

Risk factors of incomplete occluder endothelialization after occlusion of left atrial appendage

SU Lei^{1,2}, WU Yang^{1,2}, CHEN Gecai^{3*}, YANG Guirong², WANG Zhongyang²

(1. Graduate School, Dalian Medical University, Dalian 116000, China; 2. Department of Ultrasound,
3. Department of Cardiology, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the risk factors of incomplete occluder endothelialization after left atrial appendage occlusion (LAAO) in patients with atrial fibrillation (AF). **Methods** Data of 53 patients with AF who underwent LAAO using Watchman occluding device were retrospectively analyzed. Three months after LAAO, dual-source CT scanning was performed to evaluate whether the occluder had completely endothelialized. Single-factor and multi-factor logistic regression were used to observe the risk factors of incomplete occluder endothelialization. **Results** The patients were followed-up for 77 to 134 days postoperatively, with a median follow-up time of 100 days. Three months after operation, incomplete endothelialization was diagnosed in 32 cases (incomplete group), while complete endothelialization of occlude was detected in 21 cases (complete group) with dual-source CT. There were statistical differences of left ventricular ejection fraction (LVEF) and mild upper mitral regurgitation (MR) between groups (all $P < 0.05$), while there was no significant difference of gender, age, AF type and other indicators between groups (all $P > 0.05$). Taken LVEF and MR as the independent variables and whether complete endothelialization as the dependent variable, logistic regression analysis was performed, and the results showed that LVEF and MR (mild and upper) were independent risk factors of incomplete occluder endothelialization (both $P < 0.05$). **Conclusion** Mild and upper MR, as well as low ejection fraction might affect normal endothelialization process after LAAO in patients with AF to some extent, leading to delayed endothelialization or incomplete endothelialization of occluder.

[Keywords] atrial fibrillation; atrial appendage; tomography, X-ray computed; occluder; endothelialization

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2022.01.005

左心耳封堵术后影响封堵器不完全内皮化的危险因素

苏 蕾^{1,2}, 吴 阳^{1,2}, 陈各才^{3*}, 杨桂荣², 王中阳²

(1. 大连医科大学研究生院, 辽宁 大连 116000; 2. 泰州市人民医院超声科,
3. 心内科, 江苏 泰州 225300)

[摘 要] **目的** 分析心房颤动 (AF) 患者左心耳封堵 (LAAO) 术后封堵器不完全内皮化的影响因素。 **方法** 回顾性分析 53 例接受 LAAO (封堵装置均为 Watchman) 治疗的 AF 患者。于术后 3 个月以双源 CT 评估封堵器是否完全内皮化; 采用单因素及多因素 logistic 回归分析观察封堵器不完全内皮化的影响因素。 **结果** 术后随访 77~134 天, 中位随访时间 100 天。术后 3 个月, 双源 CT 诊断不完全内皮化 32 例 (不完全组)、完全内皮化 21 例 (完全组); 组间左心室射血分数 (LVEF) 和二尖瓣反流 (MR) 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), 性别、年龄、AF 类型等指标差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。以 LVEF 和 MR 为自变量、完全内皮化与否为因变量行 logistic 回归分析, 结果显示 LVEF 和 MR 均为封

[第一作者] 苏蕾 (1995—), 女, 辽宁大连人, 在读硕士。研究方向: 心脏超声。E-mail: 1379688486@qq.com

[通信作者] 陈各才, 泰州市人民医院心内科, 225300。E-mail: chengecai@163.com

[收稿日期] 2021-07-12 [修回日期] 2021-11-14

堵器不完全内皮化的独立影响因素(P 均 <0.05)。结论 二尖瓣轻度及以上反流及低射血分数可在一定程度上影响 LAAO 治疗 AF 术后封堵器内皮化,导致封堵器延迟内皮化或内皮化不完全。

[关键词] 心房颤动; 心耳; 体层摄影术, X 线计算机; 心脏封堵器; 内皮化

[中图分类号] R541.7; R815 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2022)01-0022-04

心房颤动(atrial fibrillation, AF)属常见心律失常,脑卒中为其最严重并发症之一,致残率和致死率极高,故 AF 患者需常规口服抗凝药物(oral anticoagulants, OAC)以预防血栓形成。左心耳封堵术(left atrial appendage occlusion, LAAO)现已成为预防存在出血性并发症或服药依从性差的 AF 患者发生脑卒中的方法,其临床有效性及安全性已获证实^[1-2],但仍存在心包积液、空气栓塞、封堵器移位或栓塞及器械表面血栓形成(device-related thrombosis, DRT)等并发症^[3]。DRT 与 LAAO 术后系统性栓塞事件有关,是 AF 患者长期预后的影响因素^[4-5]。完全内皮化之前,封堵器表面易形成血栓,尤其是伞端等存在金属螺钉处^[1]。本研究分析 LAAO 治疗 AF 术后封堵器不完全内皮化的影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 7 月—2021 年 11 月 53 例于泰州市人民医院接受 LAAO 的 AF 患者,男 29 例,女 24 例,年龄 47~84 岁,平均年龄(67.8 ± 8.7)岁。纳入标准:①接受 LAAO,植入 Watchman 封堵器;②释放封堵器后,即刻经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)未发现 >5 mm 的残余分流。排除标准:①不能配合治疗或失访;②随访期间发生封堵器脱落;③存在严重肾功能不全。检查前患者均签署知情同意书。

1.2 经胸超声心动图检查 采用 Philips Epiq 7C 超声诊断仪、X5-1 探头(1.0~5.0 MHz),常规检测左心房内径(left atrium diameter, LAD)及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF);以彩色多普勒技术观察是否存在二尖瓣反流(mitral regurgitation, MR),若存在则以半定量方法(反流束长度、宽度、面积)综合评估 MR 程度,定义反流束长度超过左心房上下径 1/3 为轻度及以上 MR。

1.3 LAAO 方法 采用 Philips Epiq 7C 超声诊断仪,2.0~

7.0 MHz 经食管探头 X7-2t; Siemens Artist Q ceiling 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)机。嘱患者平卧于手术台,行全身麻醉后,在 TEE 及 DSA 引导下,将 Watchman 封堵器送至左心耳(left atrial appendage, LAA),满足释放标准(位置、稳定性、压缩比和密封性)后释放,并即刻应用 TEE 观察、记录有无残余分流(图 1)。

1.4 术后随访 术后随即开始 OAC 治疗。于术后 3 个月行双源 CT 检查,采用 Siemens Somatom Force 128 层双源 CT 机,以前瞻性心电触发序列进行扫描,全自动实时调控射线剂量,30%~80% R-R 间期曝光。采用双筒高压注射器以 5.0 ml/s 流率注入对比剂碘普罗胺(370 mgI/ml)60~80 ml 后行增强扫描,范围自气管隆嵴下 1 cm 至心脏膈面。以 CT 多平面重建(multiplanar reconstruction, MPR)技术评估封堵器是否完全内皮化,以 LAA 腔内 CT 值 $\leq$ 心肌 CT 值为完全内皮化(图 2);LAA 内有对比剂进入、腔内 CT 值 $>$ 心肌 CT 值为不完全内皮化^[6-7](图 3A);以 MPR 图像所示封堵器与 LAA 壁之间存在间隙为器械周围漏(peridevice leak, PDL),封堵器心房面见低密度充盈缺损时诊断为 DRT(图 3B)。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,组间比较采用独立样本 t 检验;以中位数(上下四分位数)表示不符合正态分布的计量资料,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。以 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验比

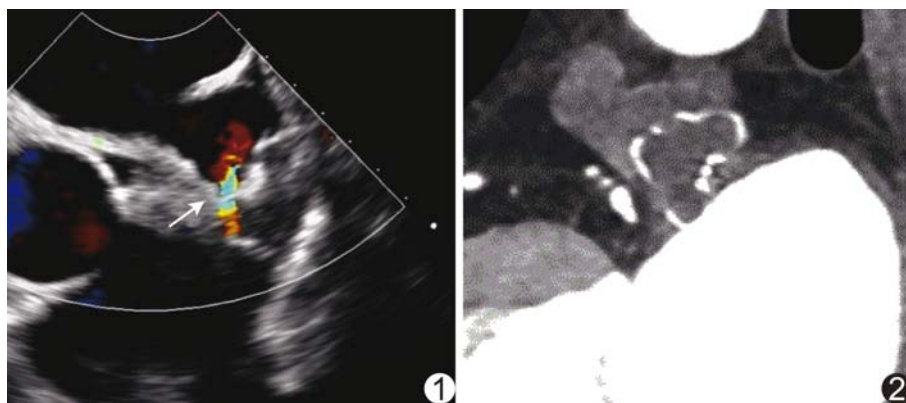


图 1 AF 患者,女,65 岁,LAAO 术后即刻 TEE 显示 LAA 残余分流(箭) 图 2 AF 患者,女,56 岁,LAAO 术后 3 个月,双源 CT MPR 图示 LAA 内无对比剂进入,封堵器完全内皮化

较组间计数资料。采用二元 logistic 回归分析检验独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

术后随访 77~134 天,中位随访时间 100 天。术后 3 个月,CT 评估不完全内皮化 32 例(不完全组),其中 16 例 $PDL \leq 5$ mm,无 $PDL > 5$ mm 者,2 例见 DRT;21 例完全内皮化(完全组)。组间患者性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、AF 房颤类型、AF 栓塞风险 CHA_2DS_2-VASc 评分、AF 出血风险 HAS-BLED 评分等指标差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),LVEF 及 MR 差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 1。

以 LVEF 及 MR 为自变量、完全内皮化与否为因变量行 logistic 回归分析,结果显示 LVEF 和 MR 为影响封堵器不完全内皮化的独立影响因素(P 均 < 0.05),见表 2。

3 讨论

AF 患者 LAAO 术后 DRT 发生率为 3%~7%^[8-10]。既往研究^[5,8,11]认为年龄、脑卒中病史及低射血分数均与 DRT 形成有关,封堵器不完全内皮化亦与 DRT 形成有关。SINANIS 等^[12]报道 1 例接受 LAAO 的 AF 患者随访发现因内皮化不全而出现 DRT。动物实验^[13]结果表明,植入封堵器后 45 天~3 个月,内皮组织可完全覆盖封堵器表面;故对 LAAO 术后 AF 患者常规予 OAC 至少 45 天,以使封堵器完成内皮化。

Watchman 封堵器是一种伞状“瓶塞式”植入装置,具有自膨式镍铬合金框架结构,配备 10 个固定锚和 1 个由聚乙烯对苯二酸盐材料合成的帽状膜样结

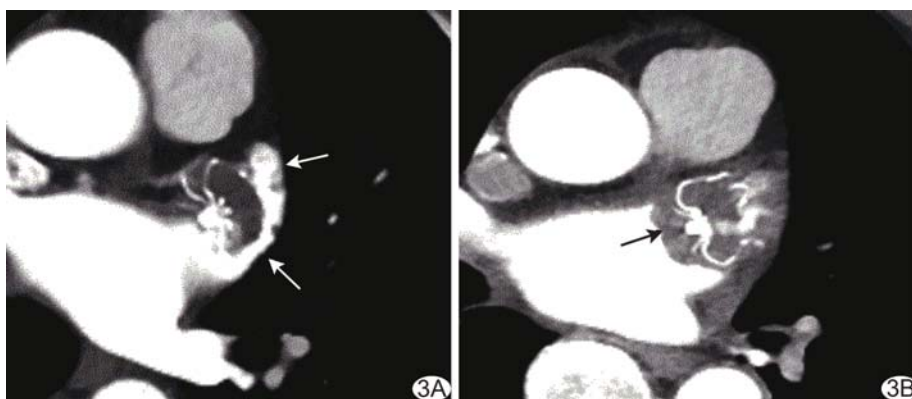


图3 AF患者,男,70岁,LAAO术后3个月,封堵器不完全内皮化 A、B. 双源 CT MPR 图示封堵器与 LAA 壁之间存在 PDL(A,箭),封堵器心房面见低密度充盈缺损,即 DRT(B,箭)

表1 LAAO 术后 3 个月封堵器完全内皮化与不完全内皮化 AF 患者相关资料比较

参数	完全内皮化 (n=21)	不完全内皮化 (n=32)	t/ χ^2 /Z 值	P 值
男/女(例)	9/12	20/12	1.974	0.160
年龄(岁)	66.5±9.1	68.6±8.4	-0.847	0.401
BMI(kg/m ²)	26.94±3.57	25.25±2.67	1.967	0.055
吸烟[例(%)]	4(19.05)	10(31.25)	0.445	0.505
卒中史[例(%)]	2(9.52)	7(21.88)	0.636	0.425
糖尿病[例(%)]	5(23.81)	4(12.50)	0.488	0.485
高血压[例(%)]	8(38.10)	18(56.25)	1.672	0.196
冠心病[例(%)]	8(38.10)	9(28.13)	0.579	0.447
AF 类型[例(%)]			0.260	0.610
阵发性	12(57.14)	16(50.00)		
持续性	9(42.86)	16(50.00)		
CHA_2DS_2-VASc 评分(分)	2.43±1.36	2.75±1.30	-0.866	0.391
HAS-BLED 评分(分)	2(1,2)	2(1,2)	-0.906	0.365
残余分流[例(%)]	2(9.52)	3(9.38)	<0.001	1.000
LVEF(%)	70.00(63.50,74.00)	63.00(57.00,68.00)	-3.087	0.002
LAD(mm)	45.62±6.64	47.72±5.88	-1.207	0.233
MR[例(%)]	3(14.29)	19(59.38)	8.848	0.003
OAC 种类[例(%)]			—	0.081
达比加群	13(61.90)	28(87.50)		
利伐沙班	6(28.57)	3(9.38)		
华法林	2(9.52)	1(3.13)		

注:残余分流均 ≤ 5 mm;MR 程度均为轻度及以上

表2 LAAO 术后影响封堵器不完全内皮化因素的 logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald	OR	95%CI	P 值
LVEF	-0.112	0.055	4.216	0.894	(0.803,0.995)	0.040
MR	1.730	0.758	5.208	5.642	(1.277,24.939)	0.022
常量	7.244	3.695	3.843	1400.256	—	0.050

构^[14]。上皮细胞通过黏附、移行及增殖而在封堵器表面生长,覆盖封堵器而实现内皮化。封堵器完全内皮化具有以下功能:①避免封堵器与血流直接接触,使血流平稳,减少不良刺激,有效防止血栓形成;②血流无

法穿过封堵器帽状膜样结构;③减少封堵器与室壁相互摩擦而引起的纤维组织增生;④提高封堵器稳定性,避免金属耐疲劳性减弱而发生移位。本研究中 16 例术后随访发现存在 PDL(均 ≤ 5 mm),其中 13 例术中释放封堵器后即时 TEE 未见明显残余分流,术后随访发现 PDL,可能原因在于封堵器未完全内皮化而在释放后发生移位。

本研究结果显示,MR 是封堵器不完全内皮化的独立危险因素,轻度及以上 MR 导致内皮化不完全。高速反流使封堵器附近血流加速有助于减少血栓形成,但不完全内皮化致封堵器外露可能是停用 OAC 后 DRT 的主要原因。维持植入装置附近低剪切力环境有益于促进内皮化^[15]。研究^[16]表明,植入冠状动脉支架后,支架附近高速血流产生的剪切力影响细胞黏附且损伤血管内皮细胞,使术后支架内皮化不完全而致再狭窄。MR 引起的湍流和冲击力亦可阻碍内皮细胞覆盖,造成内皮化不全;轻度以下 MR 的反流束对封堵器周围血流状态的影响较小,故对内皮化无明显影响,而轻度以上 MR 可阻碍封堵器正常内皮化过程。

此外,本研究发现 LVEF 影响封堵器不完全内皮化,低 LVEF 可能抑制完全内皮化。VITTORIO 等^[17]的研究结果表明,LVEF 与血管内皮功能高度相关,且左心室功能不全可能对内皮功能产生负面影响;可能原因在于 LVEF 影响血管内皮生长因子水平,低 LVEF 使外周血管壁剪切力下降,从而降低一氧化氮的生物利用度,导致血清中血管内皮生长因子水平降低、内皮功能减弱,故低 LVEF 患者更易出现不完全内皮化。

本研究的不足之处:目前尚无明确标准用于判断 Watchman 内皮化程度,本研究仅依据影像学表现评估内皮化程度,缺乏病理学证据的支持;采用经胸超声心动图评估心功能可能与实际情况存在一定误差;样本量小,且均来自单中心,有待进一步完善。

综上,AF 患者 LAAO 后封堵器内皮化与 MR 程度及 LVEF 有关;对轻度及以上 MR 及低 LVEF 患者应谨慎选择诊治方案。

[参考文献]

- [1] LANDMESSER U L F, TONDO C, CAMM J, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: One-year follow-up from the prospective global amulet observational registry[J]. Euro Intervention, 2018, 14(5):e590-e597.
- [2] 任艳霞,安智晶,张得梅,等.左心耳封堵术与口服抗凝药物应用于心房颤动患者有效性及安全性的 meta 分析[J].上海交通大学学报(医学版),2021,41(5):642-647.
- [3] 李亚会,黄从新.左心耳封堵术常见并发症及其防治[J].心血管病学进展,2021,42(5):408-410,416.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] SIVASAMBU B, ARBAB-ZADEH A, HAYS A, et al. Delayed endothelialization of watchman device identified with cardiac CT[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2019, 30(8):1319-1324.
- [7] 徐婧,陈发东,张奇.左心耳封堵术后封堵器内皮化进程的检测方法及其研究进展[J].中国介入心脏病学杂志,2020,28(6):343-346.
- [8] DUKKIPATI S R, KAR S, HOLMES D R, et al. Device-related thrombus after left atrial appendage closure: Incidence, predictors, and outcomes[J]. Circulation, 2018, 138(9):874-885.
- [9] HOLMES D R, 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.
- [10] HOLMES D R Jr, DOSHI S K, 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]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(24):2614-2623.
- [11] PERROTTA L, BORDIGNON S, DUGO D, et al. Complications from left atrial appendage exclusion devices[J]. J Atr Fibrillation, 2014, 7(1):1034.
- [12] SINANIS T. A very late and persistent thrombosis after left atrial appendage occlusion[J]. Heart Views, 2019, 20(4):175-177.
- [13] KAR S, HOU D, JONES R, et al. Impact of watchman and amplatzer devices on left atrial appendage adjacent structures and healing response in a canine model[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(7):801-809.
- [14] AKINAPPELLI A, BANSAL O, CHEN J P, et al. Left atrial appendage closure-the watchman device[J]. Curr Cardiol Rev, 2015, 11(4):334-340.
- [15] JANA S. Endothelialization of cardiovascular devices[J]. Acta Biomater, 2019, 99(11):53-71.
- [16] GIGLIOLI C, FORMENTINI C, ROMANO S M, et al. Vulnerable struts with CRE8, biomatrix and xience stents assessed with oct and their correlation with clinical variables at 6-month follow-up: The creb-x-oct study[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2020, 36(2):217-230.
- [17] VITTORIO T J, ZOLTY R, GARG P K, et al. Interdependence of cardiac and endothelial function in patients with symptomatic chronic heart failure of nonischemic etiology[J]. Echocardiography, 2010, 26(8):916-921.