

## 单纯左心耳干预预防心源性脑卒中的研究进展

王梓良<sup>1</sup> 何一秀<sup>2</sup> 林伟力<sup>1</sup> 张再磊<sup>1</sup> 褚银平<sup>1</sup>

(1. 山西医科大学第五临床医学院, 山西 太原 030001; 2. 杭州师范大学附属医院, 浙江 杭州 310000)

**【摘要】**心房颤动(Af)是临床上最常见的心律失常之一,其引起的血栓栓塞常见且危害极大。单纯处理 Af 无法完全避免血栓栓塞的发生,需针对血栓的形成进行治疗。传统预防血栓栓塞主要依靠口服抗栓药物,但口服抗栓药物多具有出血风险、用药禁忌和患者依从性差等不足,通常不能完全达到 Af 抗凝的预期效果。随着解剖及病理学研究的深入,现已证实血栓主要形成于 Af 患者的左心耳(LAA),因此可通过闭合 LAA 来预防血栓栓塞。内科经皮 LAA 封堵术因其器械相关血栓以及并发症严重等劣势而难以推广使用。传统外科手术切除 LAA 成功率低,风险大,并发症多,所以无法作为首选治疗方式。LAA 夹闭术以其微创、手术成功率高和并发症少等优势,在预防 Af 患者血栓栓塞中的作用日益被关注。现就 LAA 夹闭术的有效性、安全性、耐久性和存在的争议等方面进行综述。

**【关键词】**心房颤动;血栓栓塞;左心耳夹闭术;心源性脑卒中

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.012

## Prevention of Cardiogenic Stroke by Simple Intervention of Left Atrial Appendage

WANG Ziliang<sup>1</sup>, HE Yixiu<sup>2</sup>, LIN Weili<sup>1</sup>, ZHANG Zaili<sup>1</sup>, CHU Yinping<sup>1</sup>

(1. The Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 2. The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310000, Zhejiang, China)

**【Abstract】** Atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias in clinic, and thromboembolism caused by atrial fibrillation is common and harmful. The treatment of atrial fibrillation alone cannot completely avoid the occurrence of thromboembolism, so it is necessary to treat the formation of thrombus. The traditional prevention of thromboembolism mainly depends on oral antithrombotic drugs, but oral antithrombotic drugs often have shortcomings such as bleeding risk, medication contraindication and poor patient compliance, which usually can not fully achieve the expected effect of atrial fibrillation anticoagulation. With the development of anatomical and pathological research, it has been proved that thrombosis is mainly formed in the left atrial appendage(LAA) of atrial fibrillation patients. Therefore, thrombosis can be prevented by closing the LAA. Internal medicine percutaneous LAA occlusion is difficult to be popularized because of its equipment related thrombosis and serious complications. Traditional surgical resection of LAA has low success rate, high risk and many complications, so it can not be used as the first choice of treatment. LAA clipping has attracted more and more attention in the prevention of thromboembolism in atrial fibrillation patients for its advantages of minimally invasive, high success rate and less complications. This paper reviews the effectiveness, safety, durability and controversy of LAA clipping.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Thromboembolism; Left atrial appendage clipping; Cardiogenic stroke

心房颤动(atrial fibrillation, Af)是临床上最常见的心律失常之一<sup>[1]</sup>。在中国,成人(年龄≥45岁)Af患病率约为1.8%,预计到2035年其患病人数将是现在的一倍以上<sup>[2]</sup>。Af患者生活质量下降,血栓栓塞事件发生率高,而最严重的是脑卒中事件,给患者家庭和社会带来很大的负担。同时,Af所导致的心源性脑卒中一旦发生,将有20%的致死率和60%的致残率。因此预防脑卒中事件的发生一直是Af患者治疗的重要环节<sup>[3]</sup>。

### 1 Af与心源性脑卒中的关系

Af患者的左心房收缩功能紊乱,血液在心房内尤其是左心耳(left atrial appendage, LAA)内淤滞形成血栓<sup>[4]</sup>,血栓栓塞随血流进入脑部导致心源性脑栓塞,即心源性脑卒中。虽然引起心源性脑卒中的原因有心脏瓣膜疾病、心肌梗死和先天性心脏病等,但Af是最常见的病因。由于心源性脑卒中的高复发率、高致残率和高死亡率,消除Af和预防Af血栓栓塞仍是当今世界面临的一大难题。

## 2 Af 的消除

目前为止对于 Af 的处理主要是围绕着恢复窦性心律展开,包括药物复律、电复律、射频导管消融和外科消融等,其中射频导管消融技术发展快速,已成为 Af 患者恢复窦性心律的主要手段<sup>[5]</sup>。2020 年,一项关于 Af 患者射频导管消融术与抗心律失常药物治疗的多中心随机对照试验显示,在 60 个月的随访中,与药物治疗相比,射频导管消融能有效地将 Af 的复发率降低 48%;但在 48.5 个月的随访中,消融组患者的主要终点事件(死亡、致残性卒中、严重出血或心脏骤停)发生率为 8.0%,而药物治疗组患者的发生率为 9.2%<sup>[6]</sup>。上述试验提示:虽然射频导管消融能帮助 Af 患者恢复窦性心律且有效降低 Af 复发率,但射频导管消融对 Af 患者预后是否有益仍无法确定。当前外科消融已进入四代迷宫手术阶段。2019 年,Khiaban 等对 853 例接受四代迷宫手术的患者进行了为期 10 年的随访发现,在术后 1 年、5 年和 10 年的 Af 复发率分别为 11%、23% 和 35%,提示四代迷宫手术在帮助 Af 患者恢复窦性心律方面具有良好的长期疗效,但围手术期并发症(低心排综合征、脑血管意外和肾功能衰竭等)的发生率为 11.2%<sup>[7]</sup>。且对于 Af 患者,不管是选择哪种方法恢复窦性心律,都需在复律前后甚至长期给予抗栓治疗<sup>[8]</sup>,这些弊端使患者无法通过消除 Af 来完全避免血栓形成。

## 3 抗栓药物的应用

2001 年,Gage 等<sup>[9]</sup>首次提出 CHADS<sub>2</sub> 评分用于评估 Af 患者的血栓栓塞风险,并被临床医生广泛用于抗血栓治疗的选择。2010 年,Lip 等<sup>[10]</sup>对 CHADS<sub>2</sub> 评分进行了更新(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分),旨在更好地确定心源性卒中的高风险患者。北美和欧洲的指南都支持使用 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分来评估患者发生血栓栓塞事件的风险和进行下一步治疗方案的选择<sup>[8,11]</sup>。对于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 1 分的患者,建议应用抗栓药物来预防 Af 所引起的血栓栓塞事件。

常用的抗栓药物包括抗凝药物和抗血小板药。抗血小板药主要有阿司匹林和氯吡格雷,其优点是服药方法简单,易于评估。2007 年,一项随机对照研究提示阿司匹林较安慰剂降低 19% 的卒中发生率<sup>[12]</sup>。2020 年,一项回顾性队列研究发现,阿司匹林联合华法林用药治疗后卒中发生率为 7%,单一华法林用药治疗则为 4.5%;但联合用药组的大出血风险为 14.9%,远高于华法林组的 7.9%<sup>[13]</sup>。上述研究提示,无论是单一抗血小板治疗还是联合用药,虽能降低脑卒中的发生率,但出血风险也明显增加。因此 2018 年中国指南不推荐使用抗血小板药来预防心源性卒中<sup>[14]</sup>。

维生素 K 拮抗剂华法林是一种经典的抗凝药物。一项荟萃分析表明,华法林治疗可降低 64% 的卒中发生率及 26% 的死亡率<sup>[12]</sup>。但由于华法林的个体反应受年龄、性别、体质指数、多种食物、药物和表型等多因素影响,导致用药后效果差异巨大;同时华法林治疗需长期监测国际标准化比值和随访患者来个体化控制,导致患者用药依从性较差,难以达到预期疗效<sup>[15]</sup>。

新型口服抗凝药物包括达比加群(直接凝血酶抑制剂)和利伐沙班(Xa 因子抑制剂)等。2020 年,Alberts 等<sup>[16]</sup>对非瓣膜性 Af 患者进行了回顾性队列研究,利伐沙班组(6 876 例)随访 23 个月,其卒中发生率为 1.33/100 人年;华法林组(13 597 例)随访 29 个月,其卒中发生率为 1.66/100 人年。Lip 等<sup>[17]</sup>的一项回顾性观察研究发现,服用新型口服抗凝药物(阿哌沙班、达比加群和利伐沙班)的患者中,卒中或体循环栓塞的发生率低于服用华法林的患者,但在它们之间,消化道出血发生率存在差异。虽然新型口服抗凝药物在非瓣膜性 Af 患者的治疗中效果优于华法林,但同样存在弊端。一项关于中国 Af 患者使用达比加群或华法林的治疗满意度调查显示,由于达比加群高昂的价格,达比加群的 6 个月停药率显著高于华法林(33.5% vs 19.2%)<sup>[18]</sup>。且新型口服抗凝药物主要通过肾脏代谢,因此 2018 年中国 Af 指南中指出,对于肾功能严重损害(内生肌酐清除率 < 0.25 mL/s)的 Af 患者,原则上不建议使用新型口服抗凝药物<sup>[14]</sup>。这些弊端限制了新型口服抗凝药物的普及。

## 4 LAA 的处理

### 4.1 LAA 的解剖及引起血栓的原因

LAA 起源于原始左心房,主要由原始肺静脉及其分支融合而形成。它是左心房主体的一个手指状突起,连接处则界定在一个狭窄的出口<sup>[19]</sup>。在 Af 期间,左心房的电活动紊乱,与 Af 相关的心脏重构过程使 LAA 相当于一个静态的小囊袋,血液在此易于滞留,同时 LAA 内皮功能障碍,导致血管性血友病因子和血管内皮细胞黏附分子-1 等大量表达,多种因素促进了 LAA 的血栓形成<sup>[20]</sup>。韦尔奇于 1909 年就指出,与 Af 相关的血栓栓塞事件可能是由于 LAA 血栓引起的<sup>[19]</sup>。在对 642 例死亡患者的回顾性研究中,Aberg<sup>[21]</sup>发现约 90% 的心脏血栓栓塞起源于 LAA。1996 年,Blackshear 等<sup>[22]</sup>通过经食管超声心动图、尸检或手术评估了左心房血栓的存在和位置,证实 LAA 是 Af 最常见的血栓形成部位,为通过干预 LAA 来预防 Af 引起的血栓栓塞事件的发生奠定了形态学证据。

### 4.2 LAA 封堵术

LAA 封堵术是通过导管递送系统将 LAA 封堵器

传送并固定于 LAA,以隔绝 LAA 与左心房间血液流通,从而预防血栓形成和脱落<sup>[23]</sup>。2020 年,一项关于 LAA 封堵术与新型口服抗凝药物的多中心随机对照试验结果显示:201 例非瓣膜性 Af 患者中有 181 例患者成功闭合 LAA,且在 19.9 个月的随访中,LAA 封堵术组的主要终点事件(卒中、短暂性脑缺血发作、心血管死亡事件、临床相关出血或手术/设备相关并发症)发生率为 10.99%,低于新型口服抗凝药物组的 13.42%<sup>[24]</sup>。然而,与所有手术一样,LAA 封堵术同样有并发症。在上述试验中,LAA 封堵术组有 9 例患者出现严重并发症(心包积液、设备及手术相关死亡、血管并发症)。此外,由于封堵器植入心脏内部,激活体内血小板和凝血过程,使封堵器表面易形成器械相关血栓。Dukkipati 等<sup>[25]</sup>对 1 739 例接受 LAA 封堵术患者的回顾性研究发现,器械相关血栓的发生率为 3.74%。因此对于 LAA 封堵术治疗褒贬不一,目前只对具有高卒中风险和不能长期口服抗凝药物的 Af 患者使用 LAA 封堵术的合理性达成了中国专家共识<sup>[23]</sup>。

### 4.3 外科手术干预 LAA

#### 4.3.1 经典外科手术闭合 LAA

经典外科手术干预 LAA 通常作为心脏直视手术的伴随手术,主要包括手术切除 LAA 残端缝合、LAA 结扎和吻合器 LAA 切除等。2018 年,一项关于冠状动脉旁路移植术或瓣膜手术的回顾性队列研究显示,同期 LAA 结扎闭合能降低合并 Af 患者卒中(风险比 0.68)和全因死亡(风险比 0.67)风险事件<sup>[26]</sup>。同年,Lakkireddy 等<sup>[27]</sup>通过对接受 LAA 结扎术(38 例)和经导管封堵 LAA(39 例)患者的前瞻性单中心观察性研究发现,LAA 结扎术导致神经内分泌功能障碍后 24 h,心房钠尿肽和脑钠肽均显著降低,3 个月后才恢复正常,而经导管封堵 LAA 则未发现这些现象,说明 LAA 结扎术可导致术后血流动力学恶化,以及由于肾上腺素和去甲肾上腺素等激素下降造成的水钠潴留等问题。此外,2019 年版中国 LAA 干预预防 Af 患者血栓栓塞事件的认识和建议指出,外科手段切除 LAA 的手术成功率(完全切除 LAA,且不留残端)为 43%~73%,当 LAA 未被完全切除时血液将会更加停滞,这可能导致 LAA 残端更易形成血栓<sup>[28]</sup>。所以经典外科手术(切除后缝合或缝合结扎)干预 LAA 无法完全预防 LAA 血栓形成以及脱落所致的卒中风险。

#### 4.3.2 LAA 夹闭术

LAA 夹闭术是近年来兴起的一项新的外科技术,该术式可作为开胸手术的伴随操作,也可作为微创(左胸小切口或胸腔镜)的单独的手术操作。LAA 夹

闭系统由一个可自动闭合的心耳夹和一个输送操作系统组成。该装置可通过微创小切口完成 LAA 夹闭操作过程<sup>[29]</sup>。

4.3.2.1 LAA 夹闭术的临床研究:2009 年美国 FDA 批准 Atricure 的夹闭器(AtriClip)上市。2018 年,一项对 291 例心脏直视手术(包括冠状动脉旁路移植术和瓣膜置换术等)同期行 LAA 夹闭术患者的前瞻性队列研究显示,所有患者术中经食管超声心动图证实 LAA 均成功夹闭,无残余灌注或 LAA 残端,随访 36 个月未出现与装置相关并发症,对于随访期间停用口服抗凝药物的患者与 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分相似患者对比:缺血性卒中发生率降低 87.5%。同时 AtriClip 左心耳夹植入 5 年以上的患者计算机断层扫描显示,未发生 AtriClip 移位、LAA 残端和残余 LAA 再灌注事件<sup>[30]</sup>。该研究进一步证实 LAA 夹闭术的安全性和持久性,以及降低卒中发生率的潜在疗效。2020 年,Suematsu 等<sup>[31]</sup>采用 AtriClip 左心耳夹对 43 例有卒中史的非瓣膜性 Af 患者通过左胸小切口行 LAA 夹闭术,术后 3 个月经食管超声心动图证实所有患者 LAA 无残余灌注或 LAA 残端,在(23±10)个月的随访中无卒中事件发生。该临床结果提示微创左胸小切口可安全有效地实施 LAA 夹闭术。同年,Branzoli 等<sup>[32]</sup>对 45 例口服抗凝药物禁忌的非瓣膜性 Af 患者行全胸腔镜下 LAA 夹闭术,术中经食管超声心动图显示所有患者的 LAA 均完全闭塞,无手术相关并发症,随访(16.4±9.1)个月,无卒中事件发生。因此无论是作为伴随手术或是微创独立手术,LAA 夹闭术均是安全、有效和持久的。

LAA 夹闭术是在心外对 LAA 进行夹闭,提示其本身在术后是无需服用抗凝药物或抗血小板药,其更适合于抗栓药物禁忌的患者。2020 年,Franciulli 等<sup>[33]</sup>对 20 例有抗凝药物绝对禁忌的患者行胸腔镜下 LAA 夹闭术,术后不进行后续的抗血栓药物治疗,随访(6±4)个月,无装置相关并发症或卒中事件发生。因此对于有抗凝药物绝对禁忌的患者,LAA 夹闭术可能是一种新的安全有效的方法。

值得一提的是,2010 年 di Biase 等<sup>[34]</sup>通过对 987 例因 Af 接受二次导管消融术患者的研究发现,有 86 例患者的 Af 完全由 LAA 异常放电所引起,提出 LAA 是复发性 Af 触发点的观点,隔离 LAA 后可使患者免于 Af 复发的重复治疗。2012 年,Starck 等<sup>[35]</sup>对 10 例非体外循环冠状动脉搭桥术并行 LAA 夹闭的患者,以高于窦性心律的频率刺激夹闭后的 LAA,未显示左心房电反应,且未观察到心率加速,表明刺激 LAA 无法影响心室激活,从而证实夹闭 LAA 可导致 LAA 急性

电隔离。上述研究提示夹闭 LAA 不仅可消除 Af 血栓栓塞的重要来源,还可减少 Af 的复发。

4.3.2.2 LAA 夹闭术存在的争议:虽然 LAA 夹闭术相较于传统手术方式有着较多的优势,但依旧存在一些争议。因为 LAA 具有压力和容量负荷的调节作用,同时具有分泌心房钠尿肽和脑钠肽等内分泌功能<sup>[19]</sup>。所以当使用装置对 LAA 夹闭后是否会长期对其生理功能造成影响尚缺乏循证医学证据。2019 年,Caliskan 等<sup>[36]</sup>对 43 例心脏直视手术(包括冠状动脉旁路移植术和瓣膜置换术等)同期行 LAA 夹闭术患者,随访(7.1±0.8)年的三维计算机断层扫描重建数据显示,26% 的病例存在不明显的 LAA 残端(<10 mm),尽管 LAA 残端长度<10 mm 目前在临床上被认为是安全的,但这一定义需在未来的研究中进一步关注其潜在的临床意义。此外,2020 年 Kuzmin 等<sup>[37]</sup>报道了 1 例因 AtriClip 装置导致的心肌梗死事件,并将其解释为 AtriClip 植入部位的水肿从而导致回旋支的延迟性闭塞。此前也有过 LAA 夹闭术后出现回旋支闭塞的相关报道,需引起警惕。

## 5 展望

随着中国于 2019 年开始 LAA 夹闭术的临床应用,以及国产 LAA 夹闭装置上市,相信关于 LAA 夹闭术预防脑卒中事件的长期效果以及 LAA 夹闭隔离后对机体神经-内分泌功能的影响会出现多中心随机对照或单中心随机对照研究的报道。此外,对于严重心力衰竭患者或终末期肾病患者等特殊人群,需后续的试验来确定 LAA 夹闭术的作用。

目前 Af 血栓形成和栓塞事件的防治仍是临床上的重点和难点,LAA 夹闭术的出现提供了全新的思路,虽然这项研究还处于早期阶段,但目前的临床研究及试验资料表明了它巨大的潜力,这一领域的新发现很可能会以更快的速度出现。未来的前瞻性研究,对 LAA 夹闭术是否会成为预防心源性脑卒中的重要手段值得期待。

## 参考文献

- [1] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 131(4): e29-e322.
- [2] Du X, Guo L, Xia S, et al. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China [J]. *Heart*, 2021, 107(7): 535-541.
- [3] Chiang CE, Okumura K, Zhang S, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation [J]. *J Arrhythm*, 2017, 33(4): 345-367.
- [4] Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation [J]. *Heart*, 2020, 106(1): 10-17.
- [5] 陈璇,贾朝旭,马长生. 心房颤动治疗进展及争议[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(9): 716-720.
- [6] Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(13): 1261-1274.
- [7] Lawrance CP, Henn MC, Damiano RJ Jr. Surgical ablation for atrial fibrillation: techniques, indications, and results [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2015, 30(1): 58-64.
- [8] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons [J]. *Circulation*, 2019, 140(2): e125-e151.
- [9] Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation [J]. *JAMA*, 2001, 285(22): 2864-2870.
- [10] Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro heart survey on atrial fibrillation [J]. *Chest*, 2010, 137(2): 263-272.
- [11] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.
- [12] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12): 857-867.
- [13] Nagaraj TA, Snider MJ, Davidson E, et al. Risk versus benefit of combined aspirin and warfarin therapy in patients with atrial fibrillation [J]. *J Pharm Pract*, 2021, 34(5): 766-773.
- [14] 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.
- [15] Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(13): 1340-1360.
- [16] Alberts M, Chen YW, Lin JH, et al. Risks of stroke and mortality in atrial fibrillation patients treated with rivaroxaban and warfarin [J]. *Stroke*, 2020, 51(2): 549-555.
- [17] Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients [J]. *Stroke*, 2018, 49(12): 2933-2944.
- [18] Geng YP, Lan DH, Liu N, et al. Patient-reported treatment satisfaction with dabigatran versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation in China [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(10): 1815-1822.
- [19] Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, et al. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(12): 1251-1265.
- [20] Karim N, Ho SY, Nicol E, et al. The left atrial appendage in humans: structure, physiology, and pathogenesis [J]. *Europace*, 2020, 22(1): 5-18.
- [21] Aberg H. Atrial fibrillation. I. A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material [J]. *Acta Med Scand*, 1969, 185(5): 373-379.
- [22] 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.
- [23] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国左心耳封堵预防心房颤动卒中专家共识(2019) [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47

- (12):937-955.
- [24] Osmanic P, Herman D, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(25):3122-3135.
- [25] Dukkupati SR, Kar S, Holmes DR, et al. Device-related thrombus after left atrial appendage closure: incidence, predictors, and outcomes [J]. *Circulation*, 2018, 138(9):874-885.
- [26] Yao X, Gersh BJ, Holmes DR Jr, et al. Association of surgical left atrial appendage occlusion with subsequent stroke and mortality among patients undergoing cardiac surgery [J]. *JAMA*, 2018, 319(20):2116-2126.
- [27] Lakkireddy D, Turagam M, Afzal MR, et al. Left atrial appendage closure and systemic homeostasis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(2):135-144.
- [28] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 左心耳干预防房颤患者血栓栓塞事件: 目前的认识和建议—2019 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2019, 33(5):385-401.
- [29] Salzberg SP, Emmert MY, Caliskan E. Surgical techniques for left atrial appendage exclusion [J]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2017, 28(4):360-365.
- [30] Caliskan E, Sahin A, Yilmaz M, et al. Epicardial left atrial appendage AtriClip occlusion reduces the incidence of stroke in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery [J]. *Europace*, 2018, 20(7):e105-e114.
- [31] Suematsu Y, Shimizu T. Clip-and-loop technique for left atrial appendage occlusion [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2020, 28(9):618-620.
- [32] Branzoli S, Marini M, Guarracini F, et al. Epicardial standalone left atrial appendage clipping for prevention of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation contraindicated for oral anticoagulation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(8):2187-2191.
- [33] Franciulli M, de Martino G, Librera M, et al. Stand-alone thoracoscopic left atrial appendage closure in nonvalvular atrial fibrillation patients at high bleeding risk [J]. *Innovations (Phila)*, 2020, 15(6):541-546.
- [34] di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2010, 122(2):109-118.
- [35] Starck CT, Steffel J, Emmert MY, et al. Epicardial left atrial appendage clip occlusion also provides the electrical isolation of the left atrial appendage [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, 15(3):416-418.
- [36] Caliskan E, Eberhard M, Falk V, et al. Incidence and characteristics of left atrial appendage stumps after device-enabled epicardial closure [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 29(5):663-669.
- [37] Kuzmin B, Staack T, Wippermann J, et al. Left atrial appendage occlusion device causing coronary obstruction: a word of caution [J]. *J Card Surg*, 2021, 36(2):723-725.

收稿日期:2021-05-11

## (上接第 1006 页)

- [26] Sanchez R, Nadkarni A, Buck B, et al. Incidence of pacing induced cardiomyopathy in pacemaker dependent patients is lower with leadless pacemakers compared to transvenous pacemakers [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2021, 32(2):477-483.
- [27] Oliveira SF, Carvalho MM, Adão L, et al. Clinical outcomes of leadless pacemaker: a systematic review [J]. *Minerva Cardiol Angiol*, 2021, 69(3):346-357.
- [28] Clémenty N, Fernandes J, Carion PL, et al. Pacemaker complications and costs: a nationwide economic study [J]. *J Med Econ*, 2019, 22(11):1171-1178.
- [29] Pagan E, Gabriels J, Khodak A, et al. Safety of leadless pacemaker implantation in the very elderly [J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(12):2023-2028.
- [30] Loring Z, North R, Hellkamp AS, et al. VVI pacing with normal QRS duration and ventricular function; MOST trial findings relevant to leadless pacemakers [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2020, 43(12):1461-1466.
- [31] Garweg C, Vandenberk B, Foulon S, et al. Leadless pacemaker for patients following cardiac valve intervention [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2020, 113(12):772-779.
- [32] Razeghi O, Stocchi M, Lee A, et al. Tracking the motion of intracardiac structures aids the development of future leadless pacing systems [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(9):2431-2439.
- [33] Nguyen T, Jarrett-Smith L, Rinaldi CA. Ventricular tachycardia secondary to leadless pacemaker implantation in the setting of myocardial ischemia [J]. *J Electrocardiol*, 2020, 62:204-206.
- [34] Gumireddy SR, Katayama M, Chaliki HP. A case of severe mitral valve regurgitation in a patient with leadless pacemaker [J]. *Case Rep Cardiol*, 2020, 2020:5389279.
- [35] Patel S, Siddiqui ST. Leadless pacemaker insertion complicated by right ventricular pseudoaneurysm [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(11):3259.
- [36] Bereuter L, Gysin M, Kueffer T, et al. Leadless dual-chamber pacing: a novel communication method for wireless pacemaker synchronization [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(6):813-823.

收稿日期:2021-05-10