

# 心房颤动消融相关性无症状性脑缺血

都明辉 施海峰\* 佟佳宾 陈浩 杨杰孚 综述  
(北京医院心血管内科,北京 100730)

**【摘要】**心房颤动是最常见的持续性心律失常,对心房颤动及其并发症,特别是对脑卒中风险的控制已成为共识。导管消融治疗因其效果可靠、安全性好成为治疗心房颤动的重要方法。近年来,心房颤动导管消融的并发症之一,消融相关性无症状性脑缺血开始逐渐受到重视,其高发生率及潜在的风险,使得心房颤动的导管消融治疗受到质疑。现对心房颤动消融相关性无症状性脑缺血的概念、解读、危险因素、病理生理过程等进行梳理,并尝试提出目前研究的局限和未来可能的研究方向。

**【关键词】**心房颤动;导管消融;无症状性脑缺血;无症状性脑损伤  
**【中图分类号】** R541.7 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.01.002

## Silent Cerebral Ischemia Related to Atrial Fibrillation Ablation

DU Minghui, SHI Haifeng\*, TONG Jiabin, CHEN Hao, YANG Jiefu  
(Department of Cardiology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

**【Abstract】** Atrial fibrillation is the most common continuous arrhythmia. It is a consensus of the management of atrial fibrillation and its complications, especially the controlling of stroke. Catheter ablation has become an important therapeutic choice by its safety and efficacy in treatment of atrial fibrillation. Recently, silent cerebral ischemia, as an important complication of atrial fibrillation ablation, is receiving more and more attentions and making catheter ablation come under questions due to its non-negligible incidence and the potential risks. The purpose of this article is to review the concept, the image presentations, the risk factors and the mechanisms of silent cerebral ischemia related to atrial fibrillation ablation, and attempting to point out the limitations of the existing researches and their feasible future directions.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Catheter ablation; Silent cerebral ischemia; Silent cerebral lesion

心房颤动是最常见的持续性心律失常,其发病率随社会的发展呈逐渐上升的趋势<sup>[1]</sup>。调查显示,虽然中国的心房颤动发病率低于发达国家,但存在患者用药率低、并发症发生率高的特点,总体控制情况并不

理想<sup>[2]</sup>。脑卒中是心房颤动最为重要的并发症,心房颤动患者的脑卒中风险约是一般人群的5倍<sup>[3]</sup>,对心房颤动及其并发症,特别是对脑卒中风险的控制已成为共识<sup>[4-5]</sup>。随着中国人口进一步老龄化,心房颤动

作者简介:都明辉(1992—),在读硕士,主要从事心脏起搏和电生理研究。Email: mhdu.med@gmail.com  
佟佳宾(1963—),副主任医师,学士,主要从事心脏起搏治疗及快速心律失常的射频消融治疗研究。Email: dr.tongjiabin@163.com  
陈浩(1975—),副主任医师,博士,主要从事心脏起搏治疗及快速心律失常的射频消融治疗研究。Email: dr.chenhaomd@gmail.com  
杨杰孚(1958—),主任医师,硕士,主要从事心脏起搏与电生理及各类快速性心律失常的射频消融治疗研究。Email: yangjiefu2011@126.com  
通信作者:施海峰(1973—),副主任医师,博士,主要从事心脏电生理学及心律失常的射频消融治疗研究。Email: shf88smu@163.com

及其并发症所带来的医疗负担还会逐渐增大。及时对心房颤动进行干预,对提高患者生活质量、减轻个人和国家医疗负担有很大意义。

导管消融治疗因其技术成熟、效果可靠、安全性好、能够恢复窦性节律等优势,目前已成为阵发性心房颤动的一线治疗之一,而对于药物控制不佳或不耐受的持续性、长程持续性心房颤动患者,导管消融也已经得到多家指南的认可<sup>[4-5]</sup>。心房颤动消融相关性无症状性脑缺血(silent cerebral ischemia, SCI)自发现至今已近 10 年<sup>[6]</sup>,其不容忽视的高发生率<sup>[7-10]</sup>,以及潜在的影响生活质量的可能<sup>[11]</sup>,使得人们重新审视心房颤动消融的获益和风险。现对心房颤动消融相关性 SCI 的概念、解读、危险因素、病理生理过程等进行梳理,并尝试提出目前研究的局限和未来可能的研究方向。

## 1 心房颤动消融相关性 SCI

### 1.1 概念和用词

SCI 是指患者既无脑缺血病史,也无相应的自觉症状,而在磁共振成像(MRI)检查中“意外”发现脑缺血灶的现象。心房颤动消融相关性 SCI 是指在消融操作前不存在,而在消融操作之后影像学新出现的 SCI。目前此种现象在各种资料中的词语表述较为混乱。例如,“无症状”一词可以用“silent”<sup>[12]</sup>或“asymptomatic”<sup>[10]</sup>来表示,对脑部缺血性改变则可以用“脑缺血”(cerebral ischemia)<sup>[13]</sup>“脑梗死”(cerebral infarction)<sup>[7]</sup>“脑栓塞”(cerebral embolism)<sup>[12]</sup>等多个词汇来描述。目前这一现象的发生机制尚不完全清楚,但鉴于心房颤动消融不存在直接的脑血管损伤,其发生最有可能源于心房内形成的栓子随血流造成栓塞(见下文“发生机制推测”),但亦不能排除还存在其他机制。故就目前而言,“无症状性脑缺血(silent cerebral ischemia, SCI)”的表述相较而言最为严谨。

### 1.2 对影像检查的解读

MRI 序列中的弥散加权成像(DWI)和液体衰减反转恢复序列(FLAIR)是目前判断超急性、急性缺血性卒中中最常用的影像学方法。一般认为,DWI 在脑缺血后半小时内即出现高信号,5 d 内达到最高,并维持至少 1 周,结合表观弥散系数值,对超急性缺血性改变具有很高的敏感性和特异性<sup>[14]</sup>,而 FLAIR 本质是抑制自由水信号的 T2 加权像,由于排除了自由水的影响,其灵敏度较常规 T2 像更高<sup>[15]</sup>,但对于超急性期(发病时间 < 4.5 h)缺血性卒中而言,其阳性率尚不如 DWI<sup>[16]</sup>。

不同研究对判断 SCI 的影像学标准不完全相同,某些研究将 DWI 异常作为判断的唯一标准,某些研究则要求 DWI、FLAIR 同时阳性。有研究通过人为造成动物脑动脉栓塞观察影像学改变,发现 DWI、FLAIR

均阳性者,脑病理活检可以观察到与 FLAIR 异常信号位置相符的胶质增生、瘢痕形成<sup>[17]</sup>,故有学者据此将 DWI 阳性、FLAIR 阴性者称为“无症状脑缺血事件(silent cerebral ischemic event, SCE)”,而将 DWI、FLAIR 均阳性者称为“无症状性脑损伤(silent cerebral lesion)”<sup>[13]</sup>。但一些对症状性脑梗死中 DWI 和 FLAIR 不匹配问题的研究则观察到,无论是动物还是人体,FLAIR 异常在 24 h 后均会出现<sup>[18-19]</sup>。因此,是否有必要区分 SCI 事件和无症状性脑损伤尚且存疑。

### 1.3 对患者的影响

有研究使用 3.0 T 场强 MRI 检查对出现消融相关性 SCI 的患者进行 9 个月的随访,发现有 18% 的病灶持续存在,且未发现其对患者的认知功能存在显著损害<sup>[20]</sup>。类似研究也发现,直径 < 10 mm 的缺血灶在数月后的随访中即无法从 1.5 T 场强 MRI 检查中观察到,> 10 mm 者则长期存在,且影像学上出现胶质瘢痕生成的表现<sup>[10]</sup>。这一研究提示较小的缺血可能是短期的、可恢复或可代偿的,因而不显著影响功能,但受研究使用的影像技术所限,这些小缺血灶是否确实能够完全恢复,不导致神经元损伤,还需高场强 MRI 及动物实验进一步证明。

相比之下,长期遗留的 SCI 对患者的影响值得关注。有学者将受试者按照病史分为无心房颤动、阵发性心房颤动、持续性心房颤动 3 组,发现在其他人口统计学因素相当的情况下,心房颤动患者的 SCI 发生率远远高于对照组,且在瞬时记忆、延时记忆、视觉-空间技巧、语言能力、注意力方面都存在具有统计学意义的差异<sup>[21]</sup>。尽管这一研究不能揭示 SCI 与认知功能下降之间的因果性,但足以警醒人们应对这一现象引起重视。此前在队列研究中也已观察到,因其他原因(通常为血管病变)造成的“无症状性脑梗死”人群虽然无典型的中枢神经系统损伤症状、体征,但相比无脑梗死人群,认知功能相对较低,未来痴呆发生率更高<sup>[11]</sup>,甚至具有更高的远期病死率<sup>[22]</sup>。此类研究人群平均年龄往往较消融患者大,脑缺血范围亦较大,且随访时间更长。这提示心房颤动消融相关性 SCI 的远期影响可能没有短期凸显出来,需要更进一步的长期随访研究。

## 2 危险因素

对于消融相关性 SCI 的危险因素,已经有了较多的研究,但尚存在一些不一致的结论。危险因素可以粗略地归类为患者因素、器械因素和操作因素 3 个主要类别。

### 2.1 患者自身因素

患者自身因素,主要指患者在操作前的身体状态,包括病史、凝血指标、心房容积等。目前的一些对照研究提示患者因素与 SCI 之间的相关性并不强,且

不同研究得到的结论也不够平行。有研究按照发生消融后 SCI(阳性事件)与未发生脑缺血(阴性事件)对患者进行分组,观察到阳性事件组持续性心房颤动的患者比例较高,左房径相对更大,经食管超声见到自发回声对比的概率较高<sup>[7]</sup>,但未得到其他类似研究的证实<sup>[10,12,23]</sup>。也有研究观察到阳性事件组相对而言冠心病患病比例高、左心室容积大、室间隔厚度大,但也未得到进一步证实<sup>[23]</sup>。令人意外的是,多个研究没有发现糖尿病<sup>[7,12,23]</sup>、血脂异常<sup>[7,12]</sup>以及 CHADS 评分(或 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VaSC 评分)<sup>[7,10,12]</sup>等传统上认为和血栓风险密切相关的因素和消融相关性 SCI 有关。值得注意的是,有对照研究发现,围操作期持续使用华法林抗凝患者的消融相关性 SCI 发生率显著低于停用华法林而采用肝素桥接的患者,且操作全程的活化凝血时间(activated clotting time, ACT)控制也更加理想<sup>[24]</sup>。这一研究说明了患者凝血状态可能在很大程度上影响了消融相关性 SCI 的发生,也符合心房颤动消融围操作期不停用华法林的一种主张<sup>[25]</sup>。

## 2.2 器械因素

目前认为,消融所使用的器械是影响消融相关性 SCI 发生率的显著而重要的因素。目前消融常用的器械根据其设计不同,有冷盐水灌注大头电极导管(irrigated-tip catheter)、多电极肺静脉消融导管(multi-electrode pulmonary vein ablation catheter)和冷冻球囊(cryoballoon)等。前两者均是通过射频能量进行消融<sup>[26]</sup>,达到心房与肺静脉的电学隔离;冷冻球囊则是通过低温造成组织变性和瘢痕形成以达到相同的目的<sup>[27]</sup>。多电极肺静脉消融导管在同一导管上有多个电极,每个电极均可实现描记和消融两种功能,和单一大头电极相比简化了消融操作的过程,提高了效率<sup>[28]</sup>。但研究显示,使用多电极肺静脉消融导管的消融相关性 SCI 的发生率是在这三种器械之中最高的。在两个独立的对比不同消融器械的研究中<sup>[8,9]</sup>,其发生率分别达 38.9% 和 37.5%,远远高于使用冷盐水灌注电极和冷冻球囊(均在 10% 以下)。冷盐水灌注电极和冷冻球囊组之间的差异不具有统计学意义,但仅从发生率的数值上看,冷冻球囊组相对更低。近年来,机器人导航技术也应用到导管消融中,尽管机器人导航消融在精度、X 射线照射时间等方面较手工操作有一定优势<sup>[29]</sup>,但在 SCI 发生率上未显示出明确差异<sup>[30]</sup>。

## 2.3 操作因素

在操作方面,抗凝强度是目前有充分证据的因素。国外研究显示,左房操作过程中控制 ACT 超过 300 s,较控制在 250 ~ 300 s,能够显著降低左房血栓的形成,特别是对于经食管超声发现存在自发回声对比的患者更是如此<sup>[31]</sup>。此外也有研究提示平均 ACT

可能为 SCI 的独立危险因素<sup>[8]</sup>。术中电复律与消融相关性 SCI 之间的相关性证据相对较强<sup>[7,12]</sup>。尽管持续性心房颤动患者需要术中电复律的比例较阵发性心房颤动高得多,但多变量分析提示术中电复律作为危险因素可能是独立的<sup>[12]</sup>,且能得到机制上的解释<sup>[32]</sup>。此外,首次肝素注射之前的操作时间<sup>[7]</sup>、总放电时间<sup>[10]</sup>亦被认为可能与 SCI 发生率相关,但尚待更多研究的进一步验证。

## 3 病理生理过程推测

尽管影像学、凝血指标、超声检查等能够给予研究者一定的参考信息,但由于缺乏长时间、实时、动态的血栓监测手段,消融相关性 SCI 的病理生理过程,特别是确切的发生时间目前尚不完全清楚。由于心房颤动消融中的介入操作主要涉及股静脉、下腔静脉、右心房、左心房和肺静脉根部几个区域<sup>[33]</sup>,而静脉系统和右心房的血液必然经过肺循环,栓子在肺循环已得到过滤,故发生消融相关性 SCI 最为可能的原因是房间隔穿刺后在左心房和肺静脉根部操作时,引起各种栓子离开左心进入体循环,最终栓塞于脑中。以下就栓子形成和脱落的几个可能的环节提出一些证据和猜想。

### 3.1 原有血栓脱落和移位

由于心房颤动本身属于左房血栓的危险因素,消融操作前血栓可能已经存在,并在操作过程中或转律后进入体循环。经食管超声心动图检查已成为无创评估左房血栓的金标准,但有研究提示尽管经食管超声检查发现血栓的灵敏度和阴性预测价值很高,但二者均未达到 100%,其中阴性预测价值为 98%,这意味着有 2% 的心房血栓可能被漏掉<sup>[34]</sup>。亦有非射频消融的心房颤动患者经食管超声“排除”血栓后,直流电复律后出现症状性脑梗死的报道<sup>[35]</sup>。但是,2% 的漏检率并不足以解释消融后脑缺血的发生,复律后血栓形成则被认为与“心房顿抑”有关<sup>[32]</sup>。故原位血栓脱落和移位不太可能是主要原因。

### 3.2 介入操作引起的血栓形成

早先的一项研究<sup>[36]</sup>通过监测操作中不同时刻的凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物及 D-二聚体水平,发现凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物水平在送入鞘管时已较操作前明显升高,进行标测和鞘管内操作时则进一步升高,并在消融前及消融维持高值;而半衰期较长的 D-二聚体则在消融后继续上升,提示凝血以及与之相伴的纤溶过程伴随整个操作全程。采用心内超声心动图观察消融全过程,可观察到约一半患者在真正开始放电前即有新的血栓形成,栓子附着位置主要为鞘管和标测电极,但未发现血栓附着于心房壁,且在原有血栓取出后亦可重复形成<sup>[37]</sup>。亦有研究发现,采用单次房间隔穿刺,消融电极和标测电极共用同一鞘管,

其血栓形成概率较二者使用独立的鞘管更高,据此怀疑这和需要在同一鞘管内部频繁更换消融电极和标测电极有关<sup>[38]</sup>。而在置入房间隔穿刺针的鞘管前使用高剂量肝素冲管,则可大大降低血栓在导管上形成的概率<sup>[39]</sup>。以上研究提示,心房颤动消融过程中的侵入操作,以及鞘管、导管等异物的存在对于血栓形成具有决定性的作用,并可能在消融相关性 SCI 中居于核心地位。

### 3.3 射频能量与栓子形成

动物研究发现,射频消融放电过程伴随着血凝块、焦痂和气泡的形成,而通过控制温度等方法减少血凝块和气泡的形成,能够降低栓塞发生率<sup>[40-41]</sup>。冷盐水灌注导管相比多电极肺静脉消融导管,气泡产生率明显较低<sup>[42]</sup>,这和临床观察到的消融相关性 SCI 发生率差别相一致,也从侧面佐证了气泡栓塞可能为消融相关性 SCI 发生的主要机制。冷冻消融技术通过低温造成组织变性、坏死和纤维化<sup>[27,43]</sup>,理论上避免了射频能量造成的焦痂、气泡等问题,动物试验也表明其栓子形成率较射频消融更低<sup>[44]</sup>。从现有的对照研究看来,在消融相关性 SCI 发生率方面,冷冻球囊相比冷盐水灌注导管在数值上更低,但并未发现具有统计学意义的优势<sup>[8-9]</sup>。究其原因,一方面不能排除样本容量不足,未发现潜在的差异;另一方面,也可能因为冷盐水灌注导管已大大降低了产生栓子和焦痂的概率,部分抵消了冷冻消融的优势。

## 4 总结与展望

脑缺血性卒中是心房颤动消融的一种急性并发症。随着影像学技术的普及和相关临床研究的增多,人们逐渐认识到有明确临床症状的脑缺血性卒中仅仅占到脑缺血性改变的很小一部分,消融相关性 SCI 因其不容忽视的发生率和可能存在的危害,在近 10 年间逐渐为人们所重视。目前认为,消融相关性 SCI 最主要的病理生理基础是心房内栓子形成,这些栓子包括附着在器械上的血栓,以及消融产生的焦痂、气泡等。使用冷盐水灌注大头电极、冷冻球囊等技术,以及充分的抗凝可以减少栓子形成,是预防消融相关性 SCI 发生的有效手段。

患者自身状态与消融相关性 SCI 间的关系目前尚不十分明朗,凝血状态、冠心病史、左房大小等可能是其相关因素。当前的对照研究得出的可靠结论有限,未来可能需要对多个研究进行荟萃分析,或对潜在的危险因素进行人为干预,以得出更有说服力的结论,从而为预测消融相关性 SCI 的发生提供指导。心房颤动消融相关性 SCI 究竟对患者的认知功能及生活质量有何影响,是权衡心房颤动消融治疗风险和获益的重要依据。目前没有明确证据证明其存在不良影响,且小的缺血灶可能是暂时或可代偿的,故目前没有必要

对其感到恐慌。但从对血管病变等原因所导致的无症状性脑梗死的研究来看,宣称其对患者没有不良影响为时尚早。在未来可能需要仿照血管源性无症状性脑梗死一样,进行更大样本、更长时间的随访,以加深对这一问题的认识。在病理生理过程方面,心内超声发现血栓容易附着于导管,而不易附着于心房壁上,这提示改善导管的表面特性可能能够进一步减小血栓形成的机会。目前多种涂层技术已逐渐应用于冠状动脉支架等冠状动脉介入治疗器械,以降低术后再狭窄的风险<sup>[45]</sup>,如果能够以可接受的成本,通过药物涂层等方式降低血栓在鞘管和导管上的附着,或许得以显著降低消融相关性 SCI 的发生率。

### [参考文献]

- [1] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention; the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study [J]. *JAMA*, 2001, 285 (18): 2370-2375.
- [2] 周自强, 胡大一, 陈捷, 等. 中国心房颤动现状的流行病学研究 [J]. *中华内科杂志*, 2004, 43 (7): 491-494.
- [3] Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31 (8): 967-975.
- [4] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *Circulation*, 2014, 130 (23): 2071-2104.
- [5] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31 (19): 2369-2429.
- [6] Lickfett L, Hackenbroch M, Lewalter T, et al. Cerebral diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a tool to monitor the thrombogenicity of left atrial catheter ablation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17 (1): 1-7.
- [7] Sakamoto T, Kumagai K, Nishiuchi S, et al. Predictors of asymptomatic cerebral infarction associated with radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation using an irrigated-tip catheter [J]. *Europace*, 2013, 15 (3): 332-338.
- [8] Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22 (9): 961-968.
- [9] Herrera Siklody C, Deneke T, Hocini M, et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58 (7): 681-688.
- [10] Deneke T, Shin DI, Balta O, et al. Postablation asymptomatic cerebral lesions: long-term follow-up using magnetic resonance imaging [J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8 (11): 1705-1711.
- [11] Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (13): 1215-1222.
- [12] Gaita F, Caponi D, Pianelli M, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial

- fibrillation; a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation[J]. *Circulation*,2010,122(17):1667-1673.
- [13] Deneke T, Jais P, Scaglione M, et al. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015,26(4):455-463.
- [14] Srinivasan A, Goyal M, Azri FA, et al. State-of-the-art imaging of acute stroke[J]. *Radiographics*,2006,26(suppl 1):S75-S95.
- [15] Brant-Zawadzki M, Atkinson D, Detrick M, et al. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) for assessment of cerebral infarction. Initial clinical experience in 50 patients[J]. *Stroke*,1996,27(7):1187-1191.
- [16] Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study[J]. *Lancet Neurol*,2011,10(11):978-986.
- [17] Haines DE, Stewart MT, Barka ND, et al. Microembolism and catheter ablation II effects of cerebral microemboli injection in a canine model[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*,2013,6(1):23-30.
- [18] Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less[J]. *Ann Neurol*,2009,65(6):724-732.
- [19] Liu S, Xu X, Cheng Q, et al. Simple quantitative measurement based on DWI to objectively judge DWI-FLAIR mismatch in a canine stroke model[J]. *Diagn Interv Radiol Ank Turk*, 2015,21(4):348-354.
- [20] Haeusler KG, Koch L, Herm J, et al. 3 Tesla MRI-detected brain lesions after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: results of the MACPAF study[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*,2013,24(1):14-21.
- [21] Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function[J]. *J Am Coll Cardiol*,2013,62(21):1990-1997.
- [22] Liebetrau M, Steen B, Hamann GF, et al. Silent and symptomatic infarcts on cranial computerized tomography in relation to dementia and mortality: a population-based study in 85-year-old subjects[J]. *Stroke J Cereb Circ*,2004,35(8):1816-1820.
- [23] Schrickel JW, Lickfett L, Lewalter T, et al. Incidence and predictors of silent cerebral embolism during pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2010,12(1):52-57.
- [24] di Biase L, Gaita F, Toso E, et al. Does periprocedural anticoagulation management of atrial fibrillation affect the prevalence of silent thromboembolic lesion detected by diffusion cerebral magnetic resonance imaging in patients undergoing radiofrequency atrial fibrillation ablation with open irrigated catheters? Results from a prospective multicenter study[J]. *Heart Rhythm*,2014,11(5):791-798.
- [25] Santangeli P, di Biase L, Burkhardt JD, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin should be adopted worldwide: let's stop waiting for Godot! [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*,2013,24(5):516-518.
- [26] Müssigbrodt A, Grothoff M, Dinov B, et al. Irrigated tip catheters for radiofrequency ablation in ventricular tachycardia[EB/OL]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:389294.
- [27] Ozcan C, Ruskin J, Mansour M. Cryoballoon catheter ablation in atrial fibrillation[EB/OL]. *Cardiol Res Pract*,2011,2011:256347.
- [28] Beukema RP, Beukema WP, Smit JJJ, et al. Efficacy of multi-electrode duty-cycled radiofrequency ablation for pulmonary vein disconnection in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation[J]. *Europace*,2010,12(4):502-507.
- [29] Aagaard P, Natale A, di Biase L. Robotic navigation for catheter ablation: benefits and challenges[J]. *Expert Rev Med Devices*,2015,12(4):457-469.
- [30] Rillig A, Meyerfeldt U, Tilz RR, et al. Incidence and long-term follow-up of silent cerebral lesions after pulmonary vein isolation using a remote robotic navigation system as compared with manual ablation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*,2012,5(1):15-21.
- [31] Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, et al. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*,2005,16(5):474-477.
- [32] Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms[J]. *Am Heart J*,2003,145(5):787-794.
- [33] Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design[J]. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing*,2012,33(2):171-257.
- [34] Koca V, Bozat T, Akkaya V, et al. Left atrial thrombus detection with multiphase transesophageal echocardiography: an echocardiographic study with surgical verification[J]. *J Heart Valve Dis*,1999,8(1):63-66.
- [35] Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study[J]. *Circulation*,1994,89(6):2509-2513.
- [36] Lee DSY, Dorian P, Downar E, et al. Thrombogenicity of radiofrequency ablation procedures: what factors influence thrombin generation? [J]. *Europace*, 2001,3(3):195-200.
- [37] Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ. Left atrial thrombus associated with ablation for atrial fibrillation: identification with intracardiac echocardiography[J]. *J Am Coll Cardiol*,2004,43(10):1861-1867.
- [38] Deneke T, Nentwich K, Schmitt R, et al. Exchanging catheters over a single transseptal sheath during left atrial ablation is associated with a higher risk for silent cerebral events[J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*,2014,14(5):240-249.
- [39] Maleki K, Mohammadi R, Hart D, et al. Intracardiac ultrasound detection of thrombus on transseptal sheath: incidence, treatment, and prevention[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005,16(6):561-565.
- [40] McRury ID, Panescu D, Mitchell MA, et al. Nonuniform heating during radiofrequency catheter ablation with long electrodes monitoring the edge effect[J]. *Circulation*,1997, 96(11):4057-4064.
- [41] Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, et al. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation impact on outcome and complications[J]. *Circulation*, 2003,107(21):2710-2716.
- [42] Haines DE, Stewart MT, Ahlberg S, et al. Microembolism and catheter ablation I: a comparison of irrigated radiofrequency and multielectrode-phased radiofrequency catheter ablation of pulmonary vein ostia[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*,2013,6(1):16-22.
- [43] Whittaker DK. Mechanisms of tissue destruction following cryosurgery[J]. *Ann R Coll Surg Engl*,1984,66(5):313-318.
- [44] Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation[J]. *Circulation*,2003,107(15):2045-2050.
- [45] Ma X, Wu T, Robich MP. Drug-eluting stent coatings[J]. *Interv Cardiol*, 2012,4(1):73-83.