

左心耳封堵术后血栓及栓塞事件

窦鸿伟 汤学超 秦永文

【摘要】 左心耳封堵术是降低心房颤动患者血栓栓塞风险的有效替代治疗方法。虽然左心耳封堵术经过多年临床应用已较为成熟,但仍有封堵器栓塞、器械相关血栓形成及血栓栓塞等不良事件发生。该文介绍了近年来有关左心耳封堵术后血栓及栓塞事件的相关研究。

【关键词】 心房颤动;左心耳封堵术;栓塞;器械相关血栓

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.01.005

心房颤动(房颤)是常见的心律失常,左心耳(left atrial appendage, LAA)是房颤患者血栓栓塞起源的重要部位,风湿性心脏病房颤患者 60%的心源性血栓来自 LAA,非瓣膜性房颤(non-valvular atrial fibrillation, NVAf)患者 90%以上的血栓形成于 LAA^[1-2]。NVAf 是缺血性卒中的独立危险因素。Framingham 研究^[3]显示,NVAf 患者发生栓塞事件的风险为每年 5%,是无房颤患者的 5.6 倍,占所有脑栓塞事件的 15%~20%,而卒中后 1 年死亡率达 30%^[4]。以往预防 NVAf 患者卒中主要使用抗凝药物,但在抗凝治疗过程中,由于需要长期检测凝血指标或药物昂贵等原因,患者治疗依从性差。此外,抗凝药物还可能引起出血等并发症。近年来,左心耳封堵术(left atrial appendage closure, LAAC)开始用于预防 NVAf 高危患者卒中。LAAC 通过介入途径,使用专用的左心耳封堵器关闭 LAA 开口,从而达到降低房颤患者血栓栓塞风险的目的^[5]。LAAC 术中及术后的并发症主要包括心包积液、心包填塞、残余漏、术中血管损伤、术中空气或血栓栓塞、封堵器栓塞、器械相关血栓(device-related thrombus, DRT)形成及 DRT 栓塞等^[6-7]。由于不同 LAAC 封堵器应用的时间及病例数不同,并发症的发生情况并不一致。本文介绍近年来 LAAC 术后的封堵器栓塞、DRT 形成及栓塞事件。

1 封堵器栓塞

封堵器栓塞是 LAAC 严重的并发症,指封堵器

脱落造成的栓塞。PROTECT-AF 研究、PREVAIL 研究、CAP 非随机注册研究发现,应用 Watchman 封堵器行 LAAC 后,封堵器栓塞发生率分别为 0.6%、0%、0.8%^[8-9]。

2015 年,Aminian 等^[10]的一项系统性回顾分析发现,研究纳入的 29 例封堵器(类型包括 Watchman 和 ACP)栓塞事件多发生于围手术期,迟发型也不少见,其中 9 例脱入主动脉,9 例脱入左室,3 例脱入左房。脱落的封堵器中 17 例通过介入方式回收,10 例通过外科手术方式取出。Saw 等^[11]对 45 例 LAAC 患者术后的心脏 CTA 检查资料进行分析,发现 1 例患者在 ACP 封堵器置入后发生封堵器栓塞,后通过介入方式取出。Fahmy 等^[12]报道了 2 例 LAAC 术后封堵器栓塞事件,其中 1 例脱入左室流出道,另 1 例脱入左房,2 例均采用介入手段取出。Tiyerili 等^[13]报道了 1 例 LAAC 术后 10 周的病例,经胸超声发现患者封堵器脱入左室流出道,后通过介入方式取出,考虑事件发生原因可能与封堵器过大或房颤转为窦性心律有关。另外,Schroeter 等^[14]报道了 1 例迟发型封堵器栓塞事件,患者于 LAAC 术后 3 个月新发左下肢疼痛,心脏超声示 LAA 内未见封堵器,胸腹部平片示封堵器位于腹主动脉并投影至第 1 腰椎。后应用介入方式取出封堵器,且于远段血管取出若干封堵器脱落的金属丝,分析可能是金属丝脱落导致封堵器脱落,但也可能是介入手段取出封堵器的过程中损坏了脱落的封堵器,导致金属丝脱落。2004 年,国内已有 LAAC(应用 Amplatzer 装置)术后封堵器脱落的相关报道^[15]。近期也有术中封堵器脱落并应用抓捕器经股动脉逆行成功将封堵器取出的病例

基金项目:国家自然科学基金(81670342)

作者单位:200433 上海,中国人民解放军海军军医大学附属上海医院

通信作者:秦永文,Email:chqinyw@163.com

报道^[16]。

封堵器脱落造成的封堵器栓塞多于定期随访复查时发现,可造成不同程度的后果。封堵器脱落可由于封堵器过小或过大、封堵时附着点过浅以及房颤转为窦性心律等因素引起,所以 LAAC 术后定期复查极为重要^[13]。术后复查可通过经胸心脏超声、经食管心脏超声或心脏 CTA 等完成^[11]。一旦发生封堵器脱落,应立即取出。现多采用介入方式,故术者应熟练掌握此项技术,且医院手术室应常备相关介入器械。采取此方法时需考虑封堵器脱落的位置、封堵器的大小和类型,避免造成二次损伤^[12]。有部分脱落的封堵器也可通过外科手术取出。

2 DRT 形成及 DRT 栓塞

DRT 是指各种检查所提示的附着于医学器械上的血栓,本文特指左心耳封堵器置入后在其表面形成的血栓以及因其置入而引起的其他部位血栓。DRT 发生率因封堵器的类型不同而有很大差异。在 Watchman 封堵器相关的随机试验中,DRT 发生率为 4.2%^[17-19]。在 ASAP 研究^[20]中,Watchman 封堵器术后 6 周 DRT 的发生率为 4.0%。Plicht 等^[21]报道 ACP 封堵器的 DRT 发生率为 17.6%,而在应用第二代 ACP 封堵器(Amulet)后,DRT 发生率也高达 16.7%^[22]。DRT 形成后若无脱落,不会引起血栓栓塞,可无任何临床表现;若其脱落,根据其栓塞部位可出现相应的临床表现。

PROTECT-AF 研究^[23]对 485 例 LAAC 术后患者进行随访,27 例患者通过超声复查发现 DRT,这些患者脑卒中、外周栓塞或不明原因死亡的发生率为 3.4%。在一项包括 46 例患者的临床试验中,4 例患者出现 DRT,其中 3 例患者存在氯吡格雷抵抗,此试验提示氯吡格雷耐药性检测对于 LAAC 术后 DRT 的预防有指导意义^[24]。武汉心脏病医院的单中心、前瞻性观察研究^[25]对 95 例 LAAC 术后患者进行了 1 年的超声随访,发现 2 例存在 DRT,其中 1 例发生脑栓塞,经长期抗凝治疗后,2 例患者 DRT 均消失。Lopez 等^[26]的多中心研究纳入 158 例成功行 LAAC(全部应用 ACP 封堵器)的患者,在术后 2 年随访中发现 13 例患者出现 DRT,发生率为 8.2%。在上文提及的 Saw 等^[11]的研究中,有 1 例患者在 Watchman 封堵器置入后发生 DRT,经过 3 个月华法林治疗后 DRT 消失。此外,Saw 等^[27]参与的多中心 ACP 研究纳入 339 例 LAAC 患者,其中有 11 例患者发生 DRT,发生率为

3.2%^[27]。Lempereur 等^[28]的一项回顾性分析总结了 2008 年至 2015 年近 30 个临床研究中的 2 118 例 LAAC 术后患者(不论应用何种类型封堵器),其 DRT 发生率为 3.9%。在 Ledwoch 等^[29]的前瞻性非随机对照研究中,37 例 LAAC 患者置入第 4 代 Watchman 封堵器,在 1 年随访中发现 1 例 DRT,发生率 < 3.0%,提示新型封堵器可有效减少术后血栓并发症的发生。

近年也有关于 DRT 形成及 DRT 栓塞事件的个案报道。Cruz-Gonzalez 等^[30]报道 1 例 66 岁男性患者在 LAAC 术后因胃出血停用氯吡格雷,术后 3 个月时发现 DRT,加用依诺肝素后血栓溶解。Chowdhury 等^[31]报道 1 例患者在 LAAC 术后 6 周时发现左心耳腔内血栓形成,口服华法林 6 周后超声示血栓消失,此病例是有关左心耳腔内血栓的首例报道。Qazi 等^[32]报道 1 例阵发性房颤患者于术后 1 年发现 DRT,经 3 个月治疗后血栓消失,但 8 个月后 DRT 再次形成,这是首例关于 DRT 经治疗消失后血栓重新形成的个案报道。Wallenborn 等^[33]报道 1 例 76 岁患者在 LAAC 术后 30 h 发现蛇形穿隔血栓,并由此引起肺栓塞,术后肝素化有助于穿隔血栓的消除,这是首例有关穿隔血栓形成的报道。Lam 等^[34]报道 1 例行不完全 LAAC 的患者,术中超声示左心耳口封堵术后存在 4 mm 残余分流,术后 3 年超声示残余分流增大为 7 mm,且见 5 mm×4 mm 的血栓形成,经 3 个月常规抗血小板治疗后血栓溶解,后利用第二代 ACP 封堵器重新完全封堵左心耳。该病例提示不完全封堵可能与 DRT 形成相关,重新封堵可能是较好的解决方法。Shamim 等^[35]报道 1 例 79 岁男性患者,在 LAAC 术后 10 年时发现左心耳 Watchman 封堵器表面存在 21 mm×18 mm DRT,予以 111 d 抗血小板治疗后血栓明显缩小(直径 9 mm),提示 LAAC 可能引起超晚期血栓形成,其机制有待进一步研究。

大多数 DRT 及其栓塞是在术后 1.5 个月左右由经食管超声发现的^[28],少数也可由心脏 CTA 发现^[11],所以术后常规复查很有必要,但在手术 1 年后是否需要常规超声随访尚不明确^[35]。一般经过短期的口服抗凝药或皮下注射低分子肝素可有效解决术后 DRT 问题,且该解决方法较安全^[28]。最佳的 DRT 处理方法虽然还需要进一步的研究验证,但有效预防术后 DRT 才是今后研究的最终目的。

总之,LAAC 术后器械栓塞及血栓栓塞并发症

一直受到关注。在封堵器的研制过程及对封堵方法的探索中,应更多考虑将不良事件发生率降至最低水平。

参 考 文 献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2014》概要[J]. 中国循环杂志, 2015, 31(7):617-622.
- [2] 刘毅,王琼,陶凌. 左心耳封堵术:目前指南解读[J]. 心脏杂志, 2017, 29(1):1-3.
- [3] Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, et al. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke[J]. Stroke, 2014, 45(9):2599-2605.
- [4] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation; the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Europace, 2010, 12(10):1360-1420.
- [5] Alipour A, Wintgens LI, Swaans MJ, et al. Novel stroke risk reduction in atrial fibrillation; left atrial appendage occlusion with a focus on the Watchman closure device[J]. Vasc Health Risk Manag, 2017, 13:81-90.
- [6] 郭雪原,马长生. 左心耳封堵策略选择[J]. 心脏杂志, 2017, 29(1):4-6.
- [7] 苏晞. 左心耳封堵治疗的最新研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(1):9-12.
- [8] Saw J, Kar S, Price MJ. Left atrial appendage closure[M/OL]. Switzerland: Springer, 2016:144-168.
- [9] Bajaj NS, Parashar A, Agarwal SA, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation a systematic review and analysis of observational studies[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(3):296-304.
- [10] Aminian A, Lalmand J, Tzikas A, et al. Embolization of left atrial appendage closure devices: a systematic review of cases reported with the watchman device and the amplatzer cardiac plug[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2015, 86(1):128-135.
- [11] Saw J, Fahmy P, Dejong P, et al. Cardiac CT angiography for device surveillance after endovascular left atrial appendage closure[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015, 16(11):1198-1206.
- [12] Fahmy P, Eng L, Saw J. Retrieval of embolized left atrial appendage devices[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2016, Sep 28. [Epub ahead of print].
- [13] Tiyerili V, Nickenig G, Hammerstingl C. Catch of the day: interventional device retrieval after late embolization of an Amplatzer cardiac plug left atrial appendage occluder[J]. Clin Res Cardiol, 2015, 104(12):1106-1108.
- [14] Schroeter MR, Danner BC, Hünlich M, et al. Uncommon delayed and late complications after percutaneous left atrial appendage closure with Amplatzer® cardiac plug[J]. Clin Res Cardiol, 2014, 103(4):285-290.
- [15] 马长生,杜昕,董建增,等. 应用 Amplatzer 装置行经皮左心耳封堵术一例报告[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2004, 12(4):254-255.
- [16] 许莘浙,朱霞,陈莎莉. 1 例经皮导管左心耳封堵术中封堵器脱落的手术配合[J]. 全科护理, 2017, 15(4):501-503.
- [17] 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(9689):534-542.
- [18] Belgaid DR, Khan Z, Zaidi M, 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]. Int J Cardiol, 2016, 219:177-179.
- [19] 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(4):417-424.
- [20] Reddy VY, Möbius-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(25):2551-2556.
- [21] 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(6):606-613.
- [22] Lammers J, Elenbaas T, Meijer A. Thrombus formation on an Amplatzer closure device after left atrial appendage closure [J]. Eur Heart J, 2013, 34(10):741.
- [23] Main ML, Fan DL, Reddy VY, et al. Assessment of device-related thrombus and associated clinical outcomes with the Watchman left atrial appendage closure device for embolic protection in patients with atrial fibrillation (from the PROTECT-AF trial)[J]. Am J Cardiol, 2016, 117(7):1127-1134.
- [24] Ketterer U, D'Ancona G, Siegel I, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion; device thrombosis in clopidogrel non-responders[J]. Int J Cardiol, 2016, 204:196-197.
- [25] Huang WP, Zhang YH, He L, et al. Efficacy and safety of the Watchman left atrial appendage system for stroke prevention in Chinese patients with nonvalvular atrial fibrillation; a single-center, prospective, observational study [J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(4):434-438.
- [26] López Mínguez JR, Asensio JM, Gragera JE, et al. Two-year clinical outcome from the Iberian registry patients after left atrial appendage closure[J]. Heart, 2015, 101(11):877-883.
- [27] 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.

- [28] Lempereur M, Aminian A, Freixa X, et al. Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: a systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer cardiac plug and the Amulet[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2017, 90(5):E111-E121.
- [29] Ledwoch J, Franke J, Gonzaga M, et al. Left atrial appendage closure: first in man with the 4th generation Watchman device[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2016, 87(4):787-794.
- [30] Cruz-Gonzalez I, Martín Moreiras J, García E. Thrombus formation after left atrial appendage exclusion using an Amplatzer cardiac plug device [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2011, 78(6):970-973.
- [31] Chowdhury MA, Elabbassi W, Al Nooryani A. Left atrial appendage occlusion device-related thrombus: a case report and review of the literature[J]. J Echocardiogr, 2012, 10(2):65-66.
- [32] Qazi AH, Wimmer AP, Huber KC, et al. Resolution (and

late recurrence) of Watchman device-related thrombus following treatment with dabigatran[J]. Echocardiography, 2016, 33(5):792-795.

- [33] Wallenborn J, Weidemann F, Lengenfelder BA, et al. Thrombus-in-transit following Watchman device implantation [J]. Echocardiography, 2016, 33(5):788-791.
- [34] Lam SC, Bertog S, Sievert H. Incomplete left atrial appendage occlusion and thrombus formation after Watchman implantation treated with anticoagulation followed by further transcatheter closure with a second-generation Amplatzer cardiac plug (Amulet device) [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2015, 85(2):321-327.
- [35] Shamim S, Magalski A, Chhatriwalla AK, et al. Transesophageal echocardiographic diagnosis of a Watchman left atrial appendage closure device thrombus 10 years following implantation[J]. Echocardiography, 2017, 34(1): 128-130.

(收稿:2017-07-28 修回:2017-09-07)

(本文编辑:胡晓静)

**To cure sometimes,
to relieve often,
to comfort always.**

—Edward Livingston Trudeau

有时，去治愈，
常常，去帮助，
总是，去安慰。

—爱德华·利文斯顿·特鲁多

