

## • 实验研究 Experimental research •

## LACBES 左心耳封堵器及动物实验可行性研究

汤学超, 王飞宇, 张志钢, 阚 通, 白 元, 游晓华, 黄新苗, 许旭东,  
龚善石, 季佳东, 秦永文

**【摘要】 目的** 介绍一种自主研发的 LACBES 左心耳封堵器, 探讨其封堵左心耳的可行性。**方法** 选取 8 只健康杂种犬, 经股静脉途径应用 LACBES 封堵器封堵左心耳, 术后测量封堵器压缩比例, 造影定性评估残余分流; 术前术后监测左心房压, 分析左心耳封堵后对左心房压的即时影响。**结果** 8 只实验犬均成功植入 LACBES 左心耳封堵器, 封堵器压缩比例为 10%~15%。1 只封堵术后有少量残余分流。2 只术后死亡与操作相关, 原因分别为封堵器移位及股动脉穿刺部位血肿, 无器械相关死亡发生。术后即刻左心房收缩压升高, 由术前 (25.4±2.8) mmHg 升至 (27.5±3.4) mmHg ( $P<0.05$ ), 15 min 后恢复至 (25.3±2.8) mmHg。**结论** LACBES 封堵器封堵左心耳即刻成功率高, 残余分流率低, 左心房收缩压短暂升高, 器械相关并发症低, 有望应用于临床。

**【关键词】** 左心耳封堵器; LACBES 封堵器; 左心耳封堵术; 动物实验

中图分类号: R541.75 文献标识码: A 文章编号: 1008-794X(2017)-01-0044-05

**Feasibility study of the use of left atrial appendage occluder LACBES with animal experiment** TANG Xue-chao, WANG Fei-yu, ZHANG Zhi-gang, KAN Tong, BAI Yuan, YOU Xiao-hua, HUANG Xin-miao, XU Xu-dong, GONG Shan-shi, JI Jia-dong, QIN Yong-wen. Department of Cardiology, Affiliated Shanghai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

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

**【Abstract】 Objective** To introduce a self-developed left atrial appendage occluder, LACBES, and to explore the clinical feasibility of using it for the occlusion of left atrial appendage (LAA). **Methods** Eight healthy canines were used in this experimental study. The LAA of each canine was occluded with LACBES occluder through trans-femoral vein approach. After the procedure of occlusion, the compression ratio of the occluder was calculated, the residual shunt was assessed by left atrial angiography. The left atrium pressure was monitored before and after the procedure, and the immediate effect of LAA occlusion on the left atrium pressure was statistically analyzed. **Results** Implantation of LACBES occluder was successfully accomplished in all the eight canines. The compression ratio of the occluders ranged from 10% to 15%. Small amount of postoperative residual shunt was detected in one canine. After occlusion two canines died of procedure-related complications, including shifting of occluder and formation of hematoma at puncturing site. No device-associated death occurred. After occlusion, the left atrial systolic pressure increased instantly, which went up from preoperative (25.4±2.8) mmHg to postoperative (27.5±3.4) mmHg ( $P<0.05$ ), but it returned to the baseline of (25.4±2.8) mmHg within 15 minutes. **Conclusion** For the occlusion of LAA, the use of LACBES occluder carries higher instant success rate and lower residual shunt rate with less device-associated complications, although the left atrial systolic pressure has a transient rising immediately after the occlusion. Therefore, it is expected that LACBES will be able to be applied in clinical practice. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 44-48)

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.01.010

基金项目: 国家自然科学基金 (81170150)

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、王飞宇、阚 通、白 元、游晓华、黄新苗、许旭东、秦永文); 解放军第 88 医院心内科(汤学超); 无锡联勤保障中心福州总医院心内科(张志钢); 上海普实医疗器械科技有限公司(龚善石、季佳东)

通信作者: 秦永文 E-mail: qyw2009@163.com

**【Key words】** left atrial appendage occluder; LACBES occluder; left atrial appendage occlusion; animal experiment

心房颤动(AF)是老年缺血性脑卒中主要原因之一。左心耳封堵可有效减少非瓣膜性 AF(NVAF)患者缺血性脑卒中发生,是其高危且抗凝禁忌患者替代治疗之一,效果可与华法林治疗相当<sup>[1-4]</sup>。PLAATO 左心耳封堵器 2001 年首次应用于人体,目前国外主要有 Watchman 封堵器及 ACP 封堵器,临床应用总例数已超过 2 万,但价格昂贵。国内先健科技(深圳)有限公司 LAmbre 封堵器及乐普(北京)医疗器械有限公司 Lefort 封堵器已获批临床试验<sup>[5-6]</sup>。上海长海医院自 2004 年始研究左心耳封堵器<sup>[7]</sup>,经过 10 余年探索,最终与上海普实医疗科技有限公司共同开发出 LACBES 左心耳封堵器。本研究通过 LACBES 左心耳封堵器初步动物实验,探讨该封堵器封堵左心耳的可行性。现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及 LACBES 封堵器

健康杂种实验犬 8 只,其中雄性 5 只,雌性 3 只,体重 9~12 kg,平均 $(10.31 \pm 0.99)$  kg,由上海甲干生物科技有限公司提供(许可证号:SCXK-沪 2010

0028)。实验前 12 h 禁食水。速眠新 II (0.05 ml/kg)、阿托品(0.02 mg/kg)肌肉注射诱导麻醉实验犬,固定在 DSA 床上,前胸及双侧腹股沟区去毛后常规消毒、铺无菌洞巾,穿刺股动脉后予以 1%丙泊酚( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 20 \text{ min}^{-1}$ )维持麻醉。所有动物实验前常规接受心电图检查。实验动物处置均符合国家科委 2011 年修订的《实验动物管理条例》<sup>[8]</sup>。

LACBES 封堵器为分体式设计,分为覆盖盘和固定盘,均由镍钛合金丝编织而成(图 1)。覆盖盘和固定盘间有涤纶阻隔膜,有连接腰可轻微调整方向。固定盘周围一圈方向分布于向内的微倒钩,增加了封堵器放置稳固性。置入时固定盘和封堵盘分别释放,一旦发现固定盘位置不合适,可将固定盘完全回收入输送鞘管内进行再释放和重新调整位置,或更换其它规格封堵器。临床试验用 LACBES 封堵器,根据固定盘直径分为 18、20、22、24、26、28、30、32、34 mm 等 9 种规格。本实验用封堵器规格为 16、18 mm 两种规格,固定盘高 5 mm,封堵盘比固定盘直径大 2 mm。

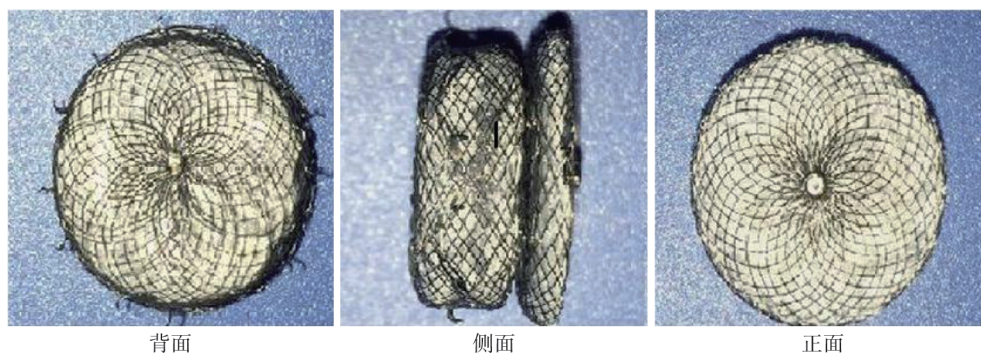


图 1 LACBES 左心耳封堵器外观图

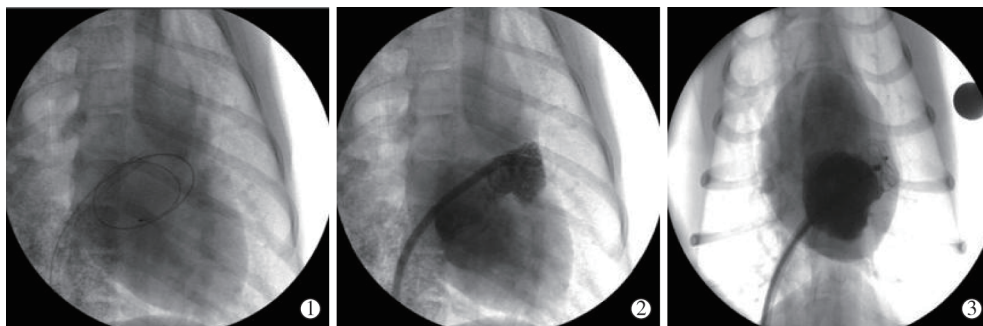
### 1.2 左心耳封堵操作方法及术后处理

实验犬全身麻醉后平躺固定在 DSA 手术床上,术中持续心电监护,穿刺右侧股静脉及左侧股动脉,分别置入 6 F 防漏血管鞘,经股动脉鞘管连接有创动脉压持续监测血压;参照张志刚等<sup>[9-10]</sup>报道的方法穿刺房间隔,经内鞘送入两圈半钢丝至左心房(图 2①),沿钢丝将 Swartz 鞘送入左心房后保留钢丝,退出房间隔穿刺鞘;沿左心房钢丝送入 10 F 左心耳输送鞘管,退出内鞘,测量左心房压力;沿钢丝将 6 F 猪尾导管送至左心耳,退出钢丝;RAO 25°、

CAU 15°投影角度下作左心耳造影(图 2②),确定左心耳形态及最大内口径、外口径及颈部深度;逆时针旋转猪尾导管并沿猪尾导管将输送鞘管送至左心耳颈部,封堵器体外装载排气后送入输送鞘管前端,固定推送杆,缓慢回撤输送鞘,使封堵器固定盘释放约 1/2;整体前送推送杆、输送鞘及部分释放的固定盘,使固定盘送至左心耳颈部,调整位置合适后继续回撤输送鞘,使固定盘完全释放并固定在左心耳颈部;继续回撤输送鞘,使覆盖盘释放并将左心耳口部覆盖,推拉试验证实封堵器位置是否固定

牢靠;复查造影显示封堵器位置合适、无残余分流后,释放封堵器(图 2③),监测生命体征及左心房压

力 15 min,退出鞘管;术毕右侧股静脉穿刺部位 8 字缝合包扎,左侧股动脉穿刺结扎止血。



①左心房钢丝经房间隔穿刺鞘送入左心房;②猪尾导管行左心耳造影;③封堵器置入后左心房复查造影显示左心耳完全封堵,无残余分流

图 2 LACBES 封堵器封堵左心耳前后影像

实验犬穿刺成功后静脉注射青霉素(80 万 U),房间隔穿刺成功后给予普通肝素(100 U/kg)全身肝素化;术后 3 d 皮下注射低分子肝素(1 000 U/12 h),肌肉注射青霉素(80 万 U/12 h);给予阿司匹林肠溶片(5 mg/kg)直至动物处死。

### 1.3 封堵器压缩比例测量与随访

封堵器压缩比例测量时,将一直径 1 cm 钢球置于实验犬胸前,透视下测定钢球直径( $D_{\text{钢球cm}}$ ),同法测定封堵器植入后直径( $D_{\text{测量cm}}$ ),计算植入后实际直径( $D_{\text{实际cm}}$ )。封堵器压缩比例: $D_{\text{实际}}/\text{封堵器规格} \times 100\% = D_{\text{测量}}/(D_{\text{钢球}} \times \text{封堵器规格}) \times 100\%$ 。

术后实验犬集中饲养,观察行为及活动能力;每月作随访听诊,了解有无心脏杂音。

### 1.4 统计学分析

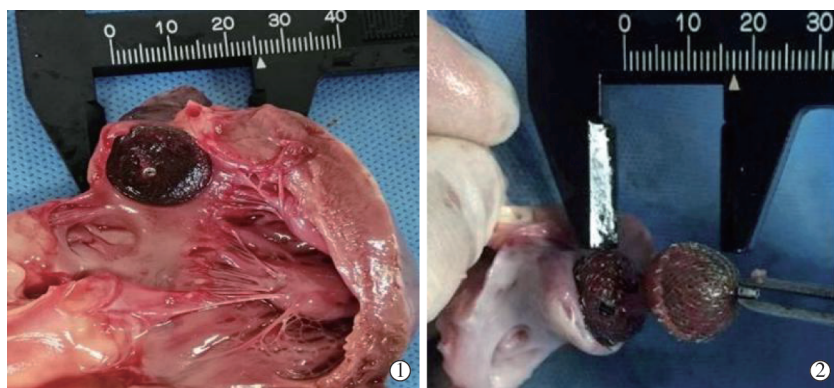
采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,前后对比用配对  $t$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

8 只实验犬左心耳造影显示左心耳均为单叶

(鸡翅型 5 个,风向袋型 3 个),外口内径( $14.58 \pm 1.13$ ) mm,内口内径( $14.26 \pm 1.07$ ) mm,左心耳颈部深( $5.23 \pm 0.53$ ) mm。

8 只实验犬左心耳均完全封堵(5 只用 16 mm、3 只用 18 mm 封堵器),即时封堵成功率为 8/8,封堵器压缩比例为 10%~15%。7 只实验犬无明显残余分流,1 只有少量残余分流。1 例实验犬术后 20 min 发现封堵器移位(麻醉苏醒 30 min,术后 9 h 死亡),尸检发现封堵器平躺在左心耳内,心耳内及封堵器周围可见血栓形成并与封堵器粘连在一起;1 只术后 36 h 突发股动脉穿刺部位血肿死亡,尸检显示封堵器覆盖左心耳口部,表面有纤维蛋白交织,覆盖盘距左上肺静脉约 3 mm,距二尖瓣环约 2 mm(图 3①),固定盘固定在左心耳颈部及腔内,牵拉覆盖盘上固定螺母时封堵器与左心耳不易分离(图 3②)。2 只死亡犬均未出现心壁穿孔和明显心包积液。6 例存活实验犬随访 1~6 个月,行为、发育及活动能力均正常,无偏瘫、流涎等脑卒中症状,听诊心脏无杂音。



①封堵器完全封堵覆盖实验犬左心耳口部;②牵拉覆盖盘示固定盘固定牢固

图 3 LACBES 封堵器封堵左心耳实验效果图



8 只实验犬左心耳封堵术后生命体征、心房压力变化见表 1。术前、术后即刻、术后 15 min 心率无明显变化,术后即刻、术后 15 min 收缩压与舒张压均显著低于术前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );封堵术后即刻左心房收缩压显著高于穿刺房间隔后,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但术后 15 min 后逐渐恢复至术前水平(表 1)。

表 1 8 只实验犬封堵术后生命体征、心房压力变化

参数	术前	术后即刻	术后 15 min
心率/(次/min)	129±15	126±13	126±12
收缩压/mmHg	195.0±30.0	188.0±31.0*	191.0±30.0*
舒张压/mmHg	139.0±19.0	133.0±23.0*	133.0±20.0*
左心房收缩压/mmHg	25.4±2.8	27.5±3.4*	25.3±2.8

注: 1 mmHg=0.133 kPa; \* 与术前相比,  $P<0.05$

### 3 讨论

65 岁以上老年人 AF 发生率高达 5.9%。Wolf 等<sup>[11]</sup>报道显示 AF 增加血栓栓塞性事件发生 4~5 倍。左心耳是 NVAf 患者心脏血栓形成的主要部位,约 92% NVAf 患者心脏血栓发生在左心耳<sup>[12]</sup>。10 年研究显示,经导管左心耳封堵术可有效预防 NVAf 患者栓塞并发症,有效性与口服抗凝药物相当<sup>[1-2,4,13]</sup>。理想的左心耳封堵装置需要满足几个条件,即完全封堵左心耳、置入后不脱落、无或少致血栓性、不影响相邻结构、易置入、收放自如。目前临床应用最广泛封堵器有 Watchman 和 ACP 封堵器。国内 LAMBRE 封堵器、Lefort 封堵器已获临床试用批准。

本研究所用 LACBES 封堵器是我国第 3 个自主研发的双盘状左心耳封堵器。其微倒钩是固定盘的组成部分,微刺突出于固定盘表面,可使固定盘能更好地固定在左心耳内;覆盖盘稍大于固定盘,可更好地覆盖左心耳口部;覆盖盘外缘略向内凹,这种处理能最大限度降低覆盖盘对左心耳壁的磨损,减少因覆盖盘磨损导致的迟发性心包穿孔发生;通过缩短固定铆长度,利于加快覆盖盘内皮化进程,减少血栓形成概率,因为覆盖盘与推送杆连接部分的不锈钢铆,可能是封堵器表面血栓形成原因之一<sup>[14]</sup>。动物实验研究证实,双盘状封堵器覆盖盘可在 1 个月形成一层透明内皮,3 个月内皮明显增厚且达到完全内皮化<sup>[15-16]</sup>。理论上, LACBES 封堵器不锈钢铆经缩短处理,完全内皮化时间可能更短,从而缩短抗栓治疗时间,这对抗栓禁忌或不能耐受患者意义重大。LACBES 封堵器中 18/20 mm、22~30 mm、32/34 mm 规格可分别通过 10 F、12 F、14 F 输送鞘置入,动物试验用 16 mm、18 mm 规格可分别通过 9 F、10 F 输送鞘置入。双盘状封堵器体

外回收试验显示,封堵器重复回收 3 次,其形状及微刺方向无改变,输送鞘无损伤,重复回收 3 次以上个别微刺方向略有改变<sup>[15]</sup>。封堵器可重复拉入输送鞘管内重新定位、重新释放,操作简便。本研究根据实验犬左心耳颈部较浅、左心耳开口离左上肺静脉及二尖瓣环较 AF 患者短的特点,将 LACBES 封堵器固定盘高度调整为 5 mm,覆盖盘直径较固定盘直径大约 2 mm,以便封堵器更好地封堵左心耳,又不至影响动物肺静脉及二尖瓣环。

本组 8 只实验犬均成功接受 LACBES 封堵器封堵左心耳,术后左心房造影显示 1 只犬发生少量残余分流,其余 7 只完全封堵,完全封堵率为 7/8。研究证实经食管超声残余分流>5 ml 是左心耳结扎术后栓塞事件的危险因素之一,完全封堵率对于封堵器疗效意义重大<sup>[17]</sup>。本组 1 只犬术后发生残余分流,但左心房造影显示残余分流量少。既往研究多采用影像监视动物实验,封堵盘覆盖在心耳颈部及心房壁或撑在左心耳口部略内位置,食管超声及尸检均显示封堵器对二尖瓣环及左上肺静脉影响小,因此本实验仅采用影像监视,随访结束动物处死前作经食管超声评估<sup>[7,16,18]</sup>。

本研究中 2 只实验犬死亡。1 只死于封堵术后 9 h,原因是封堵技术不熟练,未能将封堵器覆盖盘拉向左心房,仅撑在心耳颈部,固定盘压缩比例较小(10%),封堵器释放后 20 min 发生移位;心脏解剖发现封堵器平躺在左心耳内,心耳内及封堵器周围可见血栓形成并与封堵器粘连,考虑直接死因可能为血栓脱落造成急性心肌梗死或脑栓塞(未作心肌及脑组织病理检查);得出经验教训是, LACBES 双盘封堵器释放前影像学表现应遵循 ACP 封堵器释放时标准<sup>[19]</sup>: ①固定盘要有一定的压缩比例,使之压缩成“轮胎状”; ②覆盖盘向内凹陷,固定盘与封堵盘分离; ③封堵器 2/3 位于旋支远端。另 1 只实验犬死于术后 36 h,正常进食时突发股动脉穿刺部位出血、血肿;尸检未见明显心包积血,封堵器固定在左心耳内,覆盖盘完全覆盖心耳口部,表面有纤维蛋白交织,未见明显血栓形成;覆盖盘距左上肺静脉约 3 mm,距二尖瓣环约 2 mm,未对左上肺静脉就及二尖瓣环产生影响;推测原因还是出血。我们认为,实验犬死亡均与操作及经验相关,与封堵器无关。

本组 6 只实验犬经 LACBES 封堵器封堵左心耳后随访期内存活,结合 7/8 完全封堵率、手术操作简便,表明 LACBES 封堵器封堵左心耳可行,有望

在临床应用。我们将进一步评估实验犬封堵术后不同时间段封堵器表面内皮化程度,为 LACBES 封堵器临床应用及术后处理提供参考。

本组实验犬封堵术前后心率无明显变化,但是术后血压显著下降(可能与术中丙泊芬麻醉相关),术后左心房收缩压出现短暂升高。左心耳作为一血液容器,可减缓不同血流动力学因素导致的左心房收缩压升高<sup>[20]</sup>,既往左心耳钳夹或外科切除术后可出现即刻平均心房压力增高<sup>[21]</sup>。Majunke 等<sup>[22]</sup>研究显示,31 例 NVAf 患者左心耳封堵术后即刻心钠肽(ANP)、脑钠肽(BNP)均较术前显著升高,ANP 由(241±34) pg/ml 上升至(329±30) pg/ml ( $P<0.05$ ),BNP 由(579±196) pg/ml 上升至(698±211) pg/ml ( $P<0.05$ );认为左心耳封堵术后左心房压升高的可能原因在于左心耳作为左心房一部分,封堵术后容积减少、压力升高,随着 ANP、BNP 水平上升,其利尿、排钠、扩张血管效应致使回心血量减少,左心房压再次恢复至原有水平。

本研究主要不足是实验犬数量有限、左心耳大小相近、仅使用 16 mm、18 mm 两种规格封堵器,缺乏较大规格封堵器可行性及封堵效果评价;实验犬均为健康犬,心脏结构及心房大小与 AF 犬存在一定差异;未采用食管超声评价封堵术后即时效果,尽管封堵术后左心房复查造影能较为清晰显示是否存在残余分流,但无法评估封堵器对左上肺静脉及二尖瓣的影响。下一步随访中或实验犬处死前将采用食管超声评估。

#### [参 考 文 献]

- [1] Saw J. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention[J]. Trends Cardiovasc Med, 2016, 26: 200-201.
- [2] Holmes DR Jr, 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Lam YY. A new left atrial appendage occluder (Lifetech LAMBE Device) for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2013, 14: 134-136.
- [6] 李 双,徐大春,朱梦云,等. 三种左心耳封堵器的初步植入经验[J]. 上海医学, 2015, 38: 189-192.
- [7] 杨志宏. 新型左心耳封堵器的研制及动物实验研究[C]. 第二军医大学, 2006.
- [8] 国家科学技术委员会. 实验动物管理条例[J]. 实用器官移植电子杂志, 2016, 4: 66-67.
- [9] 张志钢, 李长永, 谭洪文, 等. 一种建立实验犬经皮左心耳封堵途径的方法[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 897-900.
- [10] 张志钢, 黄松群, 李长永, 等. 一种实验犬房间隔穿刺的新方法[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35: 997-1000.
- [11] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study[J]. Stroke, 1991, 22: 983-988.
- [12] Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation[J]. Ann Thorac Surg, 1996, 61: 755-759.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 张志钢. 经皮左心耳封堵器械研制及动物实验研究[C]. 第二军医大学, 2014.
- [16] 储国俊, 张瑞琰, 王 飞, 等. 新型国产镍钛合金封堵器封堵犬左心耳试验研究[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 886-890.
- [17] Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, et al. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the US transcatheter LAA ligation consortium[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64: 565-572.
- [18] 储国俊, 张志钢, 巫 俊, 等. 新型左心耳封堵器封堵犬左心耳的实验研究[J]. 第二军医大学学报, 2016, 37: 943-948.
- [19] 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.
- [20] Hondo T, Okamoto M, Yamane T, et al. The role of the left atrial appendage. A volume loading study in open-chest dogs[J]. Jpn Heart J, 1995, 36: 225-234.
- [21] Tabata T, Oki T, Yamada H, et al. Role of left atrial appendage in left atrial reservoir function as evaluated by left atrial appendage clamping during cardiac surgery[J]. Am J Cardiol, 1998, 81: 327-332.
- [22] Majunke N, Sandri M, Adams V, et al. Atrial and brain natriuretic peptide secretion after percutaneous closure of the left atrial appendage with the Watchman device[J]. J Invasive Cardiol, 2015, 27: 448-452.

(收稿日期:2016-10-17)

(本文编辑:边 信)