

·综述 General review·

经皮穿刺左心耳闭合装置的研制及临床应用

周 勇, 蒋逸风

【摘要】 介入方法封闭左心耳,预防非瓣膜房颤患者血栓事件的发生,已成为近年来介入心脏病学的一大热点。本文从各种左心耳闭合装置的研制、临床应用和手术相关并发症进行综述。

【关键词】 左心耳; 闭合装置; 心房颤动

中图分类号:R541.71 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-08-0698-03

The preparation and clinical application of catheter-based left atrial appendage closure devices

ZHOU Yong, JIANG Yi-feng. Department of Cardiology, No.411 Hospital of PLA, Shanghai 200081, China

Corresponding author: JIANG Yi-feng, E-mail: hp411jyf@126.com

【Abstract】 Closure of the left atrial appendage by the use of interventional technique in order to protect against thrombotic events in patients with non-valvular atrial fibrillation has become a hot research target in interventional cardiology in recent years. This paper aims to summarize the development and preparation of various types of left atrial appendage closure devices, their clinical applications, the procedure-related complications, etc. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 698-700)

【Key words】 left atrial appendage; closure device; atrial fibrillation

血栓栓塞是心房颤动 (atrial fibrillation AF, 房颤)致残致死的主要原因,在非瓣膜疾病房颤的患者中,形成的血栓 90%以上来源于左心耳^[1-2]。封闭左心耳,是预防血栓栓塞事件的较为可行的方法^[3]。介入方法封闭左心耳,以及一系列的左心耳闭合器械如 Watchman、PLAATO、Amplatzer Cardiac Plug、LARIAT 等的研制及临床应用,为近年来介入治疗房颤的热点。

1 Watchman 封堵器

Watchman 封堵器由镍钛合金丝作骨架,左心房面覆盖一层可通过红细胞的聚脂纤维,左心耳面设计了数个倒钩,防止封堵器移位。植入左心耳后,红细胞进入封堵器内部形成血栓,血栓激化,达到完全封堵的目的。目前,第四代 Watchman 封堵器已经问世,其固定更为牢靠,可以反复回收释放。

PROTECT AF 试验为左心耳封堵的首个多中

心前瞻性随机对照实验,研究设计为 Watchman 左心耳封堵器在预防缺血性脑卒中不亚于华法林抗凝治疗^[4]。研究选取了 707 例阵发性、持续性或永久性的非瓣膜房颤的患者,CHADS2 评分均 ≥ 1 分,按 2:1 随机分配到器械植入组(463 例)和单纯华法令抗凝组(244 例)。Watchman 封堵器成功植入 88%患者体内,其中 92%患者在术后 6 个月后停用华法林。封堵器植入组术后出现缺血或出血性脑卒中、心源性或不能解释的死亡、系统性血栓的发生率为 3.0%,而华法林抗凝组的发生率为 4.9% ($RR = 0.62, 95\%CI: 0.35 \sim 1.25$),封堵器组不逊于华法林组的概率大于 99%。所有原因的脑卒中的发生率,封堵器组为 2.3%,华法林组为 3.2% ($RR = 0.71, 95\%CI: 0.35 \sim 1.64$);出血性脑卒中的发生率,封堵器组为 0.1%,而华法林组为 1.6% ($RR = 0.09, 95\%CI: 0.0 \sim 0.45$)。PROTECT AF 试验证明了在预防非瓣膜病房颤缺血性脑卒中方面,Watchman 封堵器疗效不逊于华法林抗凝治疗。随后, Gangireddy 等^[5]纳入了 1 623 例使用 Watchman 封堵的患者进行净临床受益分析发现,对于有缺血性脑卒中高风险患者,Watchman 封堵器组较华法林抗凝组有更大的

临床获益。但是在封堵器植入后,发生严重需要引流的心包积液的发生率高达 4.8%,同时也有植入后 10 个月封堵器内皮化不完全的病例报道^[6]。最近,Reddy 等^[7]又报道了 PROTECT AF 试验的中晚期的随访结果,平均随访 2.3 年,发现 Watchman 封堵器的主要的不良事件发生率为 3.0%,而华法林抗凝组的发生率为 4.3%,说明 Watchman 封堵器封堵左心耳的疗效在随访的中晚期,也不逊于华法林抗凝治疗组。

2 PLAATO 封堵器

PLAATO 封堵器为自膨式镍钛合金笼,笼四周设计三排倒刺样的锚钉,固定左心耳防止脱落。合金笼外覆聚四氟乙烯,阻止血液通过封堵器。

一项较大样本的 PLAATO 封堵器的临床试验来自于欧洲和北美的多个中心^[8],共入选 111 例患者,成功封堵 108 例,成功率为 97.3%。平均操作时间为 68 min。5 例(4.5%)出现心包积液的患者有 1 例出现了心脏压塞。随访超过 17 个月,6 例死亡,死因是非血栓性疾病和心源性死亡。2 例出现脑卒中,与预计的年脑卒中率比较,PLAATO 手术使脑卒中的风险下降了 65%。近年来,欧洲 PLAATO 试验^[9]又入选了 180 例非瓣膜病房颤、华法林抗凝禁忌且有脑卒中高风险患者,使用 PLAATO 封堵器封堵左心耳,其中 162 例患者成功植入封堵器,封堵成功率 90%,其中 2 例术后 24 h 死亡,6 例心脏压塞(其中 2 例需要外科手术治疗),1 例患者因选择封堵器过小而脱落至主动脉。随访 2 个月,140 例完成经食管超声心动图(transesophageal echocardiography TEE)检查,129 例达到完全封堵,另外 3 例患者出现缺血性脑卒中,该试验进一步证明了 PLAATO 封堵器封堵左心耳的疗效和安全性。

3 Amplatze Cardiac Plug(ACP)封堵器

ACP 是由镍钛合金编制而成,内衬涤纶膜阻隔血流,封堵器有 3 部分组成,植入左心耳内主要起封堵作用的部分为高度 6.5 mm、直径 16 ~ 30 mm 的圆柱状结构。

注册前的回顾性数据显示,ACP 封堵器具有良好的手术成功率,141 例患者中有 132 例成功植入封堵器(94%)^[10]。10 例(7%)患者发生严重的手术相关并发症,包括 3 例缺血性脑卒中,2 例封堵器血栓(均经皮回收成功),5 例有临床意义的心包积液;轻微的并发症包括 4 例无明显临床症状的心包积

液,2 例短暂心肌缺血,和 1 例封堵器脱落在静脉系统内。ACP 欧洲上市后注册研究的中期数据展示了相似的手术成功率,手术相关的并发症和早期的不良事件没有显著的不同,和前期数据相比,在术后 7 d 内共发生了 8 例次并发症(8/145,5.5%),其中 3 例严重的心包积液,3 例封堵器相关的栓塞,1 例心脏穿孔,和 1 例动静脉瘘。

为了更贴合不同左心耳的解剖结构,尽量避免植入过程及术后发生并发症,AGA 公司设计了 ACP2 封堵器,ACP2 封堵器是在不改变 ACP1 的整体框架下,增大了封堵器的盘片直径,盘叶和腰部也相应拉长,并增加了封堵器尺寸的范围以适应不同大小的左心耳,使用 0.014 英寸镍钛合金丝编织使整个封堵器更柔软,2013 年 1 月报道已经成功植入 1 例患者体内^[11]。

目前 ACP 已经被欧洲批准应用于临床。另外,ACP 正在进行 1 期临床随机对照试验,试验成功后可能会获得 FDA 批准。

4 WaveCrest 系统

WaveCrest 左心耳封堵器的结构与 Watchman 封堵器类似,也由镍钛合金编制的框架结构,框架上缠绕伸缩自如的线圈和锚,以实现最佳的封堵定位而不至于脱落。镍钛合金框架左房面由多孔有膨胀能力的聚四氟乙烯覆盖,另覆一层致密不透血液的聚四氟乙烯阻隔层,覆盖左心耳面的材料为具有膨胀能力的泡沫材料,从而最大限度的减少残余分流。WaveCrest 封堵器的初期临床试验表明有 9 例患者出现栓塞事件,从而促使对封堵器的结构和材料进行改进,包括增加的双向锚钉,简化结构,增加径向强度,改进封堵器的几何形状。WaveCrest 封堵器迄今为止已植入 52 例患者。目前数据极其有限,只有参加试验的一个中心分析其 10 例患者资料,没有发生心包积液或血栓形成^[12]。目前正在等待进一步的临床试验数据来证实其安全性和有效性。

5 LARIAT 左心耳缝扎系统

LARIAT 系统是目前唯一的被美国 FDA 批准用于临床的左心耳闭合装置。该系统是经过心内膜和心外膜途径联合封闭左心耳,经心内膜的球囊导管植入左心耳内,充盈对比剂的球囊作为左心耳影像学标记,再经胸心包穿刺,对已经标记的左心耳进行结扎。术前必须对左心耳的形态结构进行 CT 检查,具有双叶状的左心耳或其他解剖变异则不能

使用本系统进行闭合。

早期的临床研究纳入 82 例非瓣膜病永久性房颤患者,成功封堵 78 例^[13]。未成功的 4 例患者包括 2 例心包积液,1 例心包粘连,1 例患者不合适进行房间隔穿刺。另外术前有 13 例患者因左心耳血栓而放弃了封堵治疗。有 70 例患者完成了 1 个月随访,经食管超声检查(TEE)证实,96%患者左心耳完全闭合,4%患者多普勒超声检测发现左心耳仍然存在直径小于 2 mm 的花色血流。最近,Bartus 等^[14]报道了 89 例非瓣膜病房颤患者,进行左心耳结扎术,手术即刻成功率达 95%,其中 3 例发生 < 2 mm 的残余分流,1 例 > 3 mm 的残余分流,术后并发症包括 2 例严重心包炎,1 例心脏压塞,2 例无明显原因的猝死,和 1 例非栓塞性的脑卒中发生。其 1 到 3 个月的完全闭合左心耳的成功率达 95%,随访 1 年,有 65 例进行 TEE 检查,完全闭合率达 98%。由于经心外膜缝扎左心耳,左心耳内不残留任何残留物,也不会导致植入物血栓、脱落、摩擦左心耳导致心脏压塞等并发症的优点,LARIAT 系统具有较广阔的临床应用前景。

6 其他左心耳闭合系统

除了以上封堵系统以外,国内外已经研制成功的封堵器包括 Occlutech、新型 Coherex、Custom 等各种材质和形状的封堵器,这些封堵系统有的正在对结构进行改进,有的已经进入临床试验阶段。

随着介入技术不断的进步、新的介入器械的不断研究,大量的经皮左心耳封闭装置已经应用到临床。LARIAT 缝扎系统已经被 FDA 和欧洲 CE 批准,Watchman,ACP 封堵器被欧洲批准。但是以上左心耳闭合装置在成功封闭左心耳的同时,也伴随着较高的围手术期不良事件的发生率,甚至导致死亡。所以避免或减少介入手术相关并发症的发生,为今后左心耳闭合系统研制的重点。

[参考文献]

- [1] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. Circulation, 2011, 123: e269 - e367.
- [2] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2011, 123: e18 - e209.
- [3] Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left atrial appendage occlusion study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke [J]. Am Heart J, 2005, 150: 288 - 293.
- [4] 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: 534 - 542.
- [5] Gangireddy SR, Halperin JL, Fuster V, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: an assessment of net clinical benefit [J]. Eur Heart J, 2012, 33: 2700 - 2708.
- [6] Massarenti L, Yilmaz A. Incomplete endothelialization of left atrial appendage occlusion device 10 months after implantation [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012, 23: 1384 - 1385.
- [7] Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3 year Follow - Up of the PROTECT AF trial [J]. Circulation, 2013, 127: 720 - 729.
- [8] 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 multi-center feasibility trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46: 9 - 14.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Freixa X, Chan JL, Tzikas A, et al. The amplatzer™ cardiac plug 2 for left atrial appendage occlusion: novel features and first-in-man experience [J]. Eurointervention, 2013, 8: 1094 - 1098.
- [12] Muller D. Crest: device design and human results [J]. Proceed Transcatheter Cardiovasc Therapeutics, 2011: 1094 - 1098.
- [13] Lee RJ, Bartus K, Bednarek J, et al. Long-term efficacy of a percutaneous approach for LAA ligation in patients with atrial fibrillation[J]. Heart Rhythm, 2011, 8: 379 - 380.
- [14] 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, 2012, pii: S0735 - 1097(12)03035 - 5.

(收稿日期:2013-03-15)

(本文编辑:俞瑞纲)