

房间隔缺损合并心房颤动的介入治疗进展

王健^{1,2} 刘美英^{2,3} 廖清池²

(1. 江苏省扬州大学医学院, 江苏 扬州 225000; 2. 扬州大学医学院附属江苏省苏北人民医院心内科, 江苏 扬州 225000; 3. 大连医科大学, 辽宁 大连 116000)

【摘要】 心房颤动是房间隔缺损最常见的并发症, 在 60 岁以上的房间隔缺损患者中, 心房颤动的发病率为 50%, 而 20% ~ 30% 的脑卒中由心房颤动导致。因此, 在房间隔缺损合并心房颤动的患者中, 治疗房间隔缺损的同时减少心房颤动所致卒中风险成为治疗的重点。目前对于房间隔缺损合并心房颤动的介入治疗尚无统一的共识建议。现主要探讨房间隔缺损合并心房颤动患者的介入治疗进展。

【关键词】 房间隔缺损; 心房颤动; 左心耳封堵

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.016

Interventional Therapy of Atrial Septal Defect with Atrial Fibrillation

WANG Jian^{1,2}, LIU Meiyang^{2,3}, LIAO Qingchi²

(1. Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu, China; 2. Department of Cardiology, Subei People's Hospital, Yangzhou University Medical College, Yangzhou 225000, Jiangsu, China; 3. Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation (AF) is the most common complication of atrial septal defect (ASD). The incidence of AF is as high as 50% in patients over 60 years of age. and there are nearly 20% ~ 30% of stroke was caused by AF. Therefore, reducing the risk of stroke caused by AF while treating ASD has become the important treatment in patients who have ASD complicated with AF. Currently, there is no consensus on the interventional treatment of ASD complicated AF. This article mainly discusses the advances of interventional therapy for patients with ASD complicated AF.

【Key words】 Atrial septal defect; Atrial fibrillation; Left atrial appendage closure

房间隔缺损 (atrial septal defect, ASD) 是指胚胎在发育过程中, 房间隔的发生、吸收和融合出现异常, 导致左右心房之间残留未闭合的缺损。在疾病的早期, 左心房压力超过右心房, 心房水平可存在左向右的分流, 引起血流动力学改变。成人继发孔型是最常见的 ASD, 没有被治疗的 ASD 患者, 随着疾病的进展, 心房容量逐渐增加, 长时间超负荷的容量使心房增大, 心房出现解剖结构的重构, 继而出现电重构, 导致心房颤动的发生。

心房颤动容易形成心源性栓子, 脱落后导致卒中和

体循环栓塞, 影响患者生活质量。有研究发现, 瓣膜病性心房颤动患者 57% 的血栓起源于左心耳 (left atrial appendage, LAA), 非瓣膜病性心房颤动患者中 91% 的栓子来自 LAA^[1]。心房颤动与脑卒中关系密切, 20% ~ 30% 的脑卒中由心房颤动导致。Framingham 研究表明, 在心房颤动患者中卒中的发生率是正常人群的 5 倍, 对于 80 ~ 89 岁的老年人, 心房颤动是卒中的独立危险因素。心房颤动相关的卒中患者中, 其病死率、致残率以及住院天数较与无心房颤动患者均显著升高, 因此在心房颤动治疗策略中, 应该把预防心房颤动所致的血栓

栓塞作为重要环节^[2]。

ASD 患者心房颤动发生率更高, Webb 等^[3] 报道, 在年龄 >40 岁的 ASD 患者中, 心房颤动患病率明显增加; 在 60 岁以上的 ASD 患者中, 50% 的患者合并心房颤动。ASD 患者心房颤动的患病率与年龄、左房内径及肺动脉压有相关性。处理 ASD 合并心房颤动在控制血栓栓塞的发病率、减少住院率方面有重要临床意义。ASD 合并心房颤动的介入治疗主要包括单纯行 ASD 封堵、房间隔封堵联合射频导管消融。目前, 同期行房间隔封堵和左心耳封堵 (left atrial appendage closure, LAAC) 作为新的介入治疗 ASD 合并心房颤动的方法, 逐渐走进人们的视野。现主要对 ASD 合并心房颤动的介入治疗进展进行阐述。

1 单纯行 ASD 封堵

1.1 单纯行 ASD 封堵联合抗凝治疗

传统的 ASD 治疗是外科手术修补, 与外科手术相比, 介入封堵有一定的优势。Berger 等^[4] 研究显示, 行介入封堵 ASD 与接受外科手术患者相比, 随访发现两种手术方法在并发症发生率与 ASD 的闭合率方面无统计学差异, 介入封堵的手术时间和住院时间均明显缩短。先天性心脏病介入治疗中国专家共识^[5] 对于无介入封堵禁忌证的患者, 建议行经皮 ASD 封堵术。

目前心房颤动预防血栓的治疗进展主要有: 预防栓塞如抗凝、LAAC; 药物及电复律; 消融治疗包括射频导管消融、冷冻球囊消融。目前常用的抗凝治疗主要包括华法林以及新型口服抗凝药如达比加群酯、利伐沙班等。ASD 合并心房颤动患者, 经皮介入封堵 ASD 同时行抗凝治疗, 预防血栓栓塞及卒中。但有些患者虽然规范抗凝治疗, 仍反复发生卒中事件; 部分患者伴有出血高危因素, 不能耐受长期抗凝治疗; 部分患者有抗凝禁忌证, 故不能行抗凝治疗。因此, ASD 合并心房颤动患者行 ASD 封堵后, 对于抗凝禁忌证或者不能耐受抗凝治疗的患者, 需考虑其他预防栓塞或卒中事件的治疗方法。

1.2 单纯行 ASD 封堵联合药物复律或电复律

心房颤动患者的复律治疗有血栓栓塞风险, 药物复律疗效差, 且有致心律失常风险, 电复律操作复杂, 需镇静或麻醉。在 ASD 合并心房颤动的患者中, 除了矛盾血栓栓塞, 还有 90% 左右的血栓来源于 LAA。理论上 ASD 封堵后终止心房颤动发作或转复为窦性心律可以预防血栓栓塞事件的发生。但有研究表明, ASD 伴有心房颤动患者, 因合并有器质性心脏病, 药

物复律及电复律效果差, ASD 封堵可减少卒中事件发生, 但并不能减少心房颤动的复发。ASD 封堵联合复律治疗, 疗效有限, 药物复律同时有致心律失常的风险, 电复律有致 ASD 封堵器脱落风险。

2 封堵 ASD 联合射频导管消融

ASD 合并心房颤动患者行 ASD 封堵术有临床意义, ASD 封堵后可防止左房内径进一步增大, 防止肺动脉压进一步升高, 改善了心脏结构性改变和电重构。但随着年龄的增长, 心房颤动的发生率明显增加。随着三维标测下射频导管消融技术的成熟, 阵发性心房颤动的治疗成功率有所提高, 持续性心房颤动的治疗成功率也达到 50% 左右。《2016 年 ESC 心房颤动管理指南》^[6] 对阵发性或长期持续性心房颤动行射频导管消融适应证有所放宽。目前 ASD 合并心房颤动行射频导管消融术主要针对的是伴有阵发性心房颤动、有射频导管消融术及 ASD 封堵术指征的患者。阵发性心房颤动消融策略为环肺静脉电隔离; 持续性心房颤动消融策略为环肺静脉电隔离联合心房线性消融并实现传导阻滞。Duong 等^[7] 研究显示, 50% 的阵发性房性心律失常患者在 ASD 封堵后仍有明显的房性心律失常。ASD 合并心房颤动患者行 ASD 封堵联合射频导管消融的策略需进一步细化。

2.1 先行射频导管消融再行 ASD 封堵

有研究认为, ASD 合并心房颤动患者的窦性心律转复应该在 ASD 介入封堵之前进行。房间隔缺口可作为导管或电极通过房间隔到达左心房的天然通道, 在行 LAAC 或射频导管消融时避免再次穿刺房间隔。潘子磊等^[8] 报道, 心房颤动射频导管消融术后需要观察 6 个月, 评价心房颤动的消融治疗效果, 如果心房颤动复发可以再次行射频导管消融术; 先行 ASD 封堵, 由于镍钛合金的封堵器在房间隔的存在, 会增加心房颤动射频消融导管穿过房间隔的难度, 同时增加手术风险。Nie 等^[9] 研究也认为在 ASD 封堵前采用射频导管消融术治疗是一种合理的策略。

但刘旭等^[10] 认为先进行心房颤动射频导管消融, 而 ASD 持续存在, 心房解剖重构、电重构等诱因并未消除, 6 个月后再行 ASD 封堵会影响射频导管消融成功率, 中远期临床疗效难以保证。

2.2 先行 ASD 封堵再行心房颤动射频导管消融

刘旭等^[10] 研究认为, 先行 ASD 封堵, 再穿刺 ASD 封堵器行心房颤动射频导管消融具有可行性。Sang 等^[11] 研究证明先封堵后消融的有效性、安全性, 手术

过程为先行 ASD 封堵,观察 3~6 个月后再行心房颤动射频导管消融,手术入路为穿刺房间隔或 ASD 封堵器。

但先行 ASD 封堵再行心房颤动射频导管消融可导致 ASD 封堵器脱落以及医源性 ASD 等并发症。虽然有成功案例报道以及临床研究,但在选择该治疗策略时仍需谨慎,要综合考虑 ASD 封堵器的面积、位置等情况。

2.3 同期行 ASD 封堵和心房颤动射频导管消融

理论上,ASD 封堵改善了心脏结构性改变和电重构,同时行心房颤动射频导管消融,心房颤动转复后维持窦性心律效果更好,降低卒中事件的发生率。同期行 ASD 封堵和心房颤动射频导管消融方法多见于外科治疗,目前报道的治疗成功率为 70%,但对患者创伤大,对于高龄患者,不能耐受外科手术患者,可考虑同时经导管行 ASD 封堵和心房颤动射频导管消融。目前同期经导管行 ASD 封堵和心房颤动射频导管消融的临床研究有限,而个别的病例报道不能作为推荐。同期经导管行 ASD 封堵和心房颤动射频消融的时间间隔以及卒中事件的发生有待进一步研究。

3 同期行 ASD 及 LAAC

3.1 LAAC

LAA 位于左心房右前下方,大多数 LAA 呈多分叶的不规则结构。心房颤动患者,LAA 容积和直径随病程的延长而增加,LAA 的收缩功能也随之减低,血液在 LAA 形成湍流、淤滞,促进血栓的形成。ASD 合并心房颤动患者,属于非瓣膜性心房颤动,而非瓣膜性心房颤动患者的栓子主要源于 LAA^[1]。《2016 年 ESC 心房颤动管理指南》^[6]对于那些出血风险高而不能长期口服任何类型抗凝药物,或有血栓栓塞风险较高的患者,推荐经皮介入行 LAAC,推荐级别为 II b 类,证据等级为 B 级。而中国 2018 心房颤动管理专家共识建议^[12]心房颤动患者 LAAC 推荐级别为 II a 类,证据等级为 B 级。

目前在中国使用的主要是 WATCHMEN 封堵器、AMPLATZER CardiacPlug (ACP) 封堵器以及国产的 LAMBRE 封堵器。Protect Af 试验^[13]证实了 WATCHMEN 封堵器行 LAAC 的有效性及安全性,LAAC 器植入成功率为 91%。随访 2.3 年 LAAC 在预防非瓣膜性心房颤动卒中中的疗效不劣于华法林全身抗凝。随访 3.8 年,结果显示 LAAC 预防心房颤动患者卒中事件效果优于华法林^[14]。Protect Af 试验 5 年的随访结果^[15]行 LAAC 在预

防卒中、栓塞、心血管死亡率方面获益大于华法林。PREVAIL 研究^[16]认为 LAAC 术可以代替口服抗凝药,确证 Protect Af 试验中 LAAC 器的有效性结论。随后的 5 年随访结果表明,预防非瓣膜性心房颤动卒中方面 LAAC 虽然未达到非劣效性标准,但行 LAAC 在预防非瓣膜性心房颤动方面可替代华法林,并可进一步减少大出血,特别是出血性卒中和死亡率^[15]。此外,2016 年 1 月发表的 EWOLUTION 注册研究^[17]结果显示,随着术者手术经验的增加,器械植入成功率已达到 98.5%,围术期并发症发生率从 9.9% 降至 2.7%,12 个月后停用华法林比例已超过 99%。EWOLUTION 注册研究充分证明了 LAAC 的安全性。

Urena 等^[18]报道了在非瓣膜性心房颤动患者中,存在高血栓栓塞风险和抗凝治疗的绝对禁忌证,使用 Amplatzer 封堵装置行 LAA 联合双/单抗血小板治疗,在平均随访 20 个月后,卒中事件及出血事件的发生率均低。

以上研究证实了对于有血栓栓塞高风险的非瓣膜病性心房颤动患者,行 LAAC 术可预防卒中、血栓栓塞并发症,可替代华法林抗凝治疗,可减少出血事件,同时随着手术技术的成熟,封堵器材的改进,LAAC 安全性及有效性会不断提高。

3.2 同期行 ASD 及 LAAC

以往的研究已经证实,LAAC 能减少非瓣膜病性心房颤动患者血栓栓塞事件的发生,且能替代华法林抗凝治疗。对于 ASD 合并心房颤动患者,因年龄偏大,心房增大明显,射频导管消融成功率低,有较高复发率,部分患者不愿意接受射频导管消融治疗,部分患者有抗凝禁忌或不能坚持长期服用抗凝药物,可考虑同期行 ASD 及 LAAC。在术中同时进行 LAA 和 ASD 的封堵,术后无需终生抗凝治疗,为 ASD 合并心房颤动患者提供一种新的治疗方法。

Kuwata 等^[19-20]报道同期行 ASD 及 LAAC 的可行性及安全性。国内的一些学者^[21-24]也报道了 ASD 合并心房颤动患者同时行 ASD 及 LAAC 的有效性及安全性。宋志远教授认为同期行 ASD 封堵术与 LAAC 是一个好的治疗选择,选择患者时要严格把握适应证。朱鲜阳教授的团队研究^[25]报道同期行 ASD 及 LAAC 的有效性及安全性。

在技术操作层面,经 ASD 通路先行 LAAC 术、再行 ASD 封堵,可较好地利用房间隔通道的解剖优势,使手术简化。术后即刻行 ASD 封堵的缺点在于如果

出现 LAAC 器脱落,则无法通过房间交通快速取出封堵器。因此,建议 LAAC 完成后观察 10 min 后再行 ASD 封堵^[26],以防止 LAAC 器脱落时难以处理。同期行双封堵需注意预防术后并发感染性心内膜炎。临床实践中,应把握好 ASD 合并心房颤动患者同期行 ASD 及 LAAC 的适应证,术前做好充分准备,避免并发症发生。

4 总结

目前,对于单纯 ASD 或心房颤动患者,均有指南及共识推荐具体的治疗方案,ASD 合并心房颤动患者的介入治疗,目前无明确的共识及建议。本综述对 ASD 合并心房颤动的介入治疗进行回顾,但具体临床疗效仍需进一步论证。在选择具体治疗策略时,应充分评估患者病情,结合本医院现掌握的技术,再进行具体的操作,操作过程中要注意规范,减少术中、术后并发症的发生。

参考文献

- [1] Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61 (2): 755-759.
- [2] Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention [J]. *Circulation*, 2003, 108 (6): 711-716.
- [3] Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview [J]. *Circulation*, 2006, 114 (15): 1645-1653.
- [4] Berger F, Vogel M, Alexi-Meskishvili V, et al. Comparison of results and complications of surgical and Amplatzer device closure of atrial septal defects [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 118 (4): 674-678.
- [5] 中国医师协会心血管内科分会先心病工作委员会. 常见先天性心脏病介入治疗中国专家共识 一、房间隔缺损介入治疗 [J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20 (1): 3-9.
- [6] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Europace*, 2016, 18 (11): 1609-1678.
- [7] Duong P, Ferguson LP, Lord S, et al. Atrial arrhythmia after transcatheter closure of secundum atrial septal defects in patients ≥ 40 years of age [J]. *Europace*, 2017, 19 (8): 1322-1326.
- [8] 潘子磊, 杨荣, 孔祥清, 等. 房间隔缺损并发的心房颤动的治疗探讨 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35 (5): 674-677.
- [9] Nie JG, Dong JZ, Salim M, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with atrial septal defect: long-term follow-up results [J]. *J Int Card Electrophysiol*, 2014, 42 (1): 43-49.
- [10] 刘旭, 王如兴, 王新华, 等. 环肺静脉前庭电隔离对房间隔缺损合并心房颤动患者治疗方法学和疗效评价 [J]. *国际心血管病杂志*, 2007, 34 (5): 370-373.
- [11] Sang CH, Dong JZ, Long DY, et al. Transseptal puncture and catheter ablation of atrial fibrillation in patients with atrial septal occluder: initial experience of a single centre [J]. *Europace*, 2018, 20 (9): 1468-1474.
- [12] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议-2018 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2018, 32 (4): 315-368.
- [13] Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, et al. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial [J]. *Am Heart J*, 2006, 151 (5): 956-961.
- [14] 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 randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2009, 374 (9689): 534-542.
- [15] Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (24): 2964-2975.
- [16] Holmes DR Jr, 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): 1-12.
- [17] Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, et al. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (31): 2465-2474.
- [18] Urena M, Rodes-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 (2): 96-102.
- [19] Kuwata S, Vierecke J, Gloekler S, et al. Left atrial appendage closure for "primary primary" prevention during percutaneous closure of septal defects in patients with large atria but no atrial fibrillation [J]. *Cardiol J*, 2018, 25 (2): 179-187.
- [20] Song S, Lee OH, Kim JS, et al. Simultaneous closure of a left atrial appendage through an atrial septal defect and the atrial septal defect [J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58 (6): 1237.
- [21] 姚青, 宋治远, 郭燕丽, 等. 经皮左心耳封堵术在非瓣膜性心房颤动患者中的应用——单中心经验 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2018, 26 (10): 553-558.
- [22] 王建铭, 崔春生, 盛晓棠, 等. 同期行经皮左心耳封堵术与房间交通封堵术的临床研究 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2018, 26 (10): 559-565.
- [23] 刘毅, 刘海涛, 武峰, 等. 房间隔联合左心耳封堵治疗房间隔缺损伴心房颤动老年患者 1 例 [J]. *心脏杂志*, 2017, 29 (1): 21-23.
- [24] 李丁扬, 张刚成, 沈群山, 等. 房间隔缺损伴持续性心房颤动行房间隔缺损与左心耳介入封堵术 1 例 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23 (10): 581-583.
- [25] 崔春生, 王建铭, 朱鲜阳, 等. 左心耳封堵术治疗先天性心脏病合并房颤临床观察 [J]. *临床军医杂志*, 2016, 44 (10): 1087-1091.
- [26] Gafoor S, Franke J, Boehm P, et al. Leaving no hole unclosed: left atrial appendage occlusion in patients having closure of patent foramen ovale or atrial septal defect [J]. *J Interv Cardiol*, 2014, 27 (4): 414-422.

收稿日期: 2019-04-22