

· 综述 ·

非瓣膜性心房颤动左心耳血栓的影像学研究进展

刘铎¹, 李燕玲², 张展¹, 王鑫¹, 昂文成林龙珠³, 马玉娇³, 侯路雲⁴, 谢萍^{2*}

(¹ 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000; ² 甘肃省人民医院心血管内科, 兰州 730000; ³ 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; ⁴ 宁夏医科大学临床医学院, 银川 750001)

【摘要】 非瓣膜性心房颤动因其高发病率、高致残率和高复发率, 严重影响了患者的生活质量。准确评估左心耳的结构和功能, 对检测左心耳血栓和预测卒中事件至关重要。以经食管超声心动图、经胸超声心动图、心腔内超声心动图、CT和心脏磁共振成像等为代表的传统影像学技术, 和以新型分子靶向示踪剂结合的正电子发射断层扫描/心脏磁共振成像、计算机流体力学等为代表的新兴技术, 正为左心耳的结构功能评估以及左心耳血栓的检测提供重要客观依据。本文对非瓣膜性心房颤动患者左心耳的解剖、功能、左心耳及其血栓的影像学研究进展进行综述。

【关键词】 心房颤动; 非瓣膜性; 左心耳; 血栓形成

【中图分类号】 R541.7

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.07.119

Research progress of imaging for left atrial appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation

Liu Duo¹, Li Yanling², Zhang Zhan¹, Wang Xin¹, Angwenchenglinlongzhu³, Ma Yujiao³, Hou Luyun⁴, Xie Ping^{2*}

(¹First School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ²Department of Cardiology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China; ³First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ⁴School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, China)

【Abstract】 Non-valvular atrial fibrillation has seriously affected the quality of life of patients because of its high incidence, high disability rate and high recurrence rate. Accurate evaluation of the structure and function of left atrial appendage is of great importance in detection of its thrombus and in prediction for stroke events. Conventional imaging techniques, such as transesophageal echocardiography, transthoracic echocardiography, intracardiac echocardiography, CT and cardiac magnetic resonance imaging, and new technologies, represented by positron emission tomography/cardiac magnetic resonance imaging combined with new molecular targeted tracers, and computer fluid dynamics, are providing important objective basis for evaluating its structure and function and for detecting its thrombus. In this article, we reviewed the anatomy, function, imaging progress of left atrial appendage and its thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation.

【Key words】 atrial fibrillation, non-valvular; left atrial appendage; thrombosis

This work was supported by the Project of Science and Technology Plan of Gansu Province (20YF3WA011).

Corresponding author: Xie Ping, E-mail: pingxie66@163.com

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床上最常见的快速性心律失常之一。Wei等^[1]一项调查研究显示,我国60岁及以上人群中AF的患病率为5.2%。保守估计,我国现有AF患者约487万^[2]。非瓣膜性心房颤动(non-valvular atrial fibrillation, NVAf)约占AF

患者总数的65.2%^[3]。左心耳(left atrial appendage, LAA)是NVAf患者绝大多数血栓栓塞事件的栓子来源^[4]。选择合理、恰当的影像学方法评估LAA和检测左心耳血栓(left atrial appendage thrombus, LAAT),对预防NVAf患者所致的血栓栓塞事件意义重大。

收稿日期: 2023-08-12; 接受日期: 2023-09-08

基金项目: 甘肃省科技计划项目(20YF3WA011)

通信作者: 谢萍, E-mail: pingxie66@163.com

1 左心耳的解剖

1.1 左心耳的结构

LAA 是胚胎时期左心房 (left atrium, LA) 发育时形成的残余结构,一般位于左房室沟,与 LA 体外侧连接。LAA 内含有丰富的梳状肌及肌小梁,其表面卷曲、不平整,血流易在此形成旋涡,最终使血流速度减慢和停滞^[4]。Elias 等^[5]发现,与 LA 相比,LAA 有更多的凝血酶生成。Yang 等^[6]发现,与窦性心律组相比,AF 组 LAA 的血流相对停留时间普遍高于窦性心律。Sanatkhami 等^[7]发现,受试者特定的 LA 和 LAA 几何构型对于根据 RTD 函数量化特定受试者在 LAA 内血液停滞的倾向至关重要。

1.2 左心耳的形态

LAA 可分为风向标型、鸡翅型、仙人掌型和菜花型等 4 种。He 等^[8]发现,LAA 形态的复杂程度与 LAAT 的形成显著相关 ($OR = 4.168, 95\% CI 1.871 \sim 9.288; P < 0.001$)。Chen 等^[9]发现,鸡翅型 LAA 不易形成 LAAT,可能与鸡翅型 LAA 血液流速高有关。菜花型 LAA 发生血栓栓塞事件的风险相对较高,可能与菜花型 LAA 结构复杂、分叶多、肌小梁形成与分布更为广泛和血流速度更低等有关。关于 LAA 形态与卒中风险的相关性,临床证据有限,只有一个模糊却被广泛认可的结论,即 LAA 形态越复杂,未来发生卒中事件的风险就越高^[10]。

1.3 左心耳的大小与开口

LAA 的长度平均为 45 mm 左右;宽度从 27 mm 至 60 mm 不等;LAA 壁的厚薄不均匀,部分壁的厚度可小于 0.5 mm。随着 AF 的进展,LAA 的体积会逐渐增大^[11]。LA 光滑的前壁和外侧壁在心内膜汇合,然后与 LAA 梳状肌会合,形成 LAA 开口。LAA 的开口形态大致如下:椭圆形、水滴形、圆形、脚形和三角形等。LAA 开口增大和 LAA 壁的不规则内向运动,导致 LAA 排空困难,使 LAA 内血流速度减慢甚至停滞^[12]。

2 左心耳的功能

LAA 平时能储存来自肺循环的血液,当容量超负荷和 LA 压力增加时,便通过舒缩功能调节 LA 压力,维持正常的血流动力学功能;LAA 还可通过分泌利钠肽来维持容量的动态平衡。刘佳琦等^[13]发现,LAA 功能异常与血栓事件密切相关 ($\beta = 1.168, P = 0.002$)。LAA 舒缩功能障碍会导致 LA 内血流速度减慢,血流淤滞甚至形成血栓。另外,Lakkireddy 等^[14]发现左心耳闭塞 (left atrial appendage occlusion,

LAAO) 可导致肾上腺素能系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统显著下调。他们对行 LAAO 术的患者进行随访,发现他们均有全身血压降低,血浆中的儿茶酚胺类激素、醛固酮和肾素水平也有下降^[14]。行 LAAO 术的患者,还有游离脂肪酸、胰岛素以及脂联素等水平升高,提示 LAA 可能参与了糖脂的调节^[14]。另外,LAA 的非机械特性可能也在体积稳态中起着重要作用^[4]。

3 左心耳及其血栓的影像学评估

3.1 经食管超声心动图

经食管超声心动图 (transesophageal echocardiography, TEE) 是评估 LAA 和检测 LAAT 的金标准。2D-TEE 局限性如下:(1)任何情况下都只显示一个平面,不能准确评价 LAA;(2)探头一般只能放在食道内,对于部分肥胖者,难以获得足够的声学窗口;(3)难以辨别隐藏的血栓。经食道三维超声心动图 (transesophageal three-dimensional echocardiography, RT-3D TEE),不仅能够通过数字化技术全方位观察和评估 LAA,还可排除气体和骨骼等的干扰^[15]。刘表虎等^[16]发现,RT-3D TEE 能准确定量分析 AF 患者的 LAA 形态结构、血流状态和功能变化。Deng 等^[17]发现,与 2D-TEE 相比,RT-3D TEE 可以辨别隐藏的血栓,其检出血栓的不确定性显著降低 ($P < 0.001$)。

3.2 经胸超声心动图

经胸超声心动图 (transthoracic echocardiography, TTE) 评估 LAA 时,允许 AF 患者早期快速启动抗凝,同时避免心脏复律。3D-TTE 优势如下:(1)任意时间内可多角度、多切面观察 LAA 的三维立体解剖结构;(2)耗时短、微创。最近,Pieszko 等^[18]开发的机器学习模型是根据患者的临床特征、TTE 的影像学特征联合 AI 技术来检测 LAAT 的。研究认为,该模型可准确预测 NVAf 患者有无 LAAT^[18]。目前,使用该模型评估 LAA 的相关研究并不多见。一旦验证成功并投入使用,可帮助克服现有 TTE 检查医师的操作和经验局限性,使对 LAA 的评估和 LAAT 的检测更加客观、快速和精准。

3.3 心内超声心动图

心内超声心动图 (intracardiac echocardiography, ICE) 评估 LAA 的优势如下:(1)ICE 的探头可任意放置在心脏四个腔室内的不同位置,帮助了解 LAA 结构和血栓的真实情况;(2)可直接到达 LA,帮助发现隐藏在梳状肌之间的细微血栓;(3)可大幅减少患者的造影剂用量和辐射暴露剂量。然而,目前

临床上的 ICE 主要用于引导 LAAO 装置,使用 ICE 评估 LAA 的相关研究较少。He 等^[19]的一项 meta 分析显示,ICE 对 LAAT 的诊断效果与 TEE 相似,但 ICE 的敏感性更高。综上,ICE 在评估 LAA 和检测 LAAT 等方面临床应用前景广阔。

3.4 CT

CT 评估 LAA 和检测 LAAT 可能优于 TEE。Liu 等^[20]一项研究显示,早期心脏 CT 发现的 LAA 充盈缺陷与 LAA 排空功能障碍相关。Rinkel 等^[21]在一项纳入 452 例急性缺血性脑卒中患者的前瞻性研究中发现,心脏 CT 检出血栓为 38 例(8%),且血栓多位于 LAA(82%)。CT 延迟扫描成像诊断 LAAT 的效能已经与 TEE 相当^[22],然而,最佳的 CT 延迟成像时间尚存争议。Spagnolo 等^[23]发现,6 min 延迟成像的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值均为 100%。陈艳红等^[24]采用 256 层螺旋 CT 检测持续性 AF 患者有无 LA 血栓,该研究发现的最佳延迟时间是 25 s。对于无法完成 TEE 或有禁忌证的患者,CT 的延迟扫描成像可作为一种替代方法。CT 延迟成像的最佳时间可能与样本规模、研究类型及仪器设备等的差异有关,需要临床进一步的探索。

3.5 心脏磁共振成像

心脏磁共振成像(cardiac magnetic resonance imaging, CMRI)能够通过延迟增强成像来区分组织和血栓,以及识别心肌组织瘢痕。在造影剂增强的 CMRI 血管造影序列中,血栓表现为低信号且边缘清晰、与周围结构无关;在钆增强心血管磁共振成像序列中,LAAT 表现为均匀的低信号强度充盈缺损,周围有高信号血流环绕^[25]。Kitkungvan 等^[25]以 TEE 为对照,比较多组分 CMRI 方案检出 LAAT 的诊断性能。最终发现,长反转时间延迟增强 CMRI 的诊断准确性(99.2%)、灵敏度(100%)和特异度(99.2%)最高^[25]。CMRI 的局限性有:(1)图像采集时间长、处理速度慢和时间分辨率差等;(2)经济成本高和技术要求也可能限制其广泛使用;(3)需要患者配合屏气,重度患者可能难以配合;(4)CMRI 造影剂引起的罕见不良反应如造影剂过敏和肾纤维化等,一旦发生,严重时可致命。因此,改善 CMRI 的性能和严格把握患者禁忌证至关重要。

3.6 正电子发射断层扫描/CMRI 与新型分子靶向示踪剂

Izquierdo-Garcia 等^[26]发现,纤维蛋白结合放射性示踪剂 [⁶⁴Cu]FBP8 的正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)/CMRI 可以检测和表征 LAAT,最终认为:(1)PET 探针检测 LAAT 的灵

敏度达到 100%,特异度为 84%;(2)[⁶⁴Cu]FBP8 代谢稳定,消除快^[26]。该项技术提供的关于血栓的生物特性的有用信息,可能有助于对患者尽早干预和监测治疗反应。该项技术面临的挑战有:(1)如何有效地在现有检测 LAAT 的影像学方法基础上增加附加诊断价值;(2)在 PET/CMRI 使用过程中,如何准确定量,特别是那些与衰减校正相关的应用;(3)与健康受试者的示踪清除动力学相比,60 min 成像时间点的持续血池信号,可能对 AF 患者血栓中纤维蛋白的准确定量构成挑战^[26]。建立准确、经过验证和重复性佳的摄取阈值非常重要,通过该阈值才能将这种成像方法广泛运用于临床。尽管相关研究报告了该技术在 AF 人群中的可重复性很高,然而,随着时间的推移,后期成像信号是否稳定,尚不明确。目前,该研究仍处于分子成像应用的早期阶段,但该项技术检测 LAAT 的潜力巨大,值得临床进一步的探索。

3.7 计算流体力学

计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)是一种利用计算机技术模拟流体的流动、传热等来分析和解决相关复杂问题的建模方法^[27]。CFD 提供了一个全新的角度帮助临床医师更加深刻地去理解和探索 AF 所致心脏结构改变以及继发的 LAA 血流状态的改变^[28]。CFD 评估 LAA 的大致流程如下:(1)提取被检者 LAA 的相关影像学数据和基于壁切变和基于血液年龄分布的血流动力学指标,随后借助高性能计算机构建计算模型;(2)通过相关指标参数来设置该模型的仿真边界条件,并采用内部、外部和交叉验证等方式来检验该模型的可靠性和准确度;(3)优化和调整模型,并获得 AF 患者血液的仿真动力学等相关数据开始分析。CFD 仿真计算的结果显示,心房的高频、不规则颤动会导致 LAA 内的血液相对停留时间有所增加,最终使得 LAA 容易形成血栓^[29]。目前,CFD 评估 LAA 的研究主要集中在:(1)AF 对 LAA 流体力学的改变和影响;(2)LAA 的结构功能变化对 LAA 自身血流状态的影响和未来血栓栓塞事件的影响。目前的小规模、缺乏统一的验证方案的研究,阻碍了 CFD 相关模型在评估 LAA 中的广泛运用,值得临床进一步关注与探索。

4 总结

综上,评估 NVAf 患者的 LAA 和检测 LAAT 至关重要。随着医学影像设备和影像处理技术的迭代升级,无论传统的、还是新兴的影像学方法,均使我们在评估 LAA 和检测 LAAT 等方面看到了更多的

可能性。未来,CFD 集成机器学习方法、人工智能和分子成像技术的快速发展,可能帮助临床医师更加客观、高效和精准地从成像数据中获得结果,最大限度避免医师的经验和操作局限性。尽管相关技术需要在极为严苛地条件和临床验证框架下进行测试与开发,可是一旦成功,将对评估 LAA 和检测 LAAT 有里程碑意义。

【参考文献】

- Wei Y, Zhou G, Wu X, *et al.* Latest incidence and electrocardiographic predictors of atrial fibrillation: a prospective study from China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(3): 313–321. DOI: 10.1097/cm9.0000000000002340.
- 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(6): 583–612. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.06.001.
- 秦明照, 张新军, 张迎怡, 等. 老年人非瓣膜性心房颤动诊治中国专家建议(2016)[J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(9): 915–928. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.09.001.
- Karim N, Ho SY, Nicol E, *et al.* The left atrial appendage in humans: structure, physiology, and pathogenesis[J]. *Europace*, 2020, 22(1): 5–18. DOI: 10.1093/europace/euz212.
- Elias A, Khoury Y, Shehadeh F, *et al.* Elevated thrombin generation levels in the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2023, 7(2): 100127. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100127.
- Yang J, Song C, Ding H, *et al.* Numerical study of the risk of thrombosis in the left atrial appendage of chicken wing shape in atrial fibrillation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 985674. DOI: 10.3389/fcvm.2022.985674.
- Sanatkhanani S, Nedios S, Menon PG, *et al.* Subject-specific factors affecting particle residence time distribution of left atrial appendage in atrial fibrillation: a computational model-based study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1070498. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1070498.
- He J, Fu Z, Yang L, *et al.* The predictive value of a concise classification of left atrial appendage morphology to thrombosis in non-valvular atrial fibrillation patients[J]. *Clin Cardiol*, 2020, 43(7): 789–795. DOI: 10.1002/clc.23381.
- Chen L, Xu C, Chen W, *et al.* Left atrial appendage orifice area and morphology is closely associated with flow velocity in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 442. DOI: 10.1186/s12872-021-02242-9.
- Lei C, Gao Q, Wei R, *et al.* Fractal geometry illustrated left atrial appendage morphology that predicted thrombosis and stroke in patients with atrial fibrillation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 779528. DOI: 10.3389/fcvm.2022.779528.
- Takaya Y, Nakayama R, Yokohama F, *et al.* Left atrial appendage morphology with the progression of atrial fibrillation[J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0278172. DOI: 10.1371/journal.pone.0278172.
- Mostafa S, El-Rabbat K, Salah S, *et al.* Association of left atrial deformation indices with left atrial appendage thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Indian Heart J*, 2020, 72(4): 265–271. DOI: 10.1016/j.ihj.2020.07.010.
- 刘佳琦, 魏猛, 迪拉热·太外库力, 等. 非瓣膜性心房颤动患者左心耳功能异常与血栓形成事件的相关性研究[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(8): 921–927. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220117-00055.
- Lakkireddy D, Turagam M, Afzal MR, *et al.* Left atrial appendage closure and systemic homeostasis: the LAA HOMEOSTASIS study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(2): 135–144. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.092.
- Li J, Li Q, Alqahtany FS, *et al.* Evaluating the novel parameters for assessing the LAA function and thrombus formation with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(1): 560–565. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.10.041.
- 刘表虎, 邵凌云, 何仪, 等. 实时三维经食管超声心动图定量评价心房颤动患者左心耳形态及功能[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2020, 17(5): 280–284. DOI: 10.13929/j.issn.1672-8475.2020.05.006.
- Deng B, Nie R, Qiu Q, *et al.* 3D transesophageal echocardiography assists in evaluating the morphology, function, and presence of thrombi of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(10): 876. DOI: 10.21037/atm-21-1981.
- Pieszko K, Hiczekiewicz J, Łojewska K, *et al.* Artificial intelligence in detecting left atrial appendage thrombus by transthoracic echocardiography and clinical features: the Left Atrial Thrombus on Transoesophageal Echocardiography (LATTEE) registry[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(1): 32–41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad431.
- He G, Liu H, Huang X, *et al.* Intracardiac versus transesophageal echocardiography for diagnosis of left atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. *Clin Cardiol*, 2021, 44(10): 1416–1421. DOI: 10.1002/clc.23698.
- Liu XW, Tian X, Hu J, *et al.* Factors associated with left atrial appendage filling defects on early-phase cardiac computed tomography in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a case-control study[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2023, 13(2): 720–734. DOI: 10.21037/qims-22-146.
- Rinkel LA, Beemsterboer CF, Groeneveld NS, *et al.* Cardiac thrombi detected by CT in patients with acute ischemic stroke: a substudy of mind the heart[J]. *Eur Stroke J*, 2023, 8(1): 168–174. DOI: 10.1177/23969873221130838.
- Cohen A, Donal E, Delgado V, *et al.* EACVI recommendations on cardiovascular imaging for the detection of embolic sources: endorsed by the Canadian Society of Echocardiography[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(6): e24–e57. DOI: 10.1093/ehjci/jeab008.
- Spagnolo P, Giglio M, Di Marco D, *et al.* Diagnosis of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation: delayed contrast-enhanced cardiac CT[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(3): 1236–1244. DOI: 10.1007/s00330-020-07172-2.
- 陈艳红, 张洪, 马延贺, 等. 256 层螺旋 CT 检测持续性房颤病人左心房血栓的优化扫描方案[J]. *国际医学放射学杂志*, 2021, 44(3): 269–276. DOI: 10.19300/j.2021.L18401.
- Kitkungvan D, Nabi F, Ghosn MG, *et al.* Detection of LA and LAA thrombus by CMR in patients referred for pulmonary vein isolation[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(7): 809–818. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.11.029.
- Izquierdo-Garcia D, Désogère P, Philip AL, *et al.* Detection and characterization of thrombosis in humans using fibrin-targeted positron emission tomography and magnetic resonance[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(3): 504–515. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.08.009.
- Zhong L, Zhang JM, Su B, *et al.* Application of patient-specific computational fluid dynamics in coronary and intra-cardiac flow simulations: challenges and opportunities[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 742. DOI: 10.3389/fphys.2018.00742.
- García-Villalba M, Rossini L, Gonzalo A, *et al.* Demonstration of patient-specific simulations to assess left atrial appendage thrombogenesis risk[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 596596. DOI: 10.3389/fphys.2021.596596.
- Koizumi R, Funamoto K, Hayase T, *et al.* Numerical analysis of hemodynamic changes in the left atrium due to atrial fibrillation[J]. *J Biomech*, 2015, 48(3): 472–478. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.12.025.