DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180629

·学术园地·

浅谈经皮左心耳封堵术器械相关血栓栓塞及术后早期抗栓

陈莎莎，周达新*，葛均波
复旦大学附属中山医院心内科，上海　200032

［摘要］ 血栓栓塞是心房颤动的严重并发症，90%的非瓣膜性心房颤动相关血栓来源于左心耳。经皮左心耳封堵术（percutaneous left atrial appendage closure，PLAAC）通过对左心耳进行介入封堵，以替代长期口服抗凝药物预防血栓栓塞。该技术的安全性和有效性已得到众多临床研究证实。同时，术后封堵器相关血栓形成及栓塞事件也引起学术界越来越多的关注，术后早期抗栓对防治术后器械相关血栓（device-related thrombus，DRT）的形成极其重要，但最优抗栓方案尚无定论。本文就目前临床使用的不同抗栓方案及术后器械相关血栓形成栓塞事件作一回顾及评述。

［关键词］ 经皮左心耳封堵术；非瓣膜性心房颤动；器械相关血栓栓塞；抗栓治疗
［中图分类号］ R 541.7　　［文献标志码］ A

A comment on device-related thrombus and early stage anti-thrombotic therapy after percutaneous left atrial appendage closure

CHEN Sha-sha, ZHOU Da-xin*, GE Jun-bo
Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

［**Abstract**］ Thromboembolism is a serious complication of atrial fibrillation, and about 90% nonvalvular atrial fibrillation associated thrombus come from the left atrial appendage. Instead of long-term oral anticoagulation, percutaneous left atrial appendage closure (PLAAC) could be used to prevent thromboembolism, and many clinical studies have preliminarily proven the safety and efficiency of PLAAC. Meanwhile, the device-related thrombus (DRT) and embolization have aroused more and more attention. The early stage anti-thrombotic therapy is critical to prevent the development of DRT and embolization, however, the optimal strategy has not been confirmed. This is a comment on different early stage anti-thrombotic therapies and their DRT and embolization.

［**Key Words**］ percutaneous left atrial appendage closure; non-valvular atrial fibrillation; device-related embolization; anti-thrombotic therapy

近年来，经皮左心耳封堵术（percutaneous left atrial appendage closure，PLAAC）相关大型随机对照试验[1]和临床研究[2]结果发布，已经证实PLAAC可显著降低非瓣膜性心房颤动（non-valvular atrial fibrillation，NVAF）人群的缺血性卒中/系统性栓塞风险，与长期口服华法林效果相当，能有效防止血栓栓塞，在出血安全性方面明显优于华法林。

1　器械相关血栓栓塞

随着PLAAC在国内外越来越多的开展，封堵器植入后器械相关血栓（device-related thrombus，DRT）形成及栓塞性卒中事件引起广泛关注。近期，Fauchier等[3]发表在*Journal of the American College of Cardiology*（JACC）上的一篇多中心回顾性观察研究结果更是将DRT推至风口浪尖，因为，此文中的DRT发生率高达7.2%。我们回顾了PLAAC既往证据级别较高的多中心研究结果（表1），可以看出，DRT的发生与术后抗栓治疗直接相关，凡进行术后早期抗凝（oral anti-coagulant，OAC）或双联抗血小板（dual antiplatelet therapy，DAPT），DRT发生率为3%～5%。我们认为，Fauchier等[3]研究中DRT发生率之所以显著高于既往大样本的多中心研究，最重要的原因之一是其近一半的患者在PLAAC术后未进行规范的抗栓治疗。另外，由于左心耳开口位于左上肺静脉的前下方，不会受到来自肺静脉血流的直接冲击，DRT发生后血栓脱落所致的栓塞事件（device-related

［收稿日期］ 2018-06-03　　［接受日期］ 2018-12-04
［作者简介］ 陈莎莎，博士，住院医师. E-mail：rolexchen881@126.com
*通信作者（Corresponding author）. Tel：021-64041990-2238；E-mail：zhou.daxin@zs-hospital.sh.cn

embolization, DRE)发生率更是极低,多数研究报道在 1%以下;并且,多数 DRT 在发现后重启华法林或低分子肝素抗凝治疗 1～3 个月可被消除。因此,DRT 绝不等同于 DRE,在临床硬终点事件(缺血性卒中/系统性栓塞)方面,DRE 的发生风险远远不能抵消 PLAAC 所带来的临床获益。

表 1 PLAAC 相关研究的 DRT 发生率及术后抗栓策略

研究性质	封堵器	DRT/%	DRE/%	出院时抗栓策略
多中心真实世界				
Boersma 等[2]	Watchman	3.7	0	不抗栓(6%),SAPT(7%),DAPT(60%),OAC(27%)
多中心回顾注册				
Fauchier 等[3]	Watchman(58%)ACP(42%)	7.2	3.0	不抗栓(7.5%),SAPT(36.2%),DAPT(23.2%),OAC(28.8%),OAC+APT(4.3%)
多中心随机对照试验				
Holmes 等[4]	Watchman	–	0.4	OAC
Holmes[5] Reddy 等[5-6]	Watchman	4.2	1.1	OAC+ASA
多中心前瞻注册				
Reddy 等[7]	Watchman	4	1.3	DAPT
Saw 等[8]	ACP	3.2	0	不抗栓(0.3%),SAPT(31%),DAPT(62.4%),OAC(6.3%)
Tzikas 等[9]	ACP	4.4	NA	DAPT

PLAAC:经皮左心耳封堵术;DRT:器械相关血栓;DRE:器械相关栓塞事件;SAPT:单药抗血小板;DAPT:双联抗血小板;OAC:口服抗凝剂;APT:抗血小板;ASA:阿司匹林

实际上,对于植入器械,DRT 早已不是新鲜事,从冠脉支架到先心封堵器到心脏瓣膜支架再到如今的左心耳封堵器,DRT 一直是介入医师们关注患者术后随访最重要的并发症之一。大多左心耳封堵器 DRT 均发生在器械植入后的早期,血栓发生部位多位于封堵器铆钉附近,系器械表面完全内皮化需要时间和铆钉部位较难内皮化的缘故。根据动物实验[10],Watchman 封堵器所使用的聚对苯二甲酸乙二酯(PET)覆膜内皮化约需 45 d,ACP 伞盖使用的聚四氟乙烯(PTFE)覆膜则没有明确时间。因此,以目前的材料技术还无法做到非自体植入物术后不进行抗栓的地步。要想直接减少 DRT 的发生,就需要术后行规范抗栓治疗,尤其是在封堵器表面未完全内皮化的早期。但可惜的是,目前 PLAAC 术后还没有一个明确的最优方案,国内外都缺乏相关的前瞻性随机对照研究的结果来明确不同抗栓方案的优劣。

2 术后早期抗栓

我中心作为上海市 PLAAC 手术量最大的中心之一,共完成近 200 例 Watchman 封堵术,术后早期抗栓方案包括:达比加群、DAPT、华法林和利伐沙班。总 DRT 发生率约为 4.1%,DRE 发生率约为 1.3%。我们发现 DRT 重启华法林抗凝后未再观察到 DRE,此与既往大多研究结果相仿。关于新口服抗凝剂(NOAC)应用于 PLAAC 术后的报道不多,我中心的 DRT 均发生于华法林和达比加群抗凝组,其中,达比加群组发生率最高,就目前随访情况而言,达比加群应用于 PLAAC 术后早期抗栓效果并不乐观,而 DAPT 和利伐沙班有明显较低的 DRT 发生率。

我们认为,对于高栓塞风险 NVAF 患者,PLAAC 在预防卒中/系统性栓塞方面的有效性已毋庸置疑,是具有长期抗凝禁忌或高出血风险患者口服抗凝剂(OAC)的有效替代方法。DRT 是术后较难避免的问题,术后充分抗栓十分重要,尤其是在封堵器尚未完全内皮化的早期,SAPT 或不抗栓是不可取的。至于华法林、DAPT、NOAC,哪一种是术后早期最佳的抗栓方案,仍需要更多的临床证据进一步明确。

除术后早期抗栓策略这一最重要的因素外,还有许多临床及手术相关因素与 DRT 相关。根据既往研究[4-6]结果,封堵是否完全直接影响器械内皮化程度,若即刻封堵后器械周围残余漏≥5 mm,则器

械可能无法在 45 d 内完全内皮化，内皮化不完全可导致 DRT 的发生率增高，因此，手术力求即刻完全封堵非常重要。另外，有研究[3]利用 Cox 风险回归分析发现，高龄和既往缺血性卒中病史是 DRT 的预测因素。因此，对于这类 DRT 高危患者，应采取较为积极的术后抗栓策略，更加密切地随访，以尽可能避免 DRT 事件发生。

3　小　结

综上所述，要尽量减少 PLAAC 术后 DRT 的发生：一方面，需要多中心前瞻性随机对照试验的支持，明确一种最佳的术后抗栓方案，以及通过研究结果找出更多的独立危险及保护因素；另一方面，鉴于不同患者有着不同的栓塞和出血风险，尤其在器械尚未内皮化的早期，抗栓方案也必须考虑个体化因素。

参考文献

[1] REDDY V Y，DOSHI S K，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(24)：2964-2975.

[2] BOERSMA L V，INCE H，KISCHE S，et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with Watchman in patients with or without contraindication to oral anticoagulation：1-year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial[J]. Heart Rhythm，2017，14(9)：1302-1308.

[3] FAUCHIER L，CINAUD A，BRIGADEAU F，et al. Device-related thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion for atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol，2018，71(14)：1528-1536.

[4] HOLMES D R JR，KAR S，PRICE M J，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)：1-12.

[5] HOLMES D R，REDDY V Y，TURI Z G，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(9689)：534-542.

[6] REDDY V Y，DOSHI S K，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(6)：720-729.

[7] REDDY V Y，MÖBIUS-WINKLER S，MILLER M A，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(25)：2551-2556.

[8] SAW J，TZIKAS A，SHAKIR S，et al. Incidence and clinical impact of device-associated thrombus and peri-device leak following left atrial appendage closure with the amplatzer cardiac plug[J]. JACC Cardiovasc Interv，2017，10(4)：391-399.

[9] 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(10)：1170-1179.

[10] SCHWARTZ R S，HOLMES D R，VAN TASSEL R A，et al. Left atrial appendage obliteration：mechanisms of healing and intracardiac integration[J]. JACC Cardiovasc Interv，2010，3(8)：870-877.

［本文编辑］　叶　婷，姬静芳