

述评

左心耳封堵术的是与非

姚焰

关于左心耳封堵是否有益的激烈争论是 2016 年介入性心脏病学领域最受瞩目的热点事件之一,相信有关争论还将持续相当长一段时间。事实上,以左心耳为治疗目标的预防血栓栓塞的探索已近百年。1909 年, Welch 发现与心房颤动(房颤)与脑栓塞有关且栓子多来自左心耳。然而,尽管外科尝试了左心耳切除、缝合、夹闭、结扎等多种方法,仍无足够证据证实可使患者获益。迄今,无论是经开胸还是经胸腔镜途径,相关外科指南均仅将左心耳去除列为 IIb 类推荐。

而新近 Melduni 等^[1]对 9 792 例接受冠状动脉旁路移植术和(或)瓣膜置换术患者进行倾向性评分匹配分析,发现左心耳结扎/切除显著增加术后 30 天内的房颤风险(68.6% vs 31.9%, OR=3.88)。中位随访 9.1 年,并未发现其能降低缺血性卒中和死亡的风险。这一结论再次引发对外科处理左心耳的质疑。

2002 年经皮左心耳封堵系统开始动物试验,2009 年 PROTECT AF 研究首次比较了左心耳封堵与华法林预防房颤患者卒中的价值^[2]。2014 年 PREVAIL 研究发表^[3]。2015 年美国心脏病学会杂志(JACC)发表荟萃分析支持左心耳封堵^[4]。2017 年 JACC 发表 Watchman 美国上市后真实世界应用安全性的登记研究^[5]。但现行相关指南均仅将左心耳封堵列为 IIb 类推荐。

1 左心耳封堵循证医学证据的不足

目前,在左心耳封堵器械中以 Watchman 的循证医学证据最多。然而有意思的是, Mandora 正是通过认真深入分析这些支持 Watchman 封堵器的核心文献而发现疑点重重。

1.1 PROTECT AF 研究

该研究为非劣性比较。有效性终点是卒中、心血管死亡和动脉系统栓塞,安全性终点为重要出血、心包填塞和器械栓塞。共纳入 707 例患者(左心耳封堵组 463 例,华法林组 244 例),平均随访 18 个月,左心耳封堵的有效性不劣于华法林(3.0% vs 4.9%),但安全性终点事件多于华法林组(7.4% vs 4.4%)。如果左心耳封堵确实有益,其核心价值应在于降低缺血性卒中风险,但本研究中封堵组缺血性卒中的发生率高于华法林组(2.2% vs 1.6%),并且封堵术后所有患者至少服用华法林 45 天,45 天至 6 个月内有 14% 的患者继续服用华法林,有 86% 的患者服用“氯吡格雷 75 mg+ 阿司匹林 81~325 mg”,6 个月后仍有部分患者继续服用华法林或阿司匹林 325 mg。且华法林组国际标准化比值(INR)达标率仅 66%。此外,本研究的随访时间短、样本量较小。出于对手术安全性和有效性的担忧,美国食品药品监督管理局(FDA)要求其进行更多研究。

1.2 PREVAIL 研究

该研究 407 例患者随机分组(左心耳封堵组 269 例,华法林组 138 例),结果显示:有效性终点(卒中、心血管/不能解释的死亡和动脉系统栓塞)未达到非劣性检验标准(6.4% vs 6.3%),即左心耳封堵劣于华法林。同 PROTECT AF 相似,所有患者术后均接受了不同时间的抗凝治疗,且华法林组仅有 68% 的时间 INR 达标。在达到 18 个月随访的患者中,缺血性卒中和动脉系统栓塞率为 2.5% (华法林组 2.0%),虽勉强达到非劣效标准,但从绝对数字来看,封堵组缺血性卒中和动脉系统栓塞的发生率为 2.2% (6/269),而华法林组仅为 0.7% (1/138)。更戏剧性的是,在随后的经导管介入治疗(TCT)会议和美国 FDA 的评审会上,研究者提交的长期数据显示封堵组新发生了 8 例缺血性卒中,故封堵组有 13 例而华法林组却只有 1 例,远达不到非劣效标准。因此, Mandora 指出实际上该研究的真实结论应为左心耳封堵不能预防缺血性卒中。

1.3 2015 年 JACC 发表的荟萃分析

该荟萃分析包括 PROTECT-AF 和 PREVAIL 研究在内的 4 项研究,共 2 406 例患者被纳入分析。尽管

作者单位:100037 北京市,中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心律失常中心

作者简介:姚焰 主任医师 博士 主要从事心律失常的临床和科研工作 Email: ianyao@263.net.cn

中图分类号:R541 文献标识码:C 文章编号:1000-3614 (2017) 05-0419-02 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.05.002

与华法林组相比,封堵组全因卒中和动脉系统栓塞达到非劣效(1.75% vs 1.87%),但核心终点——缺血性卒中率在封堵组的发生率为华法林组的近两倍(1.6% vs 0.9%, HR=1.95)。

1.4 Watchman 美国上市后的登记研究

该研究发表于 2017 年,入选的 3 822 例患者手术成功率为 95.6%。但这仅能说明安全性好,并不涉及有效性评估。

因此,即便是支持左心耳封堵的文献,亦显示现有的左心耳封堵装置并不能真正降低患者的血栓栓塞风险。封堵后患者恐难获益,远期甚至有害。

2 左心耳封堵的其他风险

左心耳具有重要的生理功能,包括:(1)机械功能:其收缩和储备功能对维持正常的心功能非常重要;(2)内分泌功能:30%的心房利钠肽(ANP)为心耳分泌,左心耳内的 ANP 浓度比心房间高 40 倍,对水钠代谢调节具有重要影响;(3)参与电生理活动:是 Bachmann 束、Marshall 韧带等交汇处,且有丰富的交感、迷走神经分布,参与维持正常的电生理活动。已有研究显示钳夹或切除左心耳短期内即可导致左心房扩大、压力增高。如果封堵术后远期左心房明显扩大,不仅可导致心功能恶化和心律失常,还会增加心房内血栓形成致栓塞的风险。左心房扩大是心房血栓形成的独立危险因素,这也是瓣膜性房颤患者仅有 60% 左右的心房血栓源自左心耳的重要原因。North 近期对 20 项研究(13 项经皮封堵左心耳,7 项外科处理左心耳)进行分析后发现:对于无长期抗凝禁忌的患者而言,尽管低等级的证据支持使用 Watchman 封堵器封堵左心耳可能不劣于抗凝治疗,但它的手术并发症较高;外科手术处理左心耳尽管安全,但较抗凝治疗并无优势;绝大多数患者封堵术后仍需不同时间的抗凝治疗,故仍缺乏真正合并抗凝禁忌患者的研究资料。因此,需要更长时间和更多病例的观察以确定左心耳封堵术的最佳适应证及远期副作用。

3 左心耳封堵术适应证的掌握

对于房颤相关的缺血性卒中,口服抗凝药、导管消融与左心耳封堵之间存在此消彼长的关系。相较于永久性植入异物且只针对左心耳血栓的封堵术,根治性的房颤导管消融术即使可能需要反复施行,仍然具有毋庸置疑的优越性;各种口服抗凝药更是预防缺血性卒中的基础措施。

因此,必须强调,目前的左心耳封堵适应证要求 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分、且有口服抗凝药的禁忌症或副作用的患者。必须指出,近年经皮左心耳封堵之所以在某些国家或地区得以迅速普及,一个重要的原因是先心病临床病例逐渐减少,使得部分从事先心病介入的医生成为开展左心耳封堵最积极的群体之一,这在以德国为首的部分欧洲国家尤其突出。然而,我们确实已经看到相当多的超适应证滥用封堵器的病例。做为我国首位成功实施左心耳封堵的同时具有数千例房颤导管消融经验的心律失常专科医生,笔者认为左心耳封堵对于存在长期抗凝禁忌而具有卒中高危因素的患者确有价值,尤其是一些高龄、反复卒中也不能口服抗凝药的患者^[6,7],但必须严格掌握适应证,基于医学伦理道德,对此类永久性植入器械潜在的负面效应保持警惕是合理且必须的,而不承认这些潜在风险的一方,必须拿出翔实可信的证据。

参考文献

- [1] Melduni RM, Schaff HV, Lee HC, et al. Impact of Left Atrial Appendage Closure During Cardiac Surgery on the Occurrence of Early Postoperative Atrial Fibrillation, Stroke, and Mortality: A Propensity Score Matched Analysis of 10,633 Patients. *Circulation*, 2017, 135: 366-378.
- [2] 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. *Lancet*, 2009, 374: 534-542.
- [3] 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 Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 1-12.
- [4] Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 2614-2623.
- [5] Reddy VY, Gibson DN, Kar S, et al. Post-Approval U.S. Experience With Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69: 253-261.
- [6] 姚焰,吴灵敏,候炳波,等.经皮左心耳封堵术在心房颤动卒中高危患者应用初步经验三例. *中华心律失常学杂志*, 2013, 17: 154-155.
- [7] 姚焰.心房颤动缺血性卒中高危患者的左心耳封堵术研究进展. *中国循环杂志*, 2013, 28: 321-322.

(收稿日期:2017-03-19)

(编辑:曹洪红)