

经导管左心耳封堵术的临床应用进展

张莎 储国俊 综述 吴弘 审校

(第二军医大学附属长海医院心血管内科, 上海 200433)

Clinical Application Advances in Left Atrial Appendage Closure

ZHANG Sha, CHU Guojun, WU Hong

(Department of Cardiology, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

文章编号: 1004-3934(2015)05-0547-04

中图分类号: R54

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.006

摘要: 心房颤动是最常见的心律失常之一, 是缺血性卒中中独立的危险因素。心房颤动的治疗策略是消除心房颤动和预防脑卒中, 包括药物复律、射频消融、口服抗凝药、外科切除或结扎左心耳和经导管左心耳封堵术。近 20 年来, 左心耳封堵术在预防心房颤动相关性脑卒中方面成为有效的治疗手段, 现就其临床应用进行综述。

关键词: 心房颤动; 左心耳; 缺血性卒中; 左心耳封堵术。

Abstract: Atrial fibrillation (AF) which is an independent risk factor for ischemic stroke, is one of the most common arrhythmias. The treatment objectives in patients with AF contain eliminating AF and preventing stroke. Methods include pharmacological cardioversion, radiofrequency ablation, oral anticoagulation, left atrial appendage closure, surgical removal or ligation of left atrial appendage and so on. In the past 2 decades, left atrial appendage closure for stroke prevention in patients with AF has grown into an effective treatment therapy. This paper reviews the clinical advances in the left atrial appendage closure.

Key words: atrial fibrillation; left atrial appendage; ischemic stroke; left atrial appendage closure

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常之一。美国和中国的人群发病率分别为 1.5%~2%^[1]、0.77%^[2]。房颤时心房有效收缩丧失, 易形成血栓, 血栓脱落所致最严重的结局是脑栓塞, 年发生率为 1.9%~18.2%^[3], 非瓣膜性、瓣膜性房颤患者的脑卒中发病率分别是正常人群的 5.6 倍和 17.6 倍^[4], 房颤最主要的治疗目标是预防脑卒中。临床研究显示: 60% 的瓣膜性心脏病及 90% 的非瓣膜性房颤患者血栓来源于左心耳(left atrial appendage, LAA)^[5], 因此, 堵闭 LAA 可预防房颤相关脑卒中。

1 LAA 与血栓形成

LAA 易形成血栓的解剖基础: LAA 为尖顶部狭窄的长管状结构; 内部的梳状肌及肌小梁致心耳表面凹凸不平; 心耳内的血流速度较心房慢。病理基础: 房颤时, 心房排空率低, 血液易淤积形成血栓; 房颤患者即使恢复窦律后, LAA 收缩顿抑仍可能形成血栓; 房

颤患者常合并高龄、高血压、糖尿病等, 这些危险因素致 LAA 内膜损伤或纤维化也参与血栓形成。

LAA 的解剖外形可分为菜花型、风向标型、仙人掌型、鸡翅型 4 种类型, 分别占 21%、24.6%、4.2%、50.3%^[6], 两叶者最多见(54%), 三叶次之(23%)^[7]。研究发现, 鸡翅型发生血栓的风险为 4%, 较其他 3 种类型低(10%~18%)^[8], 文献报道, LAA 的容积、入口直径及叶片的多少与血栓形成也存在相关性。

2 经导管 LAA 封堵术的器械研发

经导管 LAA 封堵术是近年心血管领域技术进步和器械研发的热点, 临床实践已证实封堵 LAA 可预防血栓栓塞, 避免长期口服抗凝药物所致的出血并发症、依从性差等问题, 减少外科手术风险及创伤。2012 年 ESC 公布的《房颤治疗指南》将 LAA 封堵预防脑卒中写入指南, 对于长期口服抗凝剂有禁忌的脑卒中高风险患者, 推荐级别为 II b(证据水平 B)^[9]。临床应

用的封堵装置主要有 PLAATO、Watchman、ACP、Lariat、Lifetech LAmbreTM 等, Watchman 和 ACP 封堵装置目前应用最多。

2.1 PLAATO 装置

PLAATO 是首个用于人体的 LAA 封堵装置, 由自膨胀镍钛合金笼和表面覆盖的聚四氟乙烯膜构成, 支架杆上有数个倒钩。

Ostermayer 等^[10]报道了 PLAATO 装置多中心研究结果, 纳入非瓣膜性房颤 111 例(有服用华法林禁忌且血栓栓塞事件风险较高), 手术成功 108 例(成功率 97.3%), 心包压塞 3 例, 死亡 1 例, 无其他严重并发症。术后 1 个月、6 个月分别对患者行经食管超声心动图(TEE), 均未见器械相关性血栓形成。平均随访 9.8 月, 脑卒中 2 例, 发生率(2.2%)较预测脑卒中发生率(6.6%)明显降低, 可降低脑卒中的年复发风险达 66.7%, 初步证实了该装置具有较好的有效性。随后进行的一项研究^[11]纳入 180 例 CHADS 评分 ≥ 2 分的房颤患者, 手术成功 162 例, 死亡 2 例, 心脏压塞 6 例; 对 129 例患者随访 1 年, 3 例发生脑卒中。进一步证实 PLAATO 可有效预防房颤相关性脑卒中, 但其安全性有待提高。目前该装置因商业原因已退市。

2.2 ACP 装置

该装置是自膨式、镍钛合金框架, 由盘片(左心房侧)、腰部、柱状体(LAA 侧)组成, 在柱状体边缘设计有倒钩。ACP 装置有两代产品, 第二代产品 ACP 2 (Amulet) 是在不改变 ACP 1 整体结构的前提下, 增大了封堵器的盘片直径以适应不同大小的 LAA, 较 ACP 1 有更多倒钩。

Park 等^[12]报道了 10 个医学中心参与的应用 ACP 1 装置行 LAA 封堵的初期临床经验, 共纳入 143 例房颤患者, 137 例接受 ACP 封堵器封堵 LAA, 132 例成功(成功率 96.4%), 缺血性卒中 3 例、植入器械栓塞 2 例、大量心包压塞 5 例。该研究结果初步证实了 ACP 封堵装置的可行性。Urena 等^[13]报道了 7 个医学中心的 52 例非瓣膜性房颤患者[平均年龄(74 \pm 8)岁, CHADS2 评分 2~4 分的经验], 成功 51 例(98.1%), 封堵器脱位 1 例、心包压塞 1 例, 没有外周栓塞事件。大部分患者术后 1~3 个月应用双联抗血小板治疗, 随后应用单一抗血小板药物, 术后 6 个月 TEE 示封堵残余漏发生率为 16.2%。平均随访 20 个月, 死亡 3 例, 脑卒中、心包积液和大出血各 1 例。该研究证实应用 ACP 封堵 LAA 后行双联或单一抗血小板药物治疗是安全、有效的。Horstmann 等^[14]报道了

一组既往有脑出血病史的房颤患者行 LAA 封堵术的小样本研究结果, 共纳入 20 例患者[CHA2DS2-VASc 评分为(4.5 \pm 1.4)分, HAS-BLED 评分为(4.7 \pm 1.0)分], 成功率 100%, 脑卒中发生率 4.0%~6.7%, 出血并发症年发生率为 8.7%~12.5%。平均随访 13.6 个月, 并发症共发生 4 例, 分别是腹股沟血肿(2 例)、自限性心跳停止(1 例)、封堵器上血栓形成(1 例)。表明对既往有脑出血病史的房颤患者行 LAA 封堵术是安全有效的。近期, Lam 等^[15]发表了关于 ACP 2 的小样本临床试验结果, 共纳入 17 例非瓣膜性房颤患者, 成功 17 例(100%), 仅出现 1 例并发症, 为心包压塞。术后随访 90 d, 未发生其他严重并发症, TEE 检查未见心包积液及装置相关血栓形成, 证实 Amulet 置入成功率高, 短期结果较好, 但其安全性和有效性尚需更大样本的随机对照试验和长期的随访观察。Tzikas 荟萃分析了 969 例采用 ACP 封堵 LAA 的房颤患者(平均年龄 74.9 岁, 平均 CHA2DS2-VASc 评分 4.4 分, 平均 HAS-BLED 评分 3.2 分), 29% 的患者封堵器植入前口服抗凝药预防房颤相关性血栓栓塞。封堵器置入成功率 97.2%, 术后复查 TEE 显示残余分流直径 ≤ 3 mm 的占 97.6%, 围手术期不良事件发生率 4.1% (病死率 0.6%、心包压塞率 1.2%、设备相关性栓塞率 0.2%、脑卒中率 0.7%), 年脑卒中率 2.1%, 较预测脑卒中发生率(5.6%)低, ACP 降低脑卒中的年复发风险达 63%。综上所述, 将 ACP 装置用于 LAA 封堵以预防房颤相关性脑卒中的发生安全有效。

2.3 Watchman 装置

该装置由自膨式镍钛合金骨架和包被在骨架上的聚乙烯膜组成, 封堵器边缘设有多个倒钩, 整体成杯状结构。

PROTECTAF 研究^[16]共纳入 704 例非瓣膜性房颤患者(CHADS2 评分 ≥ 1 分、无华法林治疗禁忌证), 随机入 Watchman 组(463 例)和华法林治疗组(241 例)。实验组成功 408 例(成功率 88.1%), 心包积液 22 例, 动脉栓塞 3 例, 操作相关脑卒中 5 例。术后服用华法林, 45 d 后行 TEE, 若 TEE 提示 LAA 完全封闭或残余分流束宽度 < 5 mm, 可停用华法林, 改为双联抗血小板至术后 6 个月, 6 个月后单独服用阿司匹林; 对照组患者接受华法林治疗, 定期复查国际标准化比率(international normalized ratio, INR)调整华法林剂量, 使 INR 稳定在 2.0~3.0。随访 18 个月显示, Watchman 组/对照组: 有效性事件(包括缺血或出血性卒中、心血管或不明原因的死亡、系统性栓塞)年发生率

3.0%/4.9%, 安全性事件(包括严重出血和操作相关并发症)年发生率 7.4%/4.4%。随访 4 年显示, Watchman 组总的相关风险较对照组下降 40% (包括脑卒中、心血管或不明原因的死亡、全身性血栓栓塞), 两组的安全事件发生率分别为 2.3% 和 3.8%。分层分析 Watchman 组体现了一定的优越性(全因死亡率下降 34%, 心血管病病死率下降 40%)。该研究证实, 对适合华法林治疗的房颤患者, 该封堵器的有效性及安全性不劣于长期华法林治疗。随后的 CAP、PREVAIL 研究^[17-18]均显示该封堵器植入后相关并发症的发生率随术者经验的积累而下降。ASAP 研究^[19]共纳入 150 例有服用华法林禁忌的 CHADS 评分 ≥ 1 分 [平均(2.8 \pm 1.2) 分] 的非瓣膜性房颤患者, 植入率成功达 94.7%, 脑卒中 4 例、严重心包压塞 5 例、器械相关栓塞 6 例。术后服用氯吡格雷 6 个月后改为阿司匹林。平均随访 14.4 个月, 严重的与操作及装置相关的安全事件发生率为 8.7%, 全因脑卒中或系统性栓塞的年发生率为 2.3% (出血性卒中的年发生率为 0.6%, 缺血性卒中的年发生率为 1.7%)。与单用华法林相比, 预期事件发生率下降 77%。该研究表明, 对口服抗凝药禁忌的房颤患者, 不用华法林过渡的 Watchman 植入术是安全、有效的。目前尚在进行的 EVOLVE 试验(第 4 代 Watchman)的初步研究结果表明, 随着器械设计的改良, 该封堵器的有效性和安全性进一步提高, 但其远期疗效及安全性还需进一步随访研究。

Watchman LAA 封堵系统于 2014 年正式在中国上市。2015 年 3 月 18 日, 该装置正式获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准。Watchman 是目前全球研究最为全面、透彻的 LAA 封堵装置, 具有大量的临床应用经验。PROTECT AF、PREVAIL、CAP、ASAP、EVOLVE 等研究均证实, 采用 Watchman 封堵 LAA 预防房颤相关性脑卒中安全、有效。

2.4 Lifetech LAmbreTM 装置

Lambre 是中国自主研发, 具有自主知识产权的堵闭装置, 已完成 I 期临床实验并获得欧洲 CE 认证, 目前评价该封堵器安全性和有效性的 III 期多中心临床研究正在进行中。由以镍钛合金管为骨架的自膨式固定伞和通过中心杆相连的封堵盘构成。固定伞边缘设计了独特的倒钩, 表面覆盖聚酯纤维膜。为适应 LAA 的不同解剖结构, Lambre 有常规规格(用于封堵单腔的 LAA)和小伞大盘(用于双腔和多腔的 LAA)两种型号。

Lam^[20]率先报道了用 Lifetech LAmbreTM 装置封

堵 LAA 的临床经验, 共入选 19 例房颤患者, 平均年龄 (64 \pm 10) 岁, CHA2DS2-Vasc 评分为 (3.4 \pm 1.4) 分。成功率 100%, 均无残余分流, 未发生心包压塞及封堵器脱落等并发症。初步证实 Lambre 具有植入安全性高、并发症少的优势。徐亚伟等报道的研究^[21]共纳入 CHADS2 评分 ≥ 1 分且有长期抗凝治疗禁忌的非瓣膜性房颤 60 例, 54 例应用 Lambre, 2 例 Watchman, 4 例 Lefort。封堵成功率 100%, 无残余分流 51 例, 残余分流直径 3.5 mm 9 例, 术中 1 例患者因径路损伤出血而输血, 无其他严重不良事件发生。该研究表明, 与其他封堵器相比, Lambre 同等有效。

国产 Lifetech LAmbreTM 装置具有植入简便、安全性高、并发症少、适用于不同解剖形态的 LAA 等优势。但样本量小, 尚缺乏长期随访观察。

2.5 Lariat 装置

该装置经心内膜和心外膜途径联合封闭 LAA, 整个系统由心腔内、心外膜磁性相衔接的导丝, 封闭球囊、输送系统及套扎系统组成。该装置的独特之处在于仅为套扎, 心腔内无金属或编织物存留。FDA 通过 510(k) 协议批准 LAA 封堵器 Lariat 为 II 类器械(中级风险)。

Bartus 等^[22]报道了该装置的临床应用经验, 共纳入 89 例非瓣膜性房颤患者, 成功套扎 85 例, LAA 完全封闭 81 例, ≤ 2 mm 的残余分流 3 例, ≤ 3 mm 的残余分流 1 例。术后并发症: 严重心包炎、心包积液、不明原因猝死、非栓塞性脑卒中分别发生 2、1、2、1 例。术后 3 个月 TEE 随访, LAA 完全闭合率达 95.0%; 12 个月 TEE 随访示: 完全闭合率达 98.0% (包括既往有残余分流者), LAA 内未见血栓形成, 1 例出现残余分流, 分流束宽度 < 2 mm, 1 例在远离结扎部位的左心房内发现血栓。初步证实了该封堵器的有效性及安全性。近期, Price 等^[23]荟萃分析了 154 例患者, 套扎成功率 94%, 86% 的患者无手术相关并发症。不良事件包括: 严重的心包压塞、出血、紧急外科手术发生率分别为 10.4%、4.5%、2.0%。随访 112 d, 死亡、心肌梗死、脑卒中的总发生率为 2.9%。对其中的 63 例患者行 TEE 示: 20% 的患者出现残余分流, 4.8% 的患者 LAA 出现血栓。该研究证实 Lariat 封堵器的可行性, 但对其安全性提出质疑, 需进一步的临床评估。

3 展望

目前国内外临床应用均证实, 经导管封堵 LAA 是预防房颤相关脑卒中的有效手段, 尤其是当患者有口服抗凝药物禁忌或高出血风险时。LAA 封堵术具有

广阔的应用前景,但现有的封堵器在设计上尚不能满足 LAA 结构的多态性。新的封堵器仍需不断研发和临床应用,以进一步提高 LAA 封堵术的有效性和安全性,降低房颤相关性脑卒中的发生率。

[参 考 文 献]

- [1] Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U. S. adult population[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112: 1142-1147.
- [2] 陈忠秀, 白文娟, 饶莉. 经皮左心耳封堵术预防心房颤动患者血栓栓塞的研究进展[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2013, 4: 248-250.
- [3] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation; the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31: 2369-2429.
- [4] 黄从新, 张澍, 马长生, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议——2012[J]. *中华心律失常学杂志*, 2012, 16(4): 246-289.
- [5] Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation[J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61: 755-759.
- [6] 杨延坤, 郑宏, 孙鑫. 64 排螺旋 CT 心脏增强扫描在左心耳解剖形态评价中的应用[J]. *实用放射学杂志*, 2014, 30(4): 584-587.
- [7] Veinot JP, Harrity PJ, Gentile F, et al. Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination[J]. *Circulation*, 1997, 96: 3112-3115.
- [8] di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. Results from a multicenter study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 531-538.
- [9] Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation; an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2719-2747.
- [10] Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with nonrheumatic atrial fibrillation: results from the international multicenter feasibility trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 9-14.
- [11] Bayard YL, Omran H, Neuzil P, et al. PLAATO (percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study[J]. *EuroIntervention*, 2010, 6: 220-226.
- [12] Park JW, Bethencourt A, Sievert H, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011, 77: 700-706.
- [13] Urena M, Rodés-Cabau J, Freixa X, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 96-102.
- [14] Horstmann S, Zugck C, Krumsdorf U, et al. Left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage [J]. *Neurology*, 2014, 82: 135-138.
- [15] Lam SC, Bertog S, Gafoor S, et al. Left atrial appendage closure using the Amulet device: an initial experience with the second generation Amplatzer cardiac plug [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 85: 297-303.
- [16] Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2009, 374: 534-542.
- [17] Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry [J]. *Circulation*, 2011, 123: 417-424.
- [18] Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 1-12.
- [19] Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation; the ASAP Study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 2551-2556.
- [20] Lam YY. A new left atrial appendage occluder (Lifetech LAmbre Device) for stroke prevention in AF [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2013, 14: 134-136.
- [21] 李双, 徐大春, 朱梦云, 等. 三种左心耳封堵器的初步植入经验 [J]. *上海医学*, 2015, 38: 189-192.
- [22] Bartus K, Han FT, Bednarek J, et al. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 108-118.
- [23] Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, et al. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U. S. transcatheter LAA ligation consortium [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 565-572.

收稿日期: 2015-08-26