

左心耳封堵器相关性血栓的预测因素研究进展*

马楠¹ 熊芊卉¹ 戴凯¹ 徐佳祥¹ 宋志芳¹ 赵健清¹ 应如¹

[摘要] 器械相关性血栓(DRT)已被认为是左心耳封堵(LAAO)的重要并发症,与术后卒中发生率增加有关,高龄、缺血性卒中或短暂性脑缺血发作病史、左心耳增大、左心室射血分数降低、非阵发性心房颤动等被认为导致 LAAO 术后 DRT 危险性增高,然而关于 DRT 的预测因素仍然众说纷纭,无统一认识。本文通过分析国内外相关文献,对目前 DRT 的预测因素作一回顾及评述。

[关键词] 经皮左心耳封堵术;非瓣膜性心房颤动;器械相关血栓栓塞

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.02.003

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

Progresses in predicting factors of left atrial appendage occluder associated thrombosis

MA Nan XIONG Qianhui DAI Kai XU Jiexiang SONG Zhifang
ZHAO Jianqing YING Ru

(The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330000, China)

Corresponding author: YING Ru, E-mail: yingru2005@163.com

Abstract Device related thrombosis(DRT) has been considered as an important complication of left atrial appendage occlusion(LAAO), and is related to the increased incidence of postoperative stroke. Older age, history of ischemic stroke or transient ischemic attack(TIA), maximum diameter of left atrial appendage, decreased left ventricular ejection fraction(LVEF), non paroxysmal atrial fibrillation are increased risk of DRT after LAAO. However, there are still different opinions on the predictive factors of DRT. This paper reviews the current researches about predictive factors of DRT.

Key words percutaneous left atrial appendage occlusion; non valvular atrial fibrillation; device related thrombus

研究表明,心房颤动(房颤)合并风湿性心脏病患者的心源性血栓 60%来自左心耳(left atrial appendage, LAA),91%的非瓣膜性房颤患者的心源性血栓来自 LAA^[1]。LAA 是一个狭长的管状盲腔,形状不规则并且存在多段曲折,其大小与拇指相当,开口大小为 10~40 mm。左心耳内存在丰富的梳状肌和肌小梁,其内血流缓慢,是血栓形成的好发部位。

因此,理论上对左心耳进行封堵可以预防血栓栓塞、减少卒中风险。多年来的研究已经证明了左心耳封堵术(left atrial appendage occlusion, LAAO)可有效预防卒中的发生,其效果不劣于口服抗凝药,而 LAAO 在减少出血事件方面更有优势^[2-3]。

不过,和其他置入心腔内的装置一样,左心耳封堵器会激活体内血小板和凝血途径,引发器械相关性血栓(device related thrombus, DRT),DRT 与缺血事件密切相关。在这些血栓未造成严重后果之前,可使用经食管超声心动图(trans esophageal echocardiography, TEE)检测到,DRT 在 TEE 检测下的定义为明显的左心房回声密度,且不能用成像伪影解释,与正常愈合/装置不一致,在多个 TEE 平面上可见,并与装置接触^[4]。根据多项研究表明,DRT 与随访期间的卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)密切相关^[5-6],在 LAAO 最新的欧洲及中国共识中均指出,DRT 与卒中和 TIA 发作密切相关^[7-8]。

DRT 是 LAAO 的潜在并发症,尤其是植入后早期,装置尚未内皮化之前的一段时间,在中小队列研究中的发生率为 2%~25%^[6,9-10],在更大的队列研究中为 2%~5%^[5,11-18]。因 DRT 的检测方案、管理策略缺乏统一标准,患者自身因素、解剖

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81960093)

¹南昌大学第一附属医院(南昌,330000)

通信作者:应如,E-mail:yingru2005@163.com

学、技术和药理学方面存在差别,截至目前,DRT形成的危险因素仍然难以确定^[4-5,19-21]。

在已发表的文献中,有学者尝试通过计算机断层扫描(CT)或 TEE 检测左心耳解剖、左心耳植入物细节和统一的 DRT 诊断标准,以使不同的解剖结构及装置类型的测量标准化,从而能给出切实可信的预测因子^[20],并建议将年龄较大^[21]、缺血性卒中或 TIA 病史^[5,21]、左心耳最大直径^[5]、左心室射血分数(LVEF)降低^[5,22]、非阵发性房颤^[5]等作为 DRT 的预测因素。

1 患者因素

1.1 肾功能不全或慢性肾脏病

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)的定义是肾小球滤过率低或蛋白尿高,慢性肾脏病会导致各种不良结局,但与心血管疾病尤其相关,因为心血管疾病是临床死亡的最主要原因。研究表明,CKD 会导致促凝剂的激活、内源性抗凝剂的减少、血小板功能障碍和纤溶活性降低等^[23]。所以了解 CKD 对 LAAO 的影响,对于正确预测术后 DRT 风险至关重要。然而最新的 LAAO 指南对于 CKD 是否与 DRT 相关并未有明确阐释。

研究人员通过对 711 例 LAAO 术后患者的数据研究分析,肾功能不全($OR: 2.41, 95\% CI: 1.57 \sim 3.69$) 在单因素分析及多因素分析下均为 DRT 的危险因素^[24]。研究发现 DRT 患者中,CKD 占比为 100% (100% vs 43%, $P=0.02$),其差异具有统计学意义^[19]。

但将肾功能不全作为 DRT 的危险因素并没有在其他文献中得到数据支持。例如研究人员在其研究中并未统计肾功能不全或 CKD 相关数据^[5]。大多数学者并未将肾功能不全或 CKD 纳入研究数据中来。

1.2 吸烟

动脉血栓以白色血栓为主,主要由大量血小板及纤维蛋白构成。烟草中的尼古丁可以刺激神经末梢及肾上腺释放肾上腺素及去甲肾上腺素,从而使血管收缩、血流阻力加大、血流变缓,基于血栓形成理论,上述条件使血栓易于形成。此外吸烟会导致过多的一氧化碳进入血液中,从而形成一氧化碳血红蛋白,不但会影响人体血氧供应,还会造成动脉管腔进一步狭窄,从而促使血栓形成。吸烟能激活血小板,导致凝血酶在血小板表面大量生成,促进纤维蛋白原转化成纤维蛋白。吸烟还可加速血小板凝聚及分泌大量活性物质,如血栓烷。吸烟可导致纤维蛋白纤维数量增多,纤维直径缩短,凝块浊度增高。

Saw 等^[16]通过对 339 例 LAAO 术后患者的数据进行单因素和多因素 logistic 分析,发现吸烟($OR: 5.79, P=0.017$) 是 DRT 的独立预测因素,

但并未作进一步研究分析。此外,在已检索到的文献中,并未有其他研究报道此预测因素。

1.3 女性

雌激素被认为是血栓形成的因素^[25],老年患者的血液中高浓度的雌激素水平会导致血栓形成的风险升高 10 倍以上^[26]。对于育龄期的女性,口服避孕药及使用激素替代疗法会使静脉血栓形成的风险增高,其在使用的第 1 年最高。与激素摄入类似,妊娠和产褥期也会使得静脉血栓形成的风险小幅度增加。如女性非瓣膜性房颤患者合并有以上因素,其凝血系统可能处在一个易凝固的状态,在做出相应治疗时应将此纳入考虑。

Saw 等^[16]认为女性($OR: 4.22, P=0.027$) 是 DRT 的独立预测因素。同样并未有进一步分析,在其他文献中也并未发现与之相似的描述。

1.4 血液高凝状态

既往对于房颤机制的研究表明,房颤与血栓栓塞并发症直接相关,例如心源性血栓、卒中、心力衰竭等,房颤导致体内血液处于高凝状态^[27-28]。Spronk 等^[29]研究认为,房颤与高凝状态之间的关联可能是一条双向通路,而高凝状态可能会诱发心房纤维化从而进一步促进房颤。在 Simard 等^[24]的研究中,通过多因素模型分析,血液的高凝状态是 DRT 的独立危险因素之一。

既往有缺血性卒中病史、较高血小板计数、永久性房颤、CHA₂DS₂-VASc 评分较高、易栓症等因素的患者,这些种因素均会导致血液处于高凝状态,从而容易形成 DRT,在预防 DRT 的治疗方案中均应加强抗凝。

关于易栓症,有研究表明 V Leiden 因子、凝血酶原 G20210A 突变、蛋白 C 缺乏症、S 蛋白缺乏症与成人动脉缺血性卒中风险增加相关^[30]。《易栓症诊断与防治中国指南(2021 版)》更新解读中指出易栓症患者由于促凝血水平增强、抗凝血水平减低、改变炎症/自身免疫机制,从而增加了血栓形成倾向^[31]。虽然易栓症传统意义上不被认为是动脉血栓形成的危险因素,但几种潜在的机制可能导致缺血性卒中:①血栓可能先产生于静脉系统中,通过房间隔缺损进入动脉系统中;②遗传性易栓症患者促凝血失衡可能通过多种机制促进动脉粥样硬化病变的形成和发展,包括血小板激活、内皮和血管平滑肌细胞失调以及单核细胞和巨噬细胞的募集^[30]。故而在考虑预防 DRT 的过程中也应该关注房间隔缺损、体内凝血平衡的维持。在进行 LAAO 前筛查易栓症患者应该被考虑在内。

既往缺血性脑卒中或 TIA 作为 DRT 的预测因素之一,已被多项研究所证实^[5,21]。Fauchier 等^[21]认为卒中病史($HR: 3.68, 95\% CI: 1.17 \sim 11.62, P=0.03$) 是 DRT 的预测因子,但显然

LAAO患者有其他的栓子来源,并且在随访中发现血管疾病是卒中的高风险因素。

非阵发性房颤已经被发现是血栓栓塞事件的危险因素,即使是在使用新型口服抗凝药进行抗凝的情况下也是如此^[32]。

与非DRT组比较,DRT组患者介入治疗前的血小板计数较高,但通常在生理范围内,可能的原因是血小板对异物植入(左心耳封堵器)的反应不呈线性关系,并且在LAAO术后行双联抗血小板治疗仍有小概率DRT发生,说明抑制血小板对部分房颤患者LAAO术后预防血栓是必要但可能不足。对于一些高DRT危险患者,双联抗血小板并不具有足够的保护作用,此类患者有加用口服抗凝药的必要性。

在多因素分析中,年龄较大和卒中病史是DRT形成的风险因素^[21]。高龄患者与年轻患者的凝血过程不同,其血浆中纤维蛋白原及凝血因子V、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ等升高,使得其血液处于高凝状态,促进血栓事件的发生。另一方面,高龄患者的纤溶系统也受到抑制,其纤溶酶原激活物抑制剂的表达明显升高,纤溶酶原水平下降,凝血系统的天平向促凝状态倾斜。随着年龄的增长,老年人的血小板数量也逐渐增加,血小板活性和聚集性增强,是最终导致血栓容易形成的因素之一。

Fauchier等^[21]通过对469例接受LAAO手术的房颤患者研究表明,老年($HR:1.07,95\%CI:1.01\sim1.14,P=0.02$)是DRT的预测因素。

1.5 左心房增大和左心耳开口较大

在多项研究中均报道了LAA直径是DRT的危险因素^[32],在长期房颤和左房扩张明显的患者中占比更多。这与使用watchman设备进行的一系列大型临床试验的结果一致^[5]。房颤时左心房内血流速度明显降低,左心房及左心耳均需通过增大内径及加强主动收缩力来缓解左心房因血液瘀滞所带来的高心房内压,以保证左心室有足够的血液充盈,随着左心房逐渐增大,左心耳的充盈和排空速度逐渐降低。房颤患者逐渐出现左心耳内自发超声显影、泥浆样改变及血栓形成,增大的左心耳使血液流速变慢,血液处于高凝状态。其次为封堵左心耳就必须使用更大的封堵器,增加了封堵器内皮化的时间。Plicht等^[33]在一项回顾性研究中指出左心房容积、左心耳血液流速在有无DRT患者组间并无差异,该研究只纳入了34例植入Amplatzer Cardiac Plug(ACP)封堵器并接受DAPT治疗的房颤患者,还有赖于更大规模的随机对照试验和观察性研究进一步验证。

1.6 左心室射血分数较低

房颤患者左心室射血分数降低是左心耳形成血栓的既定危险因素^[34-36]。当房颤患者植入封堵

器后,新的研究表明,与无DRT患者相比,DRT患者中位LVEF较低 $[50.0(IQR:35.0\sim55.0)\% vs 60.0(IQR:55.0\sim66.0)\%,P<0.01]$ 。LVEF降低使左心房排空状况恶化,可能会导致血液瘀滞和血栓形成^[4]。有DRT者术前LVEF低于无DRT者,其阳性预测值为38%,阴性预测值为95%^[33]。但LVEF较低作为DRT的预测因子具有一定争议性,在一项包含1025例的前瞻性研究表明,LVEF在两组间并无差异^[32]。

1.7 左心耳自发超声显影

在房颤发作时,左心耳和左心房的异常血液瘀滞在TEE中被看到,通常表现为自发超声显影,血液流动的这种模式被认为与心房和心室被动和主动收缩之间密切但短暂地延迟机制有关。在未进行LAAO术之前,自发超声显影被证明可以独立预测血栓栓塞^[27]。自发超声显影被认为是在低流速漩涡状血流在非造影状态下,在心腔内出现的一种无明确轮廓的烟雾状低回声影,由红细胞运动相互叠加所致,是血栓形成强有力的预测因子,被认为是血栓前状态。Sedaghat等^[32]提出考虑到自发超声显影与LAA泥浆样改变、血栓形成的过渡过程,可以直观地认为左心房功能/血流动力学受损,在TEE监测下表现为自发超声显影,其可能造成LAAO血栓形成。

2 器械相关因素

器械相关因素与患者自身因素协同作用,共同促使血栓形成。

2.1 突出的连接接头

DRT多见于封堵器连接接头处,这一结构通常用来连接输送器,常设计得较为凸起,导致较难完成内皮覆盖^[37]。研究表明LAAO术后器械表面的内皮化程度与DRT息息相关^[5,21,38-39],内皮化程度越高,DRT发病率越低。Yu等^[38]对319例LAAO术后患者行TEE随访发现,DRT多数位于watchman封堵器的连接接头处,并有多项病例报道了术后随访或尸检显示血栓起源于封堵器连接接头并延伸至左心房^[40-42]。Plicht等^[33]的研究报道,DRT患者除1例外,其余患者的DRT均来自中心连接接头,有的患者体内大量血栓覆盖整个封堵器表面,有的患者血栓一端漂浮在左心房,有的患者有粘附性血栓向边缘扩散,并有不同程度的血栓覆盖ACP装置的椎间盘结构。临床甚至有LAAO术后晚期甚至极晚期发生的DRT。通过对比ACP装置和Amplatzer Amulet的连接结构,Amulet通过设计变更(翻转螺钉)创建了一个平坦的表面来促进封堵器表面内皮化,降低了DRT的形成^[43]。

2.2 更大的器械织物面积

DRT组的装置较非DRT组的大,所有的

DRT均与器械表面织物或中心连接接头相连,较大的织物表面会提供更大的血液接触面、更大的血栓附着面,更高的DRT发生率^[44]。一般左心耳开口较大的患者需要植入的封堵器通常较大,在上文中已经讲到的因素通常与本因素相互作用,共同导致DRT的形成。另外,与watchman装置相比,ACP装置的封堵盘较大,这可能解释了ACP设备DRT血栓较多的一方面原因^[33]。

3 手术相关因素

一些手术后随访中发现的因素也被发现可能导致DRT的发生,并且随着计算机三维模拟技术的发展,通过血流流速的三维模拟发现,发生DRT的设备附近总是存在血流停止、低流速($< 0.20\text{ m/s}$)的再循环以及乱流的区域^[45]。结合其他文献分析不难发现,以下深植入、装置周围渗漏和低肺静脉嵴覆盖率均会导致该区域的血流动力学的改变,产生一个低流速以至于血流停滞区域。

3.1 深植入

深植入定义为左心耳和左上肺静脉之间的肺静脉嵴不完全覆盖,在 $0^\circ\sim 60^\circ$ TEE检测或相应心脏CT成像检测中,留下至少10 mm的未覆盖边缘^[4]。在2项研究中,深植入被发现是DRT的风险因素,因为深植入可能会使LAA的大量小梁区未被覆盖,相当于残余左心耳功能,增加了装置表面形成血栓的风险^[4,20]。应该注意到的是,避免深植入,确保LAAO术后即刻进行充分的抗栓治疗,有助于避免DRT。

3.2 装置周围残余泄露

任何经皮左心耳封堵器都可能发生装置周围残余泄露,因为这些封堵装置都被设计为圆形,但左心耳口通常情况下并不都是圆形的,可能包括椭圆形、类三角形、泪滴形、方形等^[46]。因此发生PDL的患者可能为以下3种原因:装置密封不良、装置与左心耳壁之间存在间隙和装置偏离左心耳轴^[47]。LAAO通常分为两种设计,一种为“单瓣”设计,一种为“盘瓣”设计,“盘瓣”相较于“单瓣”可能具有更低的装置周围渗漏发生率,因其在左心耳与左心房之间有两层屏障^[16]。事实上,PROTECT-AF研究^[48]表明12个月的装置周围残余泄露发生率为32%,而Saw等^[16]的研究表明ACP的装置周围残余泄露发生率为12.5%。

对于LAAO术后再发缺血性卒中是否与装置周围残余泄露相关,以往的外科数据表明,左心耳结扎术后,残余分流会增加左心耳血栓形成及血栓栓塞的风险,其机制可能是装置周围残余泄露会导致封堵器周围的血液形成湍流,增加血液凝固的风险。Li等^[49]研究认为,通过多变量回归证实,装置周围渗漏是早期DRT的预测因子($OR = 9.337$, $95\%CI: 1.623\sim 53.727$, $P = 0.012$)。Bai等^[50]亦

通过多因素分析发现装置周围残余泄露可能导致DRT($P = 0.023$)。因此,推测因封堵器未能完全封堵左心耳,造成的装置周围残余泄露,会使DRT形成,并增加血栓栓塞风险。此外,较大的装置周围残余泄露会增加左心耳内血栓通过封堵器与左心耳壁之间的间隙进入血液循环,从而引发血栓栓塞的可能。

其他研究如Saw等^[16]表示装置周围残余泄露并不是DRT的预测因素,装置周围残余泄露的存在与不良心血管事件无关。研究所纳入的11例DRT患者,无一例发生卒中或TIA事件,并且在既往的PROTECT AF(WATCHMAN左心耳系统用于房颤患者的栓塞保护)试验^[51]和ASAP研究^[15]中,不良心血管事件的比例为0.6%~0.7%。因此持此观点的学者认为,尤其是在抗凝治疗充分的前提下,装置周围残余泄露或者DRT的血栓栓塞风险是较低的。

3.3 肺静脉嵴覆盖率

Aminian等^[52]研究显示, $> 80\%$ 的AMP-LATZER™ Amulet™设备位于肺静脉嵴下方,尽管此项研究未被大多数研究者采纳,但已有3项研究表明肺静脉嵴覆盖率是DRT的潜在危险因素^[52-54]。研究认为该区域的低血流速度和血流紊乱可能在该区域产生血栓前环境,这可能导致DRT的高风险。

Freixa等^[53]的研究中纳入147例患者,在随访中发现覆盖肺静脉嵴的患者DRT发生率为1%,未覆盖肺静脉嵴的患者DRT发生率为(27%)($P < 0.001$),多因素分析肺静脉嵴未覆盖是DRT的独立预测因子。

在解剖图中不难看出,未覆盖肺静脉嵴相当于在此处人为制造了一个“小左心耳”,此处的血流容易形成涡流且流速缓慢甚至停滞,故易于形成血栓(图1)。

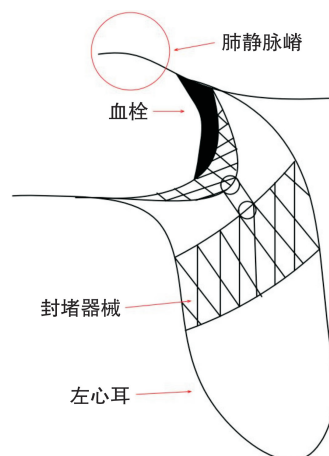


图1 肺静脉嵴

Figure 1 Pulmonary venous ridge

4 小结

最新的临床随机研究及真实世界研究结果均已证实,LAAO在减少血栓栓塞、降低卒中风险方面具有良好的效果。虽然LAAO对卒中的预防效果不劣于华法林,但其为有创的介入治疗,面临着众多的心脏介入类并发症,其中与封堵器相关的血栓栓塞并发症是LAAO发展路径上的巨大障碍,如何预防和处理成为关键。

房颤患者LAA血栓的预测因子为:CHADS₂评分、左心室射血分数低、自发超声显影分级、左心房容量、左心耳血液流速和左心耳形态^[44]。多数关于LAAO研究报告中也提到了同样的危险因素,LAAO通过将左心耳从体循环中排除,使患者不用长期口服抗凝药,从而实现了预防血栓栓塞、降低出血风险等效果。但其并未真正打断房颤导致血液高凝状态的机制通路,无法彻底解决房颤患者栓塞事件的发生。发现DRT高危患者并进行个体化治疗仍然是必要的。

TEE目前仍是DRT检测的金标准,部分患者因食管疾病不能耐受TEE检查或TEE检查失败,CCTA可作为TEE的替代用以LAAO术前评估和术后随访。但CCTA探查左心房和左心耳内血栓的敏感性和特异性均低于TEE,这可能与左心耳内血流缓慢,对比剂不能完全充盈左心耳及左心耳内梳状肌比较发达有关^[54-55]。

对于房颤和VKA下出血风险高的患者,经皮LAAO是一种新的选择,但LAAO术的致命缺陷在于其DRT的发生,考虑到总体分析($OR:5.27, 95\%CI:3.66\sim7.59, P<0.001$)与包括随机对照试验和多中心注册的敏感性分析($OR:4.15, 95\%CI:2.77\sim6.22, P<0.001$)^[56]中一致认为,DRT与缺血事件之间存在显著的正相关关系,所以了解DRT相关预测因素有助于评估个体风险,并定制植入后的抗血栓治疗方案。对于高DRT危险度患者,单纯DAPT不能防止血栓形成,必须考虑在植入后进行抗凝治疗。

LAAO为非瓣膜性房颤患者预防缺血性卒中提供了一种替代抗凝的方法^[57-58],随着术者经验的不断增加以及产品的不断改进,并发症相应地减少,这一系列的因素加速了LAAO手术的普及^[59-60]。因此DRT作为LAAO的重要并发症之一,会随着人口基数的不断增加,逐渐成为一个不得不面对的问题,目前的研究并不能统一共识,给出DRT的确切且独立的危险预测因素,需要更多的学者将探索的目光汇聚于此,以更好为即将到来的大量DRT患者做好保障。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 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.

[2] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(24): 2614-2623.

[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] Pracon R, Bangalore S, Dzielinska Z, et al. Device thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion is related to patient and procedural characteristics but not to duration of postimplantation dual antiplatelet therapy[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2018, 11(3): e005997.

[5] Dukkipati SR, Kar S, Holmes DR, et al. Device-related thrombus after left atrial appendage closure: incidence, predictors, and outcomes[J]. *Circulation*, 2018, 138(9): 874-885.

[6] 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.

[7] Glikson M, Wolff R, Hindricks G, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion-an update[J]. *Euro Intervention*, 2020, 15(13): 1133-1180.

[8] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议—2015[J]. *中华心律失常学杂志*, 2015, 19(5): 321-384.

[9] Berti S, Santoro G, Brscic E, et al. Left atrial appendage closure using AMPLATZER™ devices: A large, multicenter, Italian registry[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 248: 103-107.

[10] Korsholm K, Nielsen KM, Jensen JM, et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and a high bleeding risk using aspirin alone for post-implant antithrombotic therapy[J]. *Euro Intervention*, 2017, 12(17): 2075-2082.

[11] Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(9): 1302-1308.

[12] Lempereur M, Aminian A, Freixa X, et al. Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac Plug and the Amulet[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 90

- (5):E111-E121.
- [13] López-Mínguez JR, Nogales-Asensio JM, Infante De Oliveira E, et al. Long-term event reduction after left atrial appendage closure. results of the iberian registry ii[J]. *Revista Espanola De Cardiologia(English Ed.)*, 2019,72(6):449-455.
- [14] Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure; results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF(PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry[J]. *Circulation*, 2011,123(4):417-424.
- [15] 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 Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(25):2551-2556.
- [16] 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.
- [17] Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation; multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug [J]. *EuroIntervention*, 2016, 11(10):1170-1179.
- [18] Weise FK, Bordignon S, Perrotta L, et al. Short-term dual antiplatelet therapy after interventional left atrial appendage closure with different devices[J]. *Euro Intervention*, 2018,13(18):e2138-e2146.
- [19] Kaneko H, Neuss M, Weissenborn J, et al. Predictors of thrombus formation after percutaneous left atrial appendage closure using the WATCHMAN device [J]. *Heart Vessels*, 2017,32(9):1137-1143.
- [20] Kaneko H, Neuss M, Weissenborn J, et al. Predictors of thrombus formation after percutaneous left atrial appendage closure using the WATCHMAN device [J]. *Heart Vessels*, 2017,32(9):1137-1143.
- [21] 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.
- [22] Sedaghat A, Schrickel JW, Andrié R, et al. Thrombus Formation After Left Atrial Appendage Occlusion With the Amplatzer Amulet Device[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017,3(1):71-75.
- [23] Matsushita K, Ballew SH, Wang AY, et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022,18(11):696-707.
- [24] Simard T, Jung RG, Lehenbauer K, et al. Predictors of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021,78(4):297-313.
- [25] Akhter HH. Introduction; who scientific group on cardiovascular disease and steroid hormone contraception [C].
- [26] Martinelli I. Thromboembolism in women[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2006,32(7):709-715.
- [27] Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation; Virchow's triad revisited[J]. *Lancet*, 2009,373(9658):155-166.
- [28] Choudhury A, Lip GY. Atrial fibrillation and the hypercoagulable state; from basic science to clinical practice[J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2003, 33(5-6):282-289.
- [29] Spronk HM, De Jong AM, Verheule S, et al. Hypercoagulability causes atrial fibrosis and promotes atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2017,38(1):38-50.
- [30] Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, et al. Inherited thrombophilia and the risk of arterial ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Heart Associ*, 2019,8(19):e012877.
- [31] 唐亮,胡豫.《易栓症诊断与防治中国指南(2021版)》更新解读[J]. *临床血液学杂志*, 2022,35(7):457-460.
- [32] Sedaghat A, Nickenig G, Schrickel JW, et al. Incidence, predictors and outcomes of device-related thrombus after left atrial appendage closure with the WATCHMAN device-Insights from the EWOLUTION real world registry[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021,97(7):E1019-E1024.
- [33] 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.
- [34] Decker JM, Madder RD, Hickman L, et al. CHADS (2) score is predictive of left atrial thrombus on pre-cardioversion transesophageal echocardiography in atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2011,1(2):159-165.
- [35] Ayirala S, Kumar S, O'Sullivan DM, et al. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011,24(5):499-505.
- [36] Yuce M, Cakici M, Davutoglu V, et al. Relationship between mean platelet volume and atrial thrombus in patients with atrial fibrillation[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010,21(8):722-725.
- [37] 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.
- [38] Yu JT, Bai Y, Muenzel M, et al. Device-related thrombus after left atrial appendage closure; a 4-year retrospective analysis from a real-world setting[J]. *J*

- Am Coll Cardiol, 2017, 70(18):B258.
- [39] Grygier M, Olasinska-Wisniewska A, Trojnarowska O, et al. Left atrial appendage closure-new choice for no-operation patients with atrial fibrillation[J]. *Minerva Cardioangiologica*, 2015, 63(6):577-586.
- [40] Sharma SP, Singh D, Nakamura D, et al. Incomplete endothelialization of Watchman™ Device: Predictors and Implications from Two Cases[J]. *J Atr Fibrillation*, 2019, 11(5):2162.
- [41] Prosperi-Porta G, Schnell G, Colbert J, et al. Multiple Thromboembolic Events from a Left Atrial Appendage Occlusion Device[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(3):342. e13-342. e15.
- [42] Massarenti L, Yilmaz A. Incomplete endothelialization of left atrial appendage occlusion device 10 months after implantation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(12):1384-1385.
- [43] Freixa X, Abualsaud A, Chan J, et al. Left atrial appendage occlusion: initial experience with the Amplatzer™ Amulet™ [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(3):492-496.
- [44] Kubo S, Mizutani Y, Meemook K, et al. Incidence, characteristics, and clinical course of device-related thrombus after watchman left atrial appendage occlusion device implantation in atrial fibrillation patients. [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 20(3):110.
- [45] Mill J, Agudelo V, Hion Li C, et al. Patient-specific flow simulation analysis to predict device-related thrombosis in left atrial appendage occluders [J]. *REC: Interventional cardiology (English Edition)*, 2022, 22:6738.
- [46] Wang Y, Di Biase L, Horton RP, et al. Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, 21(9):973-982.
- [47] Nguyen A, Gallet R, Riant E, et al. Peridevice leak after left atrial appendage closure: incidence, risk factors, and clinical impact[J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35(4):405-412.
- [48] Viles-Gonzalez JF, Kar S, Douglas P, et al. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with atrial fibrillation; a PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(10):923-929.
- [49] Li W, Gao R, Zhao J, et al. Safety and efficacy of different anticoagulation regimens after left atrial appendage occlusion[J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(1):201-209.
- [50] Bai Y, Xue X, Duenninger E, et al. Real-world survival data of device-related thrombus following left atrial appendage closure: 4-year experience from a single center[J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(8):1360-1369.
- [51] Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, et al. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial[J]. *Am Heart J*, 2006, 151(5):956-961.
- [52] Aminian A, Schmidt B, Mazzone P, et al. Incidence, Characterization, and Clinical Impact of Device-Related Thrombus Following Left Atrial Appendage Occlusion in the Prospective Global AMPLATZER Amulet Observational Study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(11):1003-1014.
- [53] Freixa X, Cepas-Guillen P, Flores-Umanzor E, et al. Pulmonary ridge coverage and device-related thrombosis after left atrial appendage occlusion[J]. *EuroIntervention*, 2021, 16(15):e1288-e1294.
- [54] Anonymous. Impact of flow dynamics on device-related thrombosis after left atrial appendage occlusion [Z], 2020-06, DOI:10.1016/j.cjca.2019.12.036.
- [55] Hong SJ, Kim JY, Kim JB, et al. Multidetector computed tomography may be an adequate screening test to reduce periprocedural stroke in atrial fibrillation ablation: a multicenter propensity-matched analysis [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(5):763-770.
- [56] Alkhouli M, Busu T, Shah K, et al. Incidence and clinical impact of device-related thrombus following percutaneous left atrial appendage occlusion: a meta-analysis[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(12):1629-1637.
- [57] Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF Trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(24):2964-2975.
- [58] Holmes DR Jr, Alkhouli M, Reddy V. Left atrial appendage occlusion for the unmet clinical needs of stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(5):864-874.
- [59] Grygier M, Olasińska-Wisniewska A, Araszkiwicz A, et al. The Watchman FLX-a new device for left atrial appendage occlusion-design, potential benefits and first clinical experience[J]. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*, 2017, 13(1):62-66.
- [60] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(3):253-261.