

· 综述 ·

经导管主动脉瓣植入术术后抗栓治疗的研究进展

段振娅 吴永健

(北京协和医学院 国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院心内科, 北京 100037)

【摘要】 经导管主动脉瓣植入术现已成为治疗症状性重度主动脉瓣狭窄的一项重要治疗方法。血栓栓塞和出血事件为经导管主动脉瓣植入术后常见并发症, 如何制定出平衡好二者风险的抗栓策略具有重要的临床意义。目前研究主要聚焦于抗血小板治疗、冠状动脉介入术后抗栓治疗、合并心房颤动时的抗凝治疗、生物瓣膜血栓抗凝治疗以及预防血栓器械干预治疗等方面。现就近年研究进展及共识和指南更新进行介绍。

【关键词】 经导管主动脉瓣植入术; 抗栓治疗; 血栓栓塞; 出血

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2022. 07. 001

Antithrombotic Therapy After Transcatheter Aortic Valve Implantation

DUAN Zhenya, WU Yongjian

(Department of Cardiology, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has now become an important treatment for symptomatic severe aortic stenosis. Thromboembolism and bleeding events are common complications after TAVI. How to develop an antithrombotic strategy that balances the risks of the two has important clinical significance. The current research mainly focuses on antiplatelet therapy, antithrombotic therapy after coronary intervention, anticoagulation therapy when combined with atrial fibrillation, anticoagulation therapy for biological valve thrombosis, and interventional therapy for thrombus prevention devices. This article introduces recent research progresses, consensus and guideline updates.

【Key words】 Transcatheter aortic valve implantation; Antithrombotic therapy; Thromboembolism; Hemorrhage

经导管主动脉瓣植入术 (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) 是治疗症状性重度主动脉瓣狭窄患者的重要治疗手段之一, 现已成为外科手术禁忌、中高危患者的指南推荐治疗方式, 并已逐渐推广至低危患者人群中^[1-6]。另外, 2021 年 ESC 瓣膜病指南^[7] 推荐对于不能接受外科手术的主动脉瓣关闭不全患者, 可在手术经验丰富的医院经过评估后接受 TAVI 治疗。但受限于目前的临床数据, 国际上 TAVI 围手术期及手术后的最佳抗栓治疗方案尚未统一。TAVI 患者多为老年患者, 合并症多, 病情较为复杂, 另外由于目前研究证据的不足, 如何为接受 TAVI 的患者制定最佳抗栓策略, 如何平衡好卒中与出血的风险, 是目前研究领域中讨论的热点。现就 TAVI 后抗栓治疗的相关热点板块的研究进展进行综述。

1 血栓栓塞和出血事件

血栓栓塞和出血是 TAVI 常见的并发症, 接受 TAVI 治疗的多是年龄较大、有外科禁忌或是中高危及症状性主动脉瓣重度狭窄的患者, 且常合并冠状动脉疾病、心房颤动 (房颤) 等, 因此血栓栓塞事件发生的风险升高, 而常规予以抗血小板治疗或抗凝治疗也会增加其出血的风险^[8-9]。PARTNER 2A 研究指出, 外科手术中危风险的患者中, TAVI 后 30 d 脑血管缺血事件发生率约为 5%, 主要出血事件发生率为 10% ~ 12%^[10]。PARTNER 3 研究中手术低风险重度主动脉瓣狭窄患者 TAVI 后随访 1 年和 2 年, 卒中的发生率分别为 3.3% 和 3.6%^[11]。2016 年美国胸科医师学会/美国心脏病学会经导管瓣膜病治疗注册研究年度报告^[12] 指出, 在接受 TAVI 的 54 782 例患者中, 术后 30 d 大出血、致命性出血和卒中的发生率分别为 4.3%、4.1% 和 2.1%。

基金项目: 国家重点研发计划资助 (2020YFC2008100)

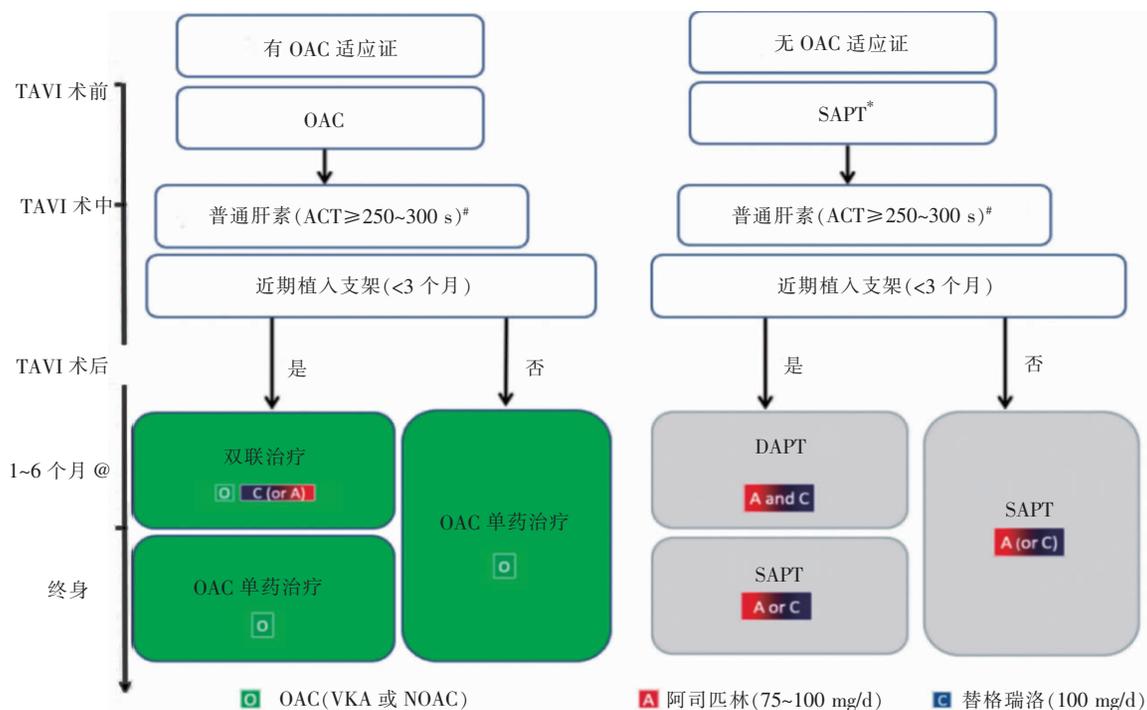
通信作者: 吴永健, E-mail: wuyongjian@fuwai.com

GALILEO 研究^[13]、Nijenhuis 等^[14]和 Brouwer 等^[15]研究发现,行 TAVI 患者在围手术期和术后早期出现脑血管缺血事件较为常见,可能是由于血栓、瓣膜组织和异物的脱落所致。行 TAVI 患者合并冠状动脉疾病较为常见,但围手术期期间心肌梗死很少发生(发生率为 1%~3%)。危及生命和致残性出血事件通常发生在术后第 1 年内,发生率为 3%~11%。其中,约 50% 的出血事件与手术操作相关,可通过 CT 对入径进行评估,采用超声引导穿刺、小口径导管和薄型缝合闭合装置等操作,可减少出血事件的发生^[15]。

2 抗血小板治疗

目前临床数据表明,对于接受 TAVI 治疗的患者,双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)相比单独抗血小板治疗(single antiplatelet therapy, SAPT)并不能得到额外的获益。一项纳入了两项小型随机临床试验和两项观察研究($n = 672$)的荟萃分析指出,TAVI 治疗后 DAPT 相比 SAPT 在术后 30 d 的净不良临床事件无显著差异,而 DAPT 组出血发生率更高^[16]。Mangieri 等^[17]的研究表明,与 SAPT($n = 108$)相比,DAPT($n = 331$)约 5 个月在术后 1 年时出现净不良临床事件和瓣膜血栓形成发生率无明显差异。日本一项较小的单中心研究^[18]($n = 144$)发现,DAPT 组发生严重危及生命的出血发生率明显高于 SAPT 组(21% vs 8%)。ARTE 研究^[19]是最早比较 TAVI 后 DAPT 和 SAPT 预后

的随机对照试验,该试验将 TAVI 后的 222 例患者等比例随机分为单用阿司匹林组和阿司匹林+氯吡格雷组,结果发现 DAPT 组致命性大出血事件发生率显著增加(10.8% vs 3.6%, $P = 0.038$),但死亡、卒中和短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)的发生率无显著差异。POPular-TAVI 试验^[20]是一项前瞻性、随机对照和开放标签的多中心临床试验,于 2014 年 2 月开始,共纳入 1 000 例患者(队列 A:684 例;队列 B:316 例)并随访 1 年。用于评价 TAVI 后单用阿司匹林或口服抗凝药物(oral anticoagulants, OAC)疗法与加用 3 个月氯吡格雷方案相比,能否减少出血并达到临床净获益。该试验分为 A 和 B 两个队列,B 队列用于验证具有 OAC 适应证的患者行 TAVI 后,应用 OAC 联合与不联合氯吡格雷进行比较。POPular TAVI A 队列研究表明相比 DAPT 组,单用阿司匹林可显著减少出血风险,同时未增加心血管死亡、卒中和心肌梗死死亡风险。单用阿司匹林组 50 例(15.1%)患者出现了出血,DAPT 组 89 例(26.6%)患者出现出血($RR = 0.57$, 95% CI 0.42~0.77, $P = 0.001$),而心血管死亡、卒中或心肌梗死的复合终点事件单用组相比 DAPT 组并无明显差异。基于最近的临床研究数据,《经导管主动脉瓣植入术患者抗栓治疗的管理共识(2021)》建议对于行 TAVI 后无 OAC 指征患者应使用低剂量阿司匹林而不是阿司匹林联合氯吡格雷抗栓治疗(见图 1)^[21]。



注:ACT,活化凝血时间;VKA,维生素 K 拮抗剂;NOAC,新型口服抗凝药物;*表示低剂量阿司匹林或氯吡格雷,

*表示若存在肝素诱导性血小板减少症可用比伐卢定替代,@表示维持期取决于出血风险。

图 1 2021 年 ESC 共识中推荐的 TAVI 后抗凝治疗流程图
(主要根据是否存在 OAC 指征及最近是否植入过冠状动脉支架进行)

3 房颤与抗凝治疗

接受 TAVI 的患者多为高龄患者,常合并房颤,患病率约为 40%,且 TAVI 后新发房颤也是 TAVI 常见的并发症之一。基于 CHA₂DS₂-VASc 评分,合并房颤接受 TAVI 的患者几乎都有 OAC 的治疗指征。关于接受 TAVI 治疗患者的最佳选择是维生素 K 拮抗剂 (vitamin K antagonist, VKA) 还是新型口服抗凝药物 (novel oral anticoagulant, NOAC) 抗栓,目前缺乏足够的临床证据以及明确的指南推荐。2020 年 ESC 房颤诊断与管理指南^[22] 建议具备 NOAC 适应证的患者使用 NOAC 而非 VKA (I a 级)。目前各临床研究关于行 TAVI 患者接受 OAC 抗栓治疗后出现血栓栓塞风险的研究结果并不一致。Seeger 等^[23] 在 JACC 子刊上发表的关于 617 例患者的研究指出,房颤患者接受 TAVI 后 1 年全因死亡率明显高于窦性心律 TAVI 组 (19.1% vs 7.8%, $P=0.01$),术后 30 d 阿哌沙班安全终点事件发生率明显少于 VKA 组 (13.5% vs 30.5%, $P<0.01$)。但一项丹麦注册研究^[24] 指出,行 TAVI 后患者使用 NOAC 和 VKA 发生血栓栓塞、出血或全因死亡的风险相近。德国的一项注册研究^[25] 表明,NOAC 较 VKA 在 1 年时发生全因死亡、心肌梗死和脑血管事件的风险更高。因此,在合并房颤的行 TAVI 后患者的处理中,目前支持 NOAC 而非 VKA 的证据仍缺乏。

一项对房颤患者的观察性研究^[26] 发现,单用 VKA 相比 VKA 联合阿司匹林抗栓治疗可减少严重或危及生命的出血事件的发生,而二者缺血事件发生率无明显差异。POPular TAVI 队列 B 随机将接受 TAVI 治疗的房颤患者分为单用 OAC 和 OAC 联合 3 个月氯吡格雷两组,结果发现单用 OAC 组出血风险明显低于 OAC 联合氯吡格雷组 (21.7% vs 34.6%, $P=0.01$),而出现心血管死亡、卒中或心肌梗死的复合事件风险并不会更高 (13.4% vs 17.3%)^[14]。在此研究基础上,专家共识认为对于有 OAC 指征接受 TAVI 治疗的患者单用 OAC 优于 OAC 联合氯吡格雷抗栓治疗。2021 年 ESC 瓣膜病指南^[7] 推荐对于存在房颤且有 OAC 明确禁忌证的患者应考虑接受左心耳封堵术治疗,以减少血栓事件的发生。

4 经皮冠状动脉介入治疗后抗栓

合并冠状动脉疾病在 TAVI 近期行经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 的患者较为常见 (约 20%)。根据 2021 年管理共识,对于有 OAC 指征的患者如果 PCI 支架在最近 3 个月内植入,予 OAC 联合氯吡格雷或阿司匹林 1~6 个月后维持 OAC 单药终生抗栓治疗;若支架植入时间 >3 个月则予终生 OAC 单药抗栓治疗。对于无 OAC 指征的患

者,若支架在最近 3 个月内植入,予 DAPT 1~6 个月后维持 SAPT 终生治疗;若支架植入时间 >3 个月,则终生使用 SAPT 治疗。对于存在潜在出血高风险的行 TAVI 患者,专家共识^[21] 推荐在参考范围内选择较短时间的 DAPT 治疗。2021 年 ESC 瓣膜病指南^[7] 推荐将三联时间进一步缩短,对需长期抗凝的患者行 PCI 或合并急性冠状动脉综合征药物治疗后,如果支架血栓形成的风险较低或出血风险较高,建议尽早停止服用阿司匹林 (<1 周),并继续使用 OAC 和 P₂Y₁₂ 受体抑制剂 (最好是氯吡格雷) 进行为期 6 个月 (急性冠状动脉综合征患者最多 12 个月) 的双重治疗 (I 类推荐, B 级证据)。对需长期抗凝的患者行 PCI 或合并急性冠状动脉综合征药物治疗后,如果支架血栓形成的风险大于出血风险,应考虑使用阿司匹林、氯吡格雷和 OAC 的三联疗法 1 周以上,根据对这些风险的评估确定总持续时间 (<1 个月),并在出院时明确规定 (II a 类推荐, C 级证据)^[7]。当 PCI 后早期行 TAVI 时,尚不清楚 TAVI 期间是否应继续进行抗栓治疗,但专家意见建议在 3 个月内行 PCI 时继续进行,因为支架血栓形成的风险在此时间段内最高。

5 生物瓣膜血栓

TAVI 瓣膜血栓极少会增加跨瓣压差导致心力衰竭 (1%~3%)^[13-15]。Evolut 低危随机对照试验亚组研究发现,在术后 30 d~1 年时, TAVI 组中低密度瓣叶增厚 (hypoattenuated leaflet thickening, HALT) 由 31 例 (17.3%) 增至 47 例 (30.9%),瓣叶活动度下降 (reduced leaflet motion, RLM) 由 23 例 (14.6%) 增至 45 例 (31.0%),外科主动脉瓣置换术组中 HALT 由 23 例 (16.5%) 增至 33 例 (28.4%), RLM 由 19 例 (14.3%) 增至 30 例 (27.0%),两组 1 年内出现 HALT 和 RLM 的比例均增加。但主动脉瓣血流动力学状态在术后 30 d 及 1 年时与 HALT 和 RLM 及二者不同严重程度并无相关关系。且有研究^[27] 发现亚临床瓣叶血栓 (subclinical leaflet thrombosis, SLT) 对患者术后 1 年的死亡、卒中、TIA 和心肌梗死的发生率无影响。最近的 GALILEO-4D 亚组分析^[28] 指出无 OAC 指征的行 TAVI 患者,以利伐沙班为基础的抗栓方案 (利伐沙班 10 mg + 阿司匹林 75~100 mg, 1 次/d) 相比以抗血小板为基础的抗栓治疗方案 (氯吡格雷 75 mg + 阿司匹林 75~100 mg, 1 次/d) 在预防 SLT 上更有效。但 GALILEO 主研究^[29] 发现利伐沙班组与死亡率、血栓栓塞和出血发生率升高相关。PARTNER 3 研究^[30] 中发现近 1/4 接受抗血小板治疗的患者存在 SLT,且有证据表明 OAC 可有效地防止和逆转小叶血栓。但即便抗凝方案未改变,SLT 也可自行消退。有观察性研

究^[21]指出存在 SLT 的患者,其血栓栓塞风险升高,但这个结论并未在 GALILEO 和其他研究中被证实。PARTNER-3-CT 亚组研究发现 SLT 组中瓣膜压力梯度在术后 30 d 和 12 月时有轻微升高。但由于研究规模较小,暂时还未发现小叶血栓有害于瓣膜功能或临床结果。基于现有研究报道基础上,Rheude 等^[31]的荟萃分析指出,不论是临床瓣叶血栓还是 SLT 都不会增加卒中或是 TIA 风险。而 Sannino 等^[32]的荟萃分析却指出相比无血栓患者,临床瓣叶血栓患者卒中风险显著增加,但 SLT 卒中风险无明显增加。因此,目前 TAVI 瓣膜血栓与死亡、卒中、TIA 和心肌梗死等临床事件的相关性尚未明确,暂无证据支持常规 CT 检测 TAVI 后有无 SLT 形成,需大样本量研究进一步探索^[21]。

6 降低栓塞风险的其他措施

除了采用合理的抗栓方案减少栓塞事件和出血事件,还可采用手术干预的方式减少血栓栓塞的发生。栓塞保护装置可用来减少大脑栓塞,在未来可能成为一种降低栓塞风险的措施。Stachon 等^[33]的研究纳入 41 654 例行 TAVI 后患者,其中有 3.8% 的患者使用了脑栓塞保护装置,研究发现装置的使用与死亡率降低相关,但并未降低卒中或谵妄的发生率。目前关于是否应使用栓塞保护装置预防脑栓塞事件仍需更多样本数据的研究报道。另外,房颤患者存在很高的缺血性脑卒中风险,其中 90% 的血栓来源于左心耳,因此左心耳封堵术成为了预防房颤患者血栓栓塞发生的非药物治疗方法,尤其是对于有房颤且无法耐受 OAC 治疗的患者,左心耳封堵术是非常不错的选择^[34]。而且左心耳封堵术的有效性和安全性已得到了验证^[35-36]。专家共识也推荐,对于有 OAC 明确禁忌证的患者应考虑接受左心耳封堵术,以减少血栓事件的发生。

7 未来展望

接受 TAVI 的患者多为高龄、合并症多的患者,出血和栓塞风险较高,如何制定出个体化和精准化以及平衡好出血和血栓栓塞风险的抗栓方案仍是目前临床面临的难题。比如:对于有 OAC 适应证,合并房颤且存在如风湿性二尖瓣疾病的患者应使用 NOAC 还是 VKA 治疗? 合并肝肾功能不全的患者如何进行抗栓治疗? 对于合并静脉血栓栓塞、高凝状态或严重左心室功能障碍(左室射血分数 < 35%) 的患者应如何抗栓治疗? 未来仍需更多进一步针对特殊患者人群的研究来帮助制定出个体化和精准化的抗栓方案。

冠状动脉血运重建术对伴有主动脉瓣狭窄的无症状冠状动脉疾病患者的影响尚不清楚,未来有必要在这方面进一步研究。另外评估 PCI 对于合并冠状动脉疾

病行 TAVI 患者的临床价值也是目前正在进行的随机对照试验的目标,期待未来更有效力的研究成果产生。

尽管 GALILEO-4D 亚组研究得出了阳性的影像学结果,但目前对于 SLT 的危害仍缺乏明确证据,暂无证据支持对接受 TAVI 后患者行常规 CT 检查,以明确有无 SLT 形成,需大样本量进一步研究,未来术后影像学介导的个体化抗栓策略是否会成为更新的方向仍在探索中。

参考文献

- Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (18): 1706-1715.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2): 252-289.
- 吴永健. 经导管主动脉瓣植入术的现状、研究热点和未来展望 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(2): 120-122.
- 周达新, 潘文志, 吴永健, 等. 经导管主动脉瓣置换术中国专家共识 (2020 更新版) [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2020, 28(6): 301-309.
- 中华医学会心血管病学分会结构性心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会. 中国经导管主动脉瓣置换术临床路径专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(12): 1162-1169.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (36): 2739-2791.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(7): 561-632.
- Reardon MJ, van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (14): 1321-1331.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (17): 1597-1607.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (23): 2187-2198.
- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (18): 1695-1705.
- Grover FL, Vemulapalli S, Carroll JD, et al. 2016 annual report of the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(10): 1215-1230.
- Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, et al. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (2): 120-129.
- Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18): 1696-1707.
- Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1447-1457.
- Hassell ME, Hildick-Smith D, Durand E, et al. Antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation [J]. *Heart*, 2015, 101(14): 1118-1125.

- [17] Mangieri A, Jabbour RJ, Montalto C, et al. Single-antiplatelet therapy in patients with contraindication to dual-antiplatelet therapy after transcatheter aortic valve implantation [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(7):1088-1093.
- [18] Ichibori Y, Mizote I, Maeda K, et al. Clinical outcomes and bioprosthetic valve function after transcatheter aortic valve implantation under dual antiplatelet therapy vs. aspirin alone [J]. *Circ J*, 2017, 81(3):397-404.
- [19] Rodés-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, et al. Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve; the ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) randomized clinical trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(13):1357-1365.
- [20] Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15):1447-1457.
- [21] Ten Berg J, Sibbing D, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(23):2265-2269.
- [22] 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): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5):373-498.
- [23] Seeger J, Gonska B, Rodewald C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation after transfemoral aortic valve replacement [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(1):66-74.
- [24] Butt JH, de Backer O, Olesen JB, et al. Vitamin K antagonists vs. direct oral anticoagulants after transcatheter aortic valve implantation in atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7(1):11-19.
- [25] Jochheim D, Barbanti M, Capretti G, et al. Oral anticoagulant type and outcomes after transcatheter aortic valve replacement [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(16):1566-1576.
- [26] Abdul-Jawad Altisent O, Durand E, Muñoz-García AJ, et al. Warfarin and antiplatelet therapy versus warfarin alone for treating patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve replacement [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(16):1706-1717.
- [27] Blanke P, Leipsic JA, Popma JJ, et al. Bioprosthetic aortic valve leaflet thickening in the Evolut low risk sub-study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(19):2430-2442.
- [28] de Backer O, Dangas GD, Jilalawi H, et al. Reduced leaflet motion after transcatheter aortic-valve replacement [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(2):130-139.
- [29] Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, et al. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(2):120-129.
- [30] Makkar RR, Blanke P, Leipsic J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in transcatheter and surgical bioprosthetic valves: PARTNER 3 cardiac computed tomography substudy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(24):3003-3015.
- [31] Rheude T, Pellegrini C, Stortecky S, et al. Meta-analysis of bioprosthetic valve thrombosis after transcatheter aortic valve implantation [J]. *Am J Cardiol*, 2021, 138:92-99.
- [32] Sannino A, Hahn RT, Leipsic J, et al. Meta-analysis of incidence, predictors and consequences of clinical and subclinical bioprosthetic leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation [J]. *Am J Cardiol*, 2020, 132:106-113.
- [33] Stachon P, Kaier K, Heidt T, et al. The use and outcomes of cerebral protection devices for patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve replacement in clinical practice [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14(2):161-168.
- [34] Attinger-Toller A, Maisano F, Senn O, et al. "One-Stop Shop": safety of combining transcatheter aortic valve replacement and left atrial appendage occlusion [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(14):1487-1495.
- [35] 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(2):96-102.
- [36] 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(25):2551-2556.

收稿日期:2021-11-15

投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页 2022 格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后未接到本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如须另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投及多稿一投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。