

·综述 General review·

LACbes 左心耳封堵器研发历程与展望

汤学超, 白元, 秦永文

【摘要】 LACbes 封堵器是我国自主创新研发的左心耳专用封堵器之一, 历经外观设计、倒刺研发、定型及动物实验、上市前临床研究等阶段, 于 2019 年上市。LACbes 封堵器由远端固定盘、近端覆盖盘和中间连接铷组成, 可反复回收不形变, 易于操作, 适合绝大多数形态的左心耳, 目前正在国内推广应用。本文就 LACbes 封堵器研发历程、创新点、应用要点和展望进行介绍。

【关键词】 左心耳封堵术; 心房颤动; 卒中预防; LACbes 封堵器

中图分类号: R541.75 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2023)-07-0710-05

Research history and prospect of LACbes left atrial appendage occluder TANG Xuechao, BAI Yuan, QIN Yongwen. Department of Cardiology, No.960 Hospital of PLA, Jinan, Shandong Province 250031, China

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

【Abstract】 LACbes occluder is one of the left atrial appendage devices that are independently innovated and developed in China. This device has gone through all research and development phases, including appearance design, barb research and development, design finalization, animal testing, pre-marketing clinical research, etc. In 2019 the LACbes occluder products entered the medical market. The LACbes occluder is composed of a distal anchoring lobe and a proximal sealing disc, which are connected by an articulated waist. The LACbes occluder can be repeatedly retrieved with no distortion, besides, it is easy to operate and is suitable for the most forms of left atrial appendage. At present, the LACbes occluder has been promoted and applied in China. This paper introduces the research and development history, the innovation points, the application points and the prospects of LACbes occluder. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 710-714)

【Key words】 left atrial appendage occlusion; atrial fibrillation; stroke prevention; LACbes occluder

心房颤动(房颤)是最常见的心律失常,我国现有房颤患者 790 万^[1]。房颤危害主要是并发脑卒中、心力衰竭和猝死,其中脑卒中发生率是非房颤患者的 5 倍^[2]。临床研究发现,房颤时心腔内血栓 90%~100%存在于左心耳,一旦脱落即可引起脑卒中或系统栓塞,且病死率、致残率及复发率均较高^[3]。目前预测房颤并发脑卒中风险的方法,多采用 CHA₂DS₂-VASc 风险评分,如男性评分 ≥ 2 分和女性评分 ≥ 3 分需要长期抗凝治疗预防脑卒中^[4]。但是患者常常不能耐受长期抗凝治疗,且抗凝治疗有一定的难以预测的并发症,导致不能耐受抗凝治

疗、不愿意接受抗凝治疗和高出血风险患者预防房颤脑卒中成为临床治疗难题。为此,左心耳封堵治疗方法应运而生,为非瓣膜性房颤患者脑卒中预防提供了一种安全有效的手段^[5-7]。国外自 2001 年开始研发圆球形左心耳封堵器 PLAATO,早期临床应用显示可明显降低脑卒中风险,但 2006 年因商业方面原因此项研究终止^[8]。2002 年后相继有 Amplatzer、Watchman、WaveCrest、Occlutech、Ultrasept、LAMbre、LACbes 及 Lefort 等左心耳封堵器问世,并在临床上应用。LACbes 封堵器自 2005 年开始历经 14 年,于 2019 年获批准成为国内上市的第 2 个国产左心耳封堵器。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.07.019

作者单位: 250031 山东济南 解放军第 960 医院心血管内科(汤学超);上海长海医院心血管内科(白元、秦永文)

通信作者: 秦永文 E-mail: qyw2009@163.com

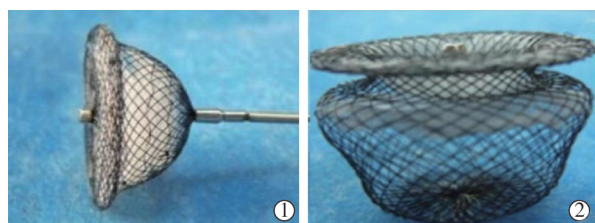
1 LACbes 左心耳封堵器研发历程

LACbes 左心耳封堵器的研发大体分为 3 个阶段。第 1 阶段为外观设计的探索阶段,第 2 阶段为倒刺研发攻坚阶段,第 3 阶段为封堵器定型及上市前动物实验阶段。

1.1 外观设计探索阶段

2001 年 8 月 Michael Lesh 和 Horst Sievert 的首次左心耳封堵临床研究,燃起了国内外许多心脏介入学者的左心耳专用封堵器研发之旅^[9]。国内上海长海医院心内科秦永文团队于 2004 年与上海形状记忆合金材料公司联合研制左心耳封堵器,也可以认为基本与国外同步。2005 年,杨志宏等^[10]对 30 例人体心脏标本左心耳区域进行形态学观察及相关测量,得出左心耳开口与左上、左下肺静脉及二尖瓣的距离,并根据左心耳开口长短径选择相应球囊对左心耳进行封堵及扩张,观察左心耳封堵效果及心耳形态变化。该研究结果为后续左心耳专用封堵器的研发提供了珍贵资料。

早期封堵器的设计参考了房间隔缺损封堵器,采用镍钛合金丝编织,经热处理定型。首先制作的形态为草帽型(图 1①),帽体封堵左心耳开口,帽檐卡入心耳用于固定,帽体内的聚酯纤维膜用于阻隔血流。杨志宏等^[11](2005 年至 2006 年)对它进行动物实验,封堵后封堵器可达到完全隔离心耳,且对左上肺静脉血流速度和左心房室瓣血流速度无明显影响,对回旋支也无明显影响;初步动物实验认为,使用镍钛合金丝编织一定形状,采用聚酯纤维膜阻隔血流可行。随后又设计了一体编织的草莓型封堵器(图 1②)和多种双盘形封堵器。崔婷等^[12]使用草莓型封堵器进行相关动物实验研究,结果显示实验犬封堵 4 周后封堵器表面无血栓形成,可完成内皮化。然而人体左心耳形态多样,实验犬左心耳解剖形态相对单一,而通过封堵器形态改变虽然在动物实验中可行,但是无倒刺辅助,仅靠封堵器的外向张力难以保证封堵器植入的稳定性。

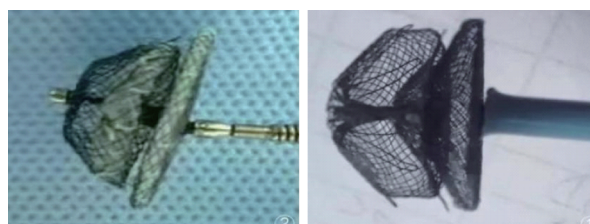


①草帽型封堵器,由帽体和帽檐组成;②草莓型封堵器,由镍钛合金丝一体编织而成

图 1 草帽型和草莓型左心耳封堵器

1.2 倒刺研发攻坚阶段

引入倒刺是解决封堵器稳固性问题的关键方案,是封堵器植入安全的关键部件。理想倒刺的基本要求,需要满足这些方面:能稳定封堵,对心耳损伤小,能反复自由回收而不形变,避开知识产权纠纷。基于以上要求,我们与上海普实医疗合作,开始了倒刺的重点攻关研究。首先使用镍钛合金丝在固定盘上编织倒刺(图 2①),进行相关动物实验(2012 年至 2013 年)^[13];然后设计出一种回折环型倒刺(图 2②),分布于固定盘四周,对它进行动物实验(2013 年至 2014 年)^[14]。然而体外实验及动物实验研究过程中发现,回收过程中这些倒刺外张明显,不能反复回收,安全性差。



①编织倒刺,由镍钛合金丝在固定盘上编织而成;②回折型倒刺,分布于覆盖盘四周

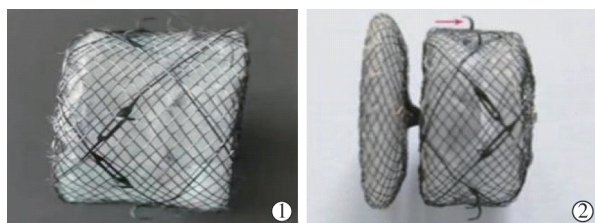
图 2 编织倒刺与回折型倒刺

要满足倒刺反复回收不形变的要求并非易事。研发过程中设计的多种不同类型倒刺,均不能满足上述要求。然而通过仿生学原理发现,茅草叶子的表面和边缘分布着密集的微刺。古人鲁班根据茅草边缘倒刺的外观发明了锯子。茅草叶面上倒刺也有黏附接触软织物的作用,这一作用也许可以制作封堵器的倒刺。按照这一设计思路,进行反复尝试。开始试图制作像钓鱼钩上防止鱼上钩后滑脱的倒刺,但在镍钛丝的圆丝上雕刻此类倒刺的难度较大,并且难以保证制作出的倒刺标准化;继后将镍钛丝经特殊工艺制作成一段扁丝,再在扁丝上雕刻出标准化的倒刺。如此制作的倒刺可与封堵器的编织丝一体化热处理和成型。由于在编织封堵器的镍钛合金丝上雕刻而成,这种构造使得封堵器在接近体温的水浴下,即使反复回收数十次,倒刺及封堵器仍不发生形变,因此可以满足理想倒刺的基本要求。储国俊等^[15](2014 年至 2015 年)对其进行相关动物实验,初步验证此种倒刺的可行性和安全性。

1.3 定型及上市前动物实验阶段

左心耳封堵器形态各异,总体上分为两类,一类为一体塞式封堵器,一类为分体盘式封堵器。据此,在前期研发基础上,制作了单盘圆柱型及双盘

分体型两种不同左心耳封堵器(图 3),并进行动物实验。单盘圆柱型封堵器封堵左心耳动物实验结果显示,6 条实验犬中 5 条于术后 30 min 至 8 h 死亡,大体心脏解剖发现 4 条犬封堵器表面均存在大量血栓;死亡率如此之高说明封堵器设计存在明显缺陷^[16]。分析原因,考虑单盘圆柱型封堵器为聚酯纤维阻隔膜内置,植入左心耳内时编织网与阻隔膜之间存在间隙,血流存在于这个间隙内容易形成血栓。因此,此类设计不适合进一步临床应用。



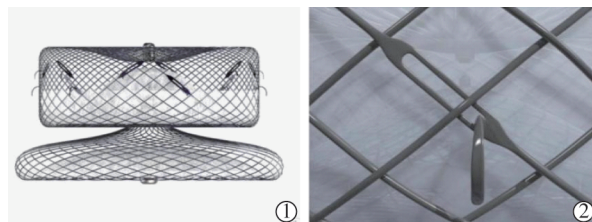
①单盘圆柱型封堵器,一体化设计,聚酯纤维膜内置;②双盘分体型封堵器,分体式盘式设计,覆盖盘与固定盘由中间铆连接

图 3 单盘圆柱型与双盘分体型左心耳封堵器

分体式盘式封堵器的聚酯纤维阻隔膜内置在覆盖盘中,而覆盖盘释放后将纤维膜紧紧贴靠,类似于房间隔缺损封堵器的盘面,同时为了减少覆盖盘对心耳或房壁的切割,将覆盖盘适当内凹增加接触面积,减少对接触部位的损伤。使用分体双盘式封堵器封堵 8 条实验犬左心耳,结果 7 条犬完全封堵;2 条犬分别于术后 9 h、36 h 死亡(原因分别为封堵器移位及腹股沟血肿),其余 6 条均存活,最长随访至术后 15 个月,其中随访至术后 110 d 的实验犬解剖发现新生组织完全覆盖盘面,苏木精-伊红(HE)及免疫荧光染色呈现完整内膜形成,并可见新生血管^[17]。可见,术后 3~4 个月就可形成完整内膜,从而达到有效预防血栓的作用。

定型后的 LACbes 左心耳封堵器由固定盘、覆盖盘及中间连接铆组成,固定盘与覆盖盘分体式设计。固定盘编织的镍钛合金丝粗,有利于在心耳内固定;覆盖盘编织的镍钛合金丝细,边缘钝化处理,增加了与心耳壁的接触面积,这样处理能减少释放后对心耳的切割作用,也减少了残余分流的发生概率。两盘独立编织,通过中间连接铆固定,这样在封堵器定位、释放时对输送鞘管的轴向要求不是特别严格,有利于操作及学习。根据动物实验过程中封堵器倒刺对心耳的作用情况及人左心耳特点,对倒刺长度优化、弯度优化、直径优化、放置位置优化,让这种倒刺更加安全、有效(图 4);同时对覆盖盘中心铆长度进行合理调整,使得既可缩短盘面完全内

皮化时间,同时还有足够长度用于圈套封堵器;封堵器制作完成后完成体外牢固性测试、猪离体心脏测试、人左心耳 3D 打印模型测试,证实这种设计的封堵器可以对左心耳进行有效封堵,同时稳定性好,对心耳壁损伤较小,操作方便简单,可以反复回收,达到了封堵器较为理想的设计要求^[18]。



①侧面观;②镍钛扁丝上雕刻的倒刺

图 4 LACbes 左心耳封堵器及其一体雕刻倒刺

封堵器的命名也包含了一定的意义,寄托了研发者的希望。其中 LAC 取义 Left Atrial Appendage Closure,意指左心耳封堵,bes 为 good 的最高级 best 去掉字母 t 而成,意指目前制作的封堵器尚未达到十全十美的要求。然而研发路上没有最好,只有更好,期望通过不断努力,不断完善,制作更好的封堵器服务于临床。

2 临床注册研究

2016 年,LACbes 封堵器通过国家医疗器械创新通道审批。2016 年 6 月至 2017 年 4 月,以上海长海医院为主要研究者(principal investigator,PI)单位联合全国其余 7 家中心开展了上市前的临床注册研究。研究共入选 175 例非瓣膜性房颤患者,其中成功植入 173 例(手术成功率 98.86%),成功植入患者术后使用阿司匹林、氯吡格雷双抗治疗半年后改为单抗治疗。围术期主要不良事件发生率为 2.3%,随访期主要不良事件年发生率为 1.71%,其中装置相关血栓(device-related thrombus,DRT)发生率为 1.1%,缺血性脑卒中年发生率为 0.58%,明显低于基于 CHA₂DS₂-VASc 评分预测的脑卒中发生率^[18]。注册研究为 LACbes 封堵器进一步应用及上市提供了有力的临床证据,也为术后区别于 Watchman 封堵器的抗栓方案提供了依据。基于临床注册研究结果,2019 年 5 月中国食品药品监督管理局(CFDA)批准 LACbes 封堵器上市。

3 操作技术发展与实践

LACbes 左心耳封堵器设计独特、操作简单、学习曲线短,使得一经上市就受到国内心血管介入医

师的青睐。封堵器的最大特点是可以自由多次回收与释放,其中固定盘呈球形或三角形态时在心耳内可安全操作、进退自如,而固定盘展开后,只需回撤输送鞘就可将封堵盘释放,从而完成封堵。

封堵器释放前的稳定性评估是封堵器植入后的安全保障。动物实验过程中摸索出一套释放原则,简称 PAST 原则^[17-18]:①Position,固定盘位于着陆区或更深的位置,释放后呈轮胎状;②Apartness,固定盘与封堵盘分离,同时封堵盘略被拽向心耳;③Seal,封堵盘盖住心耳外口或堵在心耳外口,左心房造影无残余分流;④Tug test,牵拉覆盖盘呈椭圆形,固定盘仍然固定在位,无明显移动。临床应用过程中,逐渐摸索出更合适的 PAST 稳定性评价方法^[19]:①P(proper position):位置正确,封堵器固定盘应放置在着陆区,即在经食管超声心动图(transesophageal echocardiography,TEE)下观察封堵器固定盘的 2/3 位于回旋支远侧,如果术中无 TEE 则需在 RAO 30°+CAU 20°行左心房造影,观察固定盘确实位于心耳下缘内侧;②A(absolute anchor):完全锚定,将输送鞘管回拉,离开覆盖盘,然后反复牵拉覆盖盘,使其成菱形时透视下或 TEE 下观察封堵器固定盘没有发生移位;③S(separate and seal):分离与密封,即固定盘和覆盖盘完全分开(RAO 30°+CAU20°和 RAO 30°+CRA 20°两个体位分别确认),且 TEE 下或左心房造影见覆盖盘周围无>3 mm 残余分流;④T(typical tyre):完美的封堵器释放后的形态表现为固定盘有一定的压缩比例,使得压缩成轮胎状。

封堵器临床应用过程中,封堵技术也不断发展。针对不同形态的左心耳,采取不同的操作方法,并逐渐摸索出球形释放、倒三角释放、硬币式推顶释放及三明治技术等封堵技术。对左心耳封堵器植入的质量控制也总结出如下几点:①正,放置在着陆区和位置放得正,不偏斜,保证固定盘与左心耳壁 360°接触;②稳,封堵器固定盘牵拉时不移位;③实,覆盖盘完全盖口,无残余分流,或不大 3 mm 残余分流;④适,封堵器大小合适,不影响二尖瓣和磨损肺静脉嵴。独特的设计及封堵技术的完善,使得 LACbes 封堵器适应绝大多数类型和不同大小左心耳的封堵,也为疑难复杂形态左心耳的封堵提供了机会。

4 展望

虽然 LACbes 封堵器可以满足大多数形态的左

心耳封堵,但仍对一些特殊形态的左心耳具有较大的挑战,因此设计多种形态的封堵器,以适用特殊类型的左心耳是未来的方向;封堵器覆盖盘的进一步优化,包括材质、结构改变或是予以特殊涂层或外覆材料,从而减少 DRT 发生,也是封堵器改进的方向;设计无损伤倒刺或无损伤固定装置,是值得继续研究的课题。总之,制作易学、易用、安全、可靠的左心耳封堵器,方能满足临床需要。相信随着材料学的进步,可吸收左心耳封堵器有可能部分取代目前应用的封堵器。

[参考文献]

- [1] Du X,Guo L,Xia S,et al. Atrial fibrillation prevalence,awareness and management in a nationwide survey of adults in China[J]. Heart, 2021, 107: 535-541.
- [2] Wolf PA,Abbott RD,Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study[J]. Stroke, 1991, 22: 983-988.
- [3] Blackshear JL,Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation[J]. Ann Thorac Surg, 1996, 61: 755-759.
- [4] Hindricks G,Potpara T,Dagres N,et al. Corrigendum to: 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery(EACTS)[J]. Eur Heart J, 2021, 42: 546-547.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure from the PREVAIL and PROTECT AF trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70: 2964-2975.
- [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 non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46: 9-14.
- [9] 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.
- [10] 杨志宏,丁仲如,吴弘,等. 经皮穿刺封堵左心耳的应用解剖[J].中国临床解剖学杂志, 2005, 23:167-169.
- [11] 杨志宏,秦永文,吴弘,等. 自制新型封堵器堵闭犬左心耳的

- 实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20:989-992.
- [12] 崔 婷,秦永文,孙万峰. 自制左心耳封堵器封闭犬左心耳后表面内皮化观察[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48:1256-1258.
- [13] 张志钢. 经皮左心耳封堵器械研制及动物实验研究 [D]. 上海:第二军医大学, 2014.
- [14] 李长永. 新型无聚酯纤维膜左心耳封堵装置动物实验[D]. 上海:第二军医大学, 2015.
- [15] 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.
- [16] 汤学超,王飞宇,张志钢,等. 两种不同类型左心耳封堵器的动物实验研究[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31:106-112.
- [17] Tang X,Zhang Z,Wang F,et al. Percutaneous left atrial appendage closure with LACBES® occlude: a preclinical feasibility study [J]. Circ J, 2017, 82: 87-92.
- [18] 汤学超. 新型左心耳封堵器的动物实验及临床应用研究[D].上海:海军军医大学,2018.
- [19] 白 元,秦永文,黄新苗. LACbes(R)左心耳封堵系统结构特征与应用要点[J].介入放射学杂志,2021,30:851-855.
- (收稿日期:2022-05-12)
- (本文编辑:边 佶)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告

《Journal of Interventional Medicine》

网址: www.keaipublishing.com/JIM

邮箱: j_intervent_med.@163.com