

## · 论著 ·

## Lambre™ 封堵器与直接口服抗凝药物 预防心房颤动患者血栓栓塞事件的对照研究

李亚会<sup>1</sup> 王学文<sup>1</sup> 黄从新<sup>1,2</sup>

(1. 武汉大学人民医院心血管内科, 湖北 武汉 430060; 2. 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060)

**【摘要】目的** 研究中国心房颤动(房颤)患者行左心耳封堵术(LAAC)与直接口服抗凝药物(DOACs)预防血栓栓塞事件的安全性和有效性。**方法** 入选2018年7月—2020年12月于武汉大学人民医院心律失常专科接受LAAC的非瓣膜性房颤患者48例(LAAC组)。术后使用双联抗血小板聚集治疗(阿司匹林+氯吡格雷)至少3个月,在第3个月时根据经食管超声心动图检查结果,将双联抗血小板药改为单联抗血小板药治疗。同期选择48例使用DOACs预防血栓栓塞事件的非瓣膜性房颤患者作为对照组(DOACs组)。均于患者出院后1、3、6个月进行随访,观察两组在随访期间预防血栓栓塞事件的安全性和有效性。**结果** 安全性比较:LAAC组手术成功率为100%,围手术期有1例发生心脏压塞事件,无脑卒中、死亡和器械相关血栓栓塞等并发症。随访半年内两组均无器械相关血栓栓塞或死亡等不良事件发生。LAAC组随访半年内有5例出血事件,DOACs组有11例( $P>0.05$ )。但LAAC组在随访3个月后无出血事件,而DOACs组有5例出血事件( $P<0.05$ )。有效性比较:随访半年内LAAC组与DOACs组均无血栓栓塞事件发生。**结论** 使用国产Lambre™封堵器预防房颤患者血栓栓塞安全及有效,可减少3个月后消化道出血事件。

**【关键词】** 心房颤动;左心耳封堵术;直接口服抗凝药物;血栓栓塞

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.019

## A Comparative Study of LAMBRE™ Device and Direct Oral Anticoagulants in Preventing Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation

LI Yahui<sup>1</sup>, WANG Xuewen<sup>1</sup>, HUANG Congxin<sup>1,2</sup>

(1. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China; 2. Cardiovascular Research Institute, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

**【Abstract】Objective** To investigate the safety and efficacy of left atrial appendage closure (LAAC) and direct oral anticoagulants (DOACs) in the prevention of thromboembolic events in Chinese patients with atrial fibrillation. **Methods** We selected 48 nonvalvular atrial fibrillation who received LAAC in the Arrhythmia Department of Renmin Hospital of Wuhan University from July 2018 to December 2020 (LAAC group). Dual antiplatelet aggregation therapy (aspirin plus clopidogrel) was used for at least 3 months postoperatively. In the third month, the dual antiplatelet therapy was changed to single antiplatelet therapy based on transesophageal echocardiography findings. During the same period, 48 patients with nonvalvular atrial fibrillation who received DOACs to prevent thromboembolic events were selected as the control group (DOACs group). After discharge, patients were followed at 1, 3 and 6 months, the safety and effectiveness were evaluated. **Results** Security comparison: the success rate was 100% in the LAAC group. There was 1 case of cardiac tamponade during the perioperative period, and no complications such as cerebral stroke, death and thrombosis on the occluder surface was observed. During the follow-up period of half a year, no device related embolism, death or other adverse events occurred in both groups. During the six-month follow-up, there were 5 bleeding events in the LAAC group and 11 in the DOACs group ( $P>0.05$ ). After 3 months, there were no bleeding events in the LAAC group, while 5 bleeding events in the DOACs group ( $P<0.05$ ). Validity comparison: follow-up for half a year, there was no thromboembolic event in the LAAC group and the DOACs group. **Conclusion** The LAMBRE™ occluder is safe and effective in preventing thromboembolism in patients with atrial fibrillation and can reduce the incidence of gastrointestinal bleeding after 3 months.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Left atrial appendage closure; Direct oral anticoagulants; Thromboembolism

基金项目:湖北省技术创新专项(重大项目)基金资助项目(2016ACA153);中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(2042015kf0229)

通信作者:黄从新, E-mail: huangcongxin@vip.163.com

心房颤动(房颤)是最常见的持续性心律失常<sup>[1]</sup>,其患病率预计在未来 30 年内将增加一倍以上<sup>[2-3]</sup>。房颤大大增加了血栓栓塞事件的风险<sup>[1]</sup>,在所有确诊的缺血性脑卒中中,超过 26% 是由房颤引起的,这些卒中通常是致命的或严重致残的<sup>[4-6]</sup>。直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulants, DOACs)是非瓣膜性房颤(nonvalvular atrial fibrillation, NVAF)患者降低卒中风险的一线治疗方法。然而,在高缺血和出血并发症风险的老年 NVAF 患者中,由于既往出血史、跌倒史、多种口服药、认知障碍或弱病质等,DOACs 用于预防脑卒中的剂量不足或不适当<sup>[7]</sup>。同时,即使有最好的抗凝治疗,房颤患者仍有持续的高血栓栓塞和出血风险<sup>[8]</sup>。左心耳封堵术(left atrial appendage closure, LAAC)已成为 NVAF 患者可行的卒中预防策略。自 2015 年在美国获得商业批准以来,经皮左心耳封堵术的使用大幅增长<sup>[9]</sup>。但 LAAC 的价值仍是一个有争议的问题。虽然支持者提到了两项前瞻性随机临床研究的长期结果,但批评者关注的是围手术期并发症发生率高,样本量小,以及缺少将 LAAC 与 DOACs 进行比较的研究<sup>[10]</sup>。最近的 PRAGUE-17 研究表明,LAAC 预防房颤患者血栓栓塞的效果不劣于 DOACs<sup>[11]</sup>,而中国人群中尚未见相关报道。本研究的目的在于对比中国房颤患者使用国产 LAAC 封堵器行 LAAC 与 DOACs 预防血栓栓塞事件的疗效及安全性,为国内的临床实践提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究人群

入选 2018 年 7 月—2020 年 12 月于武汉大学人民医院心律失常专科接受 LAAC 的 NVAF 患者 48 例(LAAC 组)。同期选择 48 例使用 DOACs 抗凝预防血栓栓塞事件的 NVAF 患者作为对照组(DOACs 组)。LAAC 纳入与排除标准严格按照中华医学会心电生理和起搏分会发布的《左心耳干预预防房颤患者血栓栓塞事件:目前的认识和建议—2019》<sup>[12]</sup>。

### 1.2 资料收集

收集入选患者相关临床资料、既往史以及合并其他基础疾病等,对所有房颤患者进行 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分及 HAS-BLED 评分。

### 1.3 治疗方法

#### 1.3.1 LAAC

根据左心耳造影和经食管超声心动图检查(transesophageal echocardiography, TEE)选择合适型号的 LAAC 封堵器(深圳先健科技公司)48 例,并将其通过输送系统送至左心耳口部释放,复查造影和 TEE 证实无分流和残余漏,证明 LAAC 成

功。术后患者使用双联抗血小板药(阿司匹林+氯吡格雷)治疗 3 个月。3 个月后根据 TEE 结果调整抗栓治疗,若 TEE 未发现残余漏,则将双联抗血小板药改为单联抗血小板药(阿司匹林)长期维持治疗(图 1)。

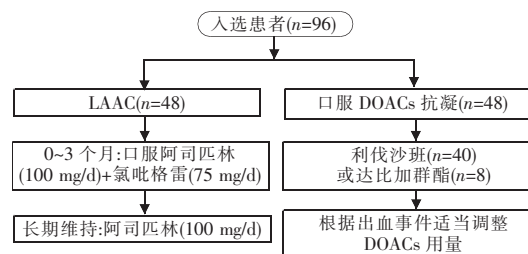


图 1 随访期间药物使用指导

即刻手术成功率:封堵器植入左心耳后行左心耳造影,造影明确封堵器位置正确且无造影剂渗漏。

出院时手术成功率:出院前或术后 7 d 内经胸超声心动图或 TEE 显示,左心耳封堵器释放完全且功能正常。

#### 1.3.2 DOACs 抗凝治疗

利伐沙班或达比加群酯长期维持,注意监测出血事件。

### 1.4 随访

患者出院后 1、3、6 个月进行随访,收集患者是否发生血栓栓塞及出血等不良事件,LAAC 组在 1、6 个月随访时行经胸超声心动图,3 个月时行 TEE,评估封堵器周围是否存在残余漏及封堵器表面有无血栓形成。

### 1.5 统计学处理

应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析,所有计量资料均用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用  $t$  检验;计数资料用率(%)表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 入选患者基线资料

共入选 96 例房颤患者,其中男性 53 例(55.21%),女性 43 例(44.79%),平均年龄( $70.2 \pm 9.2$ )岁,两组患者基线资料比较差异无统计学意义,见表 1。

### 2.2 安全性比较

LAAC 组患者手术即刻成功率及出院时手术成功率均为 100%。围手术期有 1 例发生心脏压塞事件(58 岁女性患者,其 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分为 6 分, HAS-BLED 评分为 3 分,于术后第 3 天出现胸闷及喘气不适,床边心脏超声提示心脏压塞,心包积液深度约 1.3 cm。给予心包穿刺、吸氧、升压、补液及输血等对症支持治疗后,患者症状好转出院),考虑与固定盘爪

型支撑杆上的倒钩刺破左心耳壁有关。无脑卒中、死亡和器械相关血栓栓塞等并发症发生。LAAC 组术后有 7 例存在残余漏, 1 例残余漏 < 1 mm, 6 例残余漏 1 ~ 3 mm。在 3 个月随访时行 TEE 显示残余漏均消

失。术后 1 d 有 11 例患者出现心包积液, 除 1 例在术后第 3 天进展为心脏压塞外, 其余均无明显临床症状, 给予保守治疗。在 3 个月随访时, 6 例心包积液已消失, 其余心包积液均有不同程度的减少。

表 1 LAAC 组与 DOACs 组患者基线资料比较

组别	例数	年龄 /岁 ( $\bar{x} \pm s$ )	女性 /[n(%)]	房颤类型/[n(%)]			房颤持续时间 /月 ( $\bar{x} \pm s$ )	心力衰竭 /[n(%)]
				阵发性	持续性	永久性		
LAAC 组	48	68.48 ± 7.45	19(39.58)	7(14.58)	27(56.25)	14(29.17)	68.40 ± 87.78	6(12.50)
DOACs 组	48	71.92 ± 10.52	24(50.00)	5(10.41)	30(62.50)	13(27.08)	71.69 ± 35.68	8(16.67)
P 值		0.07	0.31		0.77		0.81	0.56

组别	高血压 /[n(%)]	冠心病 /[n(%)]	糖尿病 /[n(%)]	TIA 或脑卒中 /[n(%)]	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 评分 ( $\bar{x} \pm s$ )	HAS-BLED 评分 ( $\bar{x} \pm s$ )
LAAC 组	37(77.08)	8(16.67)	13(27.08)	21(43.75)	4.60 ± 1.28	3.23 ± 0.95
DOACs 组	32(66.67)	12(25.00)	7(14.58)	14(29.17)	4.33 ± 1.43	3.23 ± 1.02
P 值	0.26	0.32	0.13	0.14	0.33	1.00

注: TIA: 短暂性脑缺血发作。

随访半年内两组均无器械相关血栓栓塞或死亡等不良事件发生。LAAC 组随访半年内有 5 例出血事件, DOACs 组有 11 例, 差异无统计学意义 ( $P=0.10$ )。但 LAAC 组在随访 3 个月无出血事件, 而 DOACs 组有 5 例出血事件, 差异有统计学意义 ( $P=0.02$ ), 见表 2。随访 3 个月后, DOACs 组较 LAAC 组消化道出血风险增加 ( $P=0.02$ ), 见表 3。

表 2 LAAC 组与 DOACs 组患者的出血事件发生率

组别	例数(n)	半年内 总出血事件 /[n(%)]	≤3 个月 出血事件 /[n(%)]	>3 个月 出血事件 /[n(%)]
LAAC 组	48	5(10.42)	5(10.42)	0
DOACs 组	48	11(22.92)	6(12.50)	5(10.42)
P 值		0.10	0.75	0.02

表 3 LAAC 组与 DOACs 组患者 >3 个月出血类型及频率

组别	例数(n)	皮肤淤点、瘀斑 /[n(%)]	鼻出血 /[n(%)]	消化道出血 /[n(%)]
LAAC 组	48	0	0	0
DOACs 组	48	0	0	5(10.42)
P 值				0.02

### 2.3 有效性比较

出院后 1、3、6 个月随访时, LAAC 组和 DOACs 组均无血栓栓塞事件发生。

### 3 讨论

本单中心研究发现, LAAC 在预防 NVAf 患者血栓栓塞方面安全性高, 有效性不劣于 DOACs。与 DOACs 组相比, LAAC 组在总出血事件发生方面差异

无统计学意义, 但可减少 3 个月后消化道出血事件。

脑卒中预防一直是 NVAf 患者管理的基石。口服抗凝药物是这些患者的主要脑卒中预防策略, 但其使用因禁忌证和患者依从性差而受到阻碍<sup>[9]</sup>。尽管 DOACs 相对于维生素 K 拮抗剂 (vitamin K antagonists, VKAs) 有很多优点, 但仍存在一些问题。这些因素包括: 在某些解剖部位, DOACs 比 VKAs 出血更多, DOACs 在某些患者群体中的疗效不确定, 而在其他患者群体中则缺乏疗效。例如胃肠道和泌尿生殖系统出血在某些 DOACs 中比在 VKAs 中更常见<sup>[13]</sup>。在过去十年中, LAAC 作为口服抗凝药物的一种替代方法出现, 用于预防房颤患者的脑卒中<sup>[14]</sup>。尽管抗凝一直是护理的标准, 但由于其在临床实践中的应用问题, 无论是由于各种相对或绝对禁忌证, 还是由于患者在 1.5 ~ 2.0 年内抗凝治疗的依从率为 50% ~ 60%, LAAC 局部治疗的使用频率越来越高<sup>[15]</sup>。

安全性方面, RAGUE-17 研究<sup>[11]</sup>发现, 对房颤高危患者行 LAAC [封堵器类型为 Amulet (61.3%), Watchman (35.9%), Watchman-FLX (2.8%)] , 在平均随访 20.8 个月内出血事件发生率与长期服用 DOACs 类似。事实上, 无统计学差异是由于在该研究中该特定终点的统计能力不足, 更长时间的随访可能会显示出出血事件发生率的差异。此外, 使用截断的 LAAC 后抗血栓治疗方案可最大限度地减少出血, 同时仍能预防器械相关血栓形成, 这能进一步提高 LAAC 的预后。本组研究中, LAAC 组与 DOACs 组相比, 随访半年内总出血事件的发生率无统计学差异, 使用 LAmbre™ 封堵器进行 LAAC 可减少患者 3 个月

后消化道出血事件。本研究采用的是中国自主研发并拥有完全自主知识产权的 LAmbre™ 左心耳封堵器。该封堵器为双盘状结构,包括以镍钛合金为骨架的自膨式固定盘和通过中心杆相连的封堵盘。固定盘由 8 个带倒钩的爪型支撑杆固定到左心耳壁。封堵盘是由镍钛合金构成的弹性支撑网盘,近端装有连接螺母。目前,LAmbre™ 左心耳封堵器有 11 种常规型号和

6 种“小伞大盘”特殊型号<sup>[12]</sup>。常规型号封堵器的封堵盘直径较固定盘大 4~6 mm,适用于大部分左心耳。特殊型号封堵器的封堵盘直径较固定盘大 12~14 mm,适用于分叶较多等特殊解剖结构的左心耳。本研究中使用 9 种常规型号封堵器和 4 种特殊型号封堵器,其分布如图 2 所示。

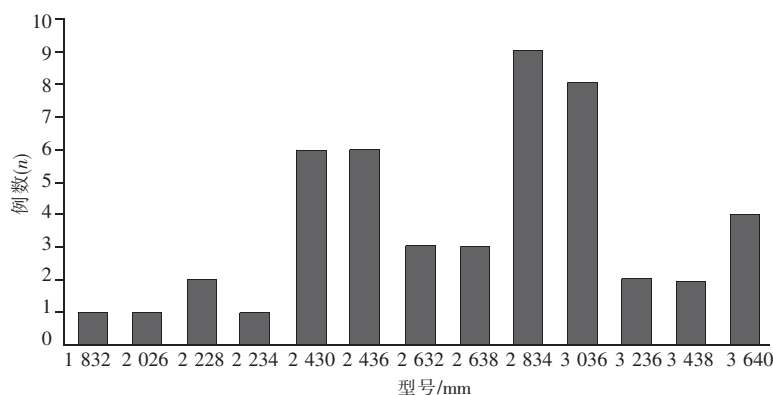


图 2 植入封堵器的型号分布

有效性方面,Turagam 等<sup>[16]</sup>对 3 项随机对照试验的荟萃分析表明,与华法林或 DOACs 相比,LAAC 在预防 NVAf 患者的脑卒中方面具有相似的脑卒中发生率,观察到出血性脑卒中以及心血管和全因死亡的减少。荟萃分析的数据支持在高风险房颤患者中行 LAAC,这些患者不适合长期华法林治疗。本研究纳入了 96 例房颤患者,随访半年,LAAC 组和 DOACs 组均无血栓栓塞事件发生,同样证明 LAAC 预防血栓栓塞事件的效果不劣于 DOACs。

综上所述,本研究证实了中国房颤患者应用 LAmbre™ 左心耳封堵器预防血栓栓塞是安全和可行的,且半年的随访数据显示,其疗效性和安全性均不劣于 DOACs。随着临床证据的日益丰富,相信 LAAC 还将得到更多临床医师与患者的认可,在国产高性价比左心耳封堵器械的助力下,惠及更多饱受房颤折磨的患者人群。

## 参考文献

- [1] Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, et al. Stroke risk as a function of atrial fibrillation duration and CHA2DS2-VASc score [J]. Circulation, 2019, 140(20):1639-1646.
- [2] Wang A, Green JB, Halperin JL, et al. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: JACC review topic of the week [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(8):1107-1115.
- [3] James S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation [J]. Heart, 2020, 106(1):10-17.
- [4] Sulzgruber P, Wassmann S, Semb AG, et al. Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular

- Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2019, 5(3):171-180.
- [5] Alkhouli M, Friedman PA. Ischemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: JACC review topic of the week [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(24):3050-3065.
- [6] Chung MK, Refaat M, Shen WK, et al. Atrial fibrillation: JACC council perspectives [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(14):1689-1713.
- [7] Liuzzo G, Patrono C. Low-dose edoxaban for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation: comment on the Edoxaban Low-Dose for Elder Care Atrial Fibrillation Patients (ELDERCARE-AF) Trial [J]. Eur Heart J, 2020, 41(40):3882-3883.
- [8] Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues [J]. Lancet, 2020, 396(10264):1767-1776.
- [9] Alkhouli M, Holmes DR. Remaining challenges with transcatheter left atrial appendage closure [J]. Mayo Clin Proc, 2020, 95(10):2244-2248.
- [10] Schmidt B, Chun KRJ. Alternative facts: a different perspective on left atrial appendage closure [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12(11):1053-1054.
- [11] Osmancik 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.
- [12] 张澍, 黄德嘉, 王伟, 等. 左心耳干预防心房颤动患者血栓栓塞事件: 目前的认识和建议 (2019) [J]. 中华心律失常学杂志, 2019, 23(5):372-392.
- [13] Fredenburgh JC, Weitz JL. New anticoagulants: moving beyond the direct oral anticoagulants [J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(1):20-29.
- [14] Duthoit G, Silvain J, Marijon E, et al. Reduced rivaroxaban dose versus dual antiplatelet therapy after left atrial appendage closure: ADRIFT a randomized pilot study [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2020, 13(7):e008481.
- [15] Holmes DR Jr, Reddy VY, Gordon NT, et al. Long-term safety and efficacy in continued access left atrial appendage closure registries [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(23):2878-2889.
- [16] Turagam MK, Osmancik P, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(23):2795-2797.

收稿日期:2021-05-23