

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(1): 106-112.
Tang XC, Wang FY, Zhang ZG, et al. Assessment of two different types of left atrial appendage occluder [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(1): 106-112.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021.01.016

两种不同类型左心耳封堵器的动物实验研究

汤学超¹,王飞宇²,张志钢³,秦永文^{4*}

(1.中国人民解放军联勤保障部队第960医院泰安院区心血管内科,山东 泰安 271000; 2.空军杭州特勤疗养中心
疗养二区,杭州 310007; 3.上海中医药大学附属普陀医院心血管内科,上海 200062; 4.上海长海医院
心血管内科,上海 200433)

【摘要】 目的 评价单盘圆柱型及双盘分体型两种不同左心耳封堵器进行动物左心耳封堵的可行性及安全性。**方法** 14只健康实验犬使用单盘圆柱型或双盘分体型左心耳封堵器经股静脉途径进行左心耳封堵,术中左房造影评价封堵后效果;对非预期死亡的实验犬立即进行大体标本检查分析死因,存活的实验犬分别于术后第45天、80天、110天、15月处死,对封堵器表面组织行HE染色及DAPI、CD31免疫荧光评价内皮化程度。**结果** 6只实验犬使用单盘圆柱型封堵器进行左心耳封堵,5条实验犬于术后30 min~8 h死亡,1条实验犬存活至15月后处死;大体心脏解剖发现4条实验犬封堵器表面均存在大量血栓,存活的1条实验犬封堵器表面约1/5未见新生组织覆盖;8只实验犬使用双盘分体型封堵器进行左心耳封堵,7例实验犬完全封堵;术后110 d新生组织完全覆盖封堵器表面,HE及免疫荧光染色呈现完整内膜形成,并可见新生血管。**结论** 单盘圆柱型封堵器植入左心耳后急性血栓发生率及即时死亡率高;双盘分体型左心耳封堵器用于封堵左心耳,器械相关并发症低,左心耳封堵术后4月覆盖盘完全完整内皮化。

【关键词】 心房纤颤;左心耳封堵术;左心耳封堵器;动物实验

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021) 01-0106-07

Assessment of two different types of left atrial appendage occluder

TANG Xuechao¹, WANG Feiyu², ZHANG Zhigang³, QIN Yongwen^{4*}

(1. Department of Cardiology, the 960th Hospital of PLA, Tai'an 271000, China. 2. Department of Rehabilitation and Physiotherapy, the Second Sub-Center of Air Force Healthcare Center for Special Services, Hangzhou 310007, China.
3. Department of Cardiology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062.
4. Department of Cardiology, Changhai Hospital, Shanghai 200433)

【Abstract】 Objective To evaluate the feasibility and safety of two different types of left atrial appendage occluder with a single disc cylinder or double disc device. **Methods** Fourteen healthy canines were subjected to left atrial appendage closure (LAAC) with the single disc cylinder or double disc device percutaneously. Closure was evaluated by left atrial angiography. The cause of death was analyzed by gross specimen examination of dogs that had died unexpectedly. The canines were sacrificed post-procedure at 45, 80, 110 days, and 15 months. Endothelialization of the device surface was evaluated by HE staining, immunofluorescence staining of CD31, and DAPI staining. **Results** Single disc cylinder devices were implanted in six canines, five of which died within 30 min to 8 h post-procedure, and one canine survived

[作者简介] 汤学超(1982—),男,博士研究生,研究方向:心血管相关疾病。E-mail: tang0415@aliyun.com

[通信作者] 秦永文(1952—),男,教授,博士生导师。E-mail: chqinyw@163.com

until 15 months. A large number of blood clots were formed on the device surface in four canines, and one-fifth of the device surface in the surviving canine was not covered by new tissue. Double disc occluders were implanted successfully in eight canines. The left atrial appendage of seven canines was sealed completely and a small residual shunt was observed in one canine immediately post-procedure. New tissue had covered the sealing disc completely on day 110. HE and immunofluorescence staining confirmed complete intima formation and neovascularization within 4 months. **Conclusions** The incidence of acute thrombosis and the mortality rate of LAAC with a single disc device were high. LAAC with double disc devices had less device-related complications and neointima formation was completed by 4 months post-procedure.

【Keywords】 atrial fibrillation; left atrial appendage closure; left atrial appendage occluder; animal experiment

自 2001 年首个左心耳专用封堵器 PLAATO 完成动物实验并应用于人体后,国外先后有 WATCHMAN 封堵器、ACP 封堵器、Occlutech 等封堵器完成动物实验,其中 ACP 封堵器及 WATCHMAN 封堵器先后获得欧洲 CE 及美国 FDA 双认证,并均较为广泛的用于临床,且越来越多的学者认为对于存在抗凝禁忌的非瓣膜性患者,应用 WATCHMAN 左心耳封堵器进行左心耳封堵甚至可以成为预防栓塞并发症的一线方案^[1-2]。国内也有 LAmbre(深圳先健)封堵器和 Lefort 封堵器完成动物实验及临床实验,其中 LAmbre 已经于 2017 年通过中国 CFDA 的审核,开始在国内销售应用^[3-4]。如果按照封堵器结构类型分类,左心耳封堵器可以分为一体化的封堵器(如 WATCHMAN 封堵器及 Occlutech 封堵器等)及分体型的左心耳封堵器(如 ACP 封堵器及 LAmbre 封堵器等)。目前国内外还有许多机构及公司正在研发左心耳封堵器,其结构类型无非也是上述的两种结构^[5]。长海医院心内科自 2004 年就开始了左心耳封堵器的研发,历经单盘草帽、双盘分体等不同形态,最终与上海普实医疗器械科技有限公司共同研发出两种新型左心耳封堵器,分别为双盘分体型左心耳封堵器及单盘圆柱型左心耳封堵器。为进一步探讨两种不同封堵器的安全性及有效性,为下一步封堵器的研发提供参考,特进行动物实验研究。

1 材料和方法

1.1 实验动物

健康普通级比格实验犬 14 只,其中雄性 8 只,雌性 3 只,月龄 15~22 月,体重 9~12 kg,平均 (10.32 ± 0.95) kg,由上海甲干生物科技有限公司[SCXK(沪)2015-0005]提供,实验完成后过渡室观察 3 d 后送回公司,室温下标准饲养[SYXK(沪)2019-0002]。该研究经海军军医大学动物管理委员会批准实验。实验动物处置均符合国家科委

2011 年修订的《实验动物管理条例》,并遵循“减少、替代和优化”3R 原则给予人道的关怀。

1.2 主要试剂与仪器

速眠新 II 注射液(吉林敦化圣达动物药品有限公司生产);1%丙泊酚注射液(意大利阿斯利康公司生产);依诺肝素钠注射液(法国赛诺菲公司生产);双盘分体型左心耳封堵器(上海普实医疗器械有限公司);单盘圆柱型左心耳封堵器(上海普实医疗器械有限公司);左心耳输送系统(上海普实医疗器械有限公司)等。本实验其它药品及器材均为实验室及导管室常规器材。

双盘分体型封堵器由镍钛合金网编织的固定盘及覆盖盘组成,中间由一个不锈钢环连接,心房侧有一个连接铆可用于与输送钢丝连接。固定盘高度为 5 mm,封堵器整体高度为 8 mm。固定盘周围有 6~8 个一体化雕刻 J 型微刺,内覆 2 层无纺聚酯纤维;覆盖盘的直径较固定盘直径大于 2 mm,盘面内凹,内覆无纺聚酯纤维膜(图 1)。以固定盘直径命名封堵器规格,设置了 16 mm、18 mm、20 mm 三种规格。

单盘圆柱型左心耳封堵器的高度为 6 mm,靠近心房侧的盘面直径大于心耳侧盘面直径 2 mm,盘内缝合两层无纺聚酯纤维膜,封堵器周围有 6~8 个一体化雕刻形成的微刺,心房侧及有一个连接铆(图 2)。以靠近心房侧的盘片直径命名封堵器规格,设置了 16 mm、18 mm 及 20 mm 三种规格。

1.3 实验方法

1.3.1 术前一般处理及麻醉

实验犬实验前 12 h 禁食水。术前使用速眠新 II 0.05 mL/kg+阿托品 0.02 mg/kg 肌肉注射诱导麻醉,待动物麻醉后将实验犬固定在 DSA 床上,前胸及双侧腹股沟区去毛后,常规消毒铺无菌洞巾,穿刺股动脉后给予 1%丙泊酚注射液 1 mg/kg·20 min 维持麻醉。

1.3.2 左心耳封堵术

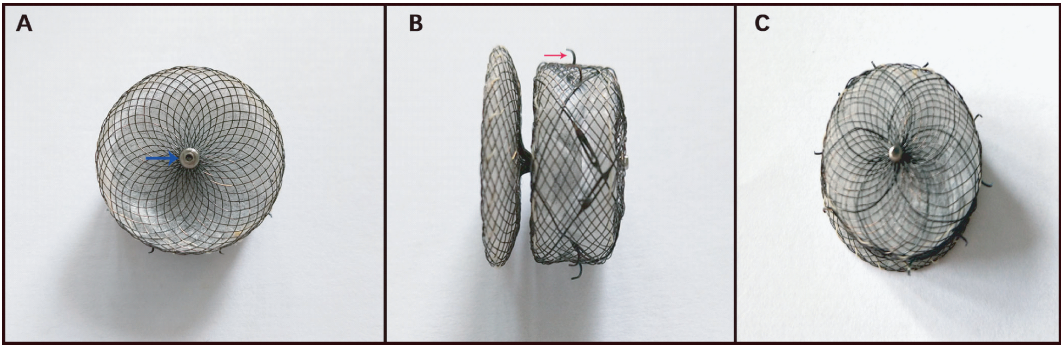


图 1 双盘分体型左心耳封堵器(18 mm 规格)
Figure 1 Left atrial appendage occluder with double-disc(size 18 mm)

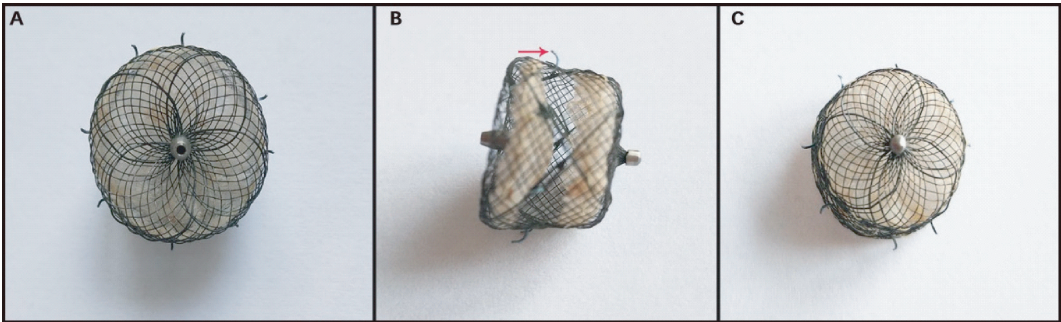


图 2 单盘圆柱型左心耳封堵器(16 mm 规格)
Figure 2 Left atrial appendage occluder with singe disc cylinder(size 16 mm)

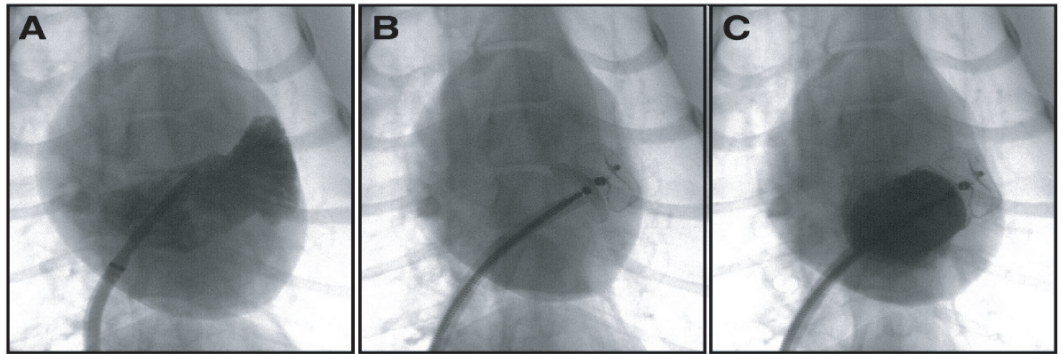


图 3 双盘分体型左心耳封堵器封堵左心耳
Figure 3 LAAC with double-disc occluder

实验犬全身麻醉后平躺固定在 DSA 手术床上,术中给予持续心电监护。穿刺右侧股静脉及左侧股动脉,分别置入 6 F 防漏血管鞘。经股动脉鞘管连接有创动脉压持续监测血压。房间隔穿刺成功后,给予普通肝素 100 IU/kg 全身肝素化,然后经内鞘送入两圈半左房钢丝至左房。沿左房钢丝将 Swartz 鞘送入左房后保留左房钢丝,退出房间隔穿刺鞘。沿左房钢丝送入 10 F 左心耳输送鞘管,退出内鞘。沿左房钢丝将 6 F 猪尾导管送至左心耳,退出左房钢丝。在 RAO25°+CAU15° 投影角度下行左心耳造影,确定左心耳形态及外口内径、着陆区内

径。逆时针旋转猪尾导管并沿猪尾导管将输送鞘管送至左心耳颈部。根据体外测试结果,和实验犬左心耳相对较小的情况,选择比开口最大内径或着陆区最大内径+2 mm 规格的封堵器,使用装载器充分排气后将其送入输送鞘管。
(1)双盘分体型封堵器的释放方法
将封堵器送至输送鞘管头端,固定推送杆,缓慢回撤输送鞘,使封堵器固定盘释放约 1/2。整体前送推送杆、输送鞘及部分释放的固定盘使固定盘送至左心耳颈部或更深处,调整位置合适后继续回撤输送鞘,使固定盘完全释放并固定在左心耳着陆

区;继续回撤输送鞘使覆盖盘释放并将左心耳口部覆盖;牵拉实验证实封堵器位置是否固定牢靠;复查造影显示左心耳是否存在残余分流。确定封堵器位置合适、无残余分流后,释放封堵器(图 3)。

(2) 单盘圆柱型封堵器的释放方法

将封堵器送至输送鞘管前端,固定推送杆,缓慢回撤输送鞘,使封堵器释放约 1/2。整体前送推送杆、输送鞘及部分释放的封堵器送至左心耳颈部或更深处,调整位置合适后继续回撤输送鞘,使封堵器完全释放并固定在左心耳着陆区。牵拉实验证实封堵器位置是否固定牢靠;复查造影显示左心耳是否存在残余分流。确定封堵器位置合适、无残余分流后,释放封堵器(图 4)。

1.3.3 术后动物处理

封堵器释放后监测生命体征 15 min,生命体征稳定后退出鞘管。术后右侧股静脉穿刺部位 8 字缝合包扎,左侧股动脉穿刺结扎止血。实验犬静脉穿刺成功后给予青霉素钠 G80 万单位静脉注射。术后 2~3 d 给予低分子肝素 1000 IU/12 h 皮下注射,青霉素 G80 万单位/12 h 肌肉注射;阿司匹林肠溶片 5 mg/kg 口服直至动物处死。术后实验犬于实验室观察饲养 3 d,观察精神状态、进食、行为及活动能力、大小便情况,实验犬恢复至术前状态后集中饲养。

1.3.4 大体标本检查

非预期死亡的实验犬立即进行大体标本检查,重点观察有无心包积液、封堵器表面血栓情况及封堵器对左上肺静脉及二尖瓣环的影响;存活的试验犬术后分别于第 45 天、80 天、110 天、15 月分别处死实验犬,将左心房剖开观察封堵器表面组织覆盖情况及封堵器与二尖瓣环、左上肺静脉的关系。

1.3.5 组织病理学检查

封堵器表面组织行 HE 染色及 DAPI、CD31 免疫荧光检查评价内皮化程度。HE 染色及荧光染色依托武汉赛维尔生物科技有限公司进行处理。普通组织病理学检查常规经过取材固定、脱水、石蜡包埋、切片、脱蜡、苏木素染细胞核、伊红染细胞质、脱水封片、显微镜镜检、图像采集分析过程。

2 结果

2.1 实验犬左心耳封堵术情况

6 只实验犬使用单盘圆柱型封堵器,其中 2 只实验犬使用 16 mm 规格封堵器,3 只实验犬使用 18

mm 规格封堵器,1 只实验犬使用 20 mm 规格封堵器。所有封堵器植入后左房造影均显示造影剂可充盈至阻隔膜处,但无残余分流至左心耳。

8 只实验犬使用双盘分体型封堵器进行左心耳封堵,其中使用 16 mm 及 18 mm 规格分别为 5 只及 3 只;术中除 1 例实验犬经左房造影证实存在少量残余分流外,其余 7 例均无明显残余分流。1 条实验犬于术后 9 h 死亡,另外 1 条实验犬术后 36 h 死亡,其余 6 条实验犬存活至随访期结束。

2.2 大体标本检查情况

使用单盘圆柱型封堵器进行的左心耳封堵的 6 条实验犬,5 条实验犬于术后 30 min~8 h 死亡;1 条实验犬存活至 15 月后处死。通过对死亡实验犬进行解剖,5 条实验犬术后均未发现心包积液,排除心包填塞导致的死亡。1 例实验犬术后 30 min 死亡,解剖发现左上肺静脉可见肿胀、充血,封堵器完全封堵左心耳,表面无血栓,盘面边缘与二尖瓣环相距 3 mm,与肺静脉开口相距 4 mm。死亡原因考虑封堵器压迫肺静脉导致急性肺水肿。其余 4 条实验犬封堵器表面均存在大量血栓(图 5)。存活的 1 条实验犬 15 月后处死,未见心包积液及心包粘连,左房内观察封堵器表面只见薄层半透明新生组织,且大约 1/5 的表面未见新生组织覆盖(图 6)。使用双盘分体型进行封堵的 8 例实验犬,1 例术后约 20 min 后透视发现封堵器移位,虽然实验犬 30 min 苏醒,但术后 9 h 实验犬死亡。尸检发现封堵器平躺在左心耳内,心耳内及封堵器周围可见血栓形成,并与封堵器粘连在一起;还有 1 例术后 36 h 突发股动脉穿刺部位血肿死亡。其余 6 例实验犬均存活至随访结束,随访时间为 1~15 月。

分别在术后 45 d、80 d、110 d 及 15 月处死实验犬,打开胸腔后观察心包,均未发现心包积液;剖开左心室及左心房,暴露覆盖盘,见覆盖盘未影响二尖瓣及左上肺静脉,覆盖盘表面光滑,无血栓附着。术后第 45 天表面组织为半透明组织,封堵器周围可见肉芽组织形成;术后 80 d 覆盖盘表面可见半透明新生组织,但是未能将连接铆覆盖,周边与心房壁接触部位存在一定的摩擦与溃疡,也有少量肉芽组织形成;术后 110 d、及 15 月覆盖盘表面新生组织明显增厚,连接铆亦被一层薄组织覆盖(图 7)。

2.3 组织病理学及免疫荧光检查

术后 110 d 封堵器表面组织 HE 染色,见细胞排列按照内皮、内皮下层及内膜下层排列,并可见

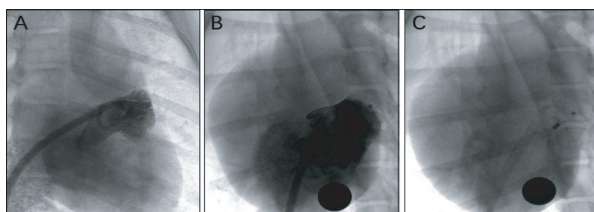
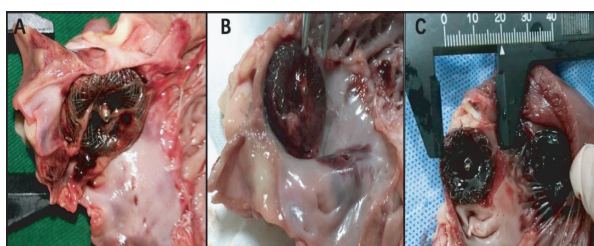


图 4 单盘圆柱型左心耳封堵器封堵左心耳(16 mm)

Figure 4 LAAC with single disc occluder

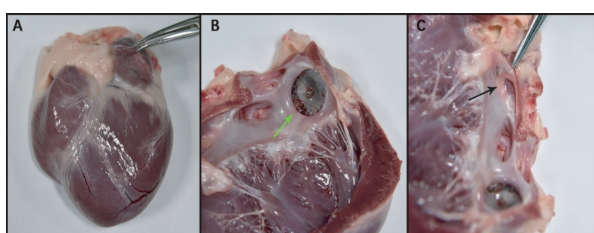


注:封堵器表面血栓形成。

图 5 应用单盘圆柱型左心耳封堵器之死亡犬

Note. Clots formation on the surface of single disc occluder.

Figure 5 Unexpected died canines with single disc occluder for LAAC



注:应用单盘圆柱型左心耳封堵器术后 15 月封堵器表面 1/5 未被新生组织覆盖。

图 6 应用单盘圆柱型左心耳封堵器之存活犬

Note. One fifth of disc was not covered by new born tissue post LAAC with single disc occluder.

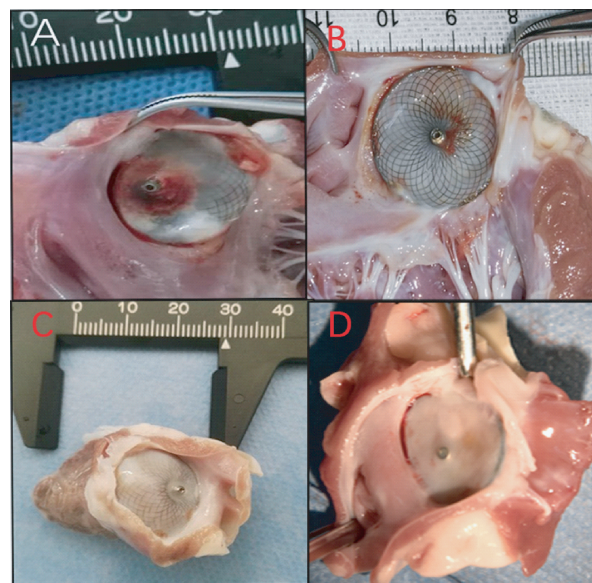
Figure 6 Survived canine with single disc occluder for LAAC

许多新生血管形成,覆盖盘表面组织形成完整的内膜结构。新生组织无明显炎症等异物反应。DAPI (Blue) 及 CD31 (Red) 免疫荧光染色,术后 45 d、80 d 可见 DAPI 及 CD31 阳性的新生内皮细胞;术后 110 d DAPI 及 CD31 阳性细胞数目明显增加(图 8)。

3 讨论

本实验分别对自主设计的两种不同结构的左心耳封堵器进行了安全性的评价,并对封堵系统的可操作性进行了评估。研究结果显示这种单盘圆柱型封堵器结构不合理,需要进一步改进;而双盘分体型封堵器生物相容性好,安全性高。

动物实验早期,我们多采用单盘圆柱型封堵器



注:A:术后 45 d 封堵器表面有半透明组织生成,封堵器周围可见肉芽组织形成;B:术后 80 d 覆盖盘表面半透明新生组织未能将连接柳覆盖,周边与心房壁接触部位存在溃疡面,少量肉芽组织形成;C、D:术后 110 d 新生组织完全覆盖封堵器表面。

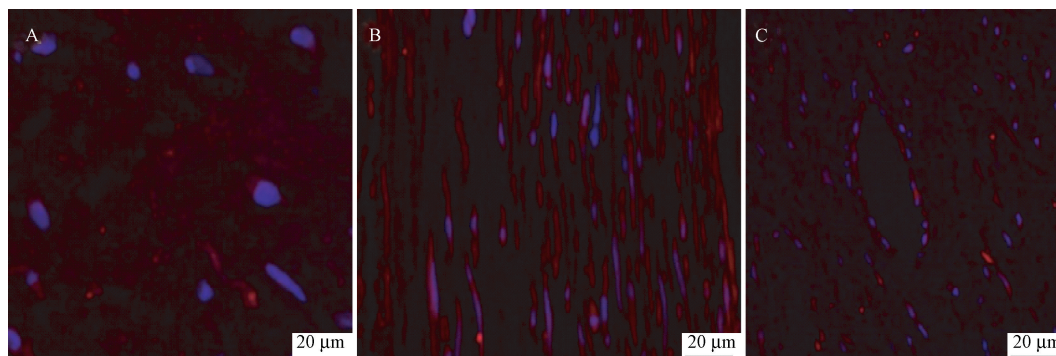
图 7 应用双盘分体型左心耳封堵器之存活犬

Note. A, Semitransparent tissue formatted on the surface of occluder and granulation tissue formatted around the occluder 45 days post procedure. B, The semitransparent new tissue on the surface of disc failed to cover the connection, there was ulcer around the contact part with atrial wall and a small amount of granulation tissue formatted 80 days post procedure. C/D, The new born tissue covered the sealing disc and connection completely 110 days post procedure.

Figure 7 Survived canines with double-disc occluder for LAAC

进行实验犬左心耳封堵,令人遗憾的是,使用单盘圆柱型封堵器进行的左心耳封堵的 6 例实验犬,5 例均在术后 8 h 内死亡。通过对死亡实验犬进行心脏解剖,发现 1 条实验犬因为选择了偏大的封堵器,导致对封堵器的左上肺静脉的压迫、急性左心衰竭死亡;其余 4 例实验犬的封堵器表面存在大量血栓,而在解剖心脏过程中均未发现明显心包积液,考虑血栓栓塞导致死亡的可能性较大。另外,存活的 1 条实验犬即使在术后 15 月进行处死,仍然发现内皮化不完整。

单盘圆柱型封堵器及目前临床应用较为广泛 WATCHMAN 封堵器同为一体化设计的左心耳封堵器,但是它术后急性血栓发生率如此高,内皮化缓慢,考虑与其结构缺陷有关。本单盘圆柱型封堵器为镍钛合金编织的圆柱状,其聚酯纤维阻隔膜内置,当植入左心耳内时编织网与阻隔膜之间存在一



注:A;术后 45 d 可见少许 DAPI 及 CD31 阳性细胞;B;术后 80 天 DAPI 及 CD31 阳性细胞增加;C;术后 110 d 可见新生血管形成(红色荧光为 CD31 阳性、蓝色荧光为 DAPI 阳性)。

图 8 不同时期免疫荧光染色

Note. A, HE and Immunofluorescence staining confirmed DAPI and CD31 positive cells 45 days post procedure. B, DAPI and CD31 positive cells increased 80 days post procedure. C, Neovascularization formatted 110 days post procedure. (CD31 positive in red fluorescence and DAPI positive in blue fluorescence).

Figure 8 Immunofluorescence staining in different periods

定的间隙,血流存在于这个间隙内,因此容易造成血栓形成;而使用聚四氟乙烯外覆的 WATCHMAN 封堵器,其表面为光滑的阻隔膜直接面对血流,因此不易形成血栓。因此,从单盘圆柱型封堵器的动物实验,我们得到的经验教训是,对于一体化的左心耳封堵器,不管采取何种阻隔膜、何种形态,其面向心房侧的结构需采取紧密结合的方式,阻隔膜与编织网内不能存在间隙,这样可能会减少血栓的形成,加快内皮化。

采用双盘分体型左心耳封堵器进行动物实验,结果则令人欣慰。8 例实验犬均成功进行了左心耳封堵,虽然发生 2 例非预期死亡,但是根据尸检结果考虑封堵器移位及股动脉血肿,均为操作相关死亡。其余 6 例使用双盘分体型封堵器进行左心耳封堵的实验犬未再发生非预期的死亡。对术后存活的实验犬定期处死后,观察封堵器的微刺对左心耳壁损伤均较小,未发现心包积液、心脏穿孔及肺动脉穿孔的情况。

应用双盘分体型封堵术后第 45 天及第 80 天覆盖盘表面就有光滑的新生组织形成,但是未能将覆盖盘的连接铆完全覆盖;术后 110 d 封堵器覆盖盘表面新生组织完全覆盖连接铆。对术后 110 d 的覆盖盘表面新生组织进行 HE 染色、免疫荧光检查,证实新生组织为完整的内膜,包括内皮、内皮下层及内膜下层。这种完全及完整内膜化既可以达到隔离心耳血栓的作用,而且还可以避免覆盖盘盘面血栓形成,理论上在内膜化完成后可无需使用抗栓药物预防器械相关血栓形成。覆盖盘完全完整内膜

化得益于这种紧密内覆式覆盖盘的处理,这为我们以后进行左心耳封堵器的研发中具有一定的意义。从对不同时间段封堵器表面内皮化及封堵器与周围组织的炎症及排异现象进行分析,我们认为双盘分体型封堵器的生物相容性好,植入体内安全。

由于实验犬的数量有限,因此未能对封堵术后覆盖盘面的内膜化过程进行详细的跟踪,但是曾经有学者作了相关的研究并进行了详细的阐述。Schwartz 等^[6]观察了 9 条实验犬及 4 例人体 WATCHMAN 封堵器植入左心耳后组织愈合过程,通过对实验犬植入封堵器 3 d、45 d、90 d 三个不同时间段及人左心耳封堵器植入 139 d、200 d、480 d、852 d 后非器械相关死亡后心脏组织检查分析认为:1.封堵器表面组织覆盖遵循以下过程,首先富含纤维蛋白的血栓形成,继而发生含有巨噬细胞及淋巴细胞的肉芽肿炎症反应使血栓机化,然后在蛋白多糖-胶原纤维基质中形成由平滑肌细胞组成的血管翳,表面内皮化进程伴随有持续血栓吸收,最后类似于心内膜的内膜化完成;2.这种组织愈合与冠脉支架植入后内皮形成、ASD、PFO 等封堵器植入后的内皮修复一致;3.实验犬可以在 45 天内完成,但人体的修复要比实验犬的修复慢。根据 Schwartz 等^[6]的研究结果,可以推断封堵器表面的内膜化时间可能与封堵器的覆盖盘面积大小关系不大,而与连接铆的长度相关。张志钢等^[7]、储国俊等^[8]曾对双盘状封堵器先后进行动物实验,证实覆盖盘能在 1 月形成一层透明的内皮,3 月内皮明显增厚,但是它们的连接铆均较长,连接铆较难完全内皮化;第

一代 ACP 左心耳封堵器同样存在连接铆较长的问题,因此器械表面血栓发生率较高^[9]。

双盘分体型左心耳封堵器特殊的设计理念使得该封堵器既可以实现盖口封堵,也可以实现堵口封堵,因为覆盖盘的内凹钝化,使得即使封堵器拽向心耳颈部,其盘片边缘对心耳壁的切割作用也被内凹的盘片所化解。虽然双盘分体型既可以堵口,也可以封口,但是何种封堵方式有利于内皮化,对周围结构影响较小,封堵方式对临床预后又有什么区别,目前尚无头对头对照研究,只有少数学者对 WATCHMAN 及 ACP 封堵器所发表的数据进行荟萃分析及文献分析,结果显示两者安全性及有效性相似,但是需要进一步的动物实验研究及临床对照研究^[10-12]。从双盘分体型封堵器的动物实验结果发现,只有 1 条实验犬实行的是盖口封堵,80 d 后解剖虽然未发现明显的血栓,但是覆盖盘与心房组织并未能融合,心房壁被磨损的痕迹明显,因此这些地方可能比较容易形成血栓。此外张志钢等^[7]的研究也存在盖口封堵时心房壁被磨损的痕迹。而双盘分体型动物实验的其余 6 条实验犬植入的封堵器覆盖盘盘面均为堵塞心耳颈部,术后不同时间段均发现其与周围组织结构融合较好。我们的动物实验也证实了这种情况,因此从这些结果分析,双盘分体型封堵器堵口封堵策略可能利于覆盖盘与周围组织的融合,减少封堵器表面血栓形成,但需要更多的动物实验及临床实验来验证。

存活的实验犬封堵术后短期使用低分子肝素抗凝,然后使用阿司匹林单联抗血小板聚集治疗,随访中未发现血栓事件发生。围术期的这种抗栓策略,在以后进一步的临床应用中具有一定的参考价值,为应用双盘分体型进行 LAAC 术后的预防血栓方案提供了动物实验依据。

在应用双盘分体型封堵器进行左心耳封堵的动物实验过程中,即使在无食道超声引导下,都可以取得很好的封堵效果,即时手术成功率高,同时还不会影响二尖瓣及左上肺静脉。因此双盘分体型封堵器封堵实验犬的左心耳,操作容易,成功封堵率高;对不同时间段封堵器表面组织新生组织的检查,认为完全完整内膜化可在 4 月内完成,生物相容性好。因此双盘分体型封堵器封堵左心耳可行,有希望在临床进一步应用。而单盘圆柱型左心耳封堵器由于存在设计的缺陷,围术期试验犬死亡率高,因此需要进一步的改进,不适合在临床应用。

本实验的主要不足:实验动物偏少,所选实验犬偏小,实验犬左心耳的大小相近,只使用了 16 mm~20 mm 规格的封堵器,缺乏较大规格封堵器的可行性及封堵效果的评价,以及完全内膜化时间的评价;本研究使用的实验犬均为健康实验犬,其心脏结构及心房、左心耳大小及左心耳壁的厚度与房颤犬存在一定的差异。

参考文献:

- [1] Saw J. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention [J]. Trends Cardiovasc Med, 2016, 26(2): 200-201.
- [2] Wintgens LIS, Maarse M, Swaans MJ, et al. The WATCHMAN left atrial appendage closure device for patients with atrial fibrillation: current status and future perspectives [J]. Expert Rev Med Devices, 2020, 17(7): 615-626.
- [3] Lam YY. A new left atrial appendage occluder (Lifetech LAMbre Device) for stroke prevention in atrial fibrillation [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2013, 14(3): 134-136.
- [4] 李双, 徐大春, 朱梦云, 等. 三种左心耳封堵器的初步植入经验 [J]. 上海医学, 2015, 38(3): 189-192, 封三.
- [5] 孟越之, 吴晓霞, 王喜福, 等. LAMax~(TM) plus 左心耳封堵器封堵犬双叶宽开口左心耳的可行性和即刻有效性 [J]. 武警医学, 2016, (6): 589-592, 596.
- [6] Schwartz RS, Holmes DR, Van Tassel RA, et al. Left atrial appendage obliteration: mechanisms of healing and intracardiac integration [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2010, 3(8): 870-877.
- [7] 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.
- [8] 储国俊. 新型镍钛合金封堵器封堵犬左心耳动物实验研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- [9] 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.
- [10] Basu RI, Khanra D, Shah S, et al. Meta-Analysis Comparing WatchmanTM and Amplatzer Devices for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [J]. Front Cardiovasc Med, 2020, 7: 89.
- [11] 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.
- [12] Ledwoch J, Franke J, Akin I, et al. WATCHMAN versus ACP or Amulet devices for left atrial appendage occlusion: a sub-analysis of the multicentre LAARGE registry [J]. Euro Intervention, 2020, 16(11): e942-e949.

[收稿日期]2020-05-23