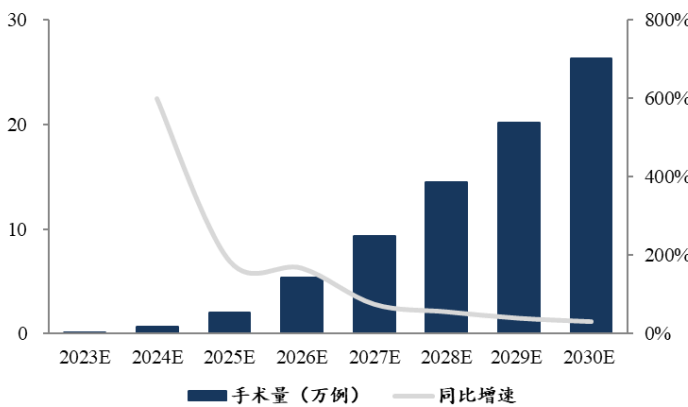


数据来源: 弗若斯特沙利文, 东吴证券研究所

目前国内尚无经导管三尖瓣介入产品获批, 根据弗若斯特沙利文, 预计 2023 年我国有望开展经导管三尖瓣介入手术, 2030 年有望达到 26.3 万例, 2023-2030 年复合增长率将达到 121.7%。

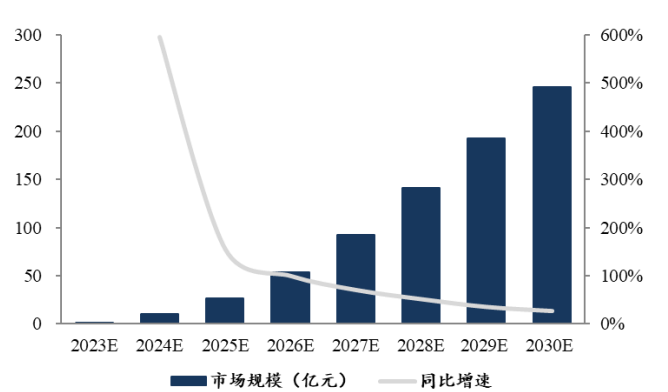
根据弗若斯特沙利文, 预计我国经导管三尖瓣介入市场规模将由 2023 年的 1.5 亿元高速增长至 2030 年的 245.9 亿元, 2023-2030 年复合增长率高达 107%。

图 37: 我国经导管三尖瓣介入手术量



数据来源: 弗若斯特沙利文, 东吴证券研究所

图 38: 我国经导管三尖瓣介入市场规模

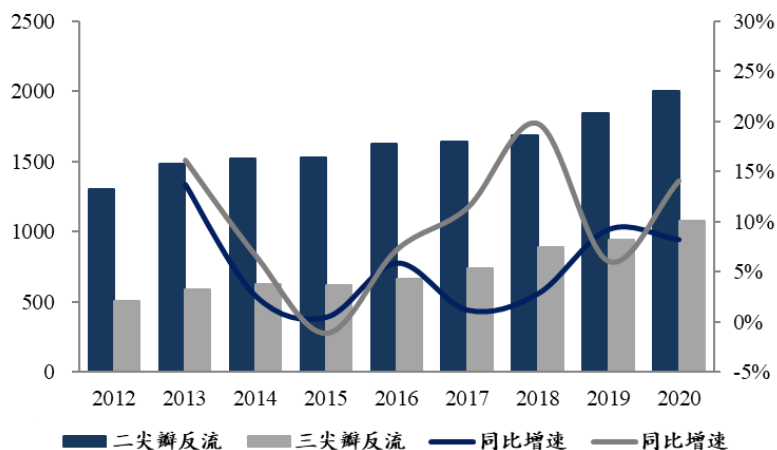


数据来源: 弗若斯特沙利文, 东吴证券研究所

2.3. 相关领域热度持续上升, 二尖瓣/三尖瓣介入治疗正成为下一个黄金赛道

二尖瓣反流、三尖瓣反流领域科研文章数量保持稳定增长, 根据 Web of Science 关于“二尖瓣反流”和“三尖瓣反流”文章检索结果分析, 二尖瓣反流领域文章数量从 2012 年的 1306 篇增加到 2020 年的 2001 篇, 三尖瓣反流领域文章数量从 2012 年的 508 篇增加到 2020 年的 1077 篇, 相关医疗领域研究热度正不断增加。

图 39: 全球二尖瓣/三尖瓣反流领域科研文章数量 (篇)



数据来源: Web of Science, 东吴证券研究所

国外医疗器械巨头纷纷布局二尖瓣三尖瓣介入治疗。全球瓣膜龙头公司爱德华生命科学于 2015 年以 4 亿美元收购 CardiAQ Valve Technologies, 获得对方经导管自膨胀二尖瓣置换产品; 2017 年又以 6.9 亿美元收购以色列公司 Valtech Cardio, 获得经导管二尖瓣瓣环成形修复产品; 2017 年继续以 1 亿美元收购 Harpoon Medical, 获得人工腱索植入产品。

雅培在 2015 年以 2.5 亿美金收购 Tendyne, 获得经心尖二尖瓣置换产品, 这也是目前全球唯一的经导管二尖瓣置换上市产品。2019 年 3 月, 雅培以 1.02 亿美元收购 Cephea Valve Technologies, 继续加强二尖瓣置换领域布局。

除此之外, 美敦力 2015 年以 4.58 亿美元收购美国公司 Twelve, 获得经导管二尖瓣置换在研产品 intrepid; 波士顿科学在 2018 年以 3.25 亿美金收购 Millipede, 获得经导管二尖瓣瓣环成形产品。

表 7: 全球主要经导管二尖瓣介入项目收购

收购方	被收购方	产品	领域	收购金额 (百万美元)	收购时间
		CardiAQ	二尖瓣置换	400	2015.08
		Cardioband	二尖瓣瓣环成形	690	2017.01
		Harpoon	二尖瓣腱索植入	100	2017.12
		Tendyne	二尖瓣置换	250	2015.09



Cephea	二尖瓣置换	102	2019.03
--------	-------	-----	---------



IRIS	二尖瓣瓣环成形	325	2018.12
------	---------	-----	---------



Intrepid	二尖瓣置换	458	2015.10
----------	-------	-----	---------

数据来源：各公司公告，东吴证券研究所

国内方面，一大批初创企业也纷纷投入到该领域的研发，带动整个资本市场一片火热。例如 2021 年 5 月，德晋医疗和健世科技分别完成了数亿美元的融资，另有多个项目融资额超过亿元。资本市场的助力，将促使国内企业在二尖瓣/三尖瓣领域不断加大研发投入，并有望与全球企业一争高下。

表 8：中国部分二尖瓣三尖瓣介入融资项目统计

公司	最新一轮融资时间	融资额	投资者
德晋医疗	2021.05	数亿美元	德弘资本、红杉中国、启明医疗、清池资本、国寿投资、济时资本、启明创投、博远资本
捍宇医疗	2021.03	近 5 亿人民币	CPE、云锋基金、江苏瑞华、Octagon Capital、易方达、领道资本、弘晖资本
纽脉医疗	2020.03	逾亿美元	淡马锡、云锋基金、奥博资本、达晨财智、礼来亚洲、君紫资本、张科领戈
以心医疗	2020.12	7000 万美元	大钲资本、中金资本、中信证券、通和毓承
脉搏医疗	2020.12	近亿元人民币	山蓝资本、为来资本、招商致远资本、珠海高新投
科凯生命	2020.11	数亿元人民币	浙商创投、国中创投、火山石资本、夏尔巴投资、元生创投、华创资本、济峰资本
汇禾医疗	2020.11	近亿元人民币	博远资本领投、国投创合、国方资本、元禾原点
申淇医疗	2020.08	数亿元人民币	高瓴创投、济峰资本、三正健康、杏泽资本
健世科技	2021.05	数亿美元	春华资本、高瓴创投
乐普心泰	2021.05	近 1 亿美元	维梧资本领投、红杉资本中国基金、上海生物

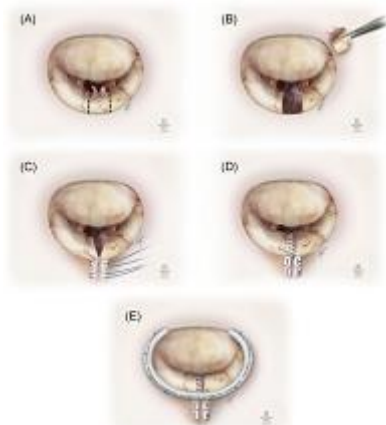
数据来源：动脉网，东吴证券研究所

3. 二尖瓣介入：缘对缘修复短期领跑，二尖瓣置换未来有望成为主流

由于心脏外科手术发展时间较长，技术较为成熟，尤其是修复手术。二尖瓣介入产品，很大程度上是在参照外科手术的技术路径。根据二尖瓣病变部位的不同，适用的修复手术也不同。

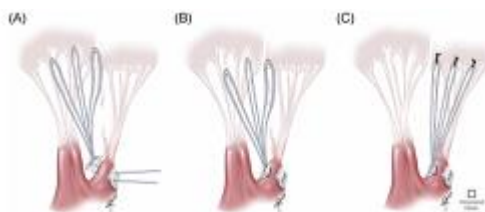
针对后叶脱垂，修复手术包括矩形切除、三角形切除、滑动修复、折叠法和人工腱索等等；针对前叶脱垂，人工腱索是主要治疗方法；针对双叶脱垂，人工腱索+瓣环成形或缘对缘修复较为普遍。此外，瓣叶修复术后，也常常伴有成形环的植入，以提升修复的耐久性。

图 40：矩形切除术步骤



数据来源：《Choosing the “Best” Surgical techniques》，
东吴证券研究所

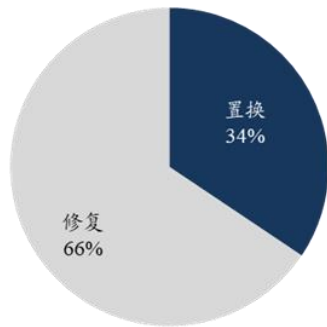
图 41：人工腱索植入步骤



数据来源：《Choosing the “Best” Surgical techniques》，
东吴证券研究所

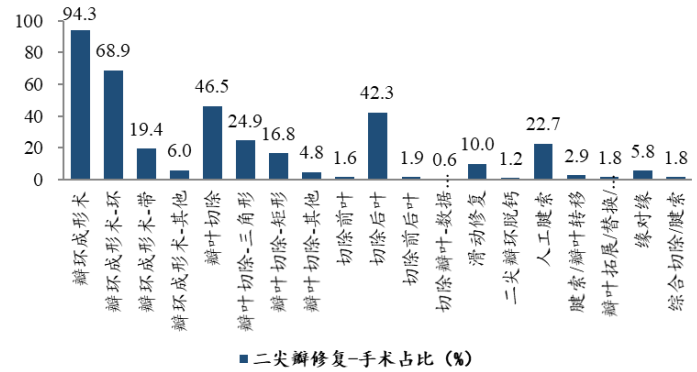
一项关于北美地区 2011 年-2016 年实施的 8.7 万例孤立性原发性二尖瓣外科手术统计显示，修复占有所有手术量的 66%，置换占比则为 34%。在修复手术中，瓣环成形术几乎都有参与，占比达到 94.3%。瓣叶切除手术占比接近一半，达到 46.5%，人工腱索占比则为 22.7%，缘对缘修复占比为 5.8%。

图 42: 北美 2011-2016 年二尖瓣外科手术修复和置换占比



数据来源:《Isolated Mitral Valve Surgery: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Anlysis》, 东吴证券研究所

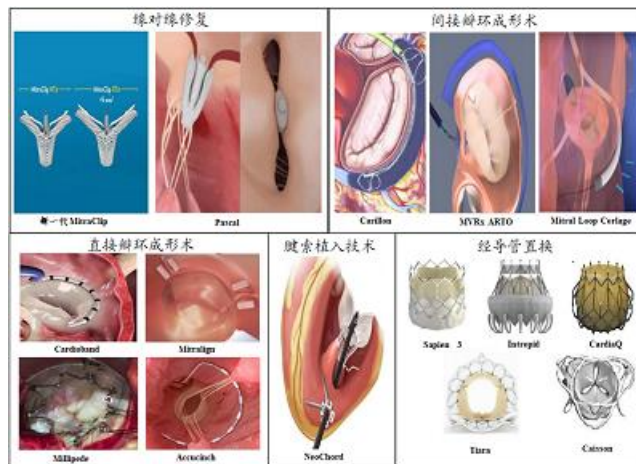
图 43: 北美 2011-2016 年二尖瓣外科修复手术分类占比



数据来源:《Isolated Mitral Valve Surgery: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Anlysis》, 东吴证券研究所

目前二尖瓣介入产品同样分为修复和置换两类,其中修复产品又可分为缘对缘修复、瓣环成形和环缩技术、腱索植入和左心室瓣环重构术等。

图 44: 经导管二尖瓣介入领域技术路径一览



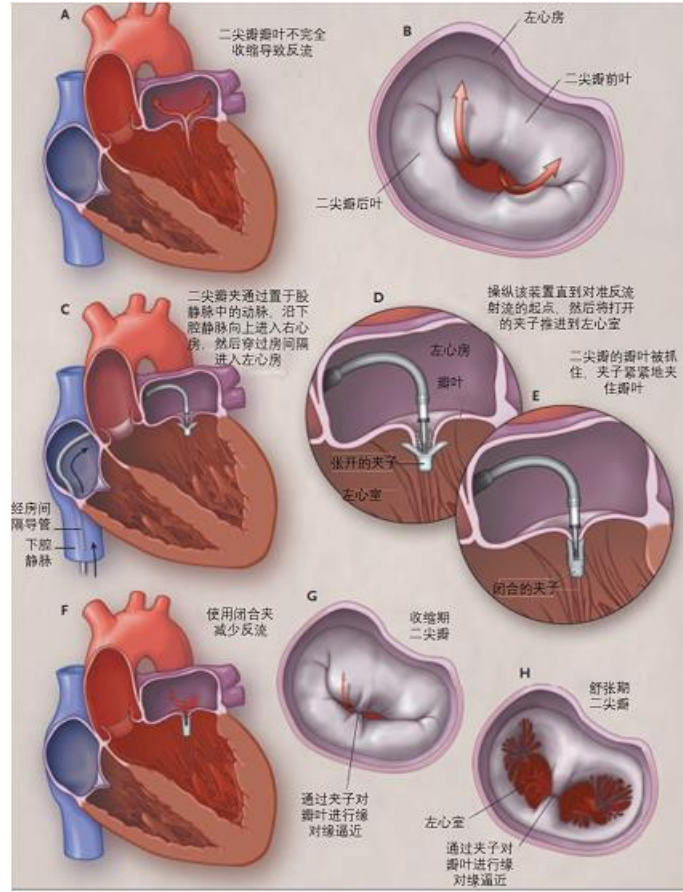
数据来源:《Percutaneous Mitral Valve Interventions(Repair):Current Indications and Future Perspectives》, 东吴证券研究所

3.1. 缘对缘修复

该技术起源于外科修补术中的缘对缘修复技术,其将二尖瓣前叶中部与后叶中部缝合起来,使得在收缩期时,原本不能良好闭合的两个瓣叶对合在一起而消除或减少二尖瓣反流,而在舒张期二尖瓣从一个大孔变成两个小孔,并不影响二尖瓣的开放。因此,该技术又被称为“双孔技术”。

经导管缘对缘修复治疗采用类似的技术原理，在三维超声及数字造影引导下，使用夹合器夹住二尖瓣前、后叶的中部，使得在收缩期时，原本不能良好闭合的两个瓣叶对合在一起而消除或减少二尖瓣反流。



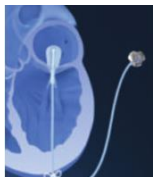



图 45: MitraClip 缘对缘修复示意图



数据来源：《Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation》，东吴证券研究所

目前已经上市的二尖瓣缘对缘修复产品有 MitraClip 和 PASCAL, 另外 Mitra-Spacer、Mistral 和 ValveClamp 等产品处于研发阶段。其中 MitraClip 是目前应用最广泛、循证医学证据最充分的经导管二尖瓣介入器械。

表 9: 全球主要经导管二尖瓣修复产品一览

产品名 (厂家)	图示	介入途径 (尺寸)	MR 类型	当前阶段
MitraClip (Abott Vascular)		经股静脉 (24 F)	原发性&继发性	CE 认证 FDA 认证
PASCAL (Edwards Lifesciences)		经股静脉 (22 F)	原发性&继发性	CE 认证
Mitra-Spacer (Cardiosolutions)		经心尖	NA	首次人体试验
Mistral (Mitrilix, Ltd.)		经股静脉 (8.5 F)	继发性	首次人体试验
ValveClamp (上海捍宇医疗)		经心尖	原发性	完成验证性临床试验病理入组
DragonFly (德晋医疗)		经股静脉	原发性&继发性	验证性临床

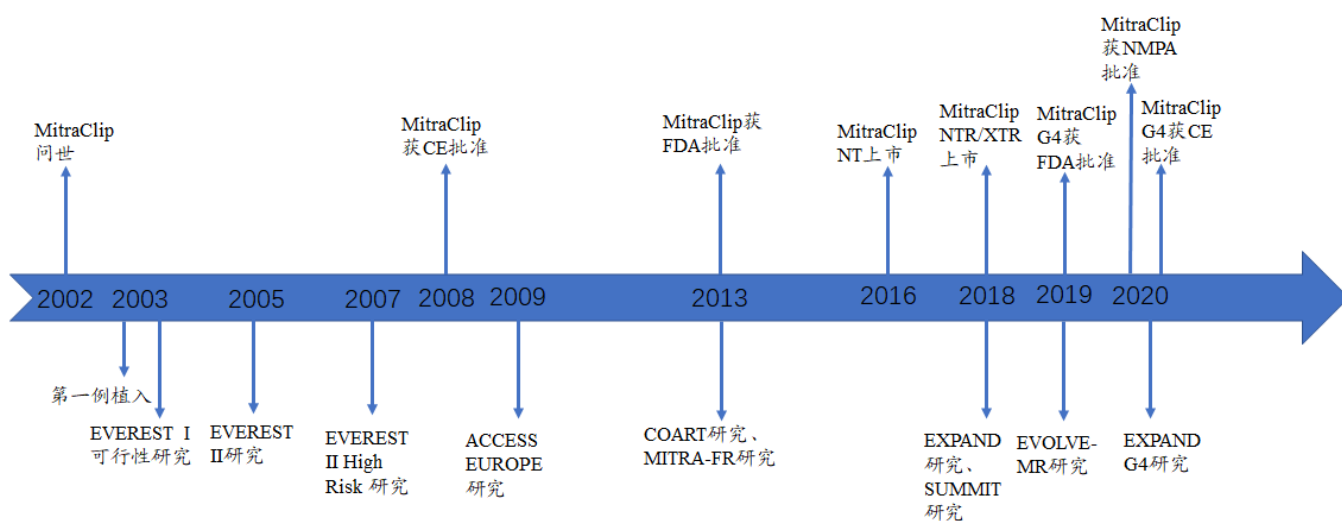
数据来源:《Expert Review of Medical Devices》, 捍宇医疗招股说明书,《中国结构性心脏病行业年度报告 2020》, 东吴证券研究所

3.1.1. MitraClip

雅培公司的 MitraClip 是首创的微创经导管二尖瓣修复 (TMVr) 治疗, 早在 2003 年世界上第一例使用 MitraClip 系统进行经导管二尖瓣手术就取得了成功。2005 年, MitraClip I 期临床试验 (EVEREST I 期) 结果发表, 初步肯定该技术的安全性和有效性。2008 年 3 月 MitraClip 通过欧洲 CE 认证。2011 年, 前瞻性、多中心、随机对照 II 期研究 (EVEREST II) 结果发表, 再次证实了 MitraClip 系统在治疗二尖瓣反流方面的安全性和有效性。

2017 年, MitraClip 系统获得美国 FDA 批准上市。2018 年 9 月, COAPT 研究显示 MitraClip 可以显著降低心力衰竭合并二尖瓣反流患者的死亡率。截至今, MitraClip 产品已经推出第四代, 成为应用最广泛的经导管二尖瓣治疗产品。

图 46: MitraClip 产品发展示意图



数据来源: Annals of Cardiothoracic Surgery, 东吴证券研究所

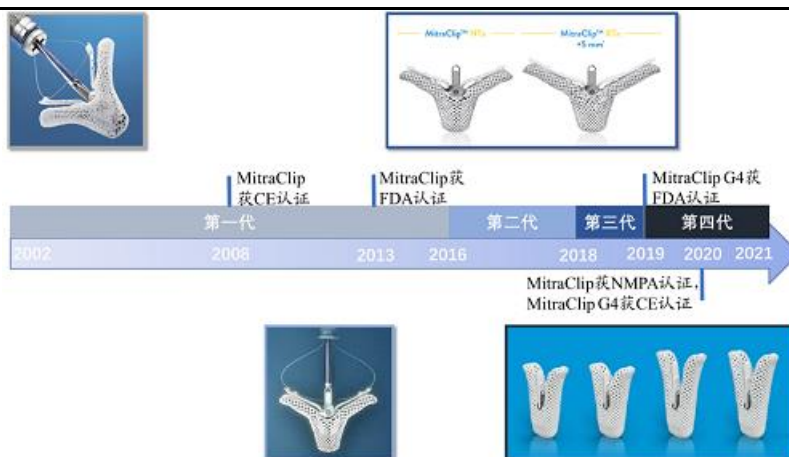
2002 年, 初代 MitraClip 原型产品问世, 其设计核心是采用了可 Clip Arm+Gripper 的设计, Clip Arm 可以做 0-120°左右的运动进行瓣叶抓捕, Gripper 为带有倒刺的金属丝, 用以稳定瓣叶。

2016 年, 第二代 MitraClip NT 上市, 它在初代的基础上, 增加的 Gripper 的展开角度从 85°增加到 120°。

第三代 MitraClip NTR/XTR 系统于 2018 年上市, 该系统具备两个不同型号 (XTR/NTR), 以适应不同类型的瓣叶条件, 其中 MitraClip NTR 与 NT 设计基本类似, XTR 将 ClipArm 的长度由原来的约 9mm 提升到约 12mm (单臂长度), 相应的 Gripper 长度也增加了约 3mm, 从而获得更大的抓捕面积。同样 MitraClip 输送系统的设计也独具特色, 采用了三层双调弯设计的输送系统, 可以通过股静脉房间隔入路的途径, 将 MitraClip 准确的释放到二尖瓣区域的目标位置。

目前最新的第四代 MitraClip G4 有四种不同的夹臂尺寸, 对每个患者的解剖结构进行量身定制的修复方法, 从而广泛覆盖各类具有挑战性的解剖结构治疗。2020 年, EXPAND G4 研究开展, 该研究旨在确认 MitraClip 的安全性和性能。已有研究显示, MitraClip G4 系统在 30 天时的 MR 改善程度显著优于先前在 COAPT 试验、MITRA-FR 试验等试验中的 MR 改善程度。

图 47: MitraClip 产品迭代示意图



数据来源：雅培官网，东吴证券研究所

MitraClip 临床研究证据最主要来源于 EVEREST 系列研究。EVEREST 初步队列研究纳入 107 例中至重度 MR 患者。手术成功率（定义为出院前 MR 反流 $\leq 2+$ ）共有 79 例（73.8%），其中 51 例（64%）患者 MR $\leq 1+$ 。30 天内 10 例（9%）患者发生主要不良事件，其中 1 例非手术相关的死亡；9 例患者夹合器部分脱位（另有 1 例发生在 30 天后），但未引起并发症。30%患者在平均 3.2 年内接受外科手术。1 年随访时，66%患者达到有效终点（无死亡、无需外科手术，且 MR $\leq 2+$ ）。23 例功能性二尖瓣反流患者具有类似结果。该研究显示，MitraClip 具有良好的安全性、较高手术成功率及良好的中期持续效果。

EVEREST II 是一项前瞻性、多中心、随机对照 II 期研究，旨在比较 MitraClip 手术与二尖瓣外科手术在治疗 MR 方面的安全性和疗效。该研究入组 279 例反流程度为 3+或 4+、有或无症状的患者。27%患者存在继发性二尖瓣反流，73%存在原发性二尖瓣反流。根据纽约心脏协会（NYHA）心功能分级标准，约 50%患者存在 3 级或 4 级心力衰竭。研究者将患者按 2:1 比例随机分入 MitraClip 组和外科手术组，研究有效终点 12 个月时无死亡、无需外科手术且 MR $\leq 2+$ 。12 个月时，MitraClip 组有效终点率为 55%，而外科手术组为 73%。安全终点方面，MitraClip 组与外科手术组不良事件发生率存在显著差异，分别是 15%和 48%。MitraClip 组和外科手术组 1 年时 NYHA 分级为 3-4 级的患者比例分别为 2%及 13%，两组患者的生活质量均显著改善，但手术组后 30 天的生活质量较 MitraClip 组低。该研究结论是 **MitraClip 在改善 MR 方面稍劣于传统外科手术，但安全性更高，而在改善临床终点方面两者效果类似。**而 EVEREST II 的 5 年随访结果表明，5 年随访时，两组生存率无差异，MitraClip 组终点 MR 复发到 3+以上或者需要再次外科手术概率明显高于外科手术组。然而，MitraClip 组 MR 复发到 3——以上或者需要再次外科手术大部分发生在 6 个月内，如果从 6 个月后开始计算，两组无差异。

不过该研究完成于 2005-2008 年，当时的术者经验有限，且一项很重要的指导技术——三维超声并没有被应用，导致 MitraClip 组手术成功率只有 77%，远低于目前的 90%-95%，因此，评价 EVEREST II 的研究结论时需要考虑这些因素。

COAPT 是为了研究 MitraClip 治疗继发性二尖瓣反流的大型临床试验，入选美国和加拿大 78 个中心共 614 例心力衰竭合并 3+4 继发性二尖瓣反流患者，1:1 随机分为标准药物治疗组及 MitraClip 组，随访 24 个月。研究结果显示，MitraClip 组 2 年死亡率为 29.1%，对照组为 46.1%；MitraClip 组年化再住院率为 35.8%，对照组年化再住院率为 67.9%。在 MitraClip 组存活患者中，12 个月 MR \leq 2+ 的比例达到 94.8%，2 年时达 99.1%，显示出优异的治疗效果，并且在 6 分钟步行试验改善、生活质量评分改善、NYHA 评级、左心室逆重构也都显著优于药物治疗组。

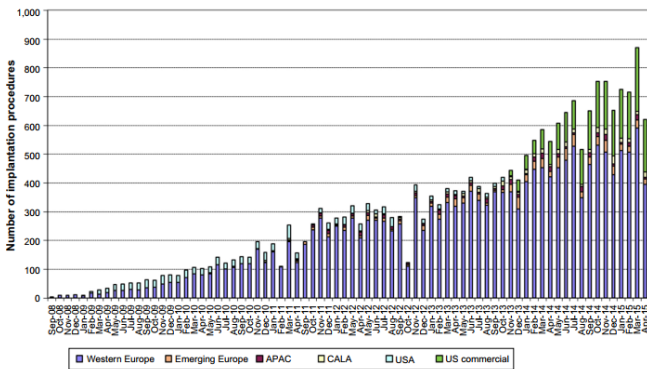
表 10: MitraClip 经导管二尖瓣缘对缘修复部分临床试验数据

项目名称	入组患者 n	年龄 (岁)	风险评分	心功能 NYHA 分级 III/IV	左室射分数 LVEF	继发性 MR	治疗后 MR \leq 2+	30 天死亡率	1 年死亡率
TRAMI	1,064	75	10%	87%	NA	71%	96%	5.7%	NA
European sentinel	628	74	20%	86%	43%	72%	98%	3%	15.3%
ACCESS-EU	567	78	23%	85%	NA	77%	91%	3.4%	17.3%
EVEREST II and REALISM	351	76	11%	85%	48%	70%	86%	4.8%	22.8%
GRASP	171	71	7%	81%	37%	78%	93%	0.9%	14%
MitraSwiss	100	77	17%	82%	48%	62%	85%	4%	15.4%
NTR/XTR	1041	77	-	80.3%	-	40%	97.5%	-	14.9%
EXPAND									
EVEREST II HRR	78	77	14%	90%	54.4%	59%	73.7%	7.7%	24.4%
EVEREST II RCT	184	67	27%	51%	60.0%	27%	83.8%	-	6.3%
initial EVEREST	107	71	18%	46%	62%	21%	73.8%	-	4.1%
G4 System	59	77	5%	-	50%	56%	98.3%	1.7%	-
COAPT	302	72	8%	57%	31%	100%	94.0%	1.9%	18.9%

数据来源：Annals of Cardiothoracic Surgery，美国国家医学图书馆临床试验资料库，美国经导管心血管治疗学大会 2020，东吴证券研究所

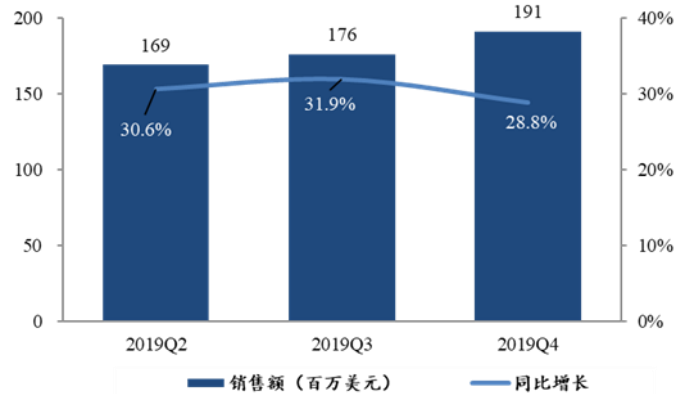
2019 年 9 月，MitraClip G4 获 FDA 批准美国上市，2020 年 9 月，获 CE 批准上市。2020 年 6 月，MitraClip 系统获 NMPA 批准上市，如今已有超过 100,000 名患者接受了 MitraClip 的治疗。随着使用人群的持续扩大，MitraClip 销售规模也在不断增长，2019 年 Q4 单季度实现销售收入 1.9 亿美元。

图 48: 2008.09-2015.04MitraClip 全球手术量统计



数据来源: 《Critical evaluation of the MitraClip system in the management of mitral regurgitation》, 东吴证券研究所

图 49: MitraClip 全球销售额

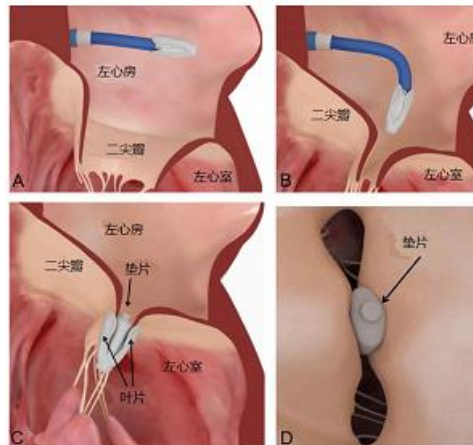


数据来源: 雅培公告, 东吴证券研究所

3.1.2. PASCAL

由爱德华生命科学研发的 PASCAL 系统技术原理与 MitraClip 系统相同, 也是经股静脉穿刺房间隔, 使用夹子将二尖瓣夹成双孔。它的夹合臂更宽、更长, 夹子中央有血流隔离装置, 且可以两边分别夹合, 后者在复杂的解剖情况下可能很重要, 例如后叶钙化、回缩或束缚的患者, 以及存在大的脱垂间隙的患者, 因此适用解剖范围可能更广, 适应症可能更大, 操作也会较 MitraClip 系统容易。

图 50: PASCAL 植入示意图



数据来源: 《Interventional treatment of mitral valve regurgitation: an alternative to surgery?》, 东吴证券研究所

2017 年在 23 名同情使用患者中确定了使用这种新型系统进行手术的可行性。植入 PASCAL 装置后, 74% 的患者术后二尖瓣反流改善至 0+ 或 1+, 96% 的患者术后改善至 2+ 或更低, 30 天死亡率为 13%, 95% 的存活患者在 30 天时报告症状改善。随后 PASCAL 进行了一项前瞻性国际多中心、单臂早期可行性试验 CLASP。随访 1 年时, 继发性二尖瓣反流和原发性反流的生存率分别为 89% 和 96%, 免于心衰住院率分别为 80% 和

100%。30 天的超声心动图随访显示 96% 的患者成功降低至 $MR \leq 2+$ ，这一比例在 1 年时增加到 100%。82% 的患者在 12 个月时达到 1+ 级或更低的 MR。基于 CLASP 的出色表现，PASCAL 于 2019 年在欧洲获批，目前已被植入超过 2000 多名患者。目前 PASCAL 正在进行 FDA 批准的 CLASP IID/IIF 关键临床试验，并与 MitraClip 进行安全性和有效性的对比，该试验设计为非劣效性试验。

表 11: CALSP 临床试验结果

	临床试验	PASCAL: CLASP 研究
关键基线数据	患者人数	73
	平均年龄	73.1±11.6
	平均左心室射血分数 (%)	37.7±10.5
	MR 严重程度 (有效反流口面积, cm^2)	0.33±0.11
有效性	MR≤2+ 术后	96%
	MR≤1+ 术后	77%
	多个植入	47%
安全性 (术后或 30 天)	单叶粘连	1.6%
	平均跨瓣梯度 (mmHg)	4.1±1.8
	死亡率	1.4% (仅心血管)
	中风	1.4%
	大出血	9.6%
	转为外科	0.96%
一年后随访	MR 严重程度 (有效反流口面积, cm^2)	0.17±0.07
	一年 MR≤2+	100%
	平均左心室射血分数 (%)	39.5±10.4
	平均梯度 (mmHg)	4.4±2.3
	死亡率	10.5% (仅心血管)
	大出血	15.8%

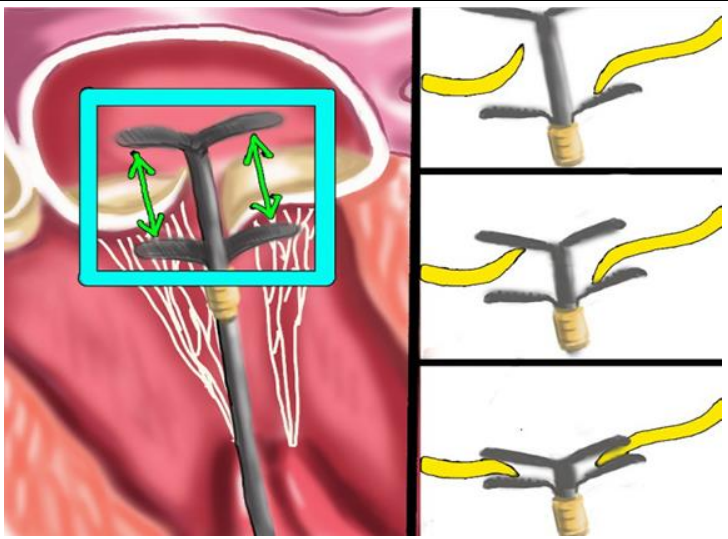
数据来源:《The role of transcatheter mitral valve leaflet approximation for the treatment of secondary mitral regurgitation: current status and future prospects》, 东吴证券研究所

3.1.3. ValveClamp

国内来看,上海捍宇医疗的核心产品 ValveClamp 同样采用缘对缘的修复方法来治疗 MR。ValveClamp 由输送系统、跨瓣器及二尖瓣夹合器所构成。二尖瓣夹合器包括上夹、下夹及闭合环,是实现缘对缘修复二尖瓣的主要器械。ValveClamp 具有可分离和

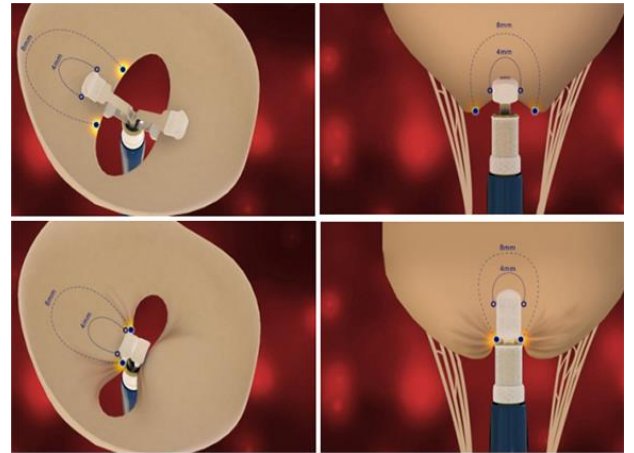
靠合的两组夹子，分离距离从 0-20mm 可自由调整，且两组夹子能始终保持同轴性。这种独特的夹合方式使得 ValveClamp 瓣膜捕获空间范围更大，更易捕获和夹合瓣膜，手术操作更简单，且对患者瓣膜脱垂间隙无限制。输送系统主要包括 16F 导管鞘、扩张器、装载器、输送器、推送器。该等输送系统主要用于将二尖瓣夹合器经心尖输送进二尖瓣处，并实现夹合器夹合二尖瓣瓣膜。跨瓣器包括跨瓣器主体和跨瓣器杆，是辅助输送系统通过瓣口的器械。

图 51: ValveClamp 原理示意图



数据来源：捍宇医疗官网，东吴证券研究所

图 52: ValveClamp 手术步骤



数据来源：捍宇医疗官网，东吴证券研究所

捍宇医疗公司于 2019 年 1 月完成了 ValveClamp 的探索性的首次人体 (FIM) 临床试验，手术成功率达到 100%，死亡例数为 0，并于 2019 年 2 月启动了 ValveClamp 的上市前的确证性临床试验。根据弗若斯特沙利文的资料，ValveClamp 为国内首款进入确证性临床试验的 TMV 产品。目前 ValveClamp 确证性临床试验已完成患者入组 (102 位受试者)，其中超过 50% 的受试者完成了随评。公司预期 ValveClamp 将在 2023 年第一季度完成注册并上市，成为世界首款经心尖缘对缘的 TMVr 产品和中国首款商业化的国产 TMV 产品。

表 12: 经导管二尖瓣缘对缘修复产品 ValveClamp 首次人体 (FIM) 临床试验数据

项目名称	入组患者 n	年龄 (岁)	心功能 NYHA 分级 4+(3+)	左室射分数 LVEF(%)	术后 MR 分级 1+(0+)	主要疗效指标: 术后 90 天手术成功率分析结果			
						死亡 例数	外科瓣膜相 关手术例数	二尖瓣反流 分级≥3+例数	术后 90 天手 术成功例数
首次人体 试验	12	76.5±6.3	11(1)	67.93±4.21	11(1)	0	0	0	12(100%)

数据来源：JACC，捍宇医疗招股说明书，东吴证券研究所




除此之外，国内德晋医疗旗下的 DragonFly 则是国内第一款经股静脉二尖瓣缘对缘修复产品，目前已经启动多中心临床阶段。15 名患者参与的早期可行性研究显示，所有患者的 MR 都从 3+/4+ 降到了 2+ 以下。

总的来说，经导管二尖瓣缘对缘修复技术适用范围大，对瓣叶损害、腱索断裂甚至梗阻性肥厚型心肌病患者都有一定的效果。但是其也面临着局限性，例如其并不适用于所有解剖学结构，例如瓣叶增厚和钙化，运动受限的短二尖瓣后叶等，另外缘对缘修复可以导致舒张期二尖瓣瓣口面积减少 40%-50%，对于某些瓣口面积 4.0cm^2 的患者，应该避免使用该技术。此外，缘对缘修复无法完全纠正严重的反流并阻止疾病进一步发展，尤其是对于瓣环明显扩张的继发性二尖瓣反流患者，手术效果可能较差。目前新出现的对合缘增强技术有望改善缘对缘修复的局限性。

3.2. 对合缘增强

对合缘增强技术是通过恢复病变二尖瓣的生理接合，以消除二尖瓣反流，目前主要代表产品有 Polares、Sutra 和 Half-Moon 等。

表 13: 全球主要对合缘增强产品一览

产品名 (厂家)	图示	介入途径	当前阶段	临床试验名称
Polares PLAR System (Polares Medical)		经静脉/经中隔	首次人体试验	NCT04666480 NCT04679662 NCT04666467 NCT04679714
Sutra (Dura Biotech)		经中隔	动物试验	
Half-Moon (Medtronic)		经股动脉	首次人体试验	NCT04343313

数据来源：《New Concepts in Transcatheter Mitral Valve Replacement》、《TMVR Technologies and View of the Future》，东吴证券研究所

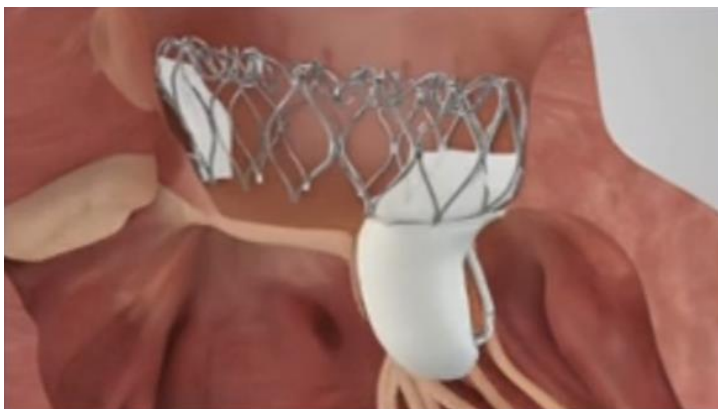
3.2.1. HalfMoon

Half Moon 结构上主要包括心房固定构件和沿心房固定构件下游方向悬垂的挡板。其中心房固定构件在展开时为椭圆形或圆形形状的可膨胀网状物，并固定在中央管腔；挡板是从心房固定构件的一部分延伸出来，向内延伸以接近病变的二尖瓣叶关闭位置。

HalfMoon 采用经股动脉介入途径输送，通过增大二尖瓣后瓣叶表面以填充回流孔，且保持前瓣叶的正常生理功能。当二尖瓣发生病变导致瓣叶不能有效接合，使血液从左心室异常渗漏到左心房时，该技术用植入物代替病变瓣叶进行接合，挡板可以延伸超出现有病变瓣叶以重新建立与其他瓣叶的有效接合。其心房固定构件可以帮助将挡板定位和保持在期望位置处，使得挡板在病变瓣叶的一部分产生人工接合表面，例如，挡板可

以被配置在收缩期退化、撕裂或以其他方式不再有效闭合的后瓣叶。此外，HalfMoon 完全可回收以便再次进行介入手术。

图 53: Half Moon 对合缘增强技术原理示意图



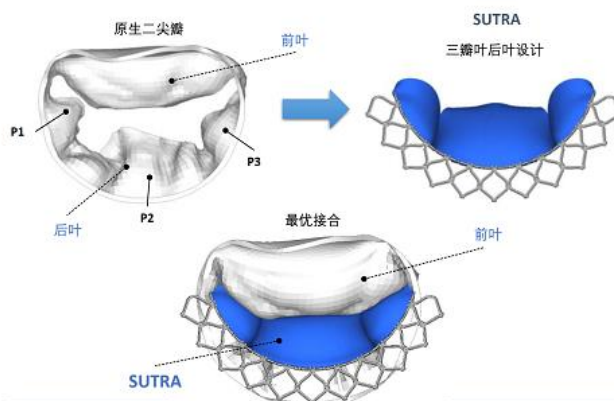
数据来源: 2020 PCR VALVES e-Course, 东吴证券研究所

2020 年 10 月美敦力公司宣布与医疗器械公司孵化器 The Foundry 建立合作伙伴关系，收购 Half Moon Medical 的独家权利。2020 年 12 月 FDA 批准 Half Moon 进行早期可行性研究 (NCT04343313)，旨在评估 Half Moon TMVr 系统在严重二尖瓣反流患者中的安全性和性能，计划入组 30 例患者。2021 年 1 月 11 日 The Foundry 宣布采用 Half Moon 的经导管二尖瓣修复首次人体试验完成，第一位接受治疗的患者已经出院，正在按预期康复。

3.2.2. Sutra

Sutra 是一个半瓣概念产品，只替换二尖瓣后叶，被研究用于专门治疗继发性且后叶缺损的二尖瓣反流。该产品有一个新月形支架框架，允许其卷曲成一个小轮廓，不会出现左心室流出道阻塞，并保留正常的前叶功能。产品由三叶瓣假体瓣膜设计组成，模拟原生二尖瓣后叶，改善与原生前叶的接合，减少瓣叶应力，提高耐久性。锚定方面，产品通过从左心房部署的双导向固定方法进行锚定，并使用收紧功能将其固定到环上。

图 54: Sutra 产品示意图



数据来源: 《TMVR Technologies and View of the Future》，东吴证券研究所

植入动物后 120 天的早期临床前结果显示瓣叶接合良好，无中央二尖瓣反流和瓣周漏。前正在进行超过 2 亿个周期的加速磨损试验，以及 28 Fr 跨间隔输送系统的开发，下一个目标是在慢性动物里植入。

2021 年 8 月，沛嘉医疗发布公告，子公司 Pejia Holding 已成为 Sutra Medical 的第二大股东，仅次于其创始团队。

3.2.3. Polares

Polares 是介于修复和置换之间的一种组合设备，植入新瓣叶后以恢复原发性或继发性中二尖瓣反流的瓣叶接合。Polares 装置具有锚定底座，小叶延伸弯曲进入左心室，采用经股横隔入路，并用主锚和二级锚栓固定。主锚将半阀门固定在二尖瓣环装置上，四个次锚进一步固定系统。该系统完全可重新定位可回收，同时保留了未来进一步二尖瓣置换植入的选项。此外，Polares 保留了二尖瓣瓣环，不会对二尖瓣瓣叶造成损害。该装置于 2019 年底在德国进行了首次人体手术。

图 55: Polares 产品示意图



数据来源：《TMVR Technologies and View of the Future》，东吴证券研究所

总结：虽然经导管二尖瓣缘对缘修复技术已是最成熟和最为广泛应用的技术，但该技术存在造成二尖瓣双孔结构引起瓣口面积减少，并使某些病人造成一定程度瓣膜狭窄的缺点，因此可减少反流同时而不影响瓣口面积的对合缘增强技术可成为治疗 MR 新思路。但是目前对合缘增强技术均处于早期阶段，需要更多的临床数据验证其有效性和安全性。

3.3. 直接二尖瓣环成形术

直接二尖瓣环成形术是经导管直接作用在二尖瓣瓣环上，通过缝线拉拢收缩二尖瓣环而缩小二尖瓣瓣口面积减少反流。目前已经上市的产品包括 Mitralign 和 Cardioband，另外还有 Amend、Millipede IRIS、MitraSpan TASRA 等处于研发阶段。

表 14: 全球主要经导管直接二尖瓣成形术产品

产品名 (厂家)	图示	介入途径 (尺寸)	MR 类型	当前阶段
Cardioband (Edwards Lifesciences)		经股静脉 (25 F)	继发性	CE 认证
Mitralign (Mitralign Inc.)		经股动脉	继发性	CE 认证
Amend (Valcare Medical)		经心尖	继发性	首次人体试验
Valfix (Valfix Medical, Ltd.)		经股静脉	继发性	首次人体试验
Millipede IRIS (Millipede, Inc.)		经股静脉 (24 F)	继发性	早期可行性研究
MitraSpan TASRA (MitraSpan, Inc.)		经心尖	继发性	早期可行性研究

数据来源:《Expert Review of Medical Devices》, Mitralign 公司官网, 东吴证券研究所

3.3.1. Cardioband

Cardioband 系统主要由成形环输送系统、锚钉驱动装置和尺寸调节装置三部分组成。其中成形环部分由聚酯纤维套管、可调节内芯和不锈钢锚钉三部分构成: 聚酯纤维套管通过多个不锈钢锚钉由内向外逐个连续固定, 可调节内芯嵌入套管内部, 在成形环完全展开后, 可通过尺寸调节装置实现均匀的环形收紧。

Cardioband 置入手术步骤主要包括:(1) 经股静脉穿刺并置入导丝, 沿导丝送入穿刺长鞘及穿刺针, 穿过卵圆窝将导丝送入左心房后撤出穿刺针, 仅保留导丝。(2) 沿导丝将输送鞘送至左心房后, 送入成形环输送系统并将成形环前端导航至二尖瓣前后瓣叶交界处送入锚钉驱动装置, 在输送系统导航下将锚钉逐一送至指定位置, 并通过扭矩传递使锚钉发生旋转并由瓣环内部向外插入瓣环组织, 完成固定, 该步骤类似于外科手术中将成形环缝合固定至瓣环上。(3) 在成形环完全展开并固定后, 撤出输送系统, 保留前端导丝, 将尺寸调节装置沿之送入左房并与成形环内调节装置连接。通过旋转旋钮, 可双向调整成形环直径, 重塑瓣环形状, 期间可通过 TEE 观察 MR 程度变化再做进一步的调整。

图 56: Cardioband 步骤流程图



数据来源: Edwards Lifesciences 公司官网, 东吴证券研究所

Messika-Zeitoun 于 2019 年公布了来自欧洲 11 个临床中心的 60 例接受 Cardioband 治疗的高危 FMR 患者术后 1 年的随访结果。入选患者平均年龄(72±7)岁, 其中 43 例(72%)为男性;合并缺血性心脏病、心房颤动及肾功能不全的患者分别占总体的 60%、77% 及 75%;其中 73%患有重度 MR;EuroSCORE I 风险评分平均为 18%±12%;87%的患者 NYHA 心功能分级为 III~IV 级, 13%的患者为 I~II 级。

截至出院时, 65%(39/60)的患者 MR 程度降至轻度甚至更低(≤1+), 22%(13/60)的患者为中度 MR(2+)。随访至 6 个月时, 患者的生活质量 MLWHFQ 评分平均从(39±19)分降至(19±14)分, 其中 40 例患者 MR 程度≤2+, 占参与随访患者 93%(40/43);83%(35/42)的患者 NYHA 心功能分级为 I~II 级。

随访至 1 年后, 患者的 MLWHFQ 评分平均从(39±19)分降至(20±18)分, 有 37 例患者 MR 程度≤2+, 占总体和参与随访患者的 61%(37/60)和 95%(37/39), 同时 79%(33/42)的患者 NYHA 心功能分级为 I~II 级。在为期 1 年的随访中, 所有患者总生存率为 87%, 无心力衰竭再入院率为 66%, 无再次介入治疗率为 78%。在这些研究中, Cardioband 系统展现出良好的安全性和有效性。同时这些研究也表明, Cardioband 系统能显著减少高危 FMR 患者的 MR 量并至少可维持至术后 12 个月, 患者的临床症状显著改善。从这些数据看, Cardioband 产品具有可行性, 但手术操作难度较高。

表 15: Cardioband 临床试验数据

	临床试验	数据
基线数据	平均年龄	72±7
	男性比例	72%
	合并缺血性心脏病	60%
	心房颤动	77%
	MLWHFQ	39±19
	MR>2+	73%
	NYHA III~IV	87%
有效性	MR≤1+	65%

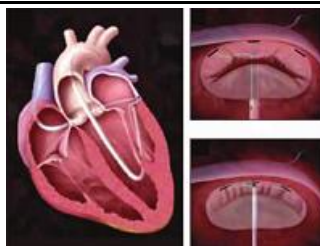
6 个月随访	MR2+	22%
	MLWHFQ	19±14
	MR≤2+	93%
一年随访	NYHA I~II	83%
	MLWHFQ	20±18
	MR≤2+	61%
	NYHA I~II	79%

数据来源：《Transcathetermitral valve repair for functional mitral regurgitation using the Cardioband system: 1 year outcomes》，东吴证券研究所

3.3.2. Mitralign

经股动脉 Mitralign Bident 系统应用可偏转的导管经过股动脉途径穿过主动脉瓣到达左心室后壁，在实时三维超声的引导下穿过二尖瓣瓣环，到达二尖瓣叶后方安放两根导管并植入脱脂纱布，通过拉紧缝线使二尖瓣环产生褶皱而缩小瓣环，减少二尖瓣口面积从而减轻反流。

图 57: Mitralign 系统原理图



数据来源：经导管心脏瓣膜治疗术，东吴证券研究所

Mitralign 首次人体试验数据显示，入组 71 位患者中植入设备成功为 50 例(70.4%)，介入手术死亡为 0 例，30 天随访 2 例患者死亡，6 个月时的有效率相对较低，只有 50% 左右，目前 Mitralign 已主要转向三尖瓣反流治疗。

表 16: Mitralign 临床数据结果

临床试验	Mitralign 首次人体试验
设备	Mitralign
研究设计	前瞻性观察
入组患者	71
平均年龄	67.7±11.3
NYHA 心功能分级≥III	42/71(59.1%)
STS 评分	5.2±4.57
平均左室射分数 LVEF	34.0±8.3
MR 程度大于中度	53/71(74.9%)

术后结果

设备成功 50/71(70.4%)

死亡率 0

30 天随访结果

死亡率 2/45(4.4%)

数据来源：Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia，东吴证券研究所

3.3.3. Amend

Amend 是一种半刚性的 D 形环，具有独特的锚定能力，类似于瓣膜成形环。在经导管手术中将其送入二尖瓣后，在导管中的直线形 Amend 装置在左心房内可以变形为闭合的 D 形环。Amend 能够保持原生瓣膜的解剖结构和功能，并且可以在心脏跳动过程中减小前后径，以缩小二尖瓣开口面积，消除或减轻二尖瓣返流。

在首次人体试验中，一名 74 岁女性出现进展性呼吸困难，诊断为 NYHA III，超声心电图显示严重 MR。手术使用 Amend 设备，利用经食管超声心动图以及荧光透视辅助，使用装置进入左心房并接触良好后，将成功锚定并随即释放出设备。患者出院回家三个月后经随访无症状，减轻至 NYHA I 与中度 MR。

国内心通医疗已经投资了 ValCare 并与其合作开发 Amend，除此之外，公司同时和 ValCare 合作开发 TMV 置换产品 Corona，目前 Corona 正在开展动物研究。Corona 专门设计用于安装在 Amend 的 D 型修复环内。Corona 和 Amend 共同为不满足 TMV 修复条件的患者提供瓣环解决方案，Corona 可与 Amend 一同植入或在使用 Amend 进行 TMV 修复后于后期植入。Corona 独特的四叶瓣膜有助于提高其吸收和密封效果。

图 58: Amend 图示

数据来源：ValCare 官网，东吴证券研究所




图 59: Corona 图示

数据来源：Valcare 官网，东吴证券研究所

3.4. 间接二尖瓣环成形术

间接二尖瓣环成形术将冠状静脉窦作为植入途径。由于在解剖上冠状静脉窦位于二尖瓣后叶水平并包绕 2/3—3/4 瓣环周长，因此通过冠状静脉窦植入器械可以包绕并缩小二尖瓣环，达到减少 MR 的目的。目前已经上市的产品有 Carillon，另外还有 ARTO 和 Mitral Loop Cerclage 处于研发阶段。

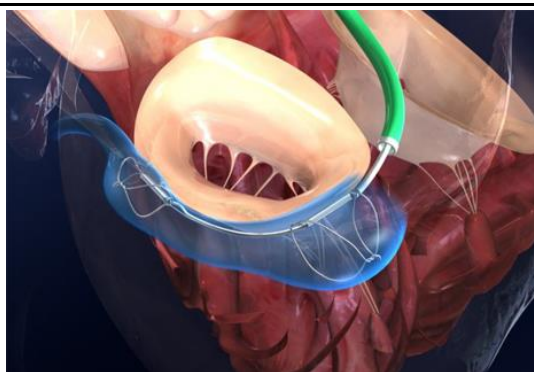
表 17: 全球主要经导管间接二尖瓣成形术产品

产品名 (厂家)	图示	介入途径 (尺寸)	MR 类型	当前阶段
Carillon (Cardiac Dimensions)		经股静脉 (9 F)	继发性	CE 认证
ARTO (MVRx, Inc.)		经股静脉& 经颈静脉 (16 F)	继发性	早期可行性研究
Mitral Loop Cerclage (Tau- PNU Medical, Co Ltd.)		经股静脉& 经锁骨下静脉 (19 F)	继发性	首次人体试验

数据来源:《Expert Review of Medical Devices》，东吴证券研究所

Carillon Mitral Contour 系统是由一个弧形的镍钛合金杆加上两端各一个自膨式的镍钛合金锚区组成，是第一个经欧盟批准上市的商业化的经皮二尖瓣反流治疗装置。Carillon 系统经颈静脉输送到冠状静脉窦和心大静脉，通过环缩靠近二尖瓣后瓣环的心大静脉来缩小二尖瓣后瓣环，减少二尖瓣反流。植入 Carillon 系统时需在全麻下，经冠脉造影确认冠状动脉和冠状静脉的位置以及食道彩超同时进行二尖瓣瓣环位置的确认。

图 60: Carillon 系统原理图



数据来源: medgadget, 东吴证券研究所

Carillon 临床数据显示，入组 36 位患者中介入技术成功率为 30 例 (83.3%)，30 天随访结果中二尖瓣反流程度大于中度的约为 82%-83%，1 例患者死亡。由于其手术成功率较低、有压迫回旋支引起冠状动脉阻塞的风险，推广较慢。

表 18: Carillon 临床数据结果

临床试验	TITAN II
设备	CARILLON
研究设计	前瞻性观察
入组患者	36
平均年龄	70.6±8.5
NYHA 心功能分级≥III	34/36(94.4%)
平均左室射分数 LVEF	34.0±10.1
MR 程度大于中度	26(72%)
术后结果	
技术成功	30/36(83.3%)
30 天随访结果	
MR 程度大于中度	≈82%-83%
死亡率	1/30(3.3%)

数据来源: Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 东吴证券研究所



总结: 二尖瓣环成形术是治疗 MR 最常用的外科修复术, 能够保持瓣叶的活动性, 增加瓣叶的结合面, 避免进行性的环扩张, 广泛应用于功能性 MR。这种方法保留了瓣膜的固有解剖结构, 为将来的瓣膜植入提供了可能, 但是对于瓣叶损害、腱索断裂的患者治疗效果较差, 今后有望与瓣叶修复联合使用来进一步改善 MR。



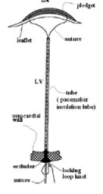

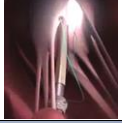

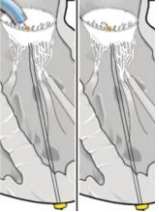
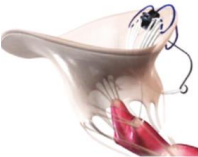
3.5. 人工腱索植入

腱索是连接乳头肌和房室瓣的结缔组织细索, 由于其对瓣膜的牵制作用, 使心室收缩时瓣膜不致于翻入心房内。腱索过长、缩短或断裂可导致心脏杂音, 重者造成瓣膜关闭不全。

外科植入人工腱索修复脱垂瓣膜已经成为退行性 MR 的标准治疗方式。二尖瓣腱索植入术的原理是将人工腱索经心尖途径或穿刺房间隔途径送入左心室, 一端连接左心室心肌, 另一端连接二尖瓣, 通过调节腱索长度改善二尖瓣反流程度, 适用于退行性二尖瓣反流患者。目前已经上市的产品有 NeoChord DS 1000 和 Harpoon, 另外有包括德晋的 MitralStitch 在内的多款产品在研发阶段。

表 19: 全球主要经导管间接二尖瓣人工腱索植入产品

产品名 (厂家)	图示	介入途径 (尺寸)	MR 类型	当前阶段
NeoChord DS 1000 (NeoChord, Inc.)		经心尖	原发性	CE 认证 FDA 临床试验
Harpoon (Edwards Lifesciences)		经心尖 (14 F)	原发性	CE 临床试验

MitralStitch (杭州德普医疗)		经心尖	原发性	早期可行性研究
ChordArt (CoreMedic)		经股静脉 (24 F)	原发性	早期可行性研究
Babic Chord		经心尖	原发性	首次人体试验
Pipeline (Gore Medical)		经股静脉	原发性	首次人体试验
V- Chordal (Valtech Cardio Ltd.)		经心房	原发性	临床前阶段
MitraFlex (Transcardiac)		经心尖	NA	临床前阶段
ChoRe		经股静脉 (22 F)	NA	临床前阶段
Mitral Butterfly (AVVIE Inc.)		经尿道 (24 F) & 经股静脉研究中	原发性	临床前阶段

数据来源:《Expert Review of Medical Devices》, 东吴证券研究所

3.5.1. NeoChord

NeoChord 和 Harpoon 均为经心尖途径穿入瓣膜置入人工腱索的在研器械, 原理是首先使用一个夹持器将瓣叶夹持, 然后用夹持器内心的针穿刺瓣叶, 将线缝合在瓣叶上, 然后将这根线 (人工腱索) 拉至心尖部固定住, 从而完成人工腱索置入。

图 61: NeoChord 装置示意图

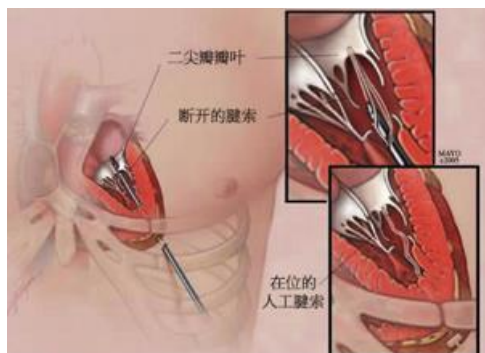
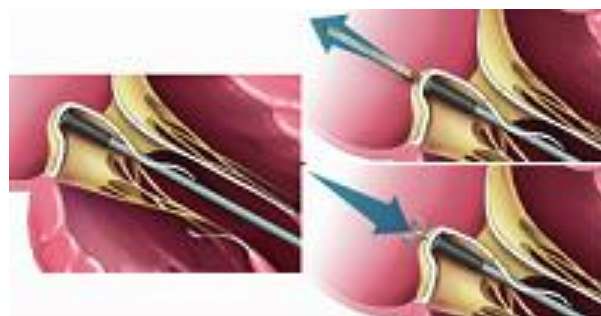


图 62: Harpoon 系统示意图



数据来源：经导管心脏瓣膜治疗术，东吴证券研究所

数据来源：经导管心脏瓣膜治疗术，东吴证券研究所

NeoChord 欧洲早期试验数据表示，入组 213 例患者中介入手术过程成功为 206 例患者，成功率为 96.7%，并根据解剖情况将患者分为三型：1) A 型，后叶中心 P2 脱垂；2) B 型，后叶多节段脱垂；3) C 型，前叶脱垂，或者其他多节段脱垂。1 年时，A 型、B 型、C 型有效终点率分别为 $94\% \pm 2.6\%$ 、 $82.6\% \pm 3.8\%$ 和 $63.6\% \pm 8.4\%$ 。

表 20: NeoChord 临床数据结果

临床试验	NeoChord 欧洲早期试验
设备	NeoChord
研究设计	回顾性研究
入组患者	213
平均年龄	68
NYHA 心功能分级 \geq III	107/213(50.2%)
EuroSCORE II	1.8 \pm 2.5
平均左室射分数 LVEF	60
MR 程度大于中度	213(100%)
术后结果	
过程成功	206(96.7%)
30 天随访结果	
MR 程度大于中度	48/205(23.4%)

数据来源：《Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia》，东吴证券研究所

3.5.2. Harpoon

Harpoon 二尖瓣修复系统可以利用超声引导经辅助进行心尖二尖瓣修补术，植入人工 ePTFE 腱索，适用于治疗因后叶脱垂而出现严重二尖瓣反流的患者。该装置进入左心室，后可以释放人工 ePTFE 腱索，人工腱索通过一个双螺旋线圈结固定在心房表面。在

超声心动图辅助下，腱索被装置拉紧并固定瓣膜表面。

图 63: Harpoon 原理示意图



数据来源：Edwards Lifesciences 公司官网，东吴证券研究所

在 Harpoon 一年期 CE 试验中，65 名患者中的 62 名（95%）取得了手术成功，2 名患者需要转为开放手术，1 名患者中止了手术。在 62 名接受治疗的患者中，平均手术时间为 2.1 ± 0.5 小时并且出院后未出现死亡、中风或肾功能衰竭等情况。一年内 62 例患者中有 2 例死亡（3%），另有 8 例（13%）需要再次手术。52% 的患者二尖瓣返流无/轻度（ $n=27$ ），轻度占 23%（ $n=12$ ），中度占 23%（ $n=12$ ），重度占 2%（ $n=1$ ）。

表 21: Harpoon 一年期 CE 试验数据

	临床试验	Harpoon 一年期 CE 试验
手术结果	手术成功	62
	转为开放手术	2
	中止手术	1
有效性	二尖瓣返流无/轻度	52%
	轻度	23%
	中度	23%
	重度	2%
心脏恢复情况	舒张末期左心室容积	153 ± 41 至 119 ± 28 ml
	直径	53 ± 5 至 47 ± 6 mm
	平均透射梯度	1.4 ± 0.7 mmHg
一年后随访	死亡	3%
	再次手术	13%

数据来源：《Safety and Performance of a Novel Beating-Heart Mitral Valve Repair System: 1-Year Outcomes》，东吴证券研究所

3.5.3. MitralStitch

MitralStitch 二尖瓣修复系统为德普医疗所研发的最新微创介入手术器械，以微创的方式实现了外科术式，避免体外循环和心脏停搏，仅在超声引导下，即可完成人工腱索

植入及缘对缘修复，一套器械可行两种手术方式，提供三套临床解决方案，并可在心脏跳动下实现实时腱索调节，用最少的植入物达到最佳的治疗效果。

图 64: MitralStitch 原理示意图



数据来源：德诺医疗官网，东吴证券研究所

2019年7月5日，以胡盛寿院士牵头发起的 MitralStitch 二尖瓣瓣膜修复系统在中国医学科学院阜外医院成功完成中国 NMPA 确证性多中心临床研究的首例患者入组。患者术前被诊断为二尖瓣重度关闭不全且后叶脱垂并伴有持续性心房颤动，经外科评估属于外科手术高危患者。由于患者不耐受外科手术，经导管进行的微创二尖瓣修复手术成为首选。从器械进入人体到完成操作，仅不到5分钟，患者由术前二尖瓣大量反流(4+)转为无明显反流(0+)。目前杭州瓦尔根医疗科技有限公司与西京医院均在 MitralStitch 前瞻性临床试验。

表 22: MitralStitch 首例临床应用数据

临床试验	MitralStitch 首例临床应用
患者症状	二尖瓣重度关闭不全 后叶脱垂并伴有持续性心房颤动
设备	MitralStitch 二尖瓣瓣膜修复系统
患者评价	外科手术高危患者
操作时间	≤5min
术前 MR 级别	大量反流(4+)
术后 MR 级别	无明显反流(0+)

数据来源：德晋医疗公众号，东吴证券研究所

总结：人工腱索植入技术对于腱索断裂患者具有一定疗效，并且保护了瓣膜的自然形态，安全性高，缺点是使用范围局限，对其他机制引起的 MR 治疗效果较差。

3.6. 左心室-瓣环重构术

左心室-瓣环重构术是通过缩短二尖瓣瓣环前壁至后壁的距离并且加固二尖瓣瓣下结构，以达到更完全、更长久的改善二尖瓣反流和左心室重构的作用，弥补二尖瓣环成

形术无法改善左心室功能障碍的缺点，该方式产品 AccuCinch 和 VenTouch 均用于治疗继发性二尖瓣反流，其中 AccuCinch 通过经股动脉逆行进入，通过一系列锚被部署在室中心肌以减少基础左心室尺寸/体积。

图 65: AccuCinch 产品原理示意图



数据来源: Cardiology 2.0, 东吴证券研究所

AccuCinch 设备正在进行首次人体试验研究，这是一项多中心、非随机、早期可行性试验。初步结果（6 个月的结果）在 2019 年经导管心血管治疗学会议上公布。在该研究中，有 21 名患者被纳入，但有 2 名患者由于解剖原因未尝试放置装置，其余 19 名患者的手术成功率为 100%，NYHA 分级和二尖瓣反流有所改善。

表 23: AccuCinch 临床数据结果

临床试验	设备	研究设计	入组患者	NYHA 心功能分级≥III	介入手术过程成功	术后即刻死亡率
CorCinch 首次 人体试验	AccuCinch	前瞻性观察	21	87%	100%	0

数据来源: 《Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia》，东吴证券研究所

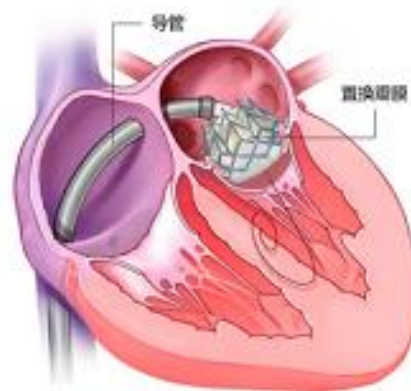
总结: 对于左心室变形引起的 MR, 左心室-瓣环重构术理论上具有一定的治疗效果, 但该技术实现难度较大。

3.7. 经导管二尖瓣置换

3.7.1. 经导管二尖瓣置换的技术难度

经导管二尖瓣置换产品 (TMVR) 开发难度比 TAVR 产品更高, 主要由于以下几点原因: 1) 二尖瓣的位置及二尖瓣环的结构使准确放置人工瓣膜的难度增加, 因而对瓣膜产品输送系统的设计提出更严格的要求; 2) 如果在 TMVR 手术中植入一个大支架来适应大尺寸的二尖瓣环, 可能造成不良后果, 包括左心室流出, 管道梗阻及血栓形成, 因此对瓣膜产品设计提出更严格要求; 3) 鞍状的二尖瓣环可能导致 TMVR 手术期间及术后出现并发性的风险提升; 4) 因为受到较高的左心室收缩压的影响, 二尖瓣比主动脉瓣更容易退化。

图 66: TMVR 示意图



数据来源: Mayo Clinic, 东吴证券研究所

该领域是目前心血管介入治疗的研究热点之一, 现约有 20 种 TMVR 使用的瓣膜正在研发中, 截至现在已经有 9 种已进入临床试验阶段。

表 24: 全球经导管二尖瓣置换产品

产品名 (厂家)	图示	介入途径 (尺寸)	MR 类型	当前阶段
CardioValve (Cardiovalve)		经股静脉 (28 F)	原发性&继发性	美国&欧洲早期可行性研究
Cephea (Abbott)		经股静脉 (32 F)	原发性&继发性	首次人体试验
Evoque (Edwards Lifesciences)		经股静脉 (28 F)	原发性&继发性	早期可行性研究
Highlife (HighLife SAS)		经心尖& 经股静脉 (39 F)	原发性&继发性	早期可行性研究
Intrepid (Medtronic)		经心尖& 经股静脉 (35 F)	原发性&继发性	经心尖-临床试验阶段 经股静脉-早期可行性研究

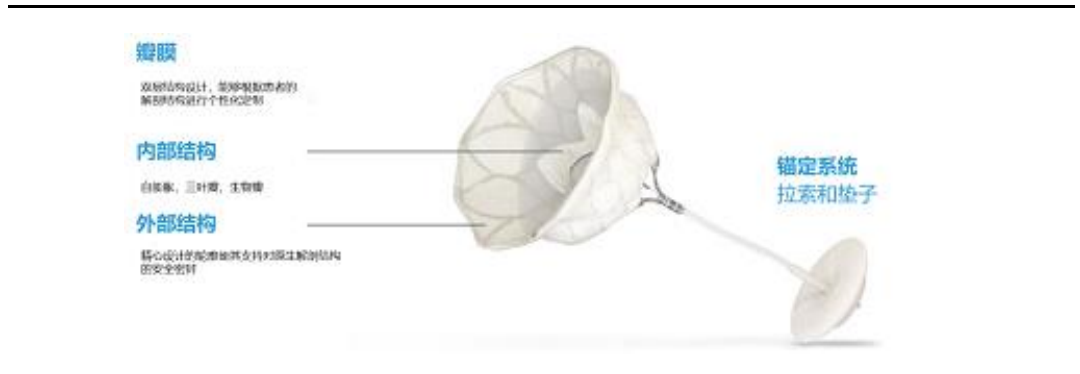
SAPIEN M3 (Edwards Lifesciences)		经股静脉 (20 F)	原发性&继发性	临床试验阶段
Tendyne (Abbott)		经心尖 (34-36 F)	原发性&继发性	CE 认证
Tiara (Neovasc Inc.)		经心尖 (32 F&36 F)	原发性&继发性	完成早期可行性研究; 临床试验进行中
MitraFix (以心医疗)		经心尖&经股静脉	原发性&继发性	注册临床阶段
Mi-thos® (纽脉医疗)		经心尖	原发性&继发性	注册临床阶段

数据来源: JACC, 东吴证券研究所

3.7.2. Tendyne

雅培公司的置换产品 Tendyne 系统于 2020 年 2 月获得欧盟的 CE 认证, Tendyne 也成为世界首个获批上市的介入二尖瓣置换装置。Tendyne 系统由自膨胀镍钛合金支架制成, 为三叶猪心包瓣膜, 有一个密封垫固定于心尖部, 通过心尖拉索将瓣膜固定, 以防瓣膜移位。该瓣膜装置使用经心尖入路植入, 可完全回收并重新调节位置。

图 67: Tendyne 系统产品示意图



数据来源: 雅培公司官网, 东吴证券研究所

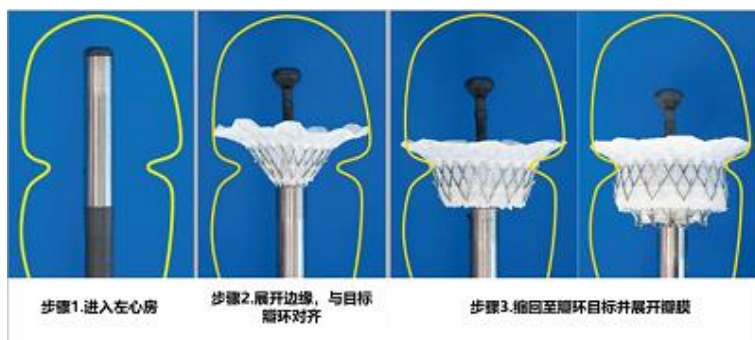
两项研究报告了 109 名患者的 Tendyne 瓣膜植入后的临床结果, 来自早期可行性研

究的 100 名患者队列，以及包括 9 名重度 MAC 患者的第二项研究。结果显示手术成功率高达 97.2%，30 天死亡率和卒中率分别为 5.5% 和 1.8%。最常见的主要并发症是大出血或危及生命的出血，术后 30 天时在 21 名患者 (19.3%) 中观察到此类现象。在 1 年随访时，死亡率为 26%。随访时无 MR 率非常高，1 年超声心动图显示所有患者都有轻度残留 MR。早期可行性试验的 2 年随访数据显示，累积死亡率为 39%，难治性心力衰竭是最常见的死因 (14%)。超声心动图评估的瓣膜性能保持最佳，所有患者的 MR ≤ 轻度。目前，旨在对比 Tendyne 与 MitraClip 安全性和有效性的 SUMMIT 试验正在招募患者，此外，还有 2 项针对不可修复解剖结构和二尖瓣环钙化 (MAC) 患者的单臂研究。最近公布了 MAC 组前 11 名患者的数据，显示技术成功率为 100%。

3.7.3. Intrepid

美敦力公司的 Intrepid TMVR 系统瓣膜核心理念为双层自膨镍钛合金支架及三叶牛心包瓣膜，其特点是具有用于容纳生物瓣膜的圆形内支架和用于锚定二尖瓣环的软性外支架的双重结构设计。其设计特点在于外支架具有适应自体二尖瓣环的可变性，并具有在整个心动周期内隔离内瓣环的组件，确保内部支架瓣膜不被干扰。

图 68: Intrepid 系统植入置换示意图



数据来源：Europa Digital & Publishing，东吴证券研究所

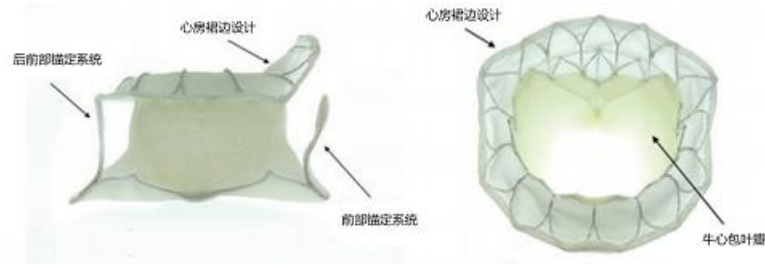
Intrepid 包含 50 例患者的临床试验初步结果显示，有 48 例瓣膜成功植入（一个失败是由于尺寸计算错误，另一个是由于经心尖通路出血而没有尝试）。7 名患者 (14%) 在手术后的前 30 天内死亡，并报告了 2 例中风 (4%)。在中位随访 6 个月时，所有患者的残余 MR 等级 ≤ 轻度，没有出现左室流出道阻塞。目前一项评估 Intrepid 在严重症状性反流患者中疗效的临床试验 APOLLO 正在进行中，同时一项针对表现出显著 MAC 患者的单臂研究也在进行中。Intrepid 目前设计通过经心尖输送，但是经股动脉版本已经完成设计，正在进行初步人体试验。

3.7.4. Tiara

Neovasc 公司的 Tiara 系统由三叶牛心包瓣膜组成，通过经心尖植入，安装在具有不对称 D 形结构的自膨胀镍钛合金支架上，其 D 形结构模仿二尖瓣环形态以便于瓣膜锚定，不对称设计和前叶捕获降低了左室流出道梗阻的风险。器械的心房部分有完整的心

房边缘衬，防止瓣周漏发生。心室锚定装置将瓣膜固定在纤维三角和瓣环后部。与其他 TMVR 系统不同的是，该瓣膜不依赖于瓣叶的完整性或瓣下装置进行锚定。

图 69: Tiara 系统产品示意图



数据来源: Annals of Cardiothoracic Surgery, 东吴证券研究所

最近报告了最初使用 Tiara 瓣膜治疗的 79 名患者的临床结果，其中 73 名患者 (92.4%) 中获得手术成功。来自 71 名患者的 30 天临床结果显示死亡率和中风率分别为 11.3% 和 8.5%。目前，关于 Tiara 的早期可行性研究 TIARA-I 以及扩大的早期可行性研究 TIARA-II 仍在进行中。除此之外，经股-经房间隔版本已在动物模型中验证，并允许瓣膜可回收。

3.7.5. HighLife

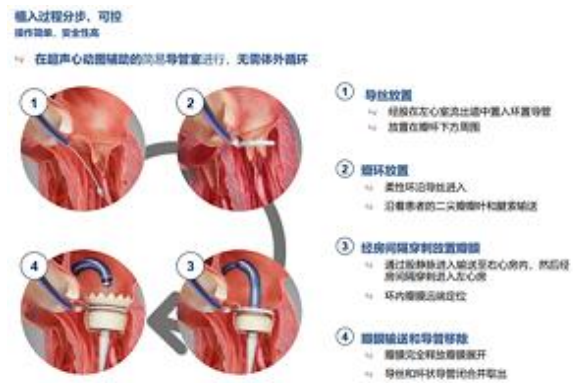
法国 HighLife SAS 公司的 HighLife 产品采用了“valve-in-ring”的概念，利用 two-step, two-access 的全新设计理念，巧妙地在经主动脉路径的二尖瓣腱索周围预置一个环型结构作为锚定物，然后再经房间隔入路植入自膨式三叶牛心包瓣膜。通过瓣膜完美的贴合并且依赖瓣膜假体和环形瓣环之间的平衡，植入的瓣膜应力均匀地分布于二尖瓣位置的预置环上，避免因为患者个体化差异导致的生理解剖异常，产生相关瓣周漏及术后不良事件。通过“环中瓣”这一独特设计实现了宽阔的环形空间，使得二尖瓣置换手术操作更加简单，安全性高，适合绝大多数情况使用。

图 70: Highlife 产品设计



数据来源: 公司官网, 东吴证券研究所

图 71: Highlife 产品植入过程



数据来源: 公司官网, 东吴证券研究所

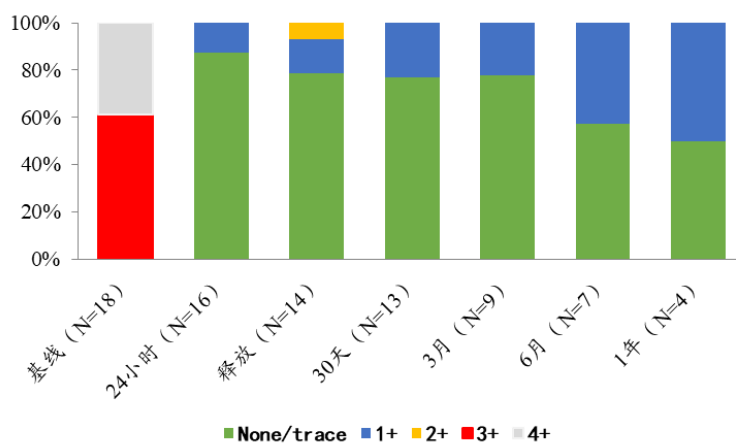
早期包含了 15 名使用经心尖系统患者的临床结果显示，有 3 名 (20%) 患者在手

术后 30 天内死亡，LVOT 阻塞和瓣膜血栓形成各 1 例。

2019 年 3 月至 2021 年 4 月，HighLife（经股静脉）共启动了两项研究，包含了国际 3 个地区的 65 位患者。从早期可行性研究的 8 个美国中心，迅速扩大到了包括澳大利亚、法国、德国、波兰、英国等多个国家 40 余个国际知名心脏中心，为后续 HighLife 申请 CE 认证，奠定了坚实的基础。

从安全性方面评估，16 例受试患者中，全因死亡事件仅 1 例，卒中、左室流出道梗阻、器械移位、血栓、瓣膜断裂、转外科手术等不良事件发生率均为 0。从长期随访结果看，植入 Highlife 后患者的 MR 都得到了非常明显的改善。入组患者在术前均为 3+、4+ 的 MR 水平，术后一年随访结果显示几乎无 MR 或者仅有 1+MR，Highlife 的长期有效性得到了临床研究的进一步验证。

图 72: Highlife 植入表现



数据来源：第三届中国结构性心脏大会，东吴证券研究所

表 25: Highlife 安全性

被植入的患者数	总数 (N=16) N (%)
全因致死	1 (6%)
中风	0
心肌梗死	0
左室流出道阻塞	0
器械移位、栓塞或骨折	0
转为外科	0
大出血	2 (13%)
房间隔缺损封堵	2 (13%)
因心力衰竭住院	1 (6%)
脉冲发生器植入	2 (13%)

数据来源：第三届中国结构性心脏大会，东吴证券研究所

2020年12月20日，沛嘉医疗与该公司签署许可协议，HighLife已向沛嘉医疗授予了具有相关专利的TMVR产品的独家许可，沛嘉医疗有权在大中华地区制造、开发和商业化HighLife产品。

表 26: 全球部分二尖瓣置换产品临床数据

	Alta Valve (n=2)	CardioValve (n=5)	Cephea (n=4)	Evoque (n=14)	Highlife (n=15)	Intrepid (n=50)	M3 (n=45)	Tendyne (n=109)	Tiara (n=79)	总 体 (n=315)
年龄, 岁	83 (77-89)	74±5	80.2 (77-83)	84 [79-88.5]	69 (59-70)	72.6±9.4	75±9.8	75.5 (75.4-75.6)	74±9.3	74.8 (74.5-75.1)
男性	2(100)	4(80)	2(50)	9(64.3)	12(80)	29(58)	20(44.4)	74(67.9)	58(73.4)	210/323 (65.0)
STS- PROM 评分,%	11.3(n=1)	6±7	6.9 (n=1)	4.6 (3.9-5.6)	NA	6.4±5.5	6.4±3.9	7.77 (7.75-7.79)	7.9±6.7	7.3(7.2-7.4)
MR 下 器质性 病变	1(50)	0	4(100)	4(28.6)	4(27)	8(16)	25(55.6)	11/100(11)	7(8.9)	64/314 (20.4)
MR 下 功能性 病变	1(50)	5(100)	0	3(21.4)	11(73)	36(72)	16(35.6)	89/100(89)	49(62)	210/314 (66.9)
MR 下 混合型 病变	0	0	0	7(50)	0	6(12)	4(8.9)	0	23(29.1)	40/314 (12.7)
LVEF,%	30(n=1)	33±6	58.3 (40.5- 76)	54 [43.5-60]	38 (27-54)	43.4±11.8	43.5(n=1 0)	47.2 (46.7-47.7)	37±9	42.9 (42.3-43.5)
手术结 果										
术式-经 心尖	2(100)	0	0	0	15(100)	50(100)	0	109(100)	79(100)	247(78.4)
术式-经 股动脉	0	5(100)	4(100)	14(100)	0	0	45(100)	0	0	68(21.6)
成功率	2(100)	5(100)	4(100)	13(92.9)	8/11	48(96)	40(88.9)	106(97.2)	73(92.4)	299/319 (93.7)
术中 死亡	0	1(20)	0	0	2/11(18.2)	0	0	NA	0	3/210(1.4)
错位 转为外	0	0	0	0	NA	1(2)	0/10	2(1.8)	4/71(5)	7/265(2.6)
	0	0	0	1(7.1)	2/11(18.2)	0	0	0	5/71(7)	8/311(2.6)

科手术

装置栓塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0/71	0
住院三十天结果										
死亡	1(50)	3(60)	0	1(7.1)	3(20)	7(14)	1(2.2)	6(5.5)	8/71 (11.3)	30/315 (9.5)
中风	0	0	0	1(7.1)	0	2(4)	3(6.7)	2(1.8)	6/71(8.5)	14/315(4.4)
严重或危及生命出血	1(50)	2(40)		3(21.4)O	NANA	9(18)5(10)	1/10(10)	21(19.3)	NA	37/194 (19.1)
急性肾损伤	0	NA	1	0	NA	5(10)	NA	10(9.2)	12/37 (32.4)	28/216(13)
MR 严重程度										
无/轻微	2(100)	5(100)	4(100)	13(93)	15(100)	42(100)	38/41(92.7)	96/97(99)	37/40 (92.5)	252/260 (96.9)
中度/重度	0	0	0	1(7)	0	0	3/41(7.3)	1/97(1)	3/40(7.5)	8/260(3.1)
二尖瓣平均压力梯度/mm Hg	1.5(1-2)	3.4±1.7	2.2 (2-2.5)	3(2-4.3)	NA	4.1±1.3	6[5-6] (n=9)	NA	NA	3.7 (3.5-3.8)
左心室流出道梗阻	0	0	0	1(7.1)	1(6.6)	0	0	NA	0/71	2/207(1)
装置血栓	0	0	0	2(14.3)	1/11(6.6)	0	0	1(1)	NA	4/240(1.7)

数据来源:《Current Status and Future Prospects of Transcatheter Mitral Valve Replacement》,东吴证券研究所

国内方面,纽脉医疗的经心尖二尖瓣置换产品 Mi-thos 和以心医疗的经心尖/经股静脉置换产品 Mitrafix 先后进入注册临床阶段,其中 Mi-thos 根据国人的病理解剖特点,采取“刚柔并济”的内外双层支架创造性设计,外架的 D 形结构设计可有效贴合二尖瓣的生理结构,同时采用密封膜有效防止瓣周漏。独特的三层倒刺锚定结构可有效防止瓣膜移位,提高手术安全性。

Mitrafix 则拥有全球最小的经心尖输送器和经股静脉输送器半径,也是目前唯一全超声引导完成病人手术。使用全超声引导,可以减少对于杂交手术室的依赖,并减少对医生和患者的放射线损伤。大量临床患者可以无需转诊到大型医院。我们认为, Mithos 和 Mitrafix 目前研发进度领跑国内经导管二尖瓣置换,有望率先实现商业化。

3.8. 修复 VS 置换, 经心尖 VS 经房间隔

目前,缘对缘的夹闭技术是使用时间最长、应用最广泛、证据最充分的方法,对原发性和继发性 MR 均有效果,目前其治疗效果以及长期耐受性都得到证实,特别是具有很高的安全性,我们预计短中期内其将继续领跑,成为国内外应用最为广泛的经导管二尖瓣治疗技术。直接或间接瓣环成形术主要用于继发性 MR,今后有望与瓣叶修复联合应用,成为未来主流技术方向。腱索植入技术的安全性高,但是适应症相对局限,对于后叶 P2 脱垂效果较好。

然而,由于二尖瓣解剖复杂,二尖瓣反流可由多种病因通过不同的机制所致,具有较大的异质性,研制一种适合所有病变类型的经导管二尖瓣修复器械难以实现,但是经导管二尖瓣置换术(TMVR)具有这样的潜能。目前的数据表明,在瓣膜性能和存在残余二尖瓣反流的方面, TMVR 优于 TMVr。尽管 TMVR 目前临床证据仍然较少,且设计难度较大,但是随着理论认识加深、持续器械创新及更多研究数据的公布,我们认为 TMVR 有望成为原发性或继发性二尖瓣反流的新范式。

表 27: TMVr 和 TMVR 比较

	经导管二尖瓣修复	经导管二尖瓣置换
适用范围	针对特定病变,适应症相对局限	几乎能应对所有病变
心功能保护	保留瓣下及瓣环结构,更好地保护心功能	破坏瓣下及瓣环结构,对心功能具有负面影响,生存率更低
安全性	高	目前较低,将来预计也相对较低
短中期效果	不同患者结果不同,部分患者效果有限	彻底纠正反流,绝大多数效果较好
长期效果	有复发风险	有瓣膜衰败风险,相对于主动脉瓣,二尖瓣生物瓣更容易衰败

数据来源:《经导管心脏瓣膜治疗术》,东吴证券研究所

早期的 TMVR 产品大多设计为经心尖植入,经心尖入路切口到二尖瓣距离短,使得传送系统更容易与自体瓣膜同轴,手术操作更容易,但是一些研究表明,经心尖入路将造成心肌损伤,并且患者在左开胸术后需要更长的住院恢复期。经股入路以股动脉作为介入点,侵入性更小,患者的耐受程度更高。

图 73: 经心尖入路

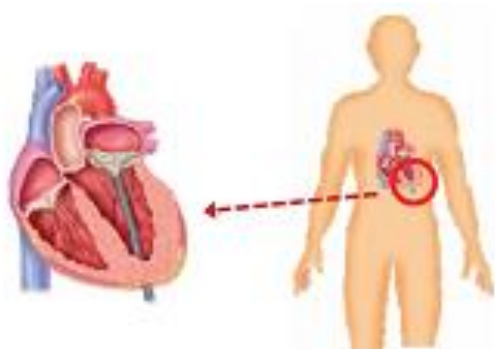
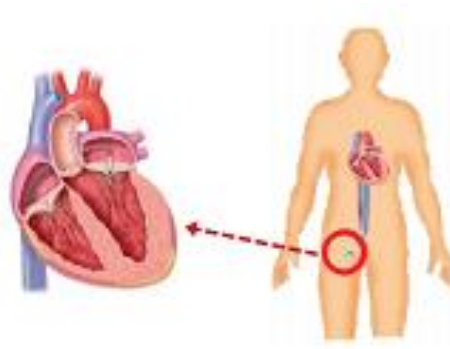


图 74: 经股入路

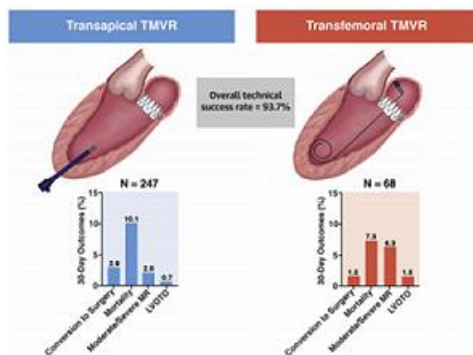


数据来源: 捍宇医疗招股说明书, 东吴证券研究所

数据来源: 捍宇医疗招股说明书, 东吴证券研究所

临床试验结果表明, 经心尖和经股入路的二尖瓣植入手术成功率非常相近, 但是经股入路的死亡率和转为外科手术率都更低。由于经心尖入路临床数据远多于经股入路, 如果考虑学习曲线效应, 经股入路和经心尖入路之间实际的安全性差异可能会更大。

图 75: 经心尖置换和经股置换对比



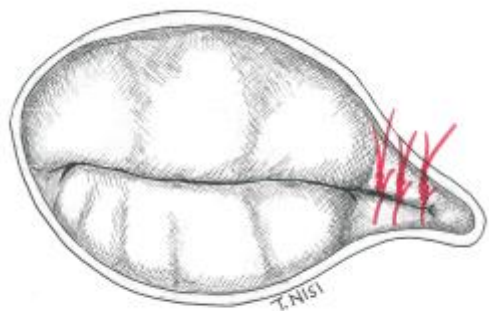
数据来源: 《Current Status and Future Prospects of Transcatheter Mitral Valve Replacement》, 东吴证券研究所

参考 TAVR 目前以经股入路途径占据主导的现状, 我们认为随着技术的持续创新和更多临床数据的公布, 经股入路二尖瓣置换产品有望成为主流。

4. 三尖瓣介入: 成熟技术路径较少, 置换仍是研发热点

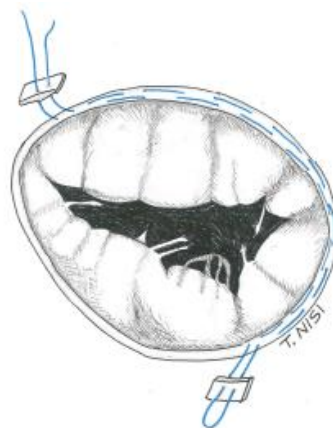
目前三尖瓣外科手术主要包括 Kay 二瓣化成形术、DeVega 瓣环成形术、选择性瓣环成形术、人工瓣环成形术、三尖瓣膜成形或修复术、缘对缘技术、三叶草技术以及三尖瓣置换等。

图 76: Kay 二瓣化成形术示意图



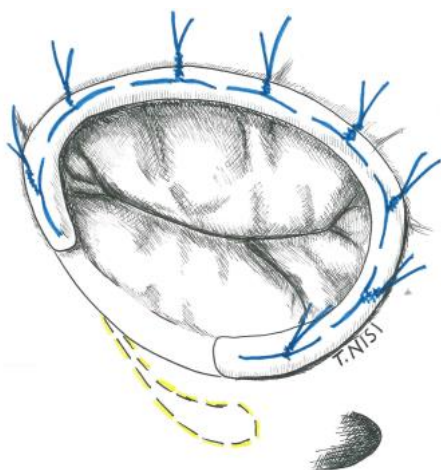
数据来源:《Surgical Techniques for Tricuspid Valve Disease》, 东吴证券研究所

图 77: DeVega 瓣环成形术示意图



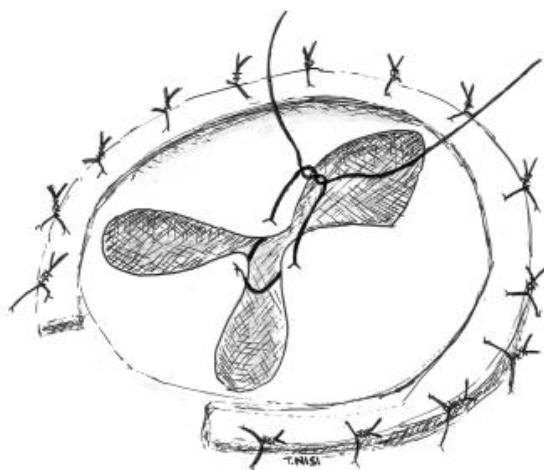
数据来源:《Surgical Techniques for Tricuspid Valve Disease》, 东吴证券研究所

图 78: 人工瓣环成形术示意图



数据来源:《Surgical Techniques for Tricuspid Valve Disease》, 东吴证券研究所

图 79: 三叶草手术示意图

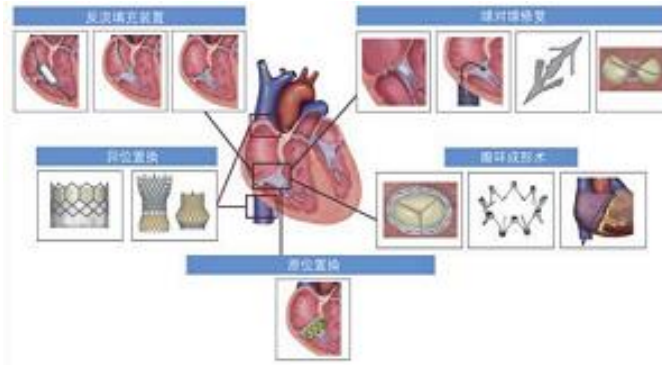


数据来源:《Surgical Techniques for Tricuspid Valve Disease》, 东吴证券研究所

由于各类三尖瓣反流患者在接受外科手术时均面临着极高的手术风险,同时有大量重度三尖瓣反流患者因存在手术禁忌症而无法手术。根据《National Trends and Outcomes in Isolated Tricuspid Valve Surgery》研究结果显示,美国 2004-2013 年间仅有 5000 例左右的孤立性三尖瓣外科手术。

近年来伴随技术的进步多种介入瓣膜治疗技术开始应用于三尖瓣反流的治疗,并在前期临床试验中取得了可靠的治疗效果,这为中重度三尖瓣反流的治疗提供了全新的策略。目前,经导管三尖瓣反流治疗技术不断推出,同样也可分为修复与经置换两类治疗方法,其中修复可分为缘对缘修复、瓣环成形术和反流填充装置,置换可分为原位置换和异位置换。

图 80: 经导管三尖瓣治疗靶点图示



数据来源: Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 东吴证券研究所

4.1. 三尖瓣缘对缘修复

该技术通过经导管植入夹闭器，夹闭隔瓣与前瓣使三尖瓣二瓣化以减小瓣口面积，纠正三尖瓣反流，主要产品有 MiltraClip、TriClip 和 PASCAL 等。

表 28: 全球主要经导管三尖瓣缘对缘修复产品

产品名 (厂家)	图示	介入途径	当前阶段
MitraClip/TriClip (Abbott)		经股静脉	CE 认证
PASCAL (Edwards Lifesciences)		经股静脉	CE 认证

数据来源: 雅培官网, 爱德华官网, 东吴证券研究所

4.1.1. TriClip

MitraClip 和 PASCAL 最初被设计用于二尖瓣介入修复，分别在 2016 年及 2017 年应用于三尖瓣反流治疗，TriClip 系统是在 MitraClip 基础之上研发的，是专门研制应用于三尖瓣反流的器械。通过 X 线及经导管超声心动图 (TEE) 引导经股静脉途径导管下植入夹闭器，夹闭三尖瓣前瓣与隔瓣使三尖瓣二瓣化，减少瓣叶有效反流口面积，从而减轻反流。利用与 MitraClip 系统相同的夹取技术，临床医生可以将患者心脏瓣叶的一部分固定在一起，并根据每个患者的独特瓣膜定制四种尺寸供临床医生使用。此外，雅培还专门为此设计了用于向三尖瓣植入的可操纵输送系统，方便手术医生在固定前单独抓取。

图 81: TriClip 产品图示



数据来源: 雅培官网, 东吴证券研究所

图 82: TriClip 产品修复原理示意图



数据来源: JACC, 东吴证券研究所

评价 TriClip 临床安全性及有效性的 TRILUMINATE 临床试验于 2019 年发布了 6 个月的随访结果, 显示 85 例中度以上 TR 患者术中植入成功率为 100%, 80% 的患者植入了 2 个及以上夹闭器, 6 个月数据显示有 28% 的患者 TR 仍在轻度及以下, 6 个月死亡率为 5%, 7% 的患者出现夹闭器单瓣叶脱落, 9% 的患者出现无症状的三尖瓣狭窄。

术后 1 年随访结果显示有 62 例 (87.1%) 受试者在术后 1 年时还保持了 TR 降低至少 1 级的情况, 其中 71% 的患者 TR 程度降低 2 级。NYHA ≤ II 级的受试者占总人数的 84%, 术后 1 年时患者存活率达 93%。在安全性指标方面, 在术后 1 年时发生了 6 例重大不良事件 (MAE), 低于预先设定的 39% 的目标。该研究结果证实了在术后 1 年时 Triclip 的治疗结果仍然值得肯定。2020 年, Triclip 获得 CE 认证。

表 29: TRILUMINATE 试验数据

	试验项目	TRILUMINATE 试验
基线数据	人数	85
	平均年龄	77.8 岁
	女性占比	66%
	6 分钟步行试验距离	277.6±137.1 米
手术情况	平均夹闭器数量	2.2 个
	植入 2 个以上夹闭器	80%
	手术成功率	100%
术后 30 天	TR 降低 1 个等级以上	86%
	KCCQ 评分增长	14.2±16.7
术后 6 个月	MAE 发生率	4%
	KCCQ 评分增长	18.4±21.5
	6 分钟步行试验距离	339.5±129.8 米
	轻度 MR	28%
	全因死亡率	5%

术后 1 年	重大事故	4%
	TR 降低 1 个等级及以上	87.1%
	TR 等级降低 2 级	71%
	NYHA≤II 级	84%
	患者存活率	93%
	重大事故	7.5%

数据来源:《Prof Georg Nickenig et al. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. Lancet, November 07, 2019.》,《Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Treatment of Tricuspid Regurgitation》, 东吴证券研究所

4.1.2. PASCAL

同为缘对缘修复的 PASCAL 同样可适用于三尖瓣修复, 其相对 MitraClip 的优势是其夹闭器尺寸更大, 夹闭瓣叶成功率较高。2017 年, PASCAL 首次应用于 TR 治疗, 2020 年获得 CE 认证。

图 83: PASCAL 工作流程图



数据来源: 爱德华生命科学官网, 东吴证券研究所

早期可行性研究 CLASPTR 是一项单臂、多中心、前瞻性的早期可行性研究, 主要评估了使用 PASCAL 经导管瓣膜修复系统治疗三尖瓣反流的临床可行性。该项研究共计纳入 34 例患者。基线数据显示, 所有患者的平均年龄为 76 岁, 其中 53% 为女性, 平均 STS 评分为 7.3%; 与此同时, 88% 的患者合并房颤/房扑, 97% 的患者患有重度或更严重 TR, 而 79% 的患者 NYHA 心功能评级达到了 III/IV 级。

在该研究中, 29 例患者 (85%) 成功完成了经导管三尖瓣修复治疗; 术后 30 天时, 其中 85% 的患者 TR 严重程度降低了至少 1 级; 而在此之中, 又有 52% 的患者 TR 严重程度已降为中度或更轻度。上述接受瓣膜置换手术的患者中, MAE 发生率为 5.9%, 无 1 例患者出现心血管死亡、卒中、心肌梗死、肾脏并发症或二次介入等; 89% 的患者心

功能恢复至 NYHA I/II 级，平均 6 min 步行距离增加 71 m，而患者的平均 KCCQ 评分亦升至 15 分，展现出了良好的治疗效果，且 MAE 事件率低，无死亡或二次介入的情况，临床应用安全性良好。

表 30: CLASPTR 试验数据

	试验项目	CLASPTR 试验数据	
基线数据	患者人数	34	
	女性占比	53%	
	平均 STS 评分	7.3%	
	重度及以上 TR	97%	
	NYHA III/IV 级	79%	
	平均 6 min 步行距离	180±101 米	
	平均 KCCQ 评分	52±23 分	
	PISA EROA(有效返流口面积)	0.77±0.32cm ²	
	术后 30 天	TR 减轻至少 1 级	85%
		TR 减轻至少 2 级	70%
TR 减轻至少 3 级		26%	
TR 减轻 4 级		4%	
中度、轻度 TR		52%	
MAE		5.9%	
NYHA I/II 级		89%	
KCCQ 评分		67±21	
平均 6 min 步行距离		251±100 米	
PISA EROA		0.48±0.24cm ²	



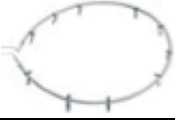





数据来源：《Kodali, S., et al. (2021). “Feasibility Study of the Transcatheter Valve Repair System for Severe Tricuspid Regurgitation.” JACC 77(4): 345-356.》，东吴证券研究所

总结：三尖瓣缘对缘修复临床结果显示出良好的安全性和有效性，但是和二尖瓣缘对缘修复一样有其局限性。例如，有研究显示，对于有效反流孔面积 > 0.7cm²、对合裂隙 > 6.5mm、严重瓣叶牵拉或非中心性/前隔联合部反流，缘对缘瓣叶修复术式的操作成功率明显降低。起搏电极导线直接压迫隔瓣、瓣叶抓捕区域钙化或存在三尖瓣狭窄时，缘对缘瓣叶修复术式也难以成功。

4.2. 瓣环成形术

该技术是通过经导管植入装置，缩小三尖瓣环面积以消除三尖瓣反流，根据其瓣环成形方式又分为直接瓣环成形术和缝合瓣环成形术，主要产品有 Cardioband、Trialign 和 TriCinch 等。

表 31: 全球主要经导管三尖瓣瓣环修复产品

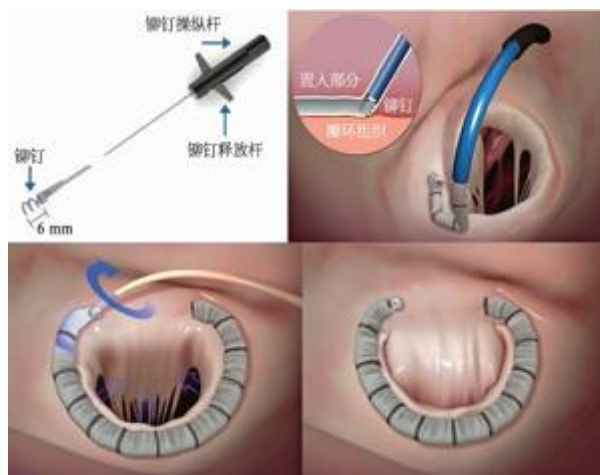
成形方式	产品名 (厂家)	介入途径	介入途径	临床试验
直接瓣环成形术	Cardioband (Edwards Lifesciences)		经股静脉	早期可行性研究
	Millipede IRIS (Boston Scientific)		经股静脉	早期可行性研究
	DaVinci TR System (Cardiac Implants LLC)		经右颈静脉	首次人体试验
	Transatrial Intrapericardial Tricuspid Annuloplasty procedure (TRAIPTA)		经右心房	动物试验
	TriAlign Device (Mitralign)		经颈静脉	早期可行性研究
缝合瓣环成形术	TriCinch System (4Tech Cardio)		经股静脉	早期可行性研究
	Pledget-Assisted Suture Tricuspid Annuloplasty procedure (PASTA)		经心尖	首次人体试验
	Minimally Invasive Annuloplasty (MIA) device (Micro Interventional Devices)		NA	首次人体试验

数据来源:《EXPERT REVIEW OF CARDIOVASCULAR THERAPY》, 中华心血管病杂志, JACC, 《Catheter Cardiovasc Interv》, 东吴证券研究所

4.2.1. 直接瓣环成形术: Cardioband

Cardioband 是通过介入植入的涤纶三尖瓣成形环, 缩小三尖瓣瓣口面积消除 TR。其经股静脉植入导管, 将成形环自前-隔瓣交界向隔-后瓣交界顺时针释放并进行锚定, 通过调整成形环形状缩小瓣口面积消除 TR。

图 84: Cardioband 产品原理图



数据来源：经导管心脏瓣膜治疗术，东吴证券研究所

据临床试验数据显示，Cardioband 入组 30 例患者中植入成功率为 100%，30 天死亡 2 例患者，6 个月死亡率为 10%±5%，6 个月随访数据显示 Caridioband 植入使反流束颈宽度由平均 12mm 降低至 8.8mm，但仍有 28% 的患者存在重度以上反流。因需沿成形环植入多个锚定装置，Cardioband 的植入过程较为复杂，其植入时间较长，存在损伤瓣环周围结构的危险，尤其是右冠状动脉损伤的发生率较高；同时，Cardioband 基于缩小瓣环设计，仅适用于单纯瓣环扩张 TR，适应症较为严格，远期临床效果有待确认。

表 32: Cardioband 临床数据结果

产品	Cardioband
作者	Nickenige 等
入组患者	(n=30)
年龄 (岁)	76±6
女性	22(73%)
Euro SCORE II	4.2
NYHA 心功能等级≥ III	26(87%)
先前进行心脏外科手术	11(36%)
<u>介入手术及 30 天数据</u>	
植入成功率	30(100%)
器械相关外科手术	0
30 天死亡率	2(7%)
随访时间 (月)	1
NYHA 心功能等级 I 和 II	23/28(82%)
死亡率	2(7%)
<u>6 个月随访数据</u>	
TR 严重性≥3	5 (18%)

全因死亡率	10%±5%
NYHA 心功能等级 II	15 (25%)
NYHA 心功能等级 I	7 (25%)
KCCQ 分数	70±21 分

数据来源：《6-Month Outcomes of Tricuspid Valve Reconstruction for Patients With Severe Tricuspid Regurgitation》，东吴证券研究所

4.2.2. 缝合瓣环成形术: Trialign

Trialign 模拟 Kay 外科手术，在介入时通过瓣环折叠及瓣叶二瓣化以消除 TR。其在 X 线及经食管超声心动图引导下通过颈静脉途径植入导管，分别于前-后瓣交界以及隔-后瓣交界处的瓣环由右心室向右心房穿孔并植入垫片。最后通过专用的垫片闭锁装置将两个垫片闭合在一起，起到三尖瓣二瓣化及缩小瓣口面积从而消除 TR 的作用。

图 85: Trialign 产品原理图



数据来源：JACC，中国分子心脏病学杂志，东吴证券研究所

图 86: Trialign 工作流程图



数据来源：《Early Feasibility Study of a Transcatheter Tricuspid Valve Annuloplasty》，东吴证券研究所

Trialign 的临床试验 SCOUT 入组 15 例患者中植入成功率 100%，30 天成功率为 80%，死亡率为 0，患者术后的瓣环面积及反流口面积均明显下降并伴随心功能好转。纳入多项三尖瓣介入装置的 TriValve 临床试验显示，共有 18 例严重高危 TR 患者接受 Trialign 治疗，植入成功率为 69.2%，无 30 天死亡。

Trialign 的不足之处是植入成功率偏低，其垫片闭锁装置不牢固，存在崩开可能，SCOUT 报道的 30 天失败病例均为其原因；同时其通过介入装置由右心室向右心房穿瓣环打孔的过程中存在损伤右冠状动脉的可能，需要精确定位，对于操作技术要求较高。

表 33: Trialign 临床试验结果

作者	Yzeirajet 等	Hahn 等
入组患者	(n=14)	(n=15)
基线数据		
年龄 (岁)	73±11	74±7
女性	8(57%)	13(87%)

Euro SCORE II	16.7±13.7	NA
NYHA 心功能等级≥ III	14(100%)	10(67%)
先前进行心脏外科手术	NA	NA
介入手术及 30 天数据		
植入成功率	100%	15(100%)
器械栓塞率	NA	3(20%)
NYHA 级别减轻≥1	100%	NA
MLHFQ 生活质量评分	18.8±12.0	NA
6min 平均步行距离	305.1±106.5 米	NA
30 天死亡率	0	0
随访数据		
随访时间 (月)	NA	12
TR 严重性≥3	NA	NA
NYHA 心功能等级 I 和 II	NA	9/10(90%)
死亡率	NA	1(7%)

数据来源：《Early Feasibility Study of a Transcatheter Tricuspid Valve Annuloplasty》，Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia，东吴证券研究所

4.2.3. 缝合瓣环成形术：TriCinch

TriCinch 也是一种类似 Kay 的瓣环成形术系统，是通过牵拉缩小瓣环消除 TR。其经股静脉置入导管，首先行右冠状动脉造影明确右冠状动脉解剖位置，定位穿刺螺母至前-后瓣交界处瓣环并穿刺固定，固定后通过牵拉链接穿刺螺母的涤纶带缩小瓣环，待影像显示反流量改善满意后于下腔静脉释放支架以提供持续牵拉力。

图 87: TriCinch 产品原理图



数据来源：经导管心脏瓣膜治疗术，东吴证券研究所

TriCinch 入组 24 例患者中植入成功率为 81%，94%患者植入后 TR 至少减轻 1 级。30 天死亡率为 0。由于 Tricinch 的穿刺螺母植入过程中同样存在损坏瓣环周围结构（尤其是右冠状动脉），其远期临床疗效仍有待进一步明确。

表 34: TriCinch 临床数据结果

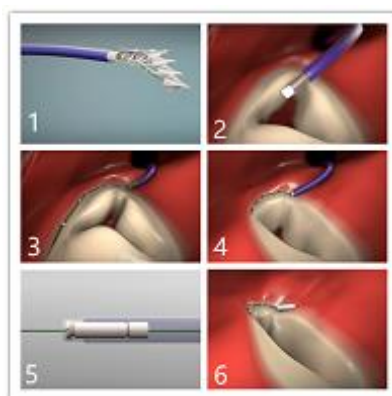
产品	TriCinch
作者	Denti 等
入组患者	(n=24)
年龄 (岁)	74±8
女性	20(83%)
Euro SCORE II	5.5
NYHA 心功能等级≥ III	14(58%)
先前进行心脏外科手术	12(50%)
<u>介入手术及 30 天数据</u>	
植入成功率	18(81%)
器械栓塞率	5(23%)
器械相关外科手术	NA
TR 严重性≥3	11(45%)
30 天死亡率	0
随访时间 (月)	6
TR 严重性≥3	(~75)
死亡率	0

数据来源: Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 东吴证券研究所

4.2.4. 微创成形环技术: MIA

微创成形环技术将锚定装置植入三尖瓣后叶-前叶和后叶-隔叶交接处,由热塑性的弹性体将两者收紧,从而使后叶折叠,减轻了瓣环扩张及反流程度。

图 88: MIA 工作流程图



数据来源: Micro Interventional Devices 公司官网, 东吴证券研究所

在 STTAR 试验的第一组试验中, 三名患者验证了 MIA 的可行性。患者年龄从 61 岁到 85 岁不等, 平均手术时间为 2 小时 13 分钟, 最短时间为 1 小时 10 分钟。3 人手术均获得成功, 在 6 个月的随访中, 三尖瓣口面积平均减少 43%, TR 从重度/中度降低

到轻度。STTAR 试验容量已扩大到 40 名患者，据公司报道未出现任何不良事件，术后患者 TR 程度平均减轻 2 级，三尖瓣口面积减少多达 45%。

表 35: STTAR 临床数据结果

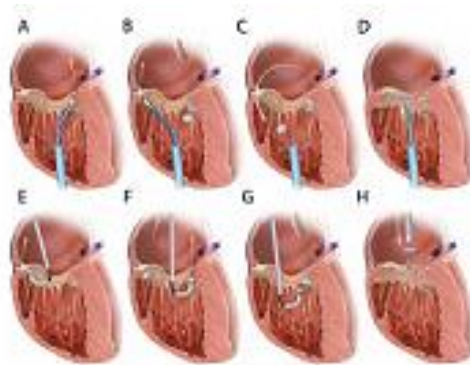
试验名称	STTAR	
患者数量	3	40
年龄	61~85	NA
<u>手术情况</u>		
平均手术时间	2 小时 13 分	
成功率	100%	100%
<u>随访数据</u>		
术后随访月份	6	NA
TA 面积减少	43%	45%
平均 TR 减轻程度	NA	2 级
轻度 TR	3/3	NA

数据来源：《Update on the Current Landscape of Transcatheter Options for Tricuspid Regurgitation Treatment》，东吴证券研究所

4.2.5. Pledget 辅助缝合三尖瓣成形术: PASTA

Pledget 辅助缝合三尖瓣成形术通过可操纵导管，经静脉途径分别在三尖瓣前叶及隔叶瓣环处以“双咬合”的方式置入缝合线和垫片，然后使用 Cor-Knot 闭合装置将缝合线收紧并固定，形成一个双孔三尖瓣，从而减小三尖瓣环面积，减轻三尖瓣反流。

图 89: PASTA 操作流程



数据来源：《Transcatheter Pledget-Assisted Suture Tricuspid Annuloplasty (PASTA) to create a double-orifice valve》，东吴证券研究所

有一名因右侧心力衰竭且出现严重 TR 患者接受了 PASTA 首例临床手术，术后患者 TR 情况减轻为轻度 TR，但是手术对病变三尖瓣环施力导致环在不到 10 分钟内裂开，该项技术还需要更多的临床数据验证。

表 36: PASTA 首例临床手术数据

手术名称	PASTA 首例临床手术
患者年龄	83
收缩静脉测量值	22.9mm
三尖瓣口面积	1817mm ²
右室间隔外侧尺寸	72.6mm
右室间隔前后尺寸	83.5 mm
TR 程度	重度 TR
术后情况	
TR 程度	轻度 TR
收缩静脉测量值	1mm
三尖瓣口面积	782mm ²
心输出量	4.6 升/分钟
6 个月随访情况	
存活情况	1/1

数据来源：《First-in-human transcatheter pledget-assisted suture tricuspidannuloplasty for severe tricuspid insufficiency》，东吴证券研究所

目前经导管三尖瓣修复产品只有汇禾医疗研发的 K-Clip™ 在中国处于临床试验阶段。2021 年 4 月 21 日，复旦大学附属中山医院葛均波院士成功完成汇禾医疗自主研发的 K-Clip™ 经血管三尖瓣修复系统临床试验的首例植入。7 月 12 日 K-Clip™ 的首次临床试验全部顺利入组，入组的患者均为重度以上三尖瓣反流，术后所有患者的三尖瓣反流均降至轻中度以下。

图 90：汇禾医疗 K-Clip 产品示意图



数据来源：汇禾科技公众号，东吴证券研究所

总结：总的来看，大多数经皮瓣环成形术复制了完善的外科手术技术，解决了继发性 TR 的主要病理机制，对于早期患者，瓣环成形术产品是个较好的选择，而对于晚期阶段出现的严重瓣叶栓系和宽的结合间隙，瓣环成形术通常无能为力。

手术经验表明，与缝合瓣环成形术相比，直接瓣环成形术具有更持久的耐用性，但是经导管缝合瓣环成形术取得了更广泛的临床结果。除此之外，缝合瓣环成形术产品占地面积小，如果术后 TR 的程度很大，这些产品保留了使用其他产品进行后续三尖瓣修复的未来选择，缺点是如果面对植入后极度瓣环扩张或缝合线脱离，治疗效果有限。

4.3. 反流口填充

该技术又称 FORMA 修复系统，旨在保留瓣叶的接合。通过在三尖瓣瓣口处植入泡沫聚合物填充气囊，通过缩小反流口面积以及为瓣叶提供附着点而消除三尖瓣反流。主要产品为 Edwards Lifesciences 公司的 FORMA 产品，其经左侧腋静脉植入导管，右心室造影后送入锚定器及气囊，锚定器定位于右心室心尖部，气囊定位于三尖瓣瓣环中央，固定锚定器，心房面的固定导管远端于穿刺处埋入皮下锚定。当三尖瓣闭合时，气囊可与瓣叶的表面接合，堵住反流口，从而减少反流量。

图 91: FORMA 产品修复原理示意图



数据来源：JACC，东吴证券研究所

根据 FORMA 最早在 2015 年进行的入组 18 例患者的临床研究显示，植入成功率为 89%，术后 30 天无死亡，一年随访结果显示 NYHA3-4 级心功能患者人数由 94% 降至 21%。另一项包含 19 例接受 FORMA 植入的重度 TR 患者长期临床预后结果显示，植入成功率为 89%，30 天死亡率为 0，平均随访时间为 32 个月，累计死亡率为 24%，67% 的患者末次随访时 TR 仍维持在重度以下。迄今为止进行的最大的 FORMA 研究由 29 名患者组成，植入成功率为 93%，术后 30 天死亡 2 例，通过测量 TR 静脉收缩和有效反流口面积，患者的 TR 等级有所改善，NYHA III 级和 IV 级患者减少至 28%，这些研究结果表明 FORMA 治疗三尖瓣反流是可行的。

表 37: Forma 临床数据结果

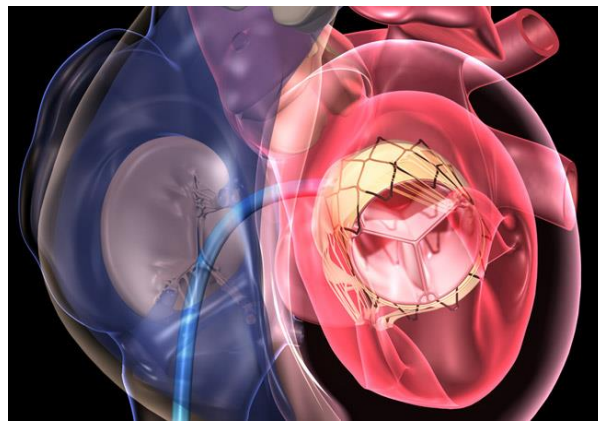
产品	Forma	
作者	Perlman 等	Kodialic 等
入组患者	(n=18)	(n=29)
基线数据		
年龄 (岁)	76±10	76±8
女性	13(72%)	19(66%)
Euro SCORE II	9.0±5.7	8.1±5.3
NYHA 心功能等级≥ III	17(94%)	25(86%)
先前进行心脏外科手术	13(72%)	NA
介入手术及 30 天数据		
植入成功率	16(89%)	27(93%)
器械栓塞率	1(6)	1(3)
器械相关外科手术	1(6)	3(10%)
TR 严重性≥3	16/16(100%)	NA
30 天死亡率	0	2(7%)
随访数据		
随访时间 (月)	12	1
TR 严重性≥3	12/13(92%)	NA
NYHA 心功能等级 I 和 II	11/14(79%)	18/25(72%)
死亡率	0	2(7%)
数据来源: Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 东吴证券研究所		

总结: FORMA 技术上可行, 为治疗症状严重且合并多种并发症的 TR 患者带来希望, 有研究结果表明基线 TR 越严重, FORMA 的疗效越佳, 但尚存在远端固定变位和瓣环穿孔等问题, 同时由于腔内留置物较多, 存在血栓相关并发症发生的可能。此外, 其适应症较为严格, 仅适用于中心线 TR, 目前临床结果显示远期效果有待改善。

4.4. 原位经导管三尖瓣置换

原位经导管三尖瓣置换 (TTVR) 是将人工瓣膜置于自体三尖瓣解剖位置, 替代其功能, 消除收缩期反流, 减轻右心房压力与右心室前负荷, 改善体循环淤血, 逆转右心室重构, 文献显示原位三尖瓣置换能有效消除 TR, 迅速改善患者心力衰竭等临床症状, 具有较好的临床效果。

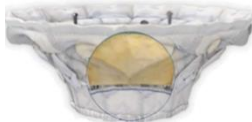


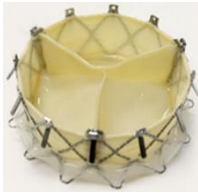
图 92: 原位经导管三尖瓣置换示意图

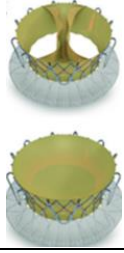
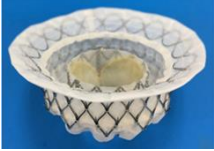
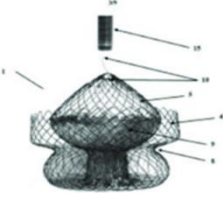


数据来源: Cleveland Clinic, 东吴证券研究所

目前尚未有经导管三尖瓣置换产品获批, 但是有包括 Cardiovalve、Evoque 以及国内的 Lux-Valve 等多款进入到临床阶段的在研产品。

表 38: 全球主要经导管三尖瓣原位置换在研产品

产品名(厂家)	图示	介入途径 (尺寸)	已知研发进度	注册临床试验
Cardiovalve (Boston Medical)		经股 (28 F)		心脏瓣膜系统治疗 三尖瓣反流的早期 可行性研究 (NCT04100720)
Evoque(Edwards)		经股 (28 F)	2020 年 5 月首次人体 试验	N/A (仅二尖瓣)
Lux-Valve(健世科技)		通过微创右侧开胸术经 心房插入	35 位患者, 同情使用	N/A
NaviGate (NaviGate Cardiac Structures)		经颈静脉或 经心房 (42 F)	32 位患者, 同情使用	N/A

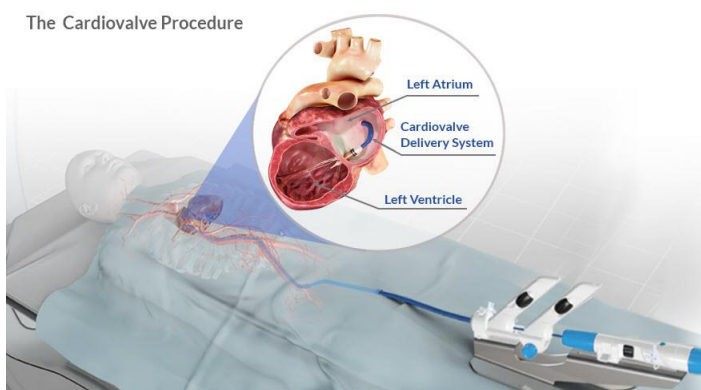
TriSol (TriSol Medical)		经颈静脉 (30 F)	N/A
Interpid(Medtronic)		经股 (35 F) (29 F 研发中)	N/A (仅二尖瓣)
TRiCares(TriCares SAS)		NA	N/A

数据来源：Frontiers in Cardiovascular Medicine，东吴证券研究所

4.4.1. Cardiovalve

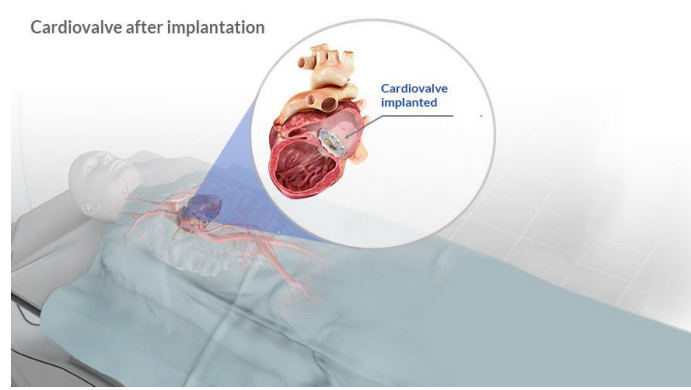
Cardiovalve 由安装在镍钛合金框架上的牛心包小叶组成，锚定通过小叶抓握和心房法兰实现，并由专有的锚定和密封元件辅助，并采用经股方式输送。2020 年 2 月，Cardiovalve 获得 FDA“突破性设备”认证，目前 Cardiovalve 正在美国进行早期可行性试验，将招募 15 名患者，主要终点包括术中技术成功以及 30 天与设备相关的重大不良事件。2017 年爱德华公司收购 Valtech Cardio 时，Cardiovalve 被分拆出来，但是爱德华保留了购买的选项。

图 93: Cardiovalve 植入步骤



数据来源：Cardiovalve，东吴证券研究所

图 94: Cardiovalve 植入后

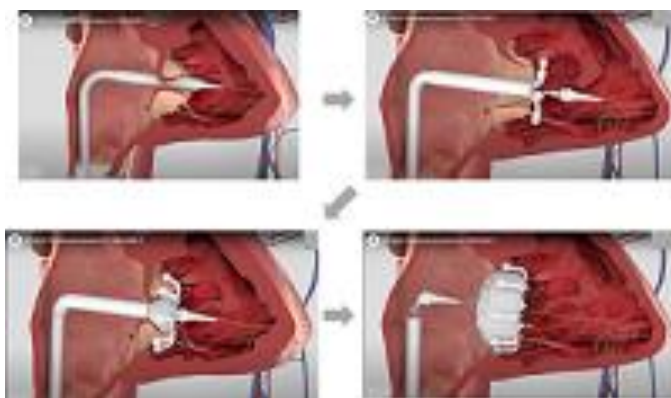


数据来源：Cardiovalve，东吴证券研究所

4.4.2. EVOQUE

爱德华公司的 EVOQUE 产品是由自膨式镍钛合金支架、牛心包瓣叶、编织物裙边以及瓣叶夹持装置组成，具有 44 和 48 mm 两种尺寸型号；操作时经股静脉途径使用 28F 多向可调弯输送系统将瓣膜送至三尖瓣位置后同轴释放，通过径向支撑力与瓣叶夹持达到锚定。

图 95: EVOQUE 植入置换示意图



数据来源：Edwards 公司官网，东吴证券研究所

近期发表的多中心重度 TR 救治性临床应用研究（25 例）显示，即刻操作成功率达 92%，30d 随访时 96% 患者反流严重程度降至中度及以下，NYHA 心功能 I 或 II 级的比例从术前 4% 上升至 76%，起搏器植入率 8%，死亡率为 0，初步表明了其安全性与有效性。即将启动的 TRISCEND II Pivotal Trial (NCT04482062) 计划纳入 675 例重度 TR 患者，随机分配至 EVOQUE 或优化药物治疗组，进一步验证其安全性与有效性。

表 39: 原位经导管三尖瓣置换产品 EVOQUE 首次人体试验临床试验数据

项目名称	入组患者 n	年龄 (岁)	心功能 NYHA 分级 II / III / IV	左室射分数 LVEF(%)	即刻操作 成功率	死亡 率	再次 介入 治疗	术后反流 ≤1+	30 天随访数据	
									死亡率	传导异常需要 起搏器
首次人体 试验	25	76±3	3/19/3	58.3±3.6	23(92%)	0(0)	1(4%)	23(92%)	0(0)	2(8%)

数据来源：JACC，东吴证券研究所

4.4.3. Lux-Valve

宁波健世科技的 Lux-Valve 包括人工三尖瓣、输送导管系统和装载系统。其三尖瓣人工瓣膜是由牛心包制成并经过自主研发的 JeniGal 抗钙化技术预处理，并采用自膨式镍钛合金支架。Lux-Valve 是全球首个透过贴合自行锚定，而非以径向支撑力锚定的经导管三尖瓣置换产品。自适应环状部位软防漏环附在支架上，避免瓣周漏及让瓣膜可轻易贴合不同大小的环状部位，对三尖瓣结构影响较小，从而避免心肌组织损伤及束支传

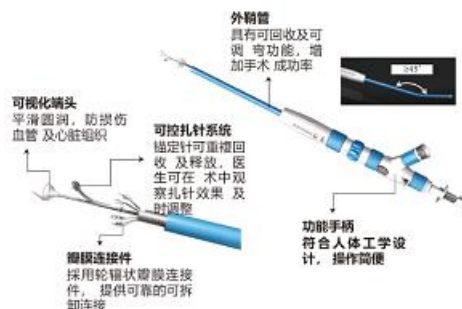
导阻滞的风险。

输送器包括一个用作输送及释放人工三尖瓣至目标位置的完整输送导管装置，其包括可视化端头、外鞘管、可控扎针系统、瓣膜连接件和手柄，且外鞘可屈曲 45 度以上，以帮助输送人工三尖瓣及确保同轴度，各部件赋予 Lux-Valve 可回收、可调弯、可有效防止支架移动及移位等优势。

图 96: Lux-Valve 人工三尖瓣示意图



图 97: Lux-Valve 输送导管系统示意图



数据来源：健世科技招股说明书，东吴证券研究所

数据来源：健世科技招股说明书，东吴证券研究所

2020 年 9 月，健世科技公司于中国就 31 名受试者完成有关 LuX-Valve 的多中心可行性临床试验，全分析集及符合方案集均包括 31 名受试者。30 天随访期内，全体 31 名受试者当中，我们观察到全因死亡率为零，介入手术成功率为 96.77%，且大部分受试者的心功能在术后得到大幅提升。公司于 2020 年 9 月在中国启动有关 LuX-Valve 的多中心确证性临床试验，而公司预期于 2021 年第 3 季度前完成 120 名检验受试者入组。

表 40: 原位经导管三尖瓣置换产品 Lux-Valve 可行性临床试验数据

项目名	入组患者 n	年龄 (岁)	心功能 NYHA 分级 III/IV	30 天随访数据						
				左室射分数 LVEF	全因死亡 (n=31)	三度传导阻滞或植入永久心脏起搏器 (n=31)	胸腔出血 (n=31)	瓣膜反流 (n=30)	心功能 NYHA 分级 I/II/III (n=29)	瓣周漏轻度以下 (n=30)
可行性临床试验	31	50 岁以上	21/10	正常	0(0%)	0(0%)	2(6%)	0(0%)	6/11/12	29(97%)

数据来源：健世科技招股说明书，东吴证券研究所

总结：三尖瓣复杂的解剖位置与结构给 TTVR 器械设计造成很大挑战。1) 入路途径的选择：目前在研的三尖瓣置换产品入路途径包括经胸壁右心房切口、经颈静脉和经股静脉等。经胸壁右心房切口具有较短的输送路径，能更好地同轴释放瓣膜，但是显著增加肺部并发症与出血风险，延长住院时间，降低获益可能；而经静脉途径虽然创伤小，

但是如何将大尺寸的 TTVR 瓣膜（远大于经导管主动脉瓣或二尖瓣）装载进输送系统、极限角度调弯以后送至自体三尖瓣位置、进一步多向调弯实现与三尖瓣瓣环同轴这些难点对设计提出更高要求，也可能增加血管并发症风险。

2) 三尖瓣瓣环在数字减影血管造影术（DSA）下缺乏解剖标志，给 TTVR 瓣膜准确定位造成困难。

3) 三尖瓣瓣环是非钙化的动态马鞍形结构，周围组织结构具有弹性且较为脆弱，如何选择合适尺寸的 TTVR 瓣膜并将其稳固锚定密封是难题，现有产品的锚定机制的长期稳定性有待验证。

4) 不良事件发生率高：包括传导阻滞、出血事件、瓣膜血栓、术后右心功能恶化等。传导阻滞是由于房室结邻近三尖瓣隔瓣环，受到 TTVR 瓣膜直接压迫所致，使用 EVOQUE 或 GATE 系统进行 TTVR 以后起搏器置入率达 8%~10%；TTVR 相关出血事件发生率约为 8.3%-13%，主要与器械入路相关；TTVR 瓣膜血栓风险更高，主要是由于右心系统流速与压力远低于左心系统，瓣膜血栓风险明显更高，如何优化术后抗栓方案是 TTVR 未来推广必须解决的问题；TTVR 术后右心功能恶化可能出现在术前右心功能严重受损和/或存在严重肺高压的患者，当反流量显著减少甚或消除以后，右心室后负荷增加，由于右心室对于压力变化更加敏感，可能出现右心衰竭或逆重构不显著，获益受限。

尽管面临诸多困难，但是经导管三尖瓣原位置换能有效消除 TR，迅速改善患者心力衰竭等临床症状，同时具有心内创伤小，且瓣膜原位替代符合人体生理的优势，但由于起步较晚，相关产品的治疗效果仍需进一步临床研究论证。

4.5. 异位经导管三尖瓣置换

三尖瓣反流患者在心脏收缩期时血液会反流到右心房，继而涌回腔静脉，导致体循环血液瘀滞及心排血量下降；而在腔静脉置入带瓣膜支架后，血液只反流到右心房，由于右心房体积有限，右心房压力会迅速上升，阻止血液进一步反流，增加了每搏输出量，同时血液不返回腔静脉，体循环淤血减少，主要产品有 TricValve、Tricento 和 SAPIEN XT，其中 TricValve 在 2021 年 5 月取得 CE 认证。

表 41: 全球主要经导管三尖瓣异位置换

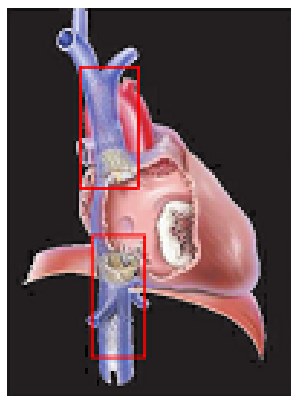
产品名（厂家）	介入途径	当前阶段	注册临床试验
Sapien XT (Edwards)	 (14 F, 16 F)	由于移位率高，试验 TRICAVA 提前结束(未公布)	HOVER (NCT02339974)

TricValve (P + F Products + Features)		经股 (27 F)	CE 认证	TRICUS (NCT03723239) TRICUS Euro (NCT04141137)
Tricento (New Valve Technology)		经股 (24 F)	首次人体试验	N/A

数据来源: Frontiers in Cardiovascular Medicine, 东吴证券研究所

TricValve 是一种腔静脉自膨胀牛心包人工瓣膜, 通过在上下腔静脉植入人工瓣膜阻止右心室收缩期血液通过上下腔静脉反流至体循环。Tricento 是一种腔静脉自膨胀猪心包瓣膜, 其结构包括一个锚定在上下腔静脉的覆膜支架以及右心房部位的二叶猪心包瓣膜, 其在释放后可通过输送系统进行位置调整或回撤。Sapien/Sapien XT 是设计用于介入下治疗主动脉瓣狭窄的球囊扩张牛心包人工瓣膜。

图 98: 异位 (腔静脉) 带瓣膜支架



数据来源: 经导管心脏瓣膜治疗术, 东吴证券研究所

临床数据显示到目前为止接受 TricValve 治疗的 5 例患者术后随访期间死亡率高达 80%, 且 TricValve 植入并未改善三尖瓣本身的反流程度, 其临床效果仍需要进一步验证评估。目前 TricValve® 正在进行包括 9 名患者的单中心可行性研究 TRICUS STUDY 和包括 35 名患者的关键研究 TRICUS STUDY Euro。Sapien/Sapien XT 治疗三尖瓣反流是通过右侧股静脉置管, 首先在拟定瓣膜释放区域释放一枚裸支架以提供 Sapien/Sapien XT 球扩瓣的锚定区, 随后在锚定区内释放人工瓣膜。目前共有 10 例患者接受了此类治疗, 但其中 9 例患者仅在下腔静脉处植入瓣膜, 术后 30 天死亡率为 20%。

表 42: 异位腔静脉瓣膜植入产品 TricValve 和 SapienValve 临床数据对比

设备	Tric Valve	Sapien Valve
入组患者 n	5	10
基线数据		
年龄 (岁)	79±4	69±7
NYHA 心功能分级≥III	5(100%)	10(100%)
右心衰竭	5(100%)	10(100%)
Logistic EuroSCORE (每个患者都被心脏团队认为是高风险的)	37.9±17.9	31.5±19.7
三尖瓣反流		
轻度	0(0%)	0(0%)
中度	0(0%)	0(0%)
严重	5(100%)	10(100%)
手术和 30 天数据		
器械植入成功	4(80%)	10(100%)
三尖瓣反流出院时或 30 天随访		
轻度		
中等		
严重	5(100%)	10(100%)
主要并发症	1(20%)	0(0%)
30 天死亡率	1(20%)	2(20%)
随访数据		
	n=4	n=10
随访时间 (月)	7±13	9±11
NYHA 心功能分级		
I-II	2(40%)	6(60%)
III-IV	0(0%)	4(40%)
右心衰竭改善	2(40%)	9(90%)
三尖瓣反流		
轻度		1(10%)
中等		0(0%)
严重	2(40%)	9(90%)
死亡率	4(80%)	9(90%)

数据来源: JACC, 东吴证券研究所

总结: 异位经导管三尖瓣置换相对“原位三尖瓣置换”具有明显优势, 首先, 技术操作相对简单, 只需把带瓣膜支架放置在腔静脉即可; 其次, 由于腔静脉较长且顺应性低, 技术操作相对简单, 只需把带瓣膜支架放置在腔静脉即可; 其次由于腔静脉较长且顺应

性低，带瓣膜支架固定性较好；最后，由于腔静脉在心脏外围，带瓣膜支架压迫、影响心脏组织结构的风险性较低。

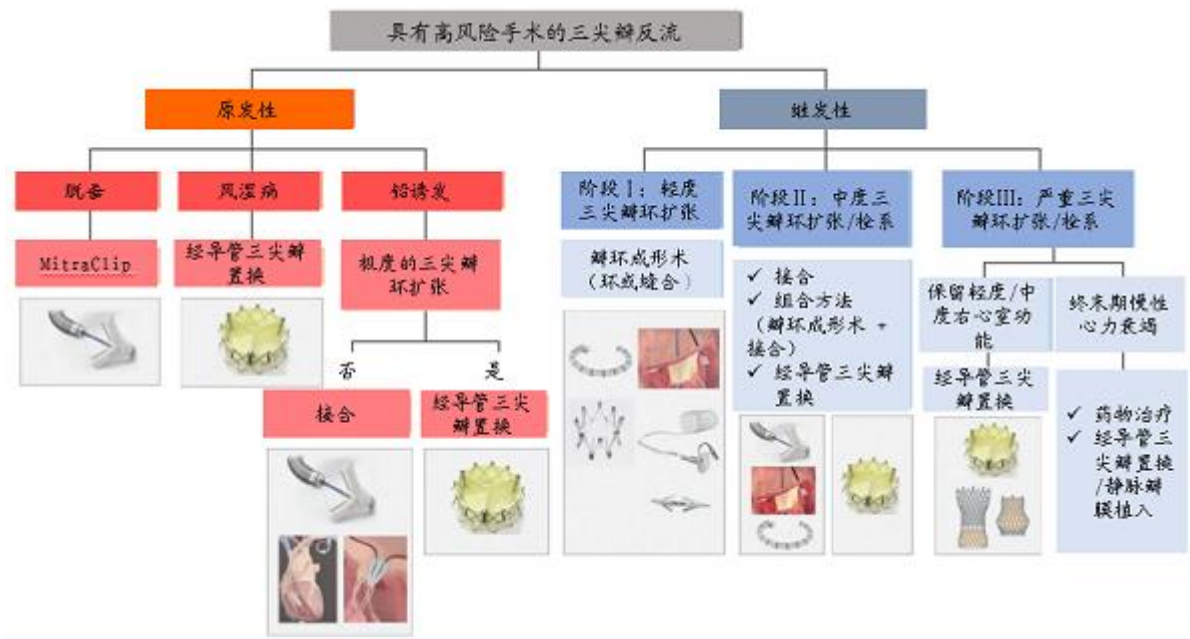
异位经导管三尖瓣置换技术局限性也很明显，首先异位瓣膜置换虽然可减少静脉反流，但是无法改善右心室和右心房持续性超负荷；此外，由于血液不能回流腔静脉，右心房收缩压可能升高，该方法可能使得右心房扩大持续加重，需要长期随访评估手术的长期预后以及潜在的有害影响，目前更多是作为 TTVr 或原位 TTVR 的补充方案应用于姑息治疗。

4.6. 三尖瓣修复 VS 置换

上述所有经导管三尖瓣修复技术，主要通过瓣叶夹闭、瓣环环缩以及增加对合面积三类机制达到减少或消除 TR 的目的。尽管已经公开报道的临床试验，受试者临床表现均有不同程度改善，但依然存在较大局限性：（1）器械植入成功率不高，一般不超过 90%；（2）部分器械对患者三尖瓣解剖特点有一定的应用限制，如三尖瓣瓣叶对合间距过大。瓣环过大，存在起搏或除颤电极，以往曾介绍三尖瓣外科修复等，无法满足更多临床需求。（3）目前三尖瓣修复的临床终点往往只是减少三尖瓣反流程度 1-2 级，术后部分患者 TR 程度仍较严重，是否影响远期疗效，有待进一步观察；（4）外科三尖瓣成形术后，5 年三尖瓣关闭不全复发率高达 40%，主要与右心室持续扩大导致腱索牵拉有关，经导管修复可能会面临类似问题。而经导管三尖瓣置换技术适用人群更广，同时能更好地降低反流量，研究初步显示使用第一代 TTVR 产品具有良好的安全性和有效性，但是其发展仍面临诸多挑战。

从现有临床结果看，目前接合装置仍是最常用的技术，占比超过 50%，尤其是缘对缘修复占比超过 40%。未来针对 TR 不同的发病原因和发病阶段，应选择不同的技术路径。对于脱垂类型的原发性 TR，缘对缘修复较为合适；对于风湿病引起的 TR，三尖瓣置换较为合适。对于继发性 TR，应该注意 TR 的发展阶段，初期的继发性 TR，瓣环成形术较为适合；中期的继发性 TR，应选择接合或瓣环成形加接合，以及三尖瓣置换等方法。对于晚期的继发性 TR，三尖瓣置换应该被首要考虑。

图 99: 三尖瓣反流治疗选择参考



数据来源: 《Transcatheter Tricuspid Valve Interventions》, 东吴证券研究所

5. 行业相关标的

5.1. 沛嘉医疗

沛嘉医疗成立于 2012 年，主要从事经导管心脏瓣膜医疗器械和神经介入手术器械的研发、生产和销售。公司成立之初就以经导管心脏瓣膜的研发为主要业务，并在 2017 年开始进行第一代 TAVR 产品 TaurusOne® 的多中心确认性临床试验。2021 年上半年，公司第一代和第二代 TAVR 产品相继获批，正式加入到中国瓣膜介入行业的竞争。

除了主动脉瓣，公司积极布局二尖瓣和三尖瓣领域的介入治疗，目前已布局经导管二尖瓣置换和修复、经导管三尖瓣置换等领域，共拥有五个在研项目，其中三个为自主研发项目。

图 100: 沛嘉医疗二/三尖瓣介入产品管线

分类	产品	临床前	临床	注册
二尖瓣产品	HighLife 置换产品	中国临床前准备，欧洲已进入临床阶段		
	自主研发的置换产品	型式检验/动物试验		
	缘对缘修复产品	动物试验		
三尖瓣产品	inQB8-置换产品	动物试验		
	自主研发的置换产品	型式检验/动物试验		

数据来源：沛嘉医疗公告，东吴证券研究所

公司引进的 HighLife 产品已在欧洲进入临床阶段，我们预计国内临床试验有望在 2021 年底开启。同时公司自主研发的二尖瓣置换产品、二尖瓣缘对缘修复和三尖瓣置换产品也在顺利推进中，其中二尖瓣缘对缘修复产品我们预计将于 2021 年进入临床阶段。

公司已与美国公司 inQB8 达成合作，共同开发经导管三尖瓣置换技术，并且随着项目推进，公司可能会逐渐接管项目开发。该合作不仅进一步丰富公司在三尖瓣置换领域的在研管线，同时 inQB8 有望成为沛嘉医疗和美国的创新中心，进一步增强公司的研发实力，并为未来的国际化做好准备。

除此之外，公司也投资了 Sutra Medical 并成为该公司第二大股东，其在研产品 Sutra Hemi Valve 采用瓣膜替换及修复技术相结合的方法，目前正处于临床前评估阶段。此次投资将进一步加强公司在二尖瓣介入领域的产品管线。

总结：公司二尖瓣、三尖瓣介入产品布局全面，研发能力突出，多个在研项目有序推进，尤其是其中的 Highlife 已经表现出初期优异的临床结果，未来有望成功获批上市，分享国内广阔的蓝海市场。我们预计公司 2021-2023 年收入为 1.01/3.10/5.96 亿元，考虑到公司业绩 2025 年后有望继续保持高速增长，维持“买入”评级。

风险提示：产品研发注册不及预期；医疗事故风险等

5.2. 心通医疗

公司成立于 2019 年，专注于心脏瓣膜疾病领域创新的经导管及手术解决方案的研发及商业化。作为微创医疗集团内部的孵化项目，公司早在 2010 年开始经导管主动脉瓣膜植入（TAVR）产品的早期可行性研究，并在 2014 年开展了核心产品 VitaFlow™ 的确证性临床试验。2015 年上海微创心通成立，继续推进 TAVI 产品的临床试验，2019 年 VitaFlow™ 获得上市批准。公司以创新为导向，第二代产品 VitaFlow™II 也进入了创新医疗器械审批绿色通道，并成为目前唯一一款在中国研发并已在欧洲开展临床试验的 TAVR 产品。

公司战略性布局心脏瓣膜疾病治疗，除了 TAVR 产品外，同时拥有五款经导管二尖瓣（TMV）在研产品、两款经导管三尖瓣（TTV）在研产品，其中部分产品是与外部合作伙伴共同开发。

图 101：心通医疗二/三尖瓣介入产品管线

分类	产品	临床前	临床试验	注册
二尖瓣产品	自主研发的置换产品	动物研究阶段		
	缘对缘——修复产品	设计阶段		
	AltaValve — 创新置换产品 (和 4C Medical 合作)	早期可行性研究		
	Corona — 置换产品 (和 ValCare 合作)	动物研究阶段		
	Amend — 修复产品 (和 ValCare 合作)	首次人体试验		
三尖瓣产品	缘对缘——修复产品	设计阶段		
	Trivid — 修复产品 (和 ValCare 合作)	设计阶段		

数据来源：心通医疗公司官网，东吴证券研究所

公司投资了 ValCare 并与其合作开发 TMV 修复在研产品 Amend 以及 TMV 置换产品 Corona。我们预计 Amend 有望于 2021 年底在国内开启临床试验。此外公司也投资了 4C Medical，该公司研发的 TMV 置换产品 AltaValve 正在开展早期人体可行性研究。AltaValve 的上环装置和心房固定装置设计用于解决现有 TMV 技术存在的锚定和固定困难的问题。此外，AltaValve 使左室构型保持完好，从而降低左室流出道阻塞和损害风险。AltaValve 可通过经房间隔或经心尖入路植入，其适用于大多数二尖瓣反流患者。

图 102: AltaValve 图示



数据来源：4C medical 官网，东吴证券研究所

图 103: AltaValve 植入过程



数据来源：4C medical 官网，东吴证券研究所

除了外部合作项目丰富，公司自研产品二尖瓣置换和二尖瓣/三尖瓣缘对缘修复产品也在顺利推进中，我们预计二尖瓣置换产品有望在 2021 年底进入临床试验阶段。

总结：公司在研管线丰富，未来有望凭借心脏瓣膜领域的积累以及微创集团在心血管领域的品牌和渠道优势实现突围，成为未来 TMV 和 TTV 市场的重要参与者。我们预计公司 2021-2025 年收入分别为 3.30 亿、6.17 亿、9.95 亿、13.99 亿和 18.48 亿元，维持“买入”评级。

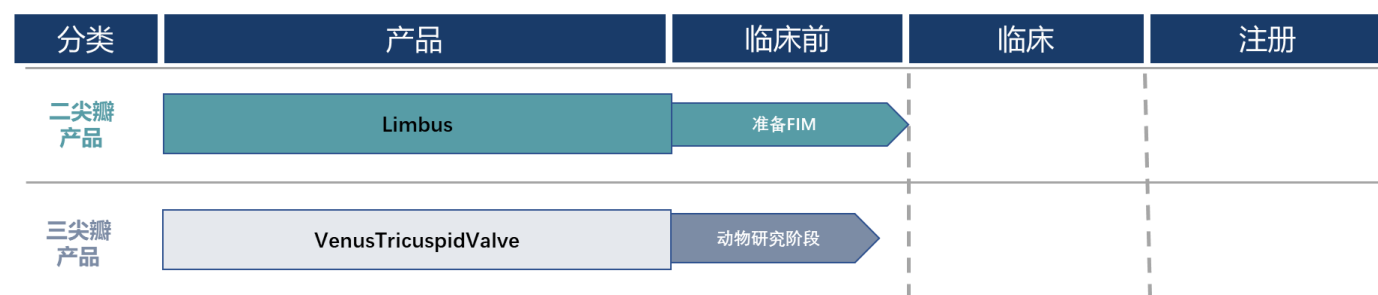
风险提示：产品研发注册不及预期；医疗事故风险等

5.3. 启明医疗

公司成立于 2009 年，是中国领先的经导管心脏瓣膜医疗器械企业。公司专注于经导管主动脉心脏瓣膜及相关输送系统的开发、生产和销售，产品覆盖四个心脏瓣膜的经导管解决方案和主要配套产品。公司自主研发的 VenusA-Valve 是首个获 NMPA 批准并在中国上市的 TAVR 产品。2020 年 11 月，公司二代产品 VenusA-Plus 于 NMPA 获批上市，为中国首款带有可回收功能的人工瓣膜系统。公司研发能力突出，产品布局全面，在业内具有领先地位和先发优势。

公司具有强大的心脏瓣膜技术研发能力，并且在全球范围内与多家企业合作研发。除已上市的 4 款产品外，公司目前还有多款在研产品和注册阶段产品。公司在中国、以色列和美国设立了研发团队，并在中国和以色列建立了生产基地。2018 年公司收购 Keystone 并获得其与远端抗栓塞脑保护装置 TriGUARD3 有关的 40 项专利。2020 年，公司与美国的 OpusMedicalTherapies 合作开发治疗二尖瓣及三尖瓣反流的创新器械，并从以色列、澳大利亚分别引进了主动脉瓣修复创新产品 Leaflex 和主动抗半周漏技术平台，以对现有管线中的产品进行迭代创新。

图 104：启明医疗二/三尖瓣介入产品管线



数据来源：启明医疗公告，东吴证券研究所

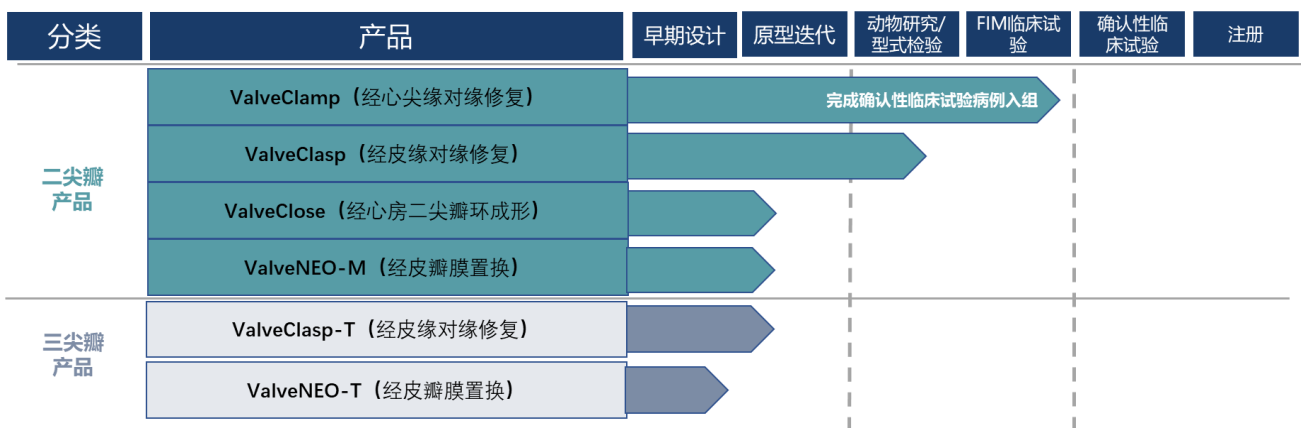
在 TMVR 领域，公司自主研发的首个环上瓣置换系统 Limbus 目前正准备进入首例人体临床。在 TTVR 领域，公司研发了 VenusTricuspidValve，目前正处在设计阶段动物研究。

除自主研发外，公司还通过投资的方式强化 TMVR/TTVR 布局。2020 年公司与 OpusMedicalTherapies, LLC.达成合作协议，共同致力于二尖瓣反流和三尖瓣反流的创新器械研发。2021 年 5 月，公司宣布将参与投资德晋医疗，以进一步完善在结构性心脏病治疗领域的战略布局。德晋医疗成立于 2015 年，专注于二尖瓣和三尖瓣相关治疗技术的研发，为二尖瓣反流、三尖瓣反流等病变提供系统性解决方案。德晋医疗是国际上唯一一家同时具有两种成熟二尖瓣介入修复技术的公司，自主创新研发了中国首款经心尖介入治疗二尖瓣反流的器械 MitralStitch，中国首款经股静脉二尖瓣修复器械 DragonFly-M 及中国首款经股静脉三尖瓣修复器械 DragonFly-T。其中，Mitralstitch、DragonFly-M 已进入上市前注册临床研究阶段，DragonFly-T 已进入探索性临床研究阶段。

5.4. 捍宇医疗

捍宇医疗致力于结构性心脏病领域的创新医疗器械的研发及商业化。公司核心产品经导管二尖瓣产品 ValveClamp 有望成为首款国产研发上市的经导管二尖瓣（TMV）介入器械，以及全球首款即将上市的经心尖缘对缘 TMV 产品。利用 ValveClamp 成功的开发经验，公司同时快速推进其他经导管二尖瓣和三尖瓣介入产品，包括经皮二尖瓣缘对缘修复的 ValveClasp、二尖瓣环成形产品 ValveClose 等。

图 105: 捍宇医疗二/三尖瓣介入产品管线



数据来源: 捍宇医疗招股说明书, 东吴证券研究所

ValveClamp 已于 2021 年 3 月完成验证性临床试验的全部病例入组, 公司预计 2022Q1 完成全部出组和随访, 2023Q1 完成产品注册并上市。ValveClasp 已完成临床前动物研究, 有望于 2021 年 Q3 进入首次人体临床试验。

5.5. 健世科技

健世科技致力于研发用于治疗结构性心脏病的创新产品, 打造针对不同类型结构性心脏病的全套治疗解决方案。公司的核心产品 LuX-Valve 有望成为全球首款获准商业化的经导管三尖瓣置换产品, 除此之外公司还拥有包括经导管二尖瓣修复产品 JensClip 和 MitraPatch 在内的五款二尖瓣/三尖瓣介入在研产品, 形成了对二尖瓣/三尖瓣介入治疗的全面布局。

图 106: 健世科技二三尖瓣产品管线



数据来源: 健世科技招股说明书, 东吴证券研究所

三尖瓣领域, 公司核心产品 LuX-Valve 正在进行验证性临床试验, 公司预计 2023 年将获批上市。除了 LuX-Valve, 公司同时在开发第二代经导管三尖瓣置换产品 LuX-Valve Plus 以及修复夹持产品 JensT-Clip, 进一步完善公司三尖瓣管线。

二尖瓣领域, 公司自主研发的经导管修复夹持产品 JensClip 将于 2022Q1 进入可行

性临床试验；另一款修复产品 MitraPatch 将于 2022Q2 进入临床并有望成为全球首个可使用瓣叶修补技术修复二尖瓣的产品；此外，公司也在开发经导管二尖瓣置换系统 AnchorValve，产品布局全面。除了国内市场，公司积极布局海外，多项产品计划将于 2022 年-2023 年左右在欧洲开启临床试验。

6. 风险提示

1、标的公司重大经营亏损持续的风险:

目前国内从事二尖瓣三尖瓣介入器械研发的公司大多为初创型公司，可能面临持续经营亏损情况，投资者可能会损失绝大部分的投资；

2、产品研发注册不及预期风险:

目前国内只有一款二尖瓣修复产品上市，如果未来产品研发注册不及预期，可能导致标的公司产品上市时间延后，造成公司收入不及预期。

3、医疗事故风险:

介入性医疗器械产品作为直接接触人体主动脉、脑动脉等重要器官的医疗器械，其在临床应用中客观上存在一定的风险，若未来标的公司因产品出现重大质量问题，患者如在使用后出现意外风险事故，患者提出产品责任索赔或因此发生法律诉讼、仲裁等，均有可能对公司的业务、经营、财务及声誉等方面造成不利影响。

免责声明

东吴证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，本公司不对任何人因使用本报告中的内容所导致的损失负任何责任。在法律许可的情况下，东吴证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

市场有风险，投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息，本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性，也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用、刊发、转载，需征得东吴证券研究所同意，并注明出处为东吴证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

东吴证券投资评级标准：

公司投资评级：

买入：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对大盘在 15% 以上；

增持：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对大盘介于 5% 与 15% 之间；

中性：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对大盘介于 -5% 与 5% 之间；

减持：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对大盘介于 -15% 与 -5% 之间；

卖出：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对大盘在 -15% 以下。

行业投资评级：

增持：预期未来 6 个月内，行业指数相对强于大盘 5% 以上；

中性：预期未来 6 个月内，行业指数相对大盘 -5% 与 5%；

减持：预期未来 6 个月内，行业指数相对弱于大盘 5% 以上。

东吴证券研究所

苏州工业园区星阳街 5 号

邮政编码：215021

传真：(0512) 62938527

公司网址：<http://www.dwzq.com.cn>