

• 综 述 General review •

经皮左心耳封堵装置研究进展

李长永, 张志钢, 白 元, 秦永文

【摘要】 心房纤维颤动(房颤)是最常见的心律失常之一,房颤患者发生脑卒中的风险很大。口服抗凝药物预防脑卒中中存在出血风险,部分患者不能耐受。经皮左心耳封堵在房颤患者预防脑卒中方面安全有效,目前还只适用于存在抗凝禁忌的患者。本文回顾了近年来应用的多种左心耳封堵装置,分析不同形状设计的装置与左心耳形态的关系。

【关键词】 心房纤维颤动;左心耳封堵;心房封闭装置

中图分类号:R541.75 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-09-0830-05

Devices used for percutaneous occlusion of left atrial appendage: recent progress in research LI

Chang-yong, ZHANG Zhi-gang, BAI Yuan, QIN Yong-wen. Department of Cardiology, General Hospital of Jinan Military Command, Jinan, Shandong Province 250000, China

Corresponding author: QIN Yong-wen, E-mail: qyw2009@163.com

【Abstract】 Clinically, atrial fibrillation (AF) is one of the most common cardiac arrhythmia, and patients with atrial fibrillation carry high risk of stroke. Oral administration of anticoagulation such as warfarin for the prevention of stroke has some risks to induce bleeding; moreover, some patients are not able to tolerate the medication. Percutaneous occlusion of the left atrial appendage is safe and effective for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation, although at present it is only used for the patients who have contraindications to anticoagulation medication. This paper aims to review a variety of left atrial appendage occlusion devices and to analyze the relationship between the different shape design of occluder and the left atrial appendage morphology. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 830-834)

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

心房纤维颤动(房颤)是最常见的心律失常之一,全球范围内影响约总人口的 2%,且发病率呈逐年上升趋势,预计未来 40 年内其发病率将上升 5 倍。房颤患者发生脑卒中的风险较普通人群高 5 倍;15%~20%缺血性脑卒中与房颤有关^[1]。抗凝治疗仍然是目前预防房颤脑卒中的主要手段,但相当一部分患者存在抗凝治疗的相对或绝对禁忌证。华法林治疗窗窄,需要监测凝血酶原时间、国际正常化比值(INR),药物相互作用多,出血风险较高,患者依从性差^[2]。新型口服抗凝药物,包括达比加群、阿哌沙班、利伐沙班等,被证实不劣于华法林,但仍然存在出血风险,且费用昂贵^[3]。抗凝治疗的不足促使人

们寻求新的手段预防房颤脑卒中。证据表明左心耳是房颤患者血栓形成最常见的部位,约 90%血栓形成于此^[4]。通过物理手段封闭左心耳来预防脑卒中可用于存在抗凝禁忌的房颤患者,是目前研究热点。

外科方面, Madden 等^[5]早于 1949 年就为房颤患者开胸手术过程中实施左心耳切除术,并提出房颤患者实施开胸手术的过程中,行左心耳切除术预防脑卒中是可行的。左心耳封闭研究(left atrial appendage occlusion study, LAAOS)首次评估了房颤患者在择期冠脉旁路移植术中行左心耳封闭的安全可行性,术后 8 周经食管超声证实左心耳完全封闭率在装订装置和单纯缝扎分别为 72%和 45%,结果不尽人意^[6]。同样,一份纳入 5 项研究的 Meta 分析发现外科术中行左心耳封闭并未给患者带来益处,其主要问题是常常不能完全隔离左心耳,残余漏的形成反而可能增加血栓栓塞的风险^[7]。另外,对于无其他开胸手术指征的房颤患者,单纯开胸行左心耳关闭创

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.09.022

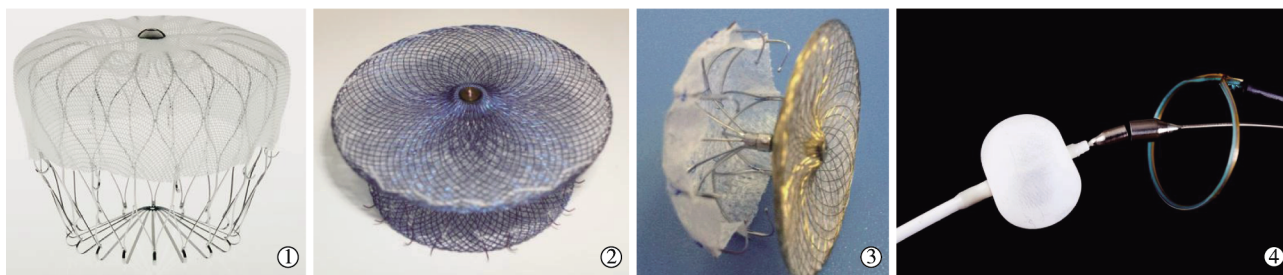
作者单位: 250031 济南 济南军区总医院心内科(李长永);
第二军医大学长海医院心内科(张志钢、白 元、秦永文)

通信作者: 秦永文 E-mail: qyw2009@163.com

伤过大,患者一般难以接受。

通过介入封堵手段来实现左心耳的封闭创伤小,患者易接受,且已被证实安全可行。目前有多种介入封堵左心耳装置已用于临床,其中研究较多的是 PLAATO、Watchman、Amplatzer Cardiac Plug 和 LARIAT 等装置^[8](图 1)。除 LARIAT 之外,其他装置均通过股静脉及房间隔穿刺途径进入,输送鞘管一般需 9~14 F。LARIAT 则需要血管和心包双途径,心包途径的建立仅需胸壁很小的切口^[9]。不同封堵装置的形状设计差别很大,能否完全封闭左心耳很

大程度上取决于左心耳本身的形态,选择适合心耳形态的封堵装置可提高封堵成功率。左心耳形态、深度、开口位置和大小,及其与肺静脉的关系均存在较大变异性,不同形态的心耳形成血栓的风险也不同^[10]。心脏 MRI、CT 和 3D 经食管超声被认为对确定左心耳形态具有较高价值^[11],而 2D 经食管超声被认为会低估左心耳深度和开口大小^[12]。利用多种影像手段综合测量左心耳形态、开口直径及其与毗邻结构的关系,选择合适形状和大小的装置,可提高封堵成功率,减少并发症发生^[13-14]。



①Watchman;②ACP 2;③LAmbre;④LARIAT

图 1 目前各类经皮左心耳封堵装置

1 PLAATO 装置

PLAATO 装置的动物试验开始于 2001 年^[15],2002 年便首次用于临床。封堵器由自膨胀镍钛合金笼状结构和聚四氟乙烯膜组成,骨架上有 3 排倒钩,起到固定于左心耳内的作用。直径为 15~32 mm,选择较左心耳直径大 20%~40%的装置进行封堵,需 14 F 输送鞘^[16]。一项研究纳入 111 例有抗凝禁忌征的非瓣膜性房颤患者,成功封堵率 97.3%。3 例未成功植入封堵器的患者分别因为存在左房血栓、导致股动脉血肿、房间隔穿刺导致心脏压塞。封堵器可完全回收和再释放。术后终生服用阿司匹林和氯吡格雷抗栓。6 个月随访时有 2 例患者发生缺血性脑卒中,3 例患者发生短暂性脑缺血发作(TIA),年脑卒中或 TIA 发生率为 2.2%^[17]。5 年随访年脑卒中或 TIA 发生率为 3.8%,根据患者 CHADS2 评分,其预计年脑卒中发生率为 6.6%^[18]。另一项欧洲研究纳入 180 例患者,术中发生 6 例心脏压塞和 1 例装置栓塞,即刻封堵成功率为 90%,术后年脑卒中或 TIA 发生率为 2.3%,该研究出于经费方面的原因提前终止^[19]。

2 Watchman 装置

Watchman 装置是目前唯一被美国 FDA 批准的用于左心耳封堵的装置^[20]。封堵器镍钛合金骨架形

状类似“水母”,外覆聚酯纤维膜,并有倒钩起到固定于心耳内的作用。封堵器有 21、24、27、30、33 mm 等 5 种尺寸,选择较左心耳开口直径大 10%~20%的封堵器,需 12 F 输送鞘。借助猪尾巴导管将输送鞘送至心耳深处,封堵器到位后,通过回撤输送鞘释放封堵器。

2007 年 Watchman 装置首次用于临床^[21]。最初 16 例患者接受的是 Watchman 第一代封堵器,发生 2 例装置栓塞,1 例输送鞘损坏。通过对封堵器的倒钩进行改进,随后的 53 例患者未发生类似情况。随访 2 年时无脑卒中或 TIA 事件发生,根据 CHADS2 评分预计的口服华法林年脑卒中发生率为 3.2%^[21]。

PROTECT AF 研究比较了 Watchman 在非瓣膜性房颤患者中与抗凝治疗的疗效与安全性。有效性指标是系统性栓塞、心血管死亡、脑卒中的复合终点。研究中 Watchman 植入后继续服用华法林 45 d,直至装置表面内皮化完成,之后服用氯吡格雷 6 个月,阿司匹林终生。最终试验组 408 例患者,装置植入成功率 91%,对照组 241 例。两组在大出血方面有统计学差异,分别为 4.1%和 3.5%。总的脑卒中发生率(包括缺血性和出血性脑卒中)方面,介入组低于对照组。该研究初步证实左心耳封堵是安全有效的^[22-24]。

PREVAIL 研究与 PROTECT AF 研究设计思路

相似,但纳入的患者排除了 CHADS₂ 评分为 1 分的患者。介入组手术相关并发症较 PROTECT AF 研究有明显降低(分别为 2.2%和 2.67%),相应地,手术成功率也明显提高(分别为 90.9%和 95.1%)。这进一步证实了 Watchman 装置的安全性。然而研究定义的复合终点包括脑卒中、系统性栓塞、心血管死亡在介入组和华法林组并无差异。

3 LARIAT 装置

LARIAT 除房间隔穿刺途径(8.5 F 鞘管)之外还需要心包途径(14 F 鞘管),需使 2 个途径的导丝靠磁性接合,再经心包途径对左心耳进行套扎。由于心腔内不植入异物,不会导致装置栓塞及装置血栓形成。

最初一项研究纳入了 21 例不适合抗凝治疗的房颤患者。术中发生 1 例右室穿孔导致心脏压塞需外科处理,1 例患者心包积液需心包引流,3 例患者术后出现心包炎再次住院。左心耳封堵成功率为 100%,平均随访 1 年余,左心耳均未再开通^[25]。另一项研究纳入了 27 例患者,92.4%患者成功封堵,1 例患者发生左心耳穿孔,1 例患者未能成功对左心耳进行套扎^[26]。LARIAT 装置导致的心包炎在术后并不少见,常需要抗炎治疗,目前考虑主要与心耳套扎线引起的局部炎症有关。围术期存在右室破裂、心耳穿孔等严重并发症,可能与装置本身缺陷及术者操作经验少有关。

4 ACP

ACP 装置是由镍钛合金和聚酯纤维膜组成,包括一叶状结构和一个盘片组成,中间细腰连接,盘片比叶状结构稍大,覆盖于左心耳口,通过 10~13 F 鞘管输送。装置根据叶状结构的直径,装置有 16~30 mm 不同型号,通常选择比左心耳体部最小直径大 10%~20%的装置^[27]。叶状结构放置于距心耳开口约 1 cm 处,通过回撤输送鞘释放盘面覆盖于心耳口。

1 项欧洲研究纳入了 143 例患者,成功封堵率 96%,5 例发生心包积液,3 例缺血性脑卒中,2 例装置栓塞^[28]。德国的 1 项小型研究纳入了 34 例患者,发现术后双抗血小板的患者有 17.6%存在食管超声证实的装置血栓形成,大多数血栓位于盘面中间螺丝的位置,研究者认为 ACP 装置盘面比 Watchman 大,有更大的血栓形成的风险^[29]。

基于以上这些缺陷,第二代 ACP 进行了改进,

叶状结构更长,盘面也更大,型号变为 16~34 mm,可以用来封堵更大的左心耳,一般推荐选择较左心耳口大 3~6 mm 的装置。叶状结构上的倒钩增多,硬度较前变大,可以更好地固定于左心耳体部。装置预载于输送鞘内,减少了空气栓塞、装置栓塞的发生^[30]。

5 LAmbre

LAmbre 由一盘面和带有倒钩的伞状结构组成,中间有一腰连接。盘面比伞状结构大 4~6 mm,装置有 16~36 mm 不同型号,通常选择较左心耳大 4~8 mm 的装置。输送鞘管送至左心耳近端,通过前送推送杆将伞状结构送至合适的锚着位置后,再回撤输送鞘管释放盘面时期覆盖于左心耳口。装置有两大优势:更小的输送鞘管、倒钩设计使其可安全回收和再释放^[31]。

6 其他新型装置

尚有一些新型装置正在研究之中。AEGIS 系统是由心包途径对左心耳进行圈,Coherex WaveCrest 与大多数经血管途径装置相似,这 2 种装置还在动物实验阶段^[32]。Transcatheter Patch 设计较为独特,该装置没有镍钛合金骨架,仅有一补片和支撑球囊组成,二者分别为乳胶和聚氨酯泡沫,均为可吸收材料。球囊放置于左心耳内,通过外科粘合剂固定于心耳内,减少穿孔机会,补片覆盖于左心耳口,已经应用于 20 例患者^[33]。

经皮左心耳封堵已被证实在房颤患者预防脑卒中方面安全有效,目前还只适用于存在抗凝禁忌的患者。目前的各类装置设计差别很大,根据左心耳的形态特点选择合适的封堵器可能会较少并发症的发生。目前装置尚存在一些不足,新型装置也在不断研发之中,随着装置的不断改进,经皮左心耳封堵预防房颤脑卒中有很大的应用前景。

[参考文献]

- [1] Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients[J]. Europace, 2013, 15: 486-493.
- [2] Dzeshka MS, Lip GY. Warfarin versus dabigatran etexilate: an assessment of efficacy and safety in patients with atrial fibrillation[J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 14: 45-62.
- [3] Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-

- term anticoagulant therapy study[J]. *Circulation*, 2013, 128: 2192-2201.
- [4] Alli O, Holmes DR Jr. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2012, 37: 405-441.
- [5] Madden JL. Resection of the left auricular appendix; a prophylaxis for recurrent arterial emboli[J]. *J Am Med Assoc*, 1949, 140: 769-772.
- [6] 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.
- [7] Dawson AG, Asopa S, Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 10: 306-311.
- [8] 周 勇, 蒋逸风. 经皮穿刺左心耳闭合装置的研制及临床应用[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 698-700.
- [9] Don CW, Fuller CJ, Reisman M. Transcatheter left atrial appendage occlusion. *Cardiol Clin*, 2013, 31: 363-384.
- [10] Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 531-538.
- [11] Agner BF, Kühl JT, Linde JJ, et al. Assessment of left atrial volume and function in patients with permanent atrial fibrillation: comparison of cardiac magnetic resonance imaging, 320-slice multi-detector computed tomography, and transthoracic echocardiography[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15: 532-540.
- [12] Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23: 961-969.
- [13] Park YM, Kim MN, Choi JI, et al. Intra-procedural imaging of the left atrium and pulmonary veins with rotational angiography: a comparison of anatomy obtained by pre-procedural cardiac computed tomography and trans-thoracic echocardiography[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2013, 29: 1423-1432.
- [14] 杨志宏, 吴 弘, 胡建强, 等. 左心耳造影方法的建立及最佳投照体位的研究[J]. *介入放射学杂志*, 2006, 15: 494-496.
- [15] Nakai T, Lesh MD, Gerstenfeld EP, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLAATO) for preventing cardioembolism: first experience in canine model[J]. *Circulation*, 2002, 105: 2217-2222.
- [16] Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience[J]. *Circulation*, 2002, 105: 1887-1889.
- [17] Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 9-14.
- [18] Block PC, Burstein S, Casale PN, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2: 594-600.
- [19] 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.
- [20] Whitlock RP, Hanif H, Danter M. Nonpharmacologic approaches to stroke prevention in atrial fibrillation. *Can J Cardiol*, 2013, 29 (7 Suppl): S79-S86.
- [21] Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 1490-1495.
- [22] 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.
- [23] 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(Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial[J]. *Circulation*, 2013, 127: 720-729.
- [24] Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry [J]. *Circulation*, 2011, 123: 417-424.
- [25] Massumi A, Chelu MG, Nazeri A, et al. Initial experience with a novel percutaneous left atrial appendage exclusion device in patients with atrial fibrillation, increased stroke risk, and contraindications to anticoagulation[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111: 869-873.
- [26] Stone D, Byrne T, Pershad A. Early results with the LARIAT device for left atrial appendage exclusion in patients with atrial fibrillation at high risk for stroke and anticoagulation [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 86: 121-127.
- [27] Lam YY, Yip GW, Yu CM, et al. Left atrial appendage closure with AMPLATZER cardiac plug for stroke prevention in atrial fibrillation: initial Asia-Pacific experience[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 79: 794-800.
- [28] 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.
- [29] Plicht B, Konorza TF, Kahlert P, et al. Risk factors for thrombus formation on the Amplatzer Cardiac Plug after left atrial appendage occlusion[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 6: 606-613.
- [30] 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.
- [31] Lam YY. A new left atrial appendage occluder (Lifetech LAmbre Device) for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Revase Med, 2013, 14: 134-136.
- [32] Bruce CJ, Stanton CM, Asirvatham SJ, et al. Percutaneous epicardial left atrial appendage closure: intermediate-term results [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011, 22: 64-70.
- [33] Toumanides S, Sideris EB, Agricola T, et al. Transcatheter patch occlusion of the left atrial appendage using surgical adhesives in high-risk patients with atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58: 2236-2240.
- (收稿日期:2015-02-03)
(本文编辑:俞瑞纲)