

新型口服抗凝剂在左心耳封堵术后运用的疗效与安全性的 meta 分析*

罗阳^{1,2,3} 胥良^{2,3} 王琰^{2,3} 秦续潭^{2,3} 赵育洁^{1,2,3}

[摘要] 目的:评估新型口服抗凝剂(NOAC)应用于左心耳封堵术(LAAC)后患者的疗效以及安全性。方法:计算机检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方、中国生物医学文献数据库(CMB)、Pubmed、Embase、Cochrane Library 数据库,检索范围为 2000 年—2022 年 11 月。检验漏斗图的对称性以评估纳入研究有无偏倚,应用 Revman5.3 合并 RR 值进行 meta 分析。结果:最终纳入 12 篇文献,其中前瞻性队列研究 1 篇和回顾性队列研究 11 篇,总计 13 480 例研究对象。Meta 分析结果显示,与标准治疗方案相比,NOAC 对围手术期不良事件减少相关($RR=0.39, 95\%CI 0.21\sim 0.73, P<0.05; I^2=16\%, P=0.31$),随访 45 d 内对器械相关血栓(DRT)事件($RR=0.68, 95\%CI 0.49\sim 0.96, P=0.03; I^2=0\%, P=0.45$)、大出血事件($RR=0.54, 95\%CI 0.39\sim 0.75, P<0.05; I^2=0\%, P=0.96$)、所有出血事件($RR=0.27, 95\%CI 0.14\sim 0.54, P<0.05; I^2=0\%, P=0.49$)、全因死亡事件($RR=0.55, 95\%CI 0.44\sim 0.69, P<0.05; I^2=0.82, P=0.82$)减少相关,与复合栓塞事件无统计学差异($RR=0.88, 95\%CI 0.221\sim 3.49, P=0.86; I^2=46\%, P=0.10$),在平均随访期 45~868 d 内,与华法林相比,NOAC 对复合栓塞事件($RR=0.60, 95\%CI 0.45\sim 0.81, P<0.05; I^2=0\%, P=0.45$)、DRT 事件($RR=0.68, 95\%CI 0.50\sim 0.93, P=0.02; I^2=26\%, P=0.22$)、大出血事件($RR=0.53, 95\%CI 0.44\sim 0.64, P<0.05; I^2=0\%, P=0.66$)、所有出血事件($RR=0.45, 95\%CI 0.28\sim 0.72, P<0.05; I^2=9\%, P=0.36$)、全因死亡事件($RR=0.51, 95\%CI 0.44\sim 0.60, P<0.05; I^2=0\%, P=1.00$)减少相关,与残余漏(PDL) $>5\text{ mm}$ ($RR=0.75, 95\%CI 0.44\sim 1.29, P=0.30; I^2=0\%, P=0.32$)无统计学差异。讨论:NOAC 在左心耳封堵术后的应用具有良好的疗效与安全性,对围手术期不良事件以及随访期内 DRT 形成、大出血、所有出血事件、全因死亡事件的发生优于华法林治疗。

[关键词] 心房颤动;左心耳封堵术后;新型口服抗凝剂;华法林

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.06.009

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

Meta analysis of efficacy and safety of a new oral anticoagulant after left atrial appendage closure

LUO Yang^{1, 2, 3} XU Liang^{2, 3} WANG Yan^{2, 3} QIN Xutan^{2, 3} ZHAO Yujie^{1, 2, 3}

(¹Xinxiang Medica University, Xinxiang, He'nan, 453000, China; ²Department of Cardiology, Zhenzhou Cardiovascular Hospital; ³He'nan Key Laboratory of Medical Tissue Regeneration)
Corresponding author: ZHAO Yujie, E-mail: lzyj74@163.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of a new oral anticoagulant(NOAC) in patients after left atrial appendage occlusion(LAAC). **Methods:** The computer searches CNKI, VIP, Wanfang, China Biomedical Literature Database(CMB), Pubmed, Embase, and Cochrane Library databases from 2000 to November 2022. The symmetry of funnel chart was tested to assess whether the included studies were biased. Revman 5.3 was used to combine RR values for Meta-analysis. **Results:** 12 articles were finally included, including 1 prospective cohort study and 11 retrospective cohort studies, with a total of 13, 480 subjects. Meta analysis results showed that compared with the standard treatment regimen, NOAC was associated with the reduction of adverse events during perioperative period($RR=0.39, 95\%CI 0.21\sim 0.73, P<0.05, I^2=16\%, P=0.31$). During the 45 days of follow-up, NOAC was associated with the reduction of DRT events($RR=0.68, 95\%CI 0.49\sim 0.96, P=0.03, I^2=0\%, P=0.45$), massive bleeding events($RR=0.54, 95\%CI 0.39\sim 0.75, P<0.05, I^2=0\%, P=0.96$), all bleeding events($RR=0.27, 95\%CI 0.14\sim 0.54, P<0.05, I^2=0\%, P=0.49$) The reduction of

*基金项目:河南省自然科学基金(No:212300410305);2021 郑州市名医支持项目

¹新乡医学院(河南新乡,453000)

²郑州市第七人民医院心内科

³河南省心律失常医学重点实验室

通信作者:赵育洁, E-mail: lzyj74@163.com

all-cause death events($RR=0.55$, $95\%CI$ 0.44–0.69, $P<0.05$, $I^2=0.82$, $P=0.82$) was related to the reduction of composite embolic events, and there was no statistical difference with composite embolic events($RR=0.88$, $95\%CI$ 0.221–3.49, $P=0.86$, $I^2=46\%$, $P=0.10$). During the average follow-up period of 45 days to 868, compared with warfarin, NOAC was associated with composite embolic events($RR=0.60$, $95\%CI$ 0.45–0.81, $P<0.05$, $I^2=0\%$, $P=0.45$), DRT events($RR=0.68$, $95\%CI$ 0.50–0.93, $P=0.02$, $I^2=26\%$, $P=0.22$), massive hemorrhage events($RR=0.53$, $95\%CI$ 0.44–0.64, $P<0.05$, $I^2=0\%$, $P=0.66$) The reduction of all bleeding events($RR=0.45$, $95\%CI$ 0.28–0.72, $P<0.05$, $I^2=9\%$, $P=0.36$) and all-cause death events($RR=0.51$, $95\%CI$ 0.44–0.60, $P<0.05$, $I^2=0\%$, $P=1.00$) was related to the reduction of residual leakage(PDL) >5 mm. ($RR=0.75$, $95\%CI$ 0.44–1.29, $P=0.30$, $I^2=0\%$, $P=0.32$) **Conclusion:** The application of NOAC after left atrial appendage closure has good efficacy and safety, and is superior to warfarin in the treatment of adverse events in the perioperative period and the occurrence of DRT formation, massive hemorrhage, all bleeding events, and all cause death events during the follow-up period.

Key words atrial fibrillation; left atrial appendage closure; novel oral anticoagulant; warfarin

心房颤动(房颤)与短暂性脑缺血发作(TIA)和血栓栓塞性卒中相关。在非瓣膜性房颤患者中,超过90%的心房血栓起源于左心耳(LAA)^[1]。几年来,经皮左心耳封堵术(LAAC)已经用于预防非药物性卒中^[2]。根据前期临床试验、PROTECT-AF、PREVAIL 试验的设计,默认 LAAC 后抗血栓治疗方案:首先华法林和阿司匹林治疗 45 d,然后是阿司匹林和氯吡格雷用至 6 个月,最后单独服用阿司匹林终生^[3-4]。然而华法林使用的缺点是需要密切监测国际标准化比率(INR)及对遗传和环境因素的敏感^[5]。目前新型口服抗凝剂(NOAC)已在多个临床领域使用^[6],特别在预防房颤患者卒中方面有效且安全,与华法林相比具有许多优势,但运用在 LAAC 后的疗效与安全性仍有待研究^[7-8]。近年来,许多研究比较 NOAC 与华法林是否会增加 LAAC 术后发生器械相关血栓(DRT)、血栓栓塞、出血等并发症的风险,我们进行此项 meta 分析来评估 NOAC 运用在 LAAC 术后的疗效与安全性。

1 对象与方法

1.1 文献纳入标准及排除标准

纳入标准:①临床研究纳入 18 岁以上患者;②观察组为 NOAC,对照组为华法林;③NOAC 及华法林用于 LAAC 术后;④主要结局指标:疗效治疗:复合栓塞、DRT 和器械周围残余漏(PDL) >5 mm(LAAC 后第 1 次随访的结果),复合栓塞定义为缺血性卒中、TIA 和全身性栓塞;安全性指标:大出血、所有出血事件和全因死亡事件;纳入研究需要包括至少 1 项完整的结局指标数据。

排除标准:① LAAC 术后比较 NOAC 与单/双抗血小板治疗的研究;②综述、动物实验、病例报告、会议报告、调查报告、指南、共识等类型;③无上述结局指标或原始数据不充分或无法获取全文的文献;④文献质量差或者重复发表的文献。

Meta 分析正在 Prospero 进行注册,注册名称为:Meta analysis of efficacy and safety of a new o-

ral anticoagulant after left atrial appendage closure,预注册号:376789,计划书网址:www.crd.york.ac.uk。

1.2 资料检索

制定了详细的检索策略(图 1),对 4 个中文数据库以及 3 个外文数据库进行了文献检索,包括:中国知网(CNKI;www.cnki.net)、维普(VIP;www.cqvip.com)、万方(www.wanfangdata.com.cn)、中国生物医学文献数据库(CMB;www.sinomed.ac.cn)、Pubmed(pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)、Embase(www.embase.com)、Cochrane Library(www.cochranelibrary.com);时间范围为 2000 年—2022 年 11 月。

1.3 文献筛选与数据提取

我们将电子检索中所有的参考文献导入 EndnoteX9.1 软件中删除重复文献,由 2 名研究员按照纳入以及排除标准进行独立的筛选,首先通过浏览题目以及摘要,确定相关文献,然后由相同的研究人员阅读全文确定研究资格以及数据提取,若出现分歧,则由第 3 人再次阅读文献进行评判。提取的数据被纳入 Excel 表中,提取的数据包括文献第 1 作者姓名、发表时间、研究类型、样本量、患者特征、随访时间、观察组数据、对照组数据和结局指标等。

1.4 文献质量评价

使用 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)文献质量评价量表对文献进行质量评估^[9],以评估纳入研究的内部有效性,满分为 9 分。

1.5 统计学处理

应用 Revman5.3 以及 StataMP-64 进行统计分析,将分类变量提取为频数和百分比,连续变量提取为 $\bar{X} \pm S$,采用风险比(RR)进行效应评价,并计算 95%置信区间(95%CI)描述数据。使用 Cochran 的 Q 检验($P<0.05$)和 Higgins I 统计数据进行异质性检验,当 $P>0.1$, $I^2 \leq 50\%$ 提示异质性不显著,使用固定效应模型,反之当 $P<0.1$, $I^2 >$

50 提示异质性显著,采用随机效应模型。应用亚组分析探寻异质性的来源,剔除每一项研究进行敏感性分析,证明结论的可靠性,同时检验漏斗图的对称性以评估是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果

通过检索数据库,共检索到 2 953 篇,去除重复文献后获得 1 589 篇,按照纳入和排除标准进行文献筛选(图 1),复合标准的文献有 15 篇,其中 3 篇为随机对照试验(RCT),12 篇为队列研究,由于 RCT 文献数量,尚不足以进行 RCT 的 meta 分析,待数量增加,我们将对 RCT 进行更新,最终纳入文献 12 篇,包括 1 项前瞻性队列研究和 11 项回顾性队列研究,比较 NOAC 与华法林在 LAAC 术后治疗的疗效以及安全性。

2.2 纳入文献的基本信息

在这项 meta 分析中,共纳入 13 480 例患者,58.7%(7 908/13 480)为 NOAC 组,41.3%(5 572/13 480)为华法林组,99.5%(13 417/13 480)的患者接受了 Watchman 封堵器的植入,0.5%(63/13 480)的患者接受了 Amplatze 封堵器的植入,LAAC 术后最常见的抗血栓形成方案是口服

NOAC 或华法林 45 d,再口服双抗(阿司匹林和氯吡格雷)4.5 个月,最后单用阿司匹林治疗,术后第 1 次行经食管超声心动图(TEE)或者左房肺静脉血管成像(CTA)的时间范围为 45 d~4 个月,平均随访时间为 45~868 d,纳入研究的基本特征如表 1 所示。

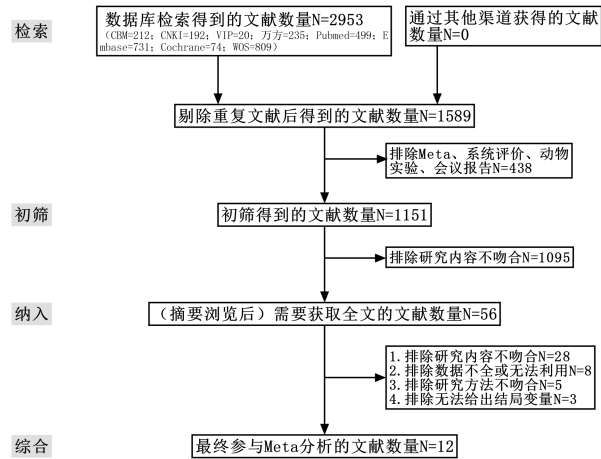


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening flow chart

表 1 纳入文献的研究特征

Table 1 Research characteristics of the included literatures

纳入研究	国家	研究类型	封堵器	NOAC 组治疗方案	华法林组治疗方案	第 1 次 TEE/ CTA	NOAC 样本量 /例	华法林 样本量 /例	随访 时间
卢 2022 ^[10]	中国	队列研究(单中心前瞻性)	NA	NOAC 3 个月,后 3 个月双抗,终身口服单抗	华法林 3 个月,后 3 个月双抗,终身口服单抗	3 个月	152	103	6 个月
Freeman 2022 ^[11]	美国	队列研究(多中心回顾性)	Watchman	NOAC 45 d,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	华法林 45 d,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	45 d	6 649	4 330	6 个月
Ge 2022 ^[12]	中国	队列研究(单中心回顾性)	Watchman	NOAC 45 d,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	华法林 45 d,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	6 周	38	46	1 年
Ajmal 2022 ^[13]	美国	队列研究(单中心回顾性)	Watchman	NOAC 45 d,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	华法林 45 d,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	45 d	57	152	23.5 个月
Chen 2021 ^[14]	中国	队列研究(单中心回顾性)	Watchman (86.1%), Amplatze (13.9%)	NOAC 45 d,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	华法林 45 d,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	45 d	170	170	868 d
Fu 2022 ^[15]	中国	队列研究(单中心回顾性)	Watchman	NOAC 至少 45 d,后 4.5 个月双抗	华法林 至少 45 d,后 4.5 个月双抗	45 d	291	77	45 d
Zhu 2021 ^[16]	中国	队列研究(单中心回顾性)	Watchman	NOAC 45 d,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	华法林 45 d,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	45 d	40	30	45 d
Fry 2021 ^[17]	美国	队列研究(多中心回顾性)	Watchman	NOAC 45 d,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	华法林 45 d,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	45 d	69	89	1 年
Cohen 2019 ^[18]	美国	队列研究(单中心回顾性)	Watchman	NOAC 6 周,之后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	华法林 6 周,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	6 周	47	43	8 个月
傅 2019 ^[19]	中国	队列研究(单中心回顾性)	Watchman	NOAC 45 d,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	华法林 45 d,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	45 d	152	60	6 个月
陈 2018 ^[20]	中国	队列研究(单中心回顾性)	Watchman (91.5%), Amplatzer (8.5%)	NOAC 45 d,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	华法林 45 d,后 4.5 个月双抗,终身口服单抗	45 d	29	160	45 d
Enomoto 2017 ^[21]	美国	队列研究(多中心回顾性)	Watchman	NOAC 服用 6 周	华法林服用 6 周	6 周(60%), 4 个月(40%)	214	212	4 个月

在纳入的研究中,平均年龄为 74.4 岁,超过一半的患者为男性,CHA₂DS₂-VASc 评分和 HAS-BLED 评分平均为 4.3 分和 2.8 分,合并症的发生率很高,包括心力衰竭、糖尿病、高血压、血栓栓塞事件、出血事件,其中合并肾功能不全相对较少,表 2 概述了纳入研究患者的基线特征。

表 3 总结了 NOAC 组术后服药情况,在 12 项研究中,8 项报告了 NOAC 服用的类型,利伐沙班占比 42.1%(383/908)为最常见的 NOAC,其次为达比加群 33.5%(304/908)、阿哌沙班 23.9%(217/908)、艾多沙班 0.5%(4/908)。

表 2 纳入研究基线特征表
 Table 2 Baseline characteristics in study included

纳入研究	年龄/岁	男性/%	CHA ₂ DS ₂ -VASc/分	HAS-BLED/分	阵发性房颤/%	持续性房颤/%
卢 2022	69.2/68.7	61.8/68.0	3.4/3.6	2.7/3.0	NR	NR
Freeman 2022	75.9/76.0	54.9/54.9	4.5/4.5	2.8/2.9	51.0/49.4	24.4/21.0
Ge 2022	66.1/69.8	71.1/58.7	3.8/4.1	2.7/2.7	26.4/23.9	73.6/76.1
Ajmal 2022	75.3/74.3	56.0/58.0	4.0/4.0	4.0/4.0	29.8/52.6	70.2/47.4
Chen 2021	65.6/64.1	59.4/62.9	3.3/2.9	1.9/1.7	2.9/0	97.1/100
Fu 2022	69.6/69.8	65.6/69.8	4.5/4.5	3.0/3.1	17.0/16.9	83.0/83.1
Zhu 2021	67.0/65.0	52.5/66.7	4.0/3.0	3.2/3.2	NR	NR
Fry 2021	80.0	42.3	5.0	2.6	NR	NR
Cohen 2019	76.9/76.8	67.3/57.8	4.7/4.7	3.5/3.5	44.2/28.9	55.8/71.1
傅 2019	69.6/70.3	57.9/60.0	4.8/4.3	3.1/3.1	32.9/31.7	67.1/68.3
陈 2018	64.0/65.0	58.6/63.1	3.0/2.8	2.3/1.7	NR	NR
Enomoto 2017	76.0/75.0	63.0/69.0	3.8/4.1	2.4/2.7	NR	NR

纳入研究	心力衰竭/%	糖尿病/%	高血压/%	脑梗死/TIA/ 血栓栓塞/%	出血史/%	肾功能不全/%
卢 2022	NR	27.0/20.4	71.1/75.7	58.6/53.4	9.2/12.6	NR
Freeman 2022	32.4/38.9	34.3/37.8	91.7/91.2	NR	68.0/70.3	11.8/13.7
Ge 2022	NR	15.8/17.4	76.8/63.0	55.3/45.7	NR	2.6/4.3
Ajmal 2022	17.5/25.0	31.6/29.6	14.0/22.4	14.0/22.4	NR	0/10.5
Chen 2021	17.1/20.0	16.5/15.9	66.5/62.9	44.1/41.2	NR	NR
Fu 2022	11.1/11.1	37.8/13.0	70.1/66.2	62.5/75.0	19.8/23.4	NR
Zhu 2021	7.5/3.3	25.0/13.3	60.0/80.0	77.5/73.3	12.5/13.3	7.5/16.7
Fry 2021	45.4	41.8	92.0	27.6	NR	NR
Cohen 2019	25.0/48.9	23.1/20.0	88.5/91.1	51.9/48.9	NR	NR
傅 2019	13.3/11.7	16.4/16.7	64.4/61.7	81.6/78.3	25.0/26.7	NR
陈 2018	20.7/16.9	34.5/15.6	72.4/63.1	37.9/40.6	NR	NR
Enomoto 2017	NR	NR	NR	NR	NR	NR

注:数据以 NOAC/华法林的形式呈现,其中 Fry 以整个样本量水平报告;NR:未报告。

2.3 质量评价

据文献报道 NOS 评分 > 5 分即为高质量研究^[22],在本次 meta 分析中,12 项研究的最髙评分为 8 分,最低评分为 6。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 围手术期不良事件分析结果

总共 8 项研究报告了围手术期的不良事件(包括 DRT、出血、死亡、心包填塞、PDL>5 mm),各项研究存在轻度异质性($I^2=16\%$, $P=0.31$),采用固定效应模型。

结果显示 NOAC 在围手术期应用与不良事件减少相关,且具有统计学意义($RR=0.39$, $95\%CI 0.21\sim 0.73$, $P<0.05$),如图 2。

2.4.2 随访 45 d 疗效与安全性分析结果

通过 45 d 天随访的结果,进行了疗效与安全性的评价。疗效指标的评价中,7 项研究报告了随访 45 d 复合栓塞事件(包括缺血性卒中、TIA、全身动脉栓塞)、DRT 事件,在复合栓塞事件中,各项研究存在中度异质性($I^2=46\%$, $P=0.10$),采用随机效应模型。

结果显示随访期 45 d 内 NOAC 与华法林复合血栓事件差异无统计学意义 ($RR = 0.88, 95\% CI 0.22 \sim 3.49, P = 0.86$); 在 DRT 事件中, 各项研究存在轻度异质性 ($I^2 = 30\%, P = 0.21$), 采用固定效应模型。结果显示随访 45 d 内 NOAC 与华法林发生 DRT 事件无显著差异性 ($RR = 0.72, 95\% CI 0.52 \sim 1.00, P = 0.05$), 由于纳入研究随访 45 d 内 PDL > 5 mm 发生事件偏低, 未进行相关 meta 分析, 见图 3。

表 3 NOAC 组服药情况表
 Table 3 Situation in NOAC group %

纳入研究	阿哌沙班	利伐沙班	达比加群	艾多沙班
卢 2022	0	NR	NR	0
Freeman 2022	NR	NR	NR	NR
Ge 2022	0	0	100	0
Ajmal 2022	49.1	40.4	7.0	3.5
Chen 2021	NR	NR	NR	NR
Fu 2022	0	43.3	56.7	0
Zhu 2021	0	60.0	40.0	0
Fry 2021	72.5	18.8	8.7	0
Cohen 2019	87.2	8.5	4.3	0
傅 2019	0	61.8	38.2	0
陈 2018	0	NR	NR	0
Enomoto 2017	46	46	7	1

注: NR: 未报告。

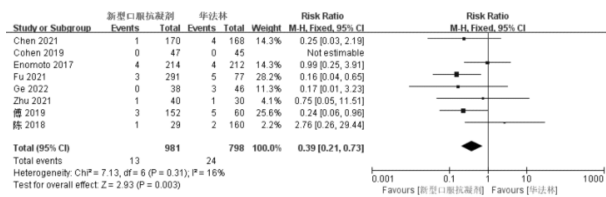


图 2 围手术期不良事件森林图

Figure 2 Forest map of adverse events in perioperative stage

安全性指标的评价中, 7 项研究报告了随访 45 d 大出血事件, 各项研究无异质性存在 ($I^2 = 0\%, P = 0.96$), 采用固定效应模型。结果提示 NOAC 与随访 45 d 内大出血减少相关, 且具有统计学意义 ($RR = 0.54, 95\% CI 0.39 \sim 0.75, P < 0.05$)。6 项研究报告了随访 45 d 所有出血事件, 各项研究无异质性存在 ($I^2 = 0\%, P = 0.49$), 采用固定效应模型。结果提示 NOAC 与随访 45 d 内所有出血事件减少相关 ($RR = 0.27, 95\% CI 0.14 \sim 0.54, P < 0.05$)。5 项研究报告了随访 45 d 内全因死亡事件, 各项研究无异质性存在 ($I^2 = 0\%, P = 0.82$), 采用固定效应模型。结果提示 NOAC 与随访 45

天全因死亡事件减少相关, 且具有统计学意义 ($RR = 0.55, 95\% CI 0.44 \sim 0.69, P < 0.05$)。见图 4。

2.4.3 平均随访期的疗效与安全性分析结果 平均随访 45~868 d, 进行了疗效与安全性的评价。疗效指标的评价中, 12 项研究报告了随访期间复合栓塞事件, 各项研究间无异质性存在 ($I^2 = 0\%, P = 0.45$), 采用固定效应模型。结果提示 NOAC 与随访期间复合栓塞事件减少相关, 具有统计学意义 ($RR = 0.60, 95\% CI 0.45 \sim 0.81, P < 0.05$); 11 项研究报告了随访期间 DRT 事件, 各项研究见存在中度异质性 ($I^2 = 44\%, P = 0.07$), 采用随机效应模型。结果提示 NOAC 与华法林对 DRT 的发生无统计学差异 ($RR = 0.78, 95\% CI 0.40 \sim 1.51, P = 0.46$); 8 项研究报告了 PDL > 5 mm 事件, 各项研究无异质性存在 ($I^2 = 0\%, P = 0.32$), 采用固定效应模型。结果提示 NOAC 与华法林对 PDL > 5 mm 的事件无统计学差异 ($RR = 0.75, 95\% CI 0.44 \sim 1.29, P = 0.30$)。见图 5。

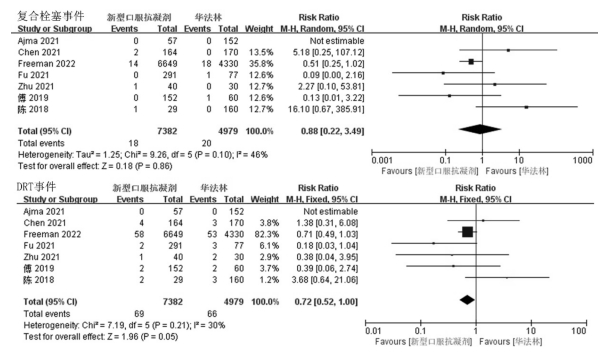


图 3 45 d 随访疗效指标森林图

Figure 3 Forest map of curative effect index at 45 d follow-up

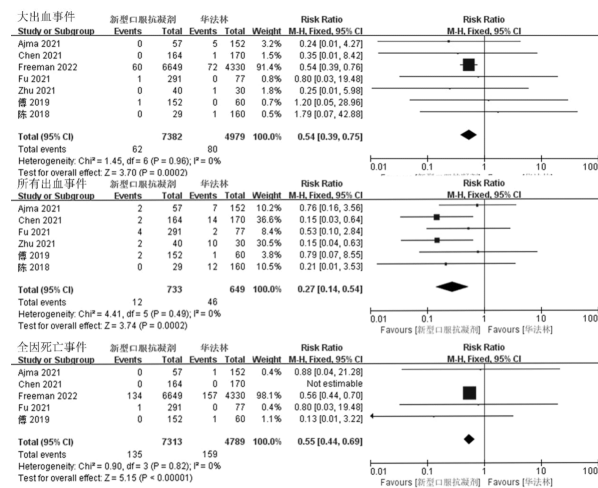


图 4 45 d 安全性指标森林图

Figure 4 Forest diagram of security index in 45 days

安全性指标的评价中,12 项研究报告了随访期间大出血事件,各项研究无异质性存在 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.66$),采用固定效应模型。结果显示 NOAC 对大出血事件的减少相关,具有统计学意义 ($RR = 0.53, 95\%CI 0.44 \sim 0.64, P < 0.05$);9 项研究报告了所有出血事件,各项研究间存在轻度异质性 ($I^2 = 9\%$, $P = 0.36$),采用固定效应模型。结果显示 NOAC 与所有出血事件减少相关,且具有统计学意义 ($RR = 0.45, 95\%CI 0.28 \sim 0.72, P < 0.05$)。9 项研究报告了全因死亡的发生,各项研究间无统计学差异 ($I^2 = 0\%$, $P = 1.00$),采用固定效应模型。结果提示 NOAC 与全因死亡减少相关,且具有统计学意义 ($RR = 0.51, 95\%CI 0.44 \sim 0.60, P < 0.05$)。见图 6。

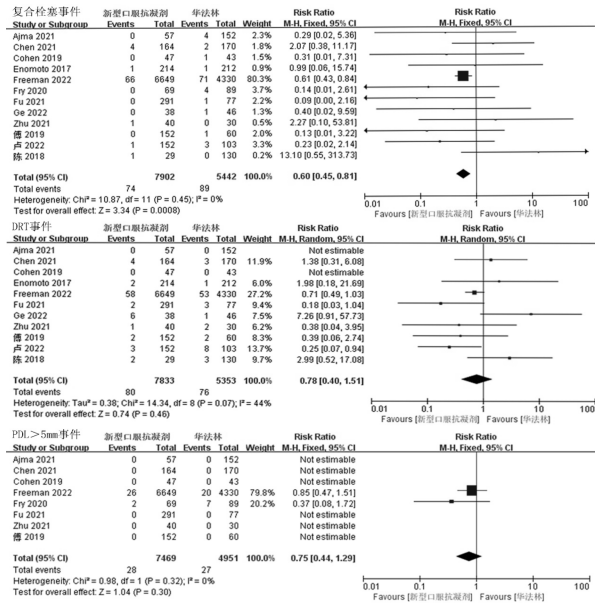


图 5 平均随访期疗效指标森林图

Figure 5 Forest map of efficacy index during average follow-up period

2.5 敏感性分析

我们对围手术期结果、随访 45 d 结果、平均随访期的结果,逐一剔除每个研究展开敏感性分析,在随访 45 d 结果中,剔除陈等的研究后,NOAC 在

随访 45 d 期间 DRT 的减少相关,且具有统计学意义 ($RR = 0.68, 95\%CI 0.49 \sim 0.96, P = 0.03$, $I^2 = 0\%$, $P = 0.45$);在随访期间结果中,在剔除 Ge 等的研究后,NOAC 在随访期间与 DRT 减少相关,且有统计学意义 ($RR = 0.68, 95\%CI 0.50 \sim 0.93, P = 0.02, I^2 = 26\%$, $P = 0.22$),剔除 Zhu 等的研究后,随访期所有出血汇总的 RR 未发生明显改变,但无异质性产生 ($RR = 0.52, 95\%CI 0.31 \sim 0.87, P = 0.01, I^2 = 0\%$, $P = 0.44$)。剩余研究结果在逐一剔除每个研究后,未发现 RR 以及异质性明显改变,证明结果稳定可靠。

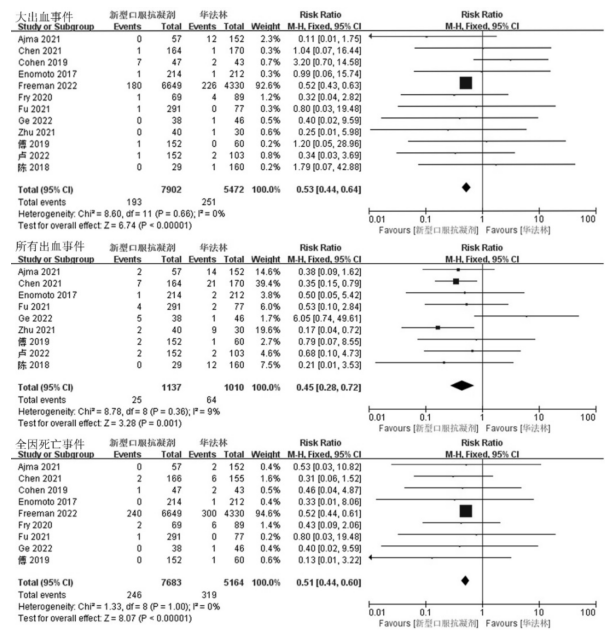


图 6 平均随访期安全性指标森林图

Figure 6 Forest map of safety index during average follow-up period

2.6 亚组分析

为了进一步探寻异质性的来源,根据两组样本量是否均衡对围手术期结果、随访 45 d 复合栓塞事件以及随访期 DRT 事件(不超过 10%)进行了亚组分析,结果显示随着样本量的均衡,两组间的异质性会逐渐消失,结果逐渐稳定。见表 4。

表 4 亚组分析结果

Table 4 Results of subgroup analysis

研究项目	亚组	合并后 RR (95%CI)	I ²	亚组间异质性
围手术期不良事件	样本量均衡组	0.53(0.20~1.34)	0%	0%
	样本量不均组	0.30(0.13~0.67)	53%	
随访 45 d 复合血栓事件	样本量均衡组	3.49(0.39~31.16)	0%	41%
	样本量不均组	0.55(0.10~3.09)	53%	
随访期 DRT 事件	样本量均衡组	1.11(0.38~3.21)	0%	0%
	样本量不均组	0.65(0.47~0.90)	47%	

2.7 偏倚检验

通过绘制漏斗图考察对围手术期不良事件、随访 45 d 结果和随访期中纳入的文献是否存在发表偏倚,漏斗图基本对称,证明本次 meta 分析中没有发表偏倚,结果可靠。

3 讨论

非瓣膜性房颤患者 LAAC 后的治疗方案一直是引起人们极大兴趣和激烈讨论的领域。为确保装置完全内皮化并避免 DRT 形成,在理解凝血机制启动的内在原因后^[23],建议在 LAAC 术后至少使用华法林 45 d。如果 TEE 证实左心耳已经闭合且 PDL < 5 mm,则停用华法林,然后使用阿司匹林和氯吡格雷联合治疗 4.5 个月,之后终生服用阿司匹林^[3,24]。在最近的一项回顾性队列研究中,采用 NOAC 联合单一抗血小板作为 LAAC 术后的治疗方案,结果提示该方案在短期随访中安全有效^[25]。在另外一项研究中,应用双重抗血小板用于 LAAC 术后,提示疗效以及安全性不逊于口服抗凝剂联合阿司匹林治疗^[26]。目前缺乏专业协会的建议或者随机试验来指导临床医生 LAAC 术后抗血栓的治疗方案,尽管目前建议在 LAAC 后 45 d 内需要抗凝和低剂量的阿司匹林,但口服抗凝药的选择由医生自己决定。因此,目前尚不清楚这种情况下的最佳抗血栓方案。

回顾本次研究,对 12 项队列研究进行了 meta 分析,评估 NOAC 在 LAAC 术后的疗效与安全性,由于在少量结局变量中,我们发现了研究间的异质性,使用了固定效应模型以及随机效应模型来分析总体效应量。结果显示:①在围手术期,与华法林相比较,NOAC 对围手术期不良事件减少相关;②在随访 45 d 内,与华法林相比较,NOAC 对 DRT 事件、大出血事件、所有出血事件、全因死亡事件减少相关,而对复合栓塞事件疗效与华法林相等;③在平均随访期 45~868 d 内,与华法林相比,NOAC 对复合栓塞事件、DRT 事件、大出血事件、所有出血事件、全因死亡事件减少相关,而对 PDL > 5 mm 事件疗效与华法林相等。在亚组分析中,总体异质性来自于两组样本量的均衡性,当扩大样本量时,NOAC 的疗效与安全性会逐渐突出,这正好和敏感性分析中剔除的研究相互验证。

在本次 meta 分析中,LAAC 术后接受 NOAC 抗凝治疗的患者中,随访 45 d 以及随访期内(45~868 d)DRT 事件显著减少相关,这与近期的一项随机对照临床试验的结果是一致的^[27]。同时与华法林相比,NOAC 更易于给药,对 AF 患者的治疗依从性更好^[28],本次 meta 分析的结果给患者和临床医生提供了更进一步的保证。

当然中也存在一些重要的局限性:首先,meta

分析中研究的数据没有报告一些患者的特征和结果,因此对现有的所有数据进行了汇总分析;其次大部分研究所有选用的封堵器为 Watchman 封堵器,而 Amplatzer 封堵器相对较少,因此需要纳入更多的 Amplatzer 封堵器研究,使结果更加稳定;最后 meta 分析中所纳入的研究都是队列研究,无论是前瞻性还是回顾性,都必然存在固有的局限性。

综上所述,NOAC 在左心耳封堵术后的应用具有良好的疗效与安全性,对围手术期不良事件以及随访期内 DRT 形成、大出血、所有出血事件、全因死亡事件的发生优于华法林治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马建帅,何长健,袁明,等.非瓣膜性心房颤动左心耳血栓状态与纤维蛋白原的相关性[J].临床心血管病杂志,2021,37(9):796-801.
- [2] Infeld MM, Silverman DN, Lustgarten DL. Left atrial appendage closure: a safe and effective alternative to anticoagulation? [J]. J Innovat Cardiac Rhythm Manage, 2019, 10(1): 3486-3493.
- [3] 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.
- [4] Holmes DR, 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]. JACC, 2014, 64(1): 1-12.
- [5] Birkinshaw A, Fry CH, Fluck D, et al. Changing trends in the use of novel oral anticoagulants and warfarin for treating non-valvular atrial fibrillation [J]. JRSM Cardiovasc Dis, 2020, 9: 2048004020915406.
- [6] 唐亮,胡豫.新型口服抗凝剂在肿瘤相关静脉血栓栓塞症治疗中的应用[J].临床血液学杂志,2019,32(1):1-5.
- [7] Iskandar S, Vacek J, Lavu M, et al. Left atrial appendage closure for stroke prevention: devices, techniques, and efficacy [J]. Cardiology Clinics, 2016, 34(2): 329-351.
- [8] 陈敏,陈慧,林玮玮,等.非瓣膜性心房颤动患者利伐沙班群体药代动力学研究[J].临床心血管病杂志,2020,36(8):724-730.
- [9] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.
- [10] 卢艳钦,李晓焯,张晓春,等.非瓣膜性心房颤动患者左心耳封堵术后新型口服抗凝药治疗的疗效与安全性[J].中国新药与临床杂志,2022,41(9):543-548.

- [11] Freeman JV, Higgins AY, Wang Y, et al. Antithrombotic therapy after left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation [J]. *JACC*, 2022, 79(18):1785-1798.
- [12] Ge H, Zhang C, Qiao Z Q, et al. Risk of device-related thrombosis following short-term oral anticoagulation with low-dose dabigatran versus warfarin after Watchman left atrial appendage occlusion[J]. *Sci progress-uk*, 2022, 105(3):368504221113194.
- [13] Ajmal M, Hutchinson MD, Lee K, et al. Outcomes in patients implanted with a Watchman device in relation to choice of anticoagulation and indication for implant [J]. *J Interv Card Electr*, 2022, 64(1):1-8.
- [14] Chen Y, Zhang Y, Qu L, et al. Short-term non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs. warfarin in preventing device-related thrombosis after left atrial appendage closure[J]. *J Thromb Thrombolys*, 2021, 52(3):872-879.
- [15] Fu G, Wang B, He B, et al. Safety and efficacy of low-dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin after left atrial appendage closure with the Watchman device[J]. *J Formos Med Association*, 2022, 121(8):1488-1494.
- [16] Zhu J, Xu J. The use of novel non-vitamin k antagonist oral anticoagulants following closure of the left atrial appendage: preliminary results of clinical follow-up [J]. *Drug Design Develop Therapy*, 2021, 15: 1067-1073.
- [17] Fry E, Bollempali H, Suarez K, et al. Watchman outcomes comparing post-implantation anticoagulation with warfarin versus direct oral anticoagulants [J]. *J Interv Card Electr*, 2021, 61(1):137-144.
- [18] Cohen JA, Heist EK, Galvin J, et al. A comparison of postprocedural anticoagulation in high-risk patients undergoing WATCHMAN device implantation [J]. *Pace*, 2019, 42(10):1304-1309.
- [19] 傅国华, 王彬浩, 何斌, 等. 经皮植入左心耳封堵器后不同抗凝药物应用的安全性及有效性观察 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2019, 10(6):530-534.
- [20] 陈雨意, 陈艳红, 张勇华, 等. 新型口服抗凝药物用于经皮左心耳封堵术中、术后抗凝的初步临床随访结果 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2018, 26(10):547-552.
- [21] Enomoto Y, Gadiyaram VK, Gianni C, et al. Use of non-warfarin oral anticoagulants instead of warfarin during left atrial appendage closure with the Watchman device [J]. *Heart rhythm*, 2017, 14(1):19-24.
- [22] Giorgini P, Di Giosia P, Grassi D, et al. Air Pollution exposure and blood pressure: an updated review of the literature [J]. *Curr pharm design*, 2016, 22(1):28-51.
- [23] 赵薇, 何红, 代静, 等. 不同制备量的去白混合浓缩血小板质量指标分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(2):134-137.
- [24] 王子卿, 胡晓梅, 李芋锦, 等. 阿司匹林抵抗的真性红细胞增多症及原发性血小板增多症患者临床特征及凝血状态分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(11):790-794.
- [25] Li W, Gao R F, Zhao J, et al. Safety and efficacy of different anticoagulation regimens after left atrial appendage occlusion [J]. *Annals of Palliative Medicine*, 2022, 11(1):201-9.
- [26] Liu XX, Kleinecke C, Busch S, et al. Propensity-matched comparison of antiplatelet versus anticoagulant after left atrial appendage closure with the Watchman [J]. *Pace Pacing Clin Electrophysiol*, 2020, 43(11):1242-1251.
- [27] Zhang ZH, Yao Q, Huang HY, et al. Efficacy and safety of dabigatran and dual antiplatelet therapy after left atrial appendage occlusion with the Watchman device [J]. *Int J Clin Expe Med*, 2018, 11(9):9819-9826.
- [28] Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2016, 18(8):1150-1157.

(收稿日期:2022-11-16)