

·综述 General review·

左心耳封堵器临床研究进展

汤学超, 白 元, 张志钢, 秦永文

【摘要】 心房颤动是常见心律失常,是老年人缺血性脑卒中的主要原因之一。左心耳是非瓣膜性房颤(NVAF)形成血栓的主要部位。研究表明封堵左心耳可有效地减少 NVAF 患者缺血性脑卒中发作,其疗效不亚于华法林预防治疗作用。理想的左心耳封堵器是完成左心耳封堵的关键因素。经过数十年研究,目前临床上常用的左心耳封堵器有 Watchman 封堵器、ACP 封堵器,还有部分封堵器处于临床前试验研究阶段。该文就目前左心耳封堵器研究和临床应用现状作一简要综述。

【关键词】 经皮左心耳封堵术;左心耳封堵器;心房纤维性颤动;脑卒中;预防

中图分类号:R541.75 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-03-0281-04

Progress in clinical research of left atrial appendage occluder TANG Xuechao, BAI Yuan, ZHANG Zhigang, QIN Yongwen. Department of Cardiology, Affiliated Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: QIN Yongwen, E-mail: chqinyw@163.com

【Abstract】 Atrial fibrillation (AF) is a common kind of arrhythmia, it is one of the main reasons causing ischemic stroke in aged patients. Left atrial appendage is the primary site where the thrombus is formed in non-valvular atrial fibrillation (NVAF) patients. Recent researches have indicated that occlusion of left atrial appendage can effectively reduce the occurrence of ischemic stroke in NVAF patients, its curative effect is no less than the preventive treatment effect of warfarin. The use of an ideal left atrial appendage occluder is the key to ensure a successful occlusion of the left atrial appendage. After decades of research, several left atrial appendage occluders have been developed, among them Watchman occluder and Amplatzer cardiac plug (ACP) are commonly used nowadays in clinical practice, and some kinds of occluder are still at their experimental research stage. This article aims to make a brief introduction about the current status of the study and the clinical application of left atrial appendage occluder. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 281-284)

【Key words】 percutaneous left atrial appendage occlusion; left atrial appendage occluder; atrial fibrillation; cerebral apoplexy; prevention

心房颤动(房颤)是老年人常见心律失常,65 岁以上老年人房颤发生率可高达 5.9%^[1]。左心耳封堵装置的作用是隔离左心耳远侧隐窝状内腔,使左心耳闭塞,从而去除形成血栓的基础,达到预防房颤血栓栓塞目的。理想的左心耳封堵器需要满足几个条件,即完全封堵左心耳、植入后不脱落、无或少致血栓性、不影响相邻结构、容易植放、收放自如。

2001 年至今已有多种左心耳封堵器应用于临床,如 PLAATO、Watchman、Amplatzer Cardiac Plug (ACP)、Amulet(二代 ACP)、Coherex WaveCrest 及 Lariat 封堵器等^[2-3]。封堵器结构大致可分为一体式和分体式;根据左心耳形态,可分为闭合式和开放式;根据封堵器阻隔膜位置,又可分为内置式和外覆式。以往应用的类似结构如房间隔缺损封堵器植入人体后,与其它膜外露封堵装置相比,其表面不易形成血栓。避免封堵器表面血栓形成和优化封堵器结构是目前改进方向。此外,封堵器表面不锈钢固定圈长短也可能与封堵器植入后其表面形成血栓有关,故有研究提出尽量缩短不锈钢固定圈长度。因此,左心耳封堵器尚不完善,需要在应用中不断完善。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.03.022

作者单位: 200433 上海 第二军医大学附属长海医院心内科(汤学超、白 元、秦永文);解放军第 88 医院心内科(汤学超);南京军区福州总医院心内科(张志钢)

通信作者: 秦永文 E-mail: chqinyw@163.com

1 一体式封堵器

一体式左心耳封堵器的主要结构为圆球形或半球形,结构有闭合式和开放式,阻隔膜在封堵器表面,封堵器中部或远侧有起固定作用的倒钩。

1.1 PLAATO 封堵器

PLAATO 封堵器(美国 Appriva Medical 公司)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。首个临床前瞻性注册研究纳入 111 例有抗凝禁忌证的 NVAf 患者,封堵成功率为 97.3%,严重安全事件发生率为 0.9%;平均随访 9.8 个月,年脑卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)发生率为 2.2%;随访 5 年,年脑卒中或 TIA 发生率为 3.8%^[4]。另一项纳入 180 例患者的欧洲注册研究显示,即刻封堵成功率为 90%,严重安全事件发生率为 8.9%,平均随访 9.6 个月脑卒中或 TIA 发生率为 2.3%^[5]。尽管 PLAATO 封堵器最终因商业原因退市,其早期试验研究结果为后续研究提供了重要临床应用依据,以及封堵器形态和结构的设计思路。

1.2 Watchman 封堵器

Watchman 封堵器(美国 Boston 科技公司)是唯一获得欧洲联盟质量(CE)认证和美国食品药品监督管理局(FDA)认可的左心耳封堵器。其镍钛合金骨架形状类似“水母”,外覆聚酯纤维膜,并有倒钩起固定作用^[6]。Watchman 封堵器 2007 年首次应用于临床,先后进行了 PROTECT-AF、PREVAIL 两项随机对照试验研究及 CAP、ASAP、EWOLUTION 前瞻性注册研究^[2]。PROTECT-AF 研究是目前完成的对比经皮左心耳封堵术与华法林预防治疗 NVAf 患者脑卒中有效性和安全性的最大规模的随机、多中心、非劣性研究,分别于 2011、2012、2013、2014 年公布了不同时期随访研究结果^[7-8]。Reddy 等^[9]2014 年报道 PROTECT-AF 研究平均随访 3.8 年(2 621 患者年)结果,左心耳封堵组主要事件发生率、全因死亡率和心血管病死亡率分别为 2.3%、3.2%、1.0%,均显著低于华法林对照组。PREVAIL 试验研究是另一项前瞻性、随机多中心研究,共入选 407 例患者,随机以 2:1 比例分配至左心耳封堵组和华法林对照组,封堵器组主要不良事件(包括 7 d 内死亡、缺血性脑卒中、体循环栓塞及需要特殊干预的操作或器械相关并发症)发生率为 2.2%,低于预期事件发生率(2.65%);封堵器植入成功率为 95.1%,手术相关并发症发生率为 4.2%,与器械相关栓塞事件发生率为 0.4%,无手术操作相关死亡^[10]。

PREVAIL 试验结果表明,左心耳封堵术替代华法林预防治疗 NVAf 患者脑卒中是适宜的。

CAP、ASAP 前瞻性注册研究结果均显示 Watchman 封堵器在预防 NVAf 患者栓塞并发症中的价值^[11-12]。最近报道的一项前瞻性、单组多中心注册研究(EWOLUTION)入选 47 家临床中心 1021 脑卒中及出血风险均高患者,结果显示 Watchman 封堵器应用 7 d 后主要安全事件下降至 2.8%,30 d 后下降至 3.6%,目前仍在随访中^[13]。

第二代 Watchman FLEX 左心耳封堵器于 2015 年 11 月获准在欧洲有限应用。Watchman FLEX 封堵器通过增加网格数、增大膨出率等因素使其稳定性增加。然而在 2016 年左心耳封堵器科学年会上,有研究报道 Watchman FLEX 封堵器术后 30 d 内器械相关栓塞并发症发生率高达 2.9%(6/207),显著高于第一代 Watchman 左心耳封堵器(0%~2.7%),超预期结果使该产品退出欧洲市场。

1.3 Lefort 封堵器

半球开放型 Lefort 左心耳封堵器(中国乐普医疗器械公司)与第二代 Watchman FLEX 封堵器相似。目前正在进行多中心临床试验研究(已完成 100 余例),预计 2018 年取得注册证。

1.4 Coherex WaveCrest 封堵器

Coherex WaveCrest 左心耳封堵器(美国 Biosense Webster 公司)是以镍钛丝弹簧圈构成的伞形结构,表面覆有聚四氟乙烯多孔膜,镍钛丝上有 20 个锚定倒钩,可回收和定位。该封堵器设计简化了植入程序,可降低封堵器相关并发症,面向左房的材料具有独特的减少血栓形成及快速内皮化特点;远端有一注射端口,利于评估植入过程中封堵器稳定性。该封堵器对于不适合 Watchman 或 ACP 封堵应用的较浅左心耳是一较好选择。

Coherex WaveCrest 封堵器于 2013 年获得 CE 认证^[14]。首个关于安全性和有效性注册研究(WAVEREST)入选 73 例患者,手术成功率及急性闭塞率为 93%,随访 45 d 完全封堵率为 92%,2 例发生严重心包积液,无围术期死亡、严重的器械栓塞及致残性脑卒中并发症。其它相关临床试验研究目前正在进行^[2]。该封堵器左心房面为半球形,置于左心耳腔内时其周围形成一圈凹陷沟,左心耳口部不是一平整平面,可能是形成血栓的基础,此外封堵器表面阻隔膜在内皮化前可能易形成血栓,因此可能不是理想的左心耳封堵器。

2 分体式封堵器

分体式左心耳封堵器由固定部分、覆盖盘及连接两部分的中间细腰或万向连接装置组成。

2.1 ACP 封堵器

ACP 封堵器(美国 St.Jude 医疗公司)是由镍钛合金和聚酯纤维膜组成的首个双盘状左心耳封堵器,包括一圆柱体(固定盘)、盘片(封堵盘)及中间细腰连接,盘片比固定圆柱体直径大 4 mm。其作用是覆盖于左心耳口部。虽然第一代 ACP 预防 NVAf 患者栓塞并发症的效果可喜,但有研究表明有 17.6% 患者存在经食管超声心动图(TEE)证实的封堵器血栓形成,血栓大多位于盘面中间螺丝位置^[15]。基于这些缺陷,第二代 ACP Amulet 封堵器有了改进,采用更大的固定圆柱、更长的腰杆并有嵌入式近段螺旋结构,理论上更能减少心房面形成血栓可能;同时固定圆柱结构上倒钩增多,硬度较前变大,可更好地固定于左心耳体部。

ACP 封堵器与口服抗凝药物预防脑卒中多中心对照试验研究因入选患者缓慢,目前已终止,因此缺乏相关对照研究数据。已公布的多个注册试验研究表明,ACP 封堵左心耳成功率为 95%~100%,围术期死亡率为 0%~0.8%,严重心包积液发生率为 1%~3.5%,重大器械相关栓塞并发症发生率为 0%~4.6%,致残性脑卒中发生率为 0%~2.1%^[2]。目前最大一项 ACP 封堵左心耳安全性及临床疗效注册研究入选 20 个中心 1 047 例患者,封堵成功率为 97%,围术期主要不良事件(包括 7 d 内死亡、缺血性脑卒中、体循环栓塞及需要特殊干预的操作或器械相关并发症)发生率为 5%,其中病死率 0.8%,心脏压塞 1.2%,装置栓塞 0.1%,脑卒中 0.9%;平均随访 13 个月(1 349 患者年),体循环栓塞发生率为 2.3%,根据 CHA2DS2-VASc 评分预计下降 59%~77%^[16]。基于其安全性及有效性,ACP 封堵器 2008 年获得 CE 认证,Amulet 封堵器 2013 年获得 CE 认证。近年已在国内应用,但病例数少于 Watchman 封堵器。

2.2 LAmbre 封堵器

LAmbre 封堵器(深圳先健科技公司)是我国第一个完全自主研发、具有自主知识产权的左心耳封堵器。该封堵器类似 ACP 双盘状结构,包含一套以镍钛合金管为骨架的自膨式固定伞和通过中心杆相连的封堵盘。固定伞由 8 个带倒钩爪型杆固定到左心耳壁,上面覆盖一层聚酯纤维膜;封堵盘较固定伞直径大 4~6 mm,用于封闭左心耳外口。LAmbre

装载的输送鞘仅需 8~10 F,是目前所有封堵器中所需输送鞘管最小的^[17]。LAmbre 封堵器 2011 年完成临床前动物试验研究,2012 年完成首次植入人体试验研究(NCT01920412)——在东南亚 4 个国家/地区开展,共纳入 39 例,12 个月随访显示未发生器械相关严重不良事件(数据未公开);其多中心临床试验研究正在中国和欧洲同步展开。LAmbre 封堵器 2014 年获得 CE 认证,同年 6 月进入我国“创新医疗器械特别审批程序”,有望在近期获得中国食品药品监督管理局批准上市。

3 封堵术适应证及技术要求

2012 年欧洲心脏病学会(ESC)房颤治疗指南中指出,对长期抗凝治疗禁忌的脑卒中高危 NVAf 患者可考虑采用经皮左心耳封堵术治疗(Ⅱb 类推荐)。2014 年欧洲心律学会(EHRA)和欧洲经皮心血管介入治疗学会(EAPCI)左心耳封堵术欧洲专家共识^[18]推荐的左心耳封堵术适应证为:①CHA2DS2-VASc 评分>1,同时有应用新型口服抗凝药(NOAC)/华法林预防脑卒中/栓塞并发症的适应证和禁忌证;②虽能耐受 NOAC/华法林且经详细告知及建议,但仍拒绝而要求左心耳封堵术;③需要抗凝治疗但 HAS-BLED 评分>3,或需要长期三联抗栓治疗、存在其它增加出血但不能由 HAS-BLED 评分反映的情况,或严重肾功能不全等出血风险高,经充分评估 NOAC/华法林获益/风险,患者不能接受其风险。美国心血管造影与介入治疗学会(SCAI)、美国心脏病学院(ACC)与美国心律协会(HRS)2015 年 12 月联合颁布对经皮左心耳封堵术手术医院及术者要求的专家共识^[19],共识中左心耳封堵术主要适应证为:无法接受长期口服抗凝治疗的高危房颤患者。目前我国尚无专家共识或临床指南明确经皮左心耳封堵术适应证,各心脏中心多采用与欧洲指南一致的适应证,但也有许多国内外专家将左心耳封堵术视作需要长期 NOAC/华法林治疗患者的一种替代治疗,或用于经标准抗凝治疗仍存在缺血性脑卒中发作患者^[2]。

目前主要采用 X 线透视和 TEE 双重导引经皮左心耳封堵术,患者全身麻醉,房间隔穿刺点为房间隔靠后靠下位置,但若患者卵圆孔未闭(PFO),输送鞘管塑形后,经 PFO 也可成功将封堵器植入左心耳合适位置。Watchman 封堵器主要封堵左心耳颈部,释放前须满足 4 项条件^[20]:①位置。封堵器定位于左心耳底部,若固定于口部,则突出左心耳部分

小于封堵器整体 40%~50%也可接受;②锚定。倒刺已嵌入左心耳壁,回拉封堵器弹性好;③尺寸。封堵器压缩率在 8%~20%;④密封。TEE 检测封堵器周围无残余分流或残余分流<5 ml。ACP 封堵器释放的 5 条标准:①主要封堵左心耳心房面,固定盘形状呈轮胎状;②固定盘方向与左心耳颈部轴垂直;③封堵盘向内凹陷;④固定盘与封堵盘分离;⑤封堵器 2/3 位于旋支以远^[21]。

左心耳封堵术后抗栓方案目前尚无统一标准,具体还需根据患者所用封堵器类型及是否存在 NOAC 禁忌证而定。目前临床上通常采用的抗栓方案^[6]:①术后应用华法林至少 45 d,继而双联抗血小板聚集药治疗 6 个月,阿司匹林终身服用;②术后双联抗血小板聚集药治疗 6 个月,阿司匹林终身服用。

[参 考 文 献]

- [1] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study[J]. JAMA, 2001, 285: 2370-2375.
- [2] Saw J. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention[J]. Trends Cardiovasc Med, 2016, 26: 200-201.
- [3] 李长永, 张志钢, 白元, 等. 经皮左心耳封堵装置研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 830-834.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Iskandar S, Vacek J, Lavu M, et al. Left atrial appendage closure for stroke prevention devices, techniques, and efficacy[J]. Cardiol Clin, 2016, 34: 329-351.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2014, 312: 1988-1998.
- [10] Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64: 1-12.
- [11] 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.
- [12] Reddy VY, Mobius-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: 2551-2556.
- [13] Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, et al. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the Watchman device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry[J]. Eur Heart J, 2016, 37: 2465-2474.
- [14] Lin AC, Knight BP. Left atrial appendage closure[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2015, 58: 195-201.
- [15] 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.
- [16] Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug[J]. EuroIntervention, 2016, 11: 1170-1179.
- [17] Lam YY. A new left atrial appendage occluder (Lifetech LAmbre Device) for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2013, 14: 134-136.
- [18] Meier B, Blaauw Y, Khatlab AA, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion[J]. Europace, 2014, 16: 1397-1416.
- [19] Kavinsky CJ, Kusumoto FM, Bavry AA, et al. SCAI/ACC/HRS institutional and operator requirements for left atrial appendage occlusion[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67: 2295-2305.
- [20] Mobius-Winkler S, Majunke N, Sandri M, et al. Percutaneous left atrial appendage closure: technical aspects and prevention of periprocedural complications with the watchman device[J]. World J Cardiol, 2015, 7: 65-75.
- [21] Meerkink D, Butnaru A, Dratva D, et al. Early safety of the Amplatzer Cardiac Plug™ for left atrial appendage occlusion[J]. Int J Cardiol, 2013, 168: 3920-3925.

(收稿日期:2016-06-17)

(本文编辑:边 皓)