

论著·循证医学

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

任艳霞^{1,2}, 安智晶^{1,2}, 张得梅^{1,2}, 郭雪娅¹

1. 兰州大学第二医院心内科, 兰州 730000; 2. 兰州大学第二临床医学院, 兰州 730000

[摘要] **目的**·评估左心耳封堵术(left atrial appendage closure, LAAC)与口服抗凝药物[华法林和新型口服抗凝剂(novel oral anticoagulants, NOAC)]应用于非瓣膜性心房颤动(房颤)患者的有效性及安全性。**方法**·计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、万方、中国知网数据库,检索时间范围为各数据库建库至2020年7月。英文检索方式为("atrial fibrillation" or "AF" or "nonvalvular AF") and ("left atrial appendage closure" or "LAAC") and ("new oral anticoagulants" or "NOAC" or "novel oral anticoagulants" or "non-vitamin K antagonist oral anticoagulants" or "warfarin")。中文检索词包括“心房颤动”“左心耳封堵术”“新型口服抗凝剂”“华法林”。按照纳入及排除标准筛选文献,并进行质量评价和数据提取。应用RevMan 5.3软件对数据进行meta分析,主要观察指标包括复合栓塞事件、出血事件、全因死亡事件及心源性猝死。**结果**·最终纳入9篇文献,其中随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)3篇,非RCT 6篇,总计2 429例研究对象。meta分析结果显示,房颤患者应用LAAC相较于口服抗凝药物治疗,复合栓塞事件差异无统计学意义($OR=0.90$, $95\%CI$ 0.62~1.31, $P=0.59$),全因死亡事件发生的差异无统计学意义($OR=1.11$, $95\%CI$ 0.48~2.59, $P=0.81$),发生心源性猝死的差异无统计学意义($OR=0.90$, $95\%CI$ 0.38~2.11, $P=0.81$);相比于华法林和NOAC, LAAC出血事件的发生降低,差异有统计学意义($OR=0.48$, $95\%CI$ 0.35~0.65, $P=0.000$)。**结论**·非瓣膜性房颤患者行LAAC,相比于口服抗凝药物,栓塞、死亡风险无明显差异,但有更低的出血风险。

[关键词] 心房颤动;左心耳封堵术;新型口服抗凝剂;华法林

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.05.014 **[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

Meta-analysis of efficacy and safety of left atrial appendage closure and oral anticoagulants in atrial fibrillation

REN Yan-xia^{1,2}, AN Zhi-jing^{1,2}, ZHANG De-mei^{1,2}, GUO Xue-ya¹

1. Department of cardiology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

[Abstract] **Objective**·To evaluate the efficacy and safety of left atrial appendage closure (LAAC) and oral anticoagulants [warfarin and novel oral anticoagulants(NOAC)] in non-valvular atrial fibrillation (AF). **Method**·The related articles were obtained from PubMed, Embase, Cochrane Library, Wanfang database and CNKI, from the establishment of databases to July 2020. English retrieval method was as follows: ("atrial fibrillation" or "AF" or "nonvalvular AF") and ("left atrial appendage closure" or "LAAC") and ("new oral anticoagulants" or "NOAC" or "novel oral anticoagulants" or "non-vitamin K antagonist oral anticoagulants" or "warfarin"). Chinese keywords were "心房颤动""左心耳封堵术""新型口服抗凝剂" and "华法林". The articles were screened according to inclusion and exclusion criterias, and the quality evaluation and data extraction were carried out. The RevMan 5.3 software was used for meta-analysis of the data. The primary efficacy and safety endpoints were the incidence of embolism events, bleeding events, all-cause mortality events and sudden cardiac death (SCD). **Results**·Finally, nine articles was included, including three randomized controlled trials and six non-randomized controlled trials, consisting of 2 429 patients. The result of meta-analysis showed that there was no significant difference in compound embolism events in patients with AF treated with LAAC, compared with oral anticoagulant therapy ($OR=0.90$, $95\%CI$ 0.62~1.31, $P=0.59$). There was no significant difference in all-cause mortality events in patients with AF treated with LAAC, compared with oral anticoagulant therapy ($OR=1.11$, $95\%CI$ 0.48~2.59, $P=0.81$). There was no significant difference in SCD patients with AF treated with LAAC, compared with oral anticoagulant therapy ($OR=0.90$, $95\%CI$ 0.38~2.11, $P=0.81$). Compared with warfarin and NOAC, the incidence of bleeding events in patients treated with LAAC was decreased significantly ($OR=0.48$, $95\%CI$ 0.35~0.65, $P=0.000$). **Conclusion**·There is no significant difference in embolism and death in patients of non-valvular AF treated with LAAC, compared with oral anticoagulants. But it has a lower risk of bleeding.

[Key words] atrial fibrillation (AF); left atrial appendage closure (LAAC); novel oral anticoagulant (NOAC); warfarin

[作者简介] 任艳霞(1994—),女,硕士生;电子信箱:471708910@qq.com。

[通信作者] 郭雪娅,电子信箱:guoxueya2006@126.com。

[Corresponding Author] GUO Xue-ya, E-mail: guoxueya2006@126.com.

[网络首发] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.r.20210429.1322.004.html> (2021-05-10 09:31:15)。



心房颤动(房颤)是临床常见的心律失常之一,有极高的致死率和致残率。脑卒中(卒中)是房颤致死和致残的一个重要原因。研究^[1]表明,非瓣膜性房颤患者发生卒中的风险比正常人群高5倍。此外,房颤患者每年卒中的发生率为3%~4%。抗凝治疗预防卒中发生是管理房颤患者的重要手段。华法林是口服抗凝治疗的代表性药物。然而近年来,由于治疗时间窗窄、药物食品间不良反应、抗凝治疗的国际标准化比值(international normalized ratio, INR)监测困难、出血风险增加等原因,华法林的使用受到诸多限制。多项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)^[2-5]表明,新型口服抗凝剂(novel oral anticoagulants, NOAC)应用于房颤患者的有效性及安全性不劣于,甚至优于华法林。然而,NOAC价格相对昂贵,可能存在消化道出血风险高的缺点。研究^[6]发现,房颤造成卒中的血栓90%来源于左心耳。为预防血栓栓塞事件的发生,卒中、出血高风险人群以及不适宜长期规范抗凝治疗的患者,左心耳封堵术(left atrial appendage closure, LAAC)或许是另一种选择^[7]。另外,针对认知功能障碍和跌倒风险高的老年患者等特殊人群,使用抗凝剂可能增加出血的风险,是否应优先推荐LAAC治疗,有待于进一步研究证实。

既往RCT研究^[8-9]主要比较华法林与LAAC应用于房颤患者的优劣,目前针对NOAC和LAAC的首个RCT研究(PRAGUE-17)^[10]也发布最新研究成果,上述研究相继证实了LAAC的临床应用价值。但对于LAAC的并发症及长期的预后情况,相关循证医学证据仍然有限。本文对相关研究结果进行meta分析,旨在比较LAAC与口服抗凝剂的有效性、安全性,以期为临床治疗提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、万方数据库以及中国知网(CNKI)。检索文献起始时间不限,截止时间为2020年7月。英文检索方式为("atrial fibrillation" or "AF" or "nonvalvular AF") and ("left atrial appendage closure" or "LAAC") and ("new oral anticoagulants" or "NOAC" or "novel oral anticoagulants" or "non-vitamin K antagonist oral anticoagulants" or "warfarin")。中文检索词包括“心房颤动”“左心耳封堵术”“新型口服抗凝剂”“华法林”。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:①研究对象为心电图提示房颤的患者。②研究设计的试验组为进行LAAC的患者,对照组为口服华法林或NOAC的患者。③结局指标中有效性指标包括卒中(缺血性卒中和出血性卒中)和血栓栓塞事件等复合栓塞事件、全因死亡事件、心源性猝死(sudden cardiac death, SCD);安全性指标包括出血事件。纳入研究需要包括至少一项完整的结局指标数据。

排除标准:①文献类型为综述、病例报告、会议报告、指南、meta分析与系统评价。②纳入研究只有LAAC或药物治疗的单方面数据。③无上述结局指标、原始数据不充分或未找到原文的文献。

1.3 文献筛选、质量评价与数据提取

首先由2名研究人员按照纳入和排除标准对文献进行筛选、质量评价及数据提取,出现分歧时由第3人再次阅读进行判断。不能获得全文时通过邮件与原作者联系获取。同一研究人群被多次报道或重复发表的文献,仅纳入数据最完整的一篇。

RCT采用Jadad评分^[11]进行文献质量评价,满分为5分;非RCT采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[12]进行文献质量评价,满分为9分。

数据提取的内容包括:①文献第一作者姓名、发表时间、研究类型。②研究分组情况、样本量、结局指标(包括有效性指标和安全性指标)、随访时间。

1.4 统计学方法

应用RevMan 5.3软件对数据进行统计学分析。本研究数据主要为二分类数据,采用比值比(odds ratio, OR)进行效应评价,并计算95%置信区间(95% confidence interval, 95% CI)。对合并研究进行异质性检验,当 $P \leq 50\%$ 、 $P \geq 0.1$ 时,提示纳入研究间存在统计学同质性,meta分析使用固定效应模型;反之,当 $P > 50\%$ 、 $P < 0.1$ 时,提示纳入研究间存在统计学异质性,排除明确临床、方法学异质性后,采用随机效应模型分析数据。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果

根据既定检索策略,按照图1进行文献筛选。经初检获得英文文献459篇,中文文献95篇,去掉重复文献后剩余366篇,后按照纳入及排除标准筛选,最终纳入9篇

文献^[8-10,13-18]，其中 RCT 研究^[8-10] 3 篇，非 RCT 研究^[13-18] 6 篇；共 2 429 例研究对象，其中试验组 1 345 例，对照组 1 084 例（NOAC 442 例，华法林 642 例）。纳入研究的基本特征见表 1。

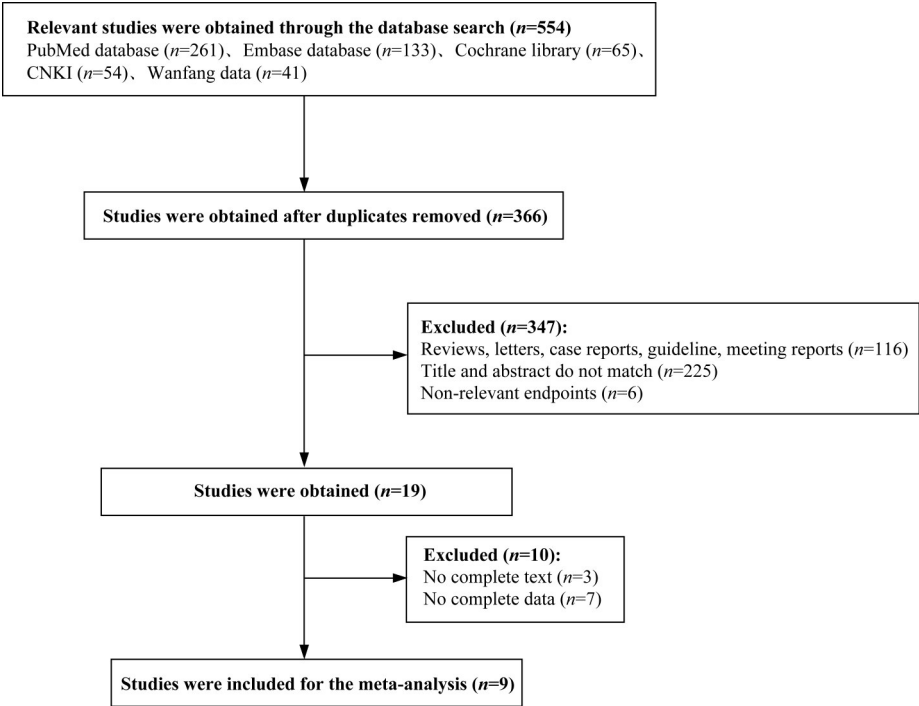


图 1 文献筛选流程图
Fig 1 Flowchart of the study screening

表 1 纳入研究的基本特征

Tab 1 Features of included studies

Study	Research type	Treatment/n	Control/n	Follow-up	Outcome	Quality evaluation
Osmancik ^[10] , 2020	RCT	LAAC/201	NOAC/201	19.9 months	thromboembolic events SCD hemorrhagic events	4.0
Reddy ^[8] , 2014	RCT	LAAC/463	Warfarin/244	3.8 years	thromboembolic events all-cause death SCD hemorrhagic events	4.0
Holmes ^[9] , 2014	RCT	LAAC/269	Warfarin/138	18 months	thromboembolic events all-cause death SCD	4.0
Godino ^[13] , 2020	Observational study	LAAC/193	NOAC/189	2 years	thromboembolic events all-cause death SCD hemorrhagic events	7.0
Zhao ^[14] , 2020	Observational study	LAAC/52	NOAC/52 Warfarin/52	3 months	thromboembolic events hemorrhagic events	6.0
Ma ^[15] , 2015	Observational study	LAAC/8	Warfarin/49	1 year	thromboembolic events hemorrhagic events	5.0
Ding ^[16] , 2019	Observational study	LAAC/80	Warfarin/80	1 year	thromboembolic events hemorrhagic events	6.0
Wang ^[17] , 2018	Observational study	LAAC/54	Warfarin/54	1 year	thromboembolic events all-cause death hemorrhagic events	6.5
Wang ^[18] , 2016	Observational study	LAAC/25	Warfarin/25	1 year	thromboembolic events all-cause death hemorrhagic events	7.0

2.2 有效性指标的meta分析结果

2.2.1 复合栓塞事件 共纳入9项研究^[8-10,13-18],包括10组数据,总计2 429例研究对象。异质性检验结果显示, $P=0\%$ 、 $P=0.43$,认为纳入各研究间存在统计学同质性,采用固定效应模型。meta分析结果(图2)显示,房颤患

者应用LAAC相较于口服抗凝药物治疗,复合栓塞事件差异无统计学意义($OR=0.90$, $95\%CI$ 0.62~1.31, $P=0.59$)。按照抗凝药物类型不同,将其分为NOAC及华法林进行亚组分析,差异均无统计学意义($OR=0.99$, $95\%CI$ 0.55~1.77, $P=0.97$; $OR=0.84$, $95\%CI$ 0.52~1.38, $P=0.49$)。

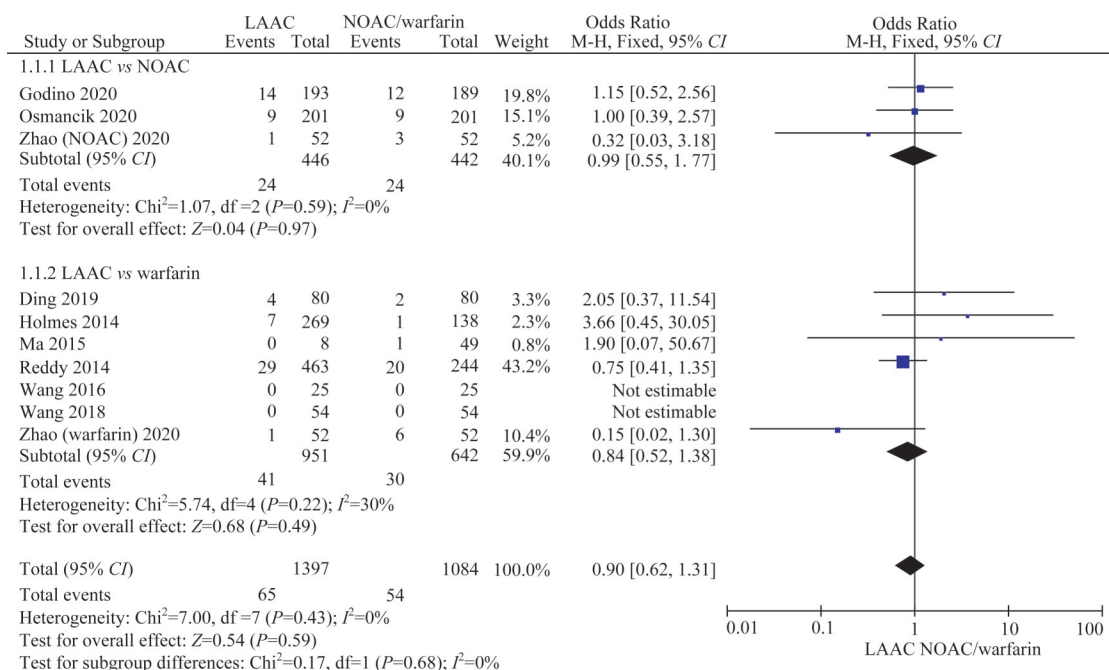


图2 复合栓塞事件的meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of the thromboembolic events

2.2.2 全因死亡事件 纳入的5项研究^[8-9,13,17-18]对全因死亡事件进行了报道,共包括1 654例研究对象。异质性检验结果显示, $P=78\%$ 、 $P=0.01$,认为纳入各研究间的异质性显著,故采用随机效应模型。meta分析结果

(图3)显示,房颤患者应用LAAC相较于口服抗凝药物治疗,全因死亡事件发生差异无统计学意义($OR=1.11$, $95\%CI$ 0.48~2.59, $P=0.81$)。

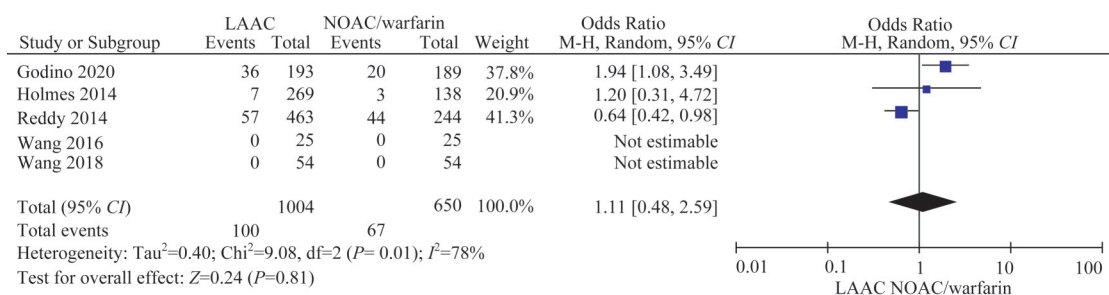


图3 全因死亡事件的meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of the all-cause death

2.2.3 SCD 4项研究^[8-10,13]对SCD进行了分析,共包括1 898例研究对象。异质性检验结果显示, $P=72\%$ 、 $P=0.01$,认为纳入各研究间的异质性显著,故采用随机效应模型。meta分析结果(图4)显示,房颤患者应用LAAC与应用抗凝药物治疗,发生SCD的差异无统计学意义($OR=0.90$, $95\%CI$ 0.38~2.11, $P=0.81$)。

2.3 安全性指标的meta分析结果

纳入的8项研究^[8,10,13-18]对出血事件进行了观察,共9组数据,总计2 022例研究对象。异质性检验结果显示: $I^2=0\%$ 、 $P=0.53$,认为纳入各研究间存在统计学同质性,故采用固定效应模型。meta分析结果(图5)显示:LAAC组相较于口服抗凝药物治疗,出血事件发生更少,

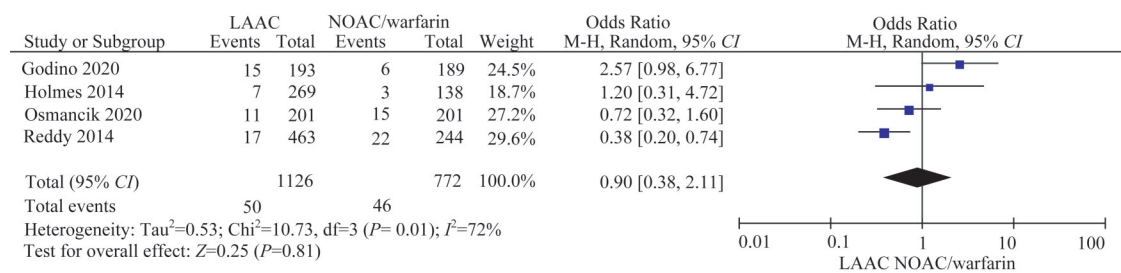


图4 心源性死亡的meta分析森林图
Fig 4 Forest plot of SCD

差异有统计学意义 ($OR=0.48$, 95% CI 0.35~0.65, $P=0.000$)。按照抗凝药物类型不同进行亚组分析, 比较了NOAC及华法林分别与LAAC的出血事件, 差异均有统计学意义 ($OR=0.58$, 95% CI 0.39~0.87, $P=0.008$; $OR=0.38$, 95% CI 0.24~0.60, $P=0.000$)。

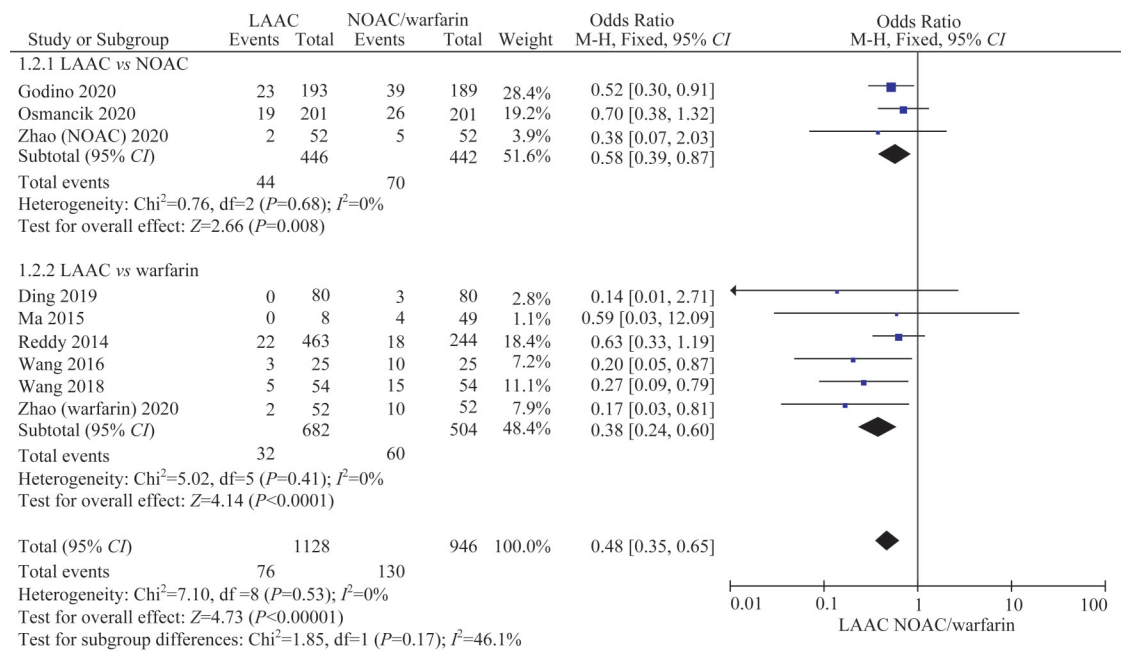


图5 出血事件的meta分析森林图
Fig 5 Forest plot of the hemorrhagic events

3 讨论

房颤是临床常见的心律失常, 由于其表现为无序的颤动波, 导致心房血流动力学异常, 因此患者血栓形成风险高, 血栓脱落导致栓塞事件风险是正常人群的6~8倍^[19-20]。LAAC是目前推荐用于预防卒中的方法之一, 但其有效性及安全性尚不完全明确。本研究对非瓣膜性房颤患者应用LAAC和口服抗凝药物的有效性及安全性进行meta分析, 结果显示: LAAC相比于口服抗凝药物, 栓塞风险及死亡风险的差异无统计学意义, 但出血风险更低, 安全性更好。

近年来, 多项meta分析^[21-23]结果证实了LAAC的治疗效果。但遗憾是这些meta分析多为单组率的研究, 无

对照组数据, 可能与真实结果有一定偏差。本研究通过检索包含LAAC与口服抗凝药物的相关临床研究, 直接比较其有效性及安全性。此外, 对部分预后指标进行了亚组分析, 更有针对性, 将最新PRAGUE-17初步研究成果^[10]也纳入进来, 为研究带来更充足的证据支持。

本研究也有许多不足之处: ①NOAC与LAAC直接比较的现有证据仍然有限, 病例数较少, 使得研究结果的效力不足。②本文同时纳入中文研究与国外研究, 研究人群栓塞/出血风险的差异、围术期的抗凝抗栓治疗策略的不同等可能给研究带来异质性。但是考虑到纳入文献数量有效, 样本量较小, 未进一步亚组(如不同地区的研究、卒中高危人群与卒中低危人群)分析。③由于纳入文献的原始数据问题, 本研究未能将每项预后指标

进行对比研究,未能比较各类封堵器的差异,希望未来有更多的研究可以对这些问题进行完善。

综上所述,LAAC 预防栓塞事件发生的风险不劣于

NOAC 或华法林,但能有效降低非瓣膜性房颤患者的出血风险。因此,对于高出血风险、不能耐受长期抗凝治疗的特殊房颤患者,LAAC 是一种更适合的治疗手段。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Writing Group Members, Lloyd-Jones D, Adams RJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2010, 121(7): e46-e215.
- [2] Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(4): 321-328.
- [3] Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the rivaroxaban once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF Trial)[J]. *Am Heart J*, 2015, 170(4): 675-682.
- [4] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22): 2093-2104.
- [5] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-992.
- [6] 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.
- [7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国左心耳封堵预防心房颤动卒中专家共识(2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(12): 937-955.
- [8] 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.
- [9] Jr 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(1): 1-12.
- [10] Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(25): 3122-3135.
- [11] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [12] 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.
- [13] Godino C, Melillo F, Bellini B, et al. Percutaneous left atrial appendage closure versus non-vitamin K oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation and high bleeding risk[J]. *EuroIntervention*, 2020, 15(17): 1548-1554.
- [14] 赵宏伟,尹晓盟,王成福,等. 左心耳封堵术与华法林及利伐沙班在非瓣膜性心房颤动患者卒中预防中的对比研究[J]. *中国心血管病研究*, 2020, 18(1): 5-9.
- [15] 马方. 浅谈 86 例心房颤动患者抗栓治疗的临床体会[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(4): 144-145.
- [16] 丁守坤,罗萍,王光公. 左心耳封堵术和单纯抗凝治疗对非瓣膜性持续性心房颤动患者的有效性和安全性比较[J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(2): 129-130.
- [17] 王军,张松林,何璐,等. 左心耳封堵术与华法林对非瓣膜性房颤病人卒中预防的有效性及其安全性对照研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(6): 738-741.
- [18] 王光记,孔彬,李奇,等. 中国心房颤动患者左心耳封堵与华法林预防血栓栓塞事件的对照研究[J]. *中华心律失常学杂志*, 2016, 20(5): 380-383.
- [19] Chien KL, Su TC, Hsu HC, et al. Atrial fibrillation prevalence, incidence and risk of stroke and all-cause death among Chinese[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 139(2): 173-180.
- [20] Li LH, Sheng CS, Hu BC, et al. The prevalence, incidence, management and risks of atrial fibrillation in an elderly Chinese population: a prospective study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15: 31.
- [21] Li X, Wen SN, Li SN, et al. Over 1-year efficacy and safety of left atrial appendage occlusion versus novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(6): 1203-1214.
- [22] 何贵均,熊青松,胡骏豪,等. 新型口服抗凝药和左心耳封堵器在非瓣膜性心房颤动运用中的有效性及安全性的 meta 分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(7): 643-648.
- [23] Sahay S, Nombela-Franco L, Rodes-Cabau J, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure versus medical treatment in atrial fibrillation: a network meta-analysis from randomised trials[J]. *Heart*, 2017, 103(2): 139-147.

[收稿日期] 2020-10-10

[本文编辑] 包玲

