

经皮左心耳封堵装置预防心房颤动血栓新进展

杨思共,张恒

(蚌埠医学院,安徽蚌埠 233003)

摘要:心房颤动是临床上最常见的心律失常之一,造成血流动力学紊乱后易在左心耳处形成血栓,是脑卒中的独立危险因素。目前心房颤动的主要治疗策略是消除心房颤动和预防脑卒中,经皮左心耳封堵术是在传统药物、电复律、射频消融、口服抗凝药之外近年来发展的通过微创导管术封堵左心耳以达到预防心房颤动病人血栓栓塞的新技术,帮助有抗凝治疗禁忌的非瓣膜性心房颤动病人安全有效地预防脑卒中的发生。该研究就经皮左心耳封堵术在心房颤动中的应用进展进行综述。

关键词:心房颤动;心间隔封堵装置;心脏导管插入术;综述

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.03.010

Research progress of percutaneous left atrial appendage occlusion in prevention of thrombosis in atrial fibrillation

YANG Sigong,ZHANG Heng

(Bengbu Medical College,Bengbu,Anhui 233003,China)

Abstract: Atrial fibrillation (AF), one of the most common arrhythmias in clinical, is an independent risk factor for ischemic stroke, and it is easy to form thrombus in left atrial appendage (LAA) after causing hemodynamic disorder. The treatment objectives in patients with AF contain eliminating AF and preventing stroke. Apart from the methods of pharmacological or electricity cardioversion, radiofrequency ablation, oral anticoagulation, percutaneous LAA closure is a new technique of closing the LAA to prevent stroke in AF patients, and it can help patients who are not applicable or tolerate the long-term to warfarin anticoagulation. This article reviews the advances in percutaneous left atrial appendage closure in atrial fibrillation.

Key words: Atrial fibrillation; Septal occluder device; Heart catheterization; Review

通信作者:张恒,男,副教授,主任医师,研究方向:冠心病及结构性心脏病,E-mail:13965270077@139.com

- [4] GRESNIGT M, OZCAN M, KALK W. Esthetic rehabilitation of worn anterior teeth with thin porcelain laminate veneers[J]. *Eur J Esthet Dent*, 2011, 6(3):298-313.
- [5] REIS AF, GIANNIN M, KAUGUCHI A, et al. Comparison of microtensile bond strength to enamel and dentin of human, bovine, and porcine teeth[J]. *J Adhes Dent*, 2004, 6(2):117-121.
- [6] GOLDSTEIN MB. No-prep/minimal-prep; the perils of oversimplification[J]. *Dent Today*, 2007, 26(8):10.
- [7] CHRISTENSEN GJ. Thick or thin veneers[J]. *J Am Dent Assoc*, 2008, 139(11):1541-1543.
- [8] SOARES PV, SPINI PH, CARVALHO VF, et al. Esthetic rehabilitation with laminated ceramic veneers reinforced by lithium disilicate[J]. *Quintessence Int*, 2014, 45(2):129-133.
- [9] SILVA NR, BONFANTE EA, MARTINS LM, et al. Reliability of reduced-thickness and thinly veneered lithium disilicate crowns[J]. *J Dent Res*, 2012, 91(3):305-310.
- [10] RADZ GM. Minimum thickness anterior porcelain restorations[J]. *Dent Clin North Am*, 2011, 55(2):353-370.
- [11] 骆小平,袁宇,钱冬冬,等.超薄瓷贴面制作和临床应用[J].*中国实用口腔科杂志*, 2012, 5(8):456-459. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1595.2012.08.003.
- [12] COLDEA A, SWAIN MV, THIEL N. Mechanical properties of polymer-infiltrated-ceramic network materials[J]. *Dent Mater*, 2013, 29(4):419-426.
- [13] BURKE FJ, FLEMING GJ, NATHANSON D, et al. Are adhesive technologies needed to support ceramics an assessment of the current evidence[J]. *J Adhes Dent*, 2002, 4(1):7-22.
- [14] 姜婷.实用口腔粘结修复技术[M].北京:人民军医出版社, 2008:46.
- [15] 章非敏.牙科全瓷修复技术[M].南京:江苏科学技术出版社, 2007:40.
- [16] SIMONSEN RJ, CALAMIA JR. Tensile bond strength of etched porcelain[J]. *J Dent Res*, 1983, 62:297.
- [17] PEUMANS M, DE MUNCK J, FIEUWS S, et al. A prospective ten-year clinical trial of porcelain veneers[J]. *J Adhes Dent*, 2004, 6(1):65-76. PMID:15119590.
- [18] CALAMIA JR. Etched porcelain facial veneers: a new treatment modality based on scientific and clinical evidence[J]. *N Y J Dent*, 1983, 53(6):255-259.
- [19] CONTREPOIS M, SOENEN A, BARTALA M, et al. Marginal adaptation of ceramic crowns: a systematic review[J]. *J Prosthet Dent*, 2013, 110(6):447-454.
- [20] MCLAREN EA, LESAGE B. Feldspathic veneers: what are their indications[J]. *Compend Contin Educ Dent*, 2011, 32(3):44-49.
- [21] DOZIC A, TSAGKARI M, KHASHAYAR G, et al. Color management of porcelain veneers: influence of dentin and resin cement colors[J]. *Quintessence Int*, 2010, 41(7):567-573.
- [22] ALENCAR MS, ARAÚJO DF, MAENOSONO RM, et al. Reestablishment of esthetics with minimum thickness veneers: a one-year follow-up case report[J]. *Quintessence Int*, 2014, 45(7):593-597.

(收稿日期:2016-06-25,修回日期:2016-08-06)

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是指规则有序的心房电活动丧失,代之以快速无序的颤动波,是临床上最严重的心房电活动紊乱之一^[1]。其主要病理生理特征:心室搏动节律紊乱、心脏腔内血栓形成。常见以下几点危害:①心房颤动发作时易引起病人出现胸闷、心慌、头晕等症状;②快速心室率的心房颤动病人可继发心肌病,致心脏功能受损,活动耐力降低;③长期血流紊乱,易在循环内形成血栓,并脱落导致栓塞形成的严重后果。有研究表明我国心房颤动总患病率为 0.77%,尤其在 ≥ 80 岁老年人群中达 7.5%。随着我国逐步进入老年化社会,心房颤动病人患病率及人数也逐年在增加,专家预测在 2050 年之前全球心房颤动病人的总数量将增加一倍^[2],迫切需要更多医疗关注。有研究指出^[3],心房颤动病人脑卒中发病率为正常人群的 5 倍,且相比较其他病因导致的卒中:如凝血功能异常致血栓形成,心房颤动所致的卒中致残、致死率更高,因此心房颤动病人的及时受治疗以及脑卒中的预防显得尤为重要。

1 预防心房颤动左房血栓形成的主要方法

目前心房颤动的主要治疗原则是窦性节律的恢复或在控制心率的基础上加用抗凝药物,目前口服抗凝药物(主要是华法林)被诸多研究证明可以有效预防和减少因心房颤动引起的血栓栓塞^[4]。但抗凝药物(华法林)也存在许多的弊端,比如个体用量差异大,抗凝与出血窗口量狭窄,病人需要反复多次检测凝血功能指标用以临床指导药物剂量,且易受到药物和食物的多种因素影响,并发出血可能性大,病人依从性较差,往往难以长期坚持,导致传统抗凝药如华法林在临床上应用难以普及,尤其是对老年、凝血功能障碍、肝肾功能异常及药物过敏的病人在抗凝药物的选择上更是困难重重。新型口服抗凝药物,比如直接凝血酶抑制剂达比加群酯和 Xa 因子抑制剂沙班类药物^[5],该类药物在预防中风方面并不劣于华法林,并显著降低了危及生命的出血发生率,特别是颅内出血的风险,且不需要常规反复监测凝血酶原时间,但其价格相对传统药物昂贵,长期服用风险未知,必须坚持长期口服药物等弊端依旧限制了药物的使用。近年来通过高频电流消除异位起搏点来恢复窦性心律导管消融在治疗心房颤动有一定的优势,尤其对阵发性心房颤动的复率成功性高,显示出良好治疗前景,但心房颤动导管消融手术是难度较大的电生理手术,手术风险相对较大,对术者要求较高,可能会引发室速、室颤等情况外,最主要的并发症就是第 III

度房室传导阻滞,这也是难以完全避免的并发症。另外,导管消融对于合并器质性心脏病的心房颤动病人成功率较低且并发症风险高,对于较长时间的持续性心房颤动病人,由于左心房重构、心肌纤维化程度均较重,导管消融对于持续性心房颤动比阵发性心房颤动转复律成功率更低^[6],因此对于这部分病人行导管消融术有一定难度。因此心房颤动导管消融术在全国大范围推广较为困难。曾有研究报道持续心房颤动病人行导管消融其复发率甚至高达 25%~50%^[7],这也限制了导管消融术的进一步开展。

因此,寻求预防脑卒中新方法成为了医务工作者及病人的迫切期望。目前心房颤动病人的血栓形成机制并不完全明确,但回流的血液易在左心房淤滞从而导致血栓形成是不容置喙的。有研究表明,60% 的风湿性心脏病病人血栓被证实源自左心耳,超过 90% 的非瓣膜性心房颤动病人的血栓形成于此^[8-9],因此为医疗界提供了通过封堵左心耳来预防心房颤动血栓栓塞事件的理论支持。

2 经皮左心耳封堵术

基于左心耳的位置及较为独立的特点,学者们提出可通过外科手术、器械封堵等方法来关闭或切除左心耳达到预防栓塞的目的,但通过外科手术闭塞或切除左心耳对病人创伤性较大,手术风险大,治疗费用高,且左心耳保留可能会增强改善心房收缩功能^[10],因此不易被病人及医务人员接受。经皮置入左心耳封堵术通过介入手段通过置入封堵器经左心耳与左心房体部完全隔绝,以期达到预防和减少心房颤动病人发生卒中风险的目的,是目前介入心脏病学的前沿热点。2014 年,我国专家提出提出对 CHA2DS2-VASC 评分 ≥ 2 且:(1)有长期口服抗凝药物禁忌者;(2)已服用华法林,PT-INR 达国际标准 2.0~3.0 仍发生卒中事件者;(3)HAS-BLED 评分 ≥ 3 分,有以上情况之一的心房颤动病人,可建议病人行左心耳封堵术^[11]。2012 年 ESC 公布的《心房颤动治疗指南》将 LAA 封堵预防脑卒中写入指南,对于口服抗凝药物禁忌、有脑卒中高风险可能的心房颤动病人,建议植入左心耳封堵器,推荐级别为 IIb,证据水平 B 级^[12]。

2.1 PLAATO 装置 PLAATO 装置是首个应用于人体的左心耳封堵装置(LAAC),2002 年首次应用于人体,Ostermayer 等^[13]报道了该装置多中心研究结果,入选符合封堵指针(入选病人有华法林禁忌且至少有一个中风高危因素)的非瓣膜性心房颤动病人共 111 例,手术成功者 108 例(术后 30 d 内心

包压塞3例,死亡1例)。植入封堵器后1个月、半年分别对手术成功病人行经食管超声心动图检查,结果显示封堵器在位,无手术及操作器械相关的新生血栓形成,未见肺静脉阻塞、二尖瓣受损等操作引起的损伤。随访期间发生脑卒中2例,发生率为仅2.2%,而对比由CHADS2积分估计的预计年卒中率6.3%,接受左心耳封堵心房颤动病人的卒中率明显减低,证实了左心耳封堵装置在预防卒中方面是有效的,说明它可以成为心房颤动病人的替代选择治疗之一。有研究报道64例美国和加拿大不同地区医院已接受PLATTO装置的心房颤动病人,在随访5年内,病人卒中发生率仅为3.8%对比CHADS2积分估计年卒中率为6.6%^[14]。随后在欧洲进行的一项^[15]入选180例高危心房颤动病人的非随机注册研究结果表明:接受PLAATO装置病人的脑卒中发生率为仅2.3%,相比较于CHADS2评分的预期值估计6.6%,其脑卒中率也是明显降低,尽管由于后期临床实验财政问题,试验被过早停止,但该研究同样证实了左心耳封闭是相对安全和有效的。多项研究表明PLAATO装置可以作为高危心房颤动病人预防和减少栓塞事件发生一种新方法,由于初期封堵装置研制费用昂贵后期临床试验审批较复杂,作为新生事物封堵器在2006年底因多种原因停止生产,其依旧为预防心房颤动病人栓塞事件的发生开辟了新的方法。

2.2 Watchman 装置 Watchman左心耳封堵装置为镍钛合金制造,在规格上有大小不等5种尺寸,以适应不同人种及各类大小左心耳的封堵,在临床上通常选择较左心耳开口直径大10%~20%的封堵器,封堵较为完全,术后残余分流较少发生。21世纪初Watchman封堵装置首次应用于临床。2007年Sick等人研究报道了接受Watchman系统封堵左心耳的心房颤动病人共66例,纳入研究的最早期16例病人中,术后有2例出现封堵装置表面栓塞形成,通过改良装置倒钩固定术后成功避免了栓塞,术后45d经食道超声(TEE)证实93%的病人左心耳封堵良好,无血液分流残留,97%的病人术后6个月均停用口服抗凝药华法林,在平均随访病人2年后,仅有2例发生一过性脑缺血事件,另有1例发现新生可见血栓^[16]。另外经由Mayo医学中心主持进行的,联合美国和欧洲在内的59个医学中心进行大规模临床研究实验^[17](PROTECT-AF研究),旨在比较在高危心房颤动病人中使用Watchman封堵器和华法林抗凝治疗预防栓塞事件两者之间的有效性和安全性,入选的研究对象主要是无口

服华法林禁忌证的中-高危心房颤动病人共707人,分成左心耳封堵治疗组463人和华法林抗凝治疗组244人,其中封堵器治疗组(408例手术封堵成功),术后华法林抗凝应用45d后行食道超声检查,评估实验有效性用中风、心血管原因性死亡和全身性栓塞为主要复合终点;主要安全性终点包括需要医学干预的大出血,心包积液和装置内栓塞形成。在18个月随访结果表明,封堵器治疗组在有效性方面较华法林组更优[(3.0比4.9)·(100人)⁻¹·年⁻¹],但安全性低于华法林组[(7.4比4.4)·(100人)⁻¹·年⁻¹],封堵组安全性低的主要原因是该组病人术后出现需要治疗的心包积液发生率高达4.1%,无疑降低了该组安全性。之后23个月的长期随访结果表明,左心耳封堵术组在有效终点方面仍不劣于华法林[(3.0比4.3)·100人⁻¹·年⁻¹]^[18]。在随后长达的45个月随访证实,封堵治疗组不仅在有效性上首次证实优于华法林[(8.4比13.9)·(100人)⁻¹·年⁻¹],而且在安全性上首次证实不劣于华法林[(3.6比3.1)·(100人)⁻¹·年⁻¹]^[19],封堵组安全性提升的主要原因可能是:随着术者的经验累积、操作熟练,在手术过程中可降低早期安全事件,减少并发症,提升安全性,证实了该封堵器在预防和减少心房颤动病人栓塞事件发生上是安全可行的。但随后有众多学者提出:在PROTECT-AF研究中,入组病人均无服用华法林的禁忌,而所有成功置入Watchman封堵器的病人均需在术后服用口服抗凝药物华法林至少45d,甚至更长,直至封堵装置在心内膜下完全内皮化,那么如果病人有服用华法林禁忌,左心耳封堵装置是否安全有效呢?随后进行的多中心、前瞻性、非随机研究ASAP^[20]试图回答此问题:该研究研究共纳入125例有华法林禁忌并且有高度脑卒中风险可能的心房颤动病人,入选病人平均CHADS2评分高达2.8分,其中113例成功完成左心耳封堵,实验主要疗效终点为缺血性、出血性中风,全身性栓塞和不明原因死亡。植入Watchman装置后病人接受6个月的氯吡格雷和终生阿司匹林治疗,平均随访(14.4±8.6)个月,与手术或器材相关的严重安全事件发生率为8.7%,其中中风发生率为1.7%·年⁻¹,对比据CHADS2评分的预期中风率值下降了77%,其结果表明对服用华法林有禁忌的卒中高危心房颤动病人行左心耳封堵同样是安全有效的,Watchman堵器可以作为心房颤动病人预防栓塞事件的非药物替代治疗方案之一。根据以上研究结果,2015年3月装置在美

国正式批准上市,并发布经皮植入 LAA 封堵装置推荐声明指出,除了 Watchman 封堵器,其他装置用于 LAA 封堵为 off-label 或在美国不能使用。

2.3 ACP 封堵装置 ACP (Amplatzer Cardiac Plug) 装置是一个叶状结构和一个盘面组成镍钛合金和聚酯纤维膜的自膨胀式装置,其表面是聚氨酯贴片。近期欧洲完成的一项研究^[21]入选符合可行左心耳封堵的心房颤动病人 143 例,在其中 137 例病人植入 ACP 装置,手术成功率为 96% (137/132 例),术后发生较为严重并发症 10 例(7%),其中 5 例为不等量心包积液,3 例为缺血性卒中,2 例为封堵装置中新生血栓形成,此项研究初步探讨和证实了 ACP 装置的有效性和安全性,但也有学者指出^[22],由于 ACP 装置盘面相比较于 watchman 宽大,形成装置血栓的风险相对其他盘面较小的封堵器可能更大,因为在其研究的 34 例病人中,在经食管超声中证实有 17.6% 血栓形成位于在 ACP 装置的盘面上,尽管每个病人都使用了双重抗血小板药物,为此第二代 ACP 装置也作出了相应的改进。Urena 等人^[23]则研究了在加拿大多中心入选的 52 例有口服抗凝药物禁忌证的非瓣膜性心房颤动病人,平均年龄(74 ± 8)岁,CHADS2 评分 3 分。在置入 ACP 封堵装置后平均随访 20 月,其结果表明:死亡、脑卒中、其他部位栓塞、显著的心包积液和需要医学干预的大出血发生率分别为 5.8%、1.9%、0%、1.9% 和 1.9%,也证明了 ACP 是安全有效的,当然更多更大的 APC 临床试验正在进行。

2.4 LARIAT 装置 LARIAT 是 SentreHeart 公司生产的第一套用于左心耳封堵装置,该装置不仅用于非瓣膜性心房颤动病人左心耳封堵来预防卒中发生,同样是美国 FDA 批准和欧盟 CE 认证的外科打结设备,它包括一个有弹性的封堵球囊,尖端自带磁性的导丝和抓捕输送装置 3 个部分。最初评价 Lariat 安全性和有效性的单中心研究,由 Bartus 等人报道^[24]:该研究共纳入 89 例非瓣膜性心房颤动病人,其中 85 例(85/98)左心耳成功结扎,病人在术后第 1 天食道超声结果表明,左心耳完全封堵者 81 例,残余分流较小病人共 4 例(残余分流均不大于 3 mm),没有器械相关并发症发生,3 例手术并发症(其中 2 例发生在指引导管插入过程中),第 1、3、6、12 个月经食道超声检查来评价封堵效果,在随后的 1 年时间内,超声显示 98% 的植入 LARIAT 封堵病人左心耳完全封闭,包含之前超声显示没有完全封闭(既往有残余分流)的病人,证实了 Lariat 装置在预防非瓣膜性心房颤动病人卒中的应用中

是安全有效的。来自美国 8 个中心共纳入 154 例符合标准(其中心房颤动病人 CHADS2 评分 3 分)的心房颤动病人的回顾性研究结果表明^[25],该研究器械封堵手术成功率为 94%,86% 的手术病人没有发生严重并发症,出现主要并发症是心包填塞、出血,在随访 112 d 内,出现死亡、心肌梗死、脑卒中病人中共 4 例,随机选取 63 例术后病人行 TEE 检查结果显示:20% (13/63) 受检病人出现封堵残余分流,4.8% (3/63) 受检病人出现左心耳封堵装置血栓形成。该研究同样证实 Lariat 封堵装置可以减少心房颤动病人的卒中率。有报道认为^[26],LARIAT 封堵装置残余分流发生率明显低于在其研究 478 例病人中(219 例 Watchman 和 259 例 Lariat),与 Lariat 组相比,Watchman 组中的更多病人有残余分流(46 例/21% 比 33 例/14%; $P = 0.019$),其临床相关研究也在进一步进行。

2.5 国内封堵器 具有完全自主知识产权的国产左心耳封堵器已经研发上市,目前已完成 I 期临床实验并在 2014 年取得欧洲 CE 标记,进一步评价 Lifetech LAmbre™ 安全性和有效性的 III 期多中心临床研究也在有条不紊的开展中,相信在不久的将来即可进入市场。第二个国产封堵器为乐普医疗公司自主研发设计的,随后的临床实验研究也在紧锣密鼓的开展中。

3 展望

自 2002 年首次将左心耳封堵装置应用人体以预防和减少心房颤动病人血栓栓塞事件,目前国内多项临床应用研究均表明,经导管行左心耳封堵是预防和减少高危心房颤动病人发生脑卒中的一种行之有效方法,尤其是对有口服抗凝药物禁忌证或有高出血风险的心房颤动病人,左心耳封堵为该部分病人提供了一个全新的治疗方案。2015 年 3 月,Watchman 装置在美国正式批准上市,意味着对于没有口服抗凝药物禁忌证的心房颤动病人,选取经皮左心耳封堵装置预防血栓同样安全有效,其远期应用前景不容置喙。相信不久的将来,随着更为先进的封堵器不断研发和临床应用,经皮左心耳封堵术将会在心房颤动病人预防、减少血栓栓塞事件上扮演重要角色,会成为药物治疗心房颤动病人预防栓塞的重要补充之一。

参考文献

- [1] LIP GY, TWE HF, LANE DA. Atrial fibrillation [J]. *Lancet*, 2012, 379(9816): 648-661. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61514-6.

- [2] BALL J, CARRINGTON MJ, MCMURRAY JJ, et al. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5):1807-1824. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.12.093.
- [3] HIJAZI Z, OLDGREN J, ANDERSSON U, et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) substudy [J]. *Circulation*, 2012, 125(13):601-605.
- [4] LEITHASER B, PARK JW. Cardioembolic stroke in atrial fibrillation- rationale for preventive closure of the left atrial appendage [J]. *Korean Circ J*, 2009, 39(11):443-458.
- [5] CHEN CH, CHEN MC, GIBBS H, et al. Nithrombotic treatment for Stroke prevention in atrial fibrillation: the Asian agenda [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 191:244-253. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.03.369.
- [6] VERMA A, JIANG C Y, BETTS T R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation [J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373(9):1812-1822.
- [7] 杨艳敏, 颜红兵, 朱俊, 等. 解读美国心脏协会/美国心脏病学会/心律学会最新心房颤动治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(11):971-973.
- [8] BLACKSHEAR JL, ODELL JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61(2):755-759. PMID:8572814.
- [9] SICK PB, SCHULER G, HAUPTMANN KE, et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(13):1490-1495.
- [10] LEE CH, KIM JB, JUNG SH, et al. Left atrial appendage resection versus preservation during the surgical ablation of atrial fibrillation [J]. *Annals of Thoracic Surgery*, 2014, 97(1):124-132.
- [11] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 左心耳干预预防心房颤动患者血栓栓塞事件: 目前认识和建议 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2014, 18(6):401-415.
- [12] CAMM AJ, LIP GY, DE CATERINA R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(21):2719-2747.
- [13] OSTERMAYER SH, REISMAN M, KRAMER PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(1):9-14.
- [14] BLOCK PC, BURSTEIN S, CASALE PN, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) study [J]. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2009, 2(7):594-600.
- [15] BAYARD YL, OMRAN H, NEUZIL P, et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study [J]. *EuroIntervention*, 2010, 6(2):220-226.
- [16] SICK PB, SCHULER G, HAUPTMANN KE, et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, 49(13):1490.
- [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] REDDY VY, DOSHI SK, 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.
- [19] REDDY VY, SIEVERT H, HALPERIN J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 312(19):1988-1998.
- [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 satchman left atrial appendage closure technology) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(25):2551-2556.
- [21] PARK JW, BETHENCOURT A, SIEVERT H, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience [J]. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2014, 77(6):700-706.
- [22] 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.
- [23] URENA M, RODÉS-CABAU J, FREIXA X, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62(2):96-102.
- [24] BARTUS K, HAN F T, BEDNAREK J, et al. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62(2):108-118.
- [25] PRICE MJ, GIBSON DN, YAKUBOV SJ, et al. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014, 64(6):565-572.
- [26] PILLARISSETTI J, REDDY YM, GUNDA S, et al. Endocardial (Watchman) vs epicardial (Lariat) left atrial appendage exclusion devices: understanding the differences in the location and type of leaks and their clinical implications [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(7):559-563. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.03.020.