

冷冻球囊消融术与射频消融术治疗阵发性心房颤动的比较

潘维 综述 殷跃辉 审校

(重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400000)

【摘要】心房颤动(Af)是常见的心律失常之一。中国目前是世界上第一 Af 患病大国, Af 患者达 800 万, 并且这一数据随着中国人口老龄化逐年增加。射频消融术治疗阵发性 Af 成功率高、疗效确切, 因而在临床上得到广泛应用; 但其消融过程复杂, 术中患者疼痛感明显。相较而言, 冷冻球囊消融术成功率高、手术时间短、患者痛苦小, 因此成为阵发性 Af 的新治疗方法; 但也存在对肺静脉解剖结构要求较高、辐射暴露较多以及膈神经麻痹等缺点。现以近期相关文献为基础, 对射频消融和冷冻球囊消融治疗原理、操作难度以及疗效做一综述, 通过比较射频消融和冷冻球囊消融治疗阵发性 Af 的优劣, 为临床医师提供参考意见。

【关键词】阵发性心房颤动; 冷冻消融; 射频消融; 肺静脉隔离

【中图分类号】 R54

【文献标志码】 A

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2016. 04. 005

Cryoballoon Versus Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation

PAN Wei, YIN Yuehui

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia. Nowadays, China has the largest population of patients with atrial fibrillation, more than 8 million, and the data on this topic has correspondingly increased every year with the aging population. The successful rate and curative effect of catheter ablation has already been confirmed in patients with paroxysmal atrial fibrillation. However, obvious pain and complicated operation procedure are also found in radiofrequency ablation. Compared with radiofrequency ablation, cryoballoon ablation is a novel therapeutic method for paroxysmal atrial fibrillation due to its high successful rate, short operation time and reduced patient pain. Nevertheless, disadvantages such as strict anatomy requirements of the pulmonary vein, unnecessary radiation exposure and phrenic nerve paralysis also exist in cryoballoon ablation. In this paper we reviewed the mechanism, operation difficulty and curative effect between catheter ablation and cryoballoon ablation based on recent research in order to provide guidance for clinical practice through comparing catheter ablation and cryoballoon ablation in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation.

【Key words】 Paroxysmal atrial fibrillation; Cryoballoon ablation; Radiofrequency ablation

心房颤动(atrial fibrillation, Af)是临床上常见的心律失常之一,其发病率与年龄相关,并随着肥胖、糖尿病、心血管疾病风险的增加而升高。Af 可引起缺血性卒中、周围动脉栓塞、心功能不全、心脏性猝死等并发症,严重威胁患者的身体健康。当前, Af 治疗指南推荐使用导管消融替代抗心律失常药物作为治疗阵发性心房颤动(paroxysmal atrial fibrillation, PAF)的一

线方案^[1-2]。临床研究也证实,对于有症状的 PAF 患者,导管消融的疗效优于药物治疗^[3]。

Af 的发病机制一直未得到彻底阐明,经典的学说包括多子波折返、自旋波折返和局灶激动学说^[4]。Haissaguerre 等发现,心房内心肌细胞可移行入肺静脉内形成“肺静脉肌袖”,并在入心大静脉肌袖和心房某些特殊组织,如界嵴内发现了类起搏细胞。这些细胞

作者简介:潘维(1991—),住院医师,硕士,主要从事心房颤动研究。Email:pivi1991@126.com

通信作者:殷跃辉(1963—),主任医师,教授,博士生导师,主要从事心律失常治疗的研究。Email:yinyh63@163.com

由于各种因素导致的自律性异常或触发电活动,成为 Af 发生的重要始动机制^[5],即“局灶激动学说”。此学说同时也为导管消融治疗 Af 提供了理论基础。

射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)通过逐点消融进而完成节段性或环肺静脉电隔离,形成肺静脉-左心房的完全电隔离,即肺静脉隔离(pulmonary vein isolation, PVI);但该项技术操作难度较大,消融时间较长^[6]。为克服其操作的繁琐性,冷冻球囊消融术(cryoballoon ablation, CBA)应运而生。CBA 依靠球囊内一氧化二氮(N_2O)气化带走热量,使接触部位温度骤降,破坏与其接触的肺静脉组织结构,从而达到 PVI 的目的^[7]。21 世纪初 CBA 开始在国外用于治疗 PAF,到目前为止已有数万例 PAF 患者接受了 CBA 的治疗。目前大量临床研究表明,CBA 耗时较 RFA 少,不良事件发生率低,但存在较高的膈神经麻痹风险。因此,对于导管消融治疗 PAF 患者策略的选择,临床上存在争议^[1-4]。国外目前已有数个多中心临床研究,对 Af 患者 RFA 和 CBA 治疗效果及安全性进行比较^[3,8]。其中最大的一个由德国圣乔治心脏中心发起的大型多中心临床研究 FIRE AND ICE^[9],其结果尚未公布。

现从治疗原理、操作难度和临床疗效三个方面对 CBA 和 RFA 作一比较,以期为 PAF 患者的介入治疗方案选择提供帮助。

1 治疗原理

RFA 利用交流电对与肺静脉组织紧密贴合的消融导管头端加热,将导管头端产生的热量传导至周围组织几毫米的范围内,当周围组织温度 $>48\text{ }^{\circ}\text{C}$ 即产生点状透壁损伤。连续点状消融形成一个环状损伤带,从而达到 PVI 的目的^[10]。

冷冻球囊导管系统由冷冻球囊、Achieve 环状电极、可调弯长鞘、冷冻消融大头组成。冷冻球囊利用液态 N_2O 气化吸热,使球囊内部温度降至 $-88.47\text{ }^{\circ}\text{C}$ ^[7],当与之接触的组织温度 $<-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,可导致细胞产生低温损伤和炎症反应,远期形成纤维化,最终导致永久性的细胞破坏,达到 PVI^[11]。与 RFA 相比,CBA 采用一次完成隔离的所谓“one-shot”技术:低温粘连使球囊与组织紧密而稳定地接触,冷冻形成的冰晶保留了细胞外基质及内皮细胞的完整性,防止血管内形成血栓,进而降低组织损伤和血栓形成风险。并且有研究表明,CBA 后形成的损伤带界限清晰,降低了 Af 复发和肺静脉狭窄的风险^[12]。目前使用的第二代冷冻球

囊因其冷冻降温速度快、与肺静脉接触面积大、球囊形状更适合肺静脉口部结构的优点,已广泛应用于临床^[13]。CBA 中患者无明显疼痛感,也是该技术相较于 RFA 的优势之一。

2 操作难度

RFA 的急性 PVI 成功率可达 98%^[3]。然而,在 EFFICAS I 研究^[14]中发现,PAF 患者行 RFA 后随访 3 个月,51% 的患者能维持同侧 PVI,35% 的患者能维持 4 根 PVI。造成电隔离不能维持的原因包括:异位兴奋灶位置不定、心房内结构改变,射频消融导管头端与心房接触压力不够或者接触压力分布不均,因此难以产生有效的透壁损伤。这些也是行 RFA 后 Af 复发风险仍较高的原因。

而研究报道运用 CBA 进行 PVI 成功率为 82% ~ 98%^[15-17]。由于肺静脉解剖结构个体间差异较大,因此 CBA 的成功率亦受到影响。Sorgente 等对行 CBA 治疗的 PAF 患者随访 6 ~ 12 个月后发现,左肺静脉开口呈椭圆形比圆形复发率高^[15]。Richard 等对 38 例行 CBA 的 PAF 患者术前行肺静脉 CT/MRI 检查,证实标准型肺静脉更适合行 CBA,左右侧最小肺静脉口直径差异越小,PVI 更易完成。故可根据静脉解剖情况来选择冷冻球囊类型^[18]。

第二代冷冻球囊较第一代拥有更低的温度、更广泛的接触面积。运用第二代冷冻球囊实现急性 PVI 成功率可达 90%,而第一代冷冻球囊为 81%^[11]。另外,近期的临床研究证实,基于接触面积的提高,二代冷冻球囊可一次性实现全部 PVI 而无需术中更换球囊。SUPIR 研究^[8]纳入了 21 例 PAF 患者,19 例应用第二代冷冻球囊实现全部 PVI。通过平均 3.4 (2.9 ~ 4.1) 个月随访,91% 患者保持 PVI,该研究证实冷冻球囊维持 PVI 的成功率高。Metzner 等^[19]对 50 例应用直径 28 mm 第二代 CBA 的患者进行远期疗效的随访,1 年窦性心律的维持率为 80%。

因此,术前明确 PAF 患者肺静脉解剖结构非常重要,可指导术者制定手术方案。拥有标准型肺静脉解剖结构,且肺静脉口直径差异小,更适合行 CBA。然而,FREEZE 队列研究^[3]证实,由于 CBA 需要多次行肺静脉造影,医患射线辐射量高于 RFA ($2\ 663\text{ cGy cm}^2$ vs $2\ 067\text{ cGy cm}^2$, $P < 0.05$)。Franc 等研究也证实 RFA 组射线暴露量低于 CBA 组^[12]。因此,术者可结合自身身体情况选择手术方案。

表 1 CBA 与 RFA 治疗 PAF 的比较

作者	研究设计	人数	平均手术时间 (min)	辐射暴露量(cGy cm ²)	照射时间 (min)	急性 PVI 成功率	不良事件发生率	随访时间 (月)	终点(Af/ 心房扑动/房性心动过速/PVI)	1 次手术成功率
Straube ^[3]	comparison									
	CBA	190	112	2 663		≥98%	1.6%	12	Af/房性心动过速	71.0%
	RFA	183	180	2 067		≥98%	3.7%			61.0%
Wissner ^[13]	single arm									
	CBA2	45	113		19	99%		12	PVI	82.0%
Jourda ^[10]	comparison									
	CBA	75	(134.5 ± 48.3)	(7 734 ± 5 361)	(25.3 ± 9.9)	100%	1.3%	12	Af	14.7%
	RFA	75	(110.7 ± 32.5)	(4 748 ± 2 411)	(21.5 ± 8.5)	100%	2.7%			12.0%
Ciconte ^[15]	single arm									
	28 mm CBA	46	220		50	98%	11.0%	9	Af	70.0%
Canpolat ^[16]	comparison									
	CBA	90	(110 ± 27)		(28 ± 10)	83%	1.1%	12	Af	77.0%
	RFA	53	(208 ± 58)		(62 ± 36)	99%	3.8%	12		72.0%
Vogt ^[20]	comparison									
	23 mm CBA	147	142		23.0	91.6%		12	Af	66.7%
	28 mm CBA	141	152		25.1			12		49.0%
	both balloons	263	165		26.5			12		69.5%

3 临床效果比较

目前已完成的前瞻性、国际化、多中心注册试验 FREEZE 队列研究^[3]将冷冻球囊和射频导管消融治疗 PAF 进行对比。大型临床多中心 FREEZE 研究^[3]入选 373 例患者参与手术组 CBA 与 RFA 的对比研究。最终比较结果由 RFA (*n* = 180) 组与 CBA (*n* = 193) 组得出。手术终点 PVI 成功率两组均达到 98% 。

然而手术时间 CBA 比 RFA 更短(112 min vs 180 min, *P* < 0.000 1)。围术期各组均发生 1 例不良事件, RFA 组出现 1 例脑卒中, CBA 组出现 1 例膈神经麻痹; Af 术后再入院的患者 CBA 组为 28.2%、RFA 组为 50% (*P* < 0.01); 再入院患者中行电复律治疗的比例分别为 CBA 1.2%、RFA 11.0% (*P* < 0.01); 再次手术的患者比例 CBA 和 RFA 分别为 6.0% 和 14.6%。该研究

表明 CBA 治疗 PAF 效果优于 RFA; CBA 手术时间短、无痛感; 成功率与 RFA 无明显差异。因此, 肺静脉条件允许的患者选择 CBA 更好。

4 远期疗效对比

Takigawa 等对 1 220 例行 RFA 的症状性 PAF 患者进行超过 1 年的随访, 发现 Af 未复发的概率为 59%, 最终实现 PVI 患者概率为 81.1% (平均行 1.3 次手术治疗)^[19]。而 Vogt 等^[20]对 605 例患者行 CBA, 随访 1 年后发现, 61.6% 的 PAF 患者无 Af 复发。Kojodjojo 等纳入 177 例 PAF 患者分别行 CBA 和 RFA 治疗, 随访 12 个月后发现行 CBA 的成功率稍高于 RFA (77% vs 72%)^[21]。FREEZE 队列研究数据显示: 随访 1 年后统计 Af/房性心动过速未复发的概率分别为 CBA 71%、RFA 61% ($P=0.11$)^[3]; Freeze Af 研究纳入 315 例 PAF 患者行 RFA ($n=159$) 或 CBA ($n=156$), 随访 1 年 Af 未复发的概率分别为 CBA 73.6%、RFA 70.7% ($P=0.933$)^[22]。从以上研究不难看出, 无论是 CBA 或者 RFA 术后, 长期随访患者 PAF 的复发率均 <50%, 且两种治疗手段在复发率上无统计学意义。因此, CBA 及 RFA 的长期效果间并无明显差别。

5 临床安全性比较

临床研究证实, RFA 与 CBA 在 PAF 患者术后并发症发生率上无明显差异, CBA 有发生膈神经麻痹 (phrenic nerve paralysis, PNP) 的风险, 但此风险可有效预防。一项纳入 3 180 例患者的关于 RFA 并发症的 meta 分析报道: RFA 发生并发症的概率为 4.9%, 主要有肺静脉狭窄 (1.6%)、心包压塞 (0.7%)、心包积液 (0.6%)、脑卒中 (0.3%)、短暂性脑缺血发作 (0.2%)^[23]。Schmidt 等^[24]对 3 775 例 PAF 患者随机行 RFA ($n=2 870$) 和 CBA ($n=905$) 治疗, 总体并发症 RFA 组 (4.6%) 和 CBA 组 (4.6%) 无明显差异, CBA 组比 RFA 组发生 PNP 概率高 (2.1% vs 0.0%, $P<0.001$)。FREEZE Cohort 研究数据显示术后随访过程中, CBA 组电复律比例 (1.2%) 也明显低于 RFA 组 (11.0%), CBA 组仅有 1 例 PNP^[3]。Freeze Af 研究中发现 PNP 在两组中有显著差异 (RFA 组 0%、CBA 组

5.8%, $P=0.002$)^[21]。当前已可通过消融右上肺静脉时起搏膈神经或者应用直径 28 mm 的球囊可显著降低 PNP 的发生率^[25]。总之, 目前大量临床研究均证实 CBA 的 PNP 发生率高于 RFA, 但已有降低 PNP 风险的方案可应用, 且 CBA 无痛感, 故 CBA 较之 RFA 拥有更为广阔的应用前景。

6 总结

现有的大量临床研究表明, 导管消融治疗可作为症状性 PAF 的一线治疗方案。CBA 与 RFA 治疗 PAF, 在临床效果和长期疗效方面无明显差异。而对于拥有良好的肺静脉解剖条件的 PAF 患者, CBA 因其手术时间更短、术中患者痛苦小, 其主要并发症 PNP 可有效预防, 故可优先选择 CBA, 但医患双方承受的放射暴露量较大、费用稍高, 故需权衡。

总之, 导管消融术治疗作为 PAF 的一线方案, CBA 会吸引更多的患者接受该治疗。不需要 3D 标测系统和另外专业的电生理设备, 对心脏电生理实验室来说也易开展; 但该手术成功率与手术医生的经验有密切关系。虽然 CBA 的安全性已有保证, 但目前没有一个完整的 CBA 培训系统^[26], 故该项技术的广泛推广仍存在一定问题。此外, FIRE AND ICE 临床研究尚未结束, 其结果可能重新划定 RFA 和 CBA 在 PAF 治疗中的适应证, 其结果值得期待。

[参考文献]

- [1] Khoueiry Z, Albenque JP, Providencia R, et al. Outcomes after cryoablation vs. radiofrequency in patients with paroxysmal atrial fibrillation: impact of pulmonary veins anatomy[J]. *Europace*, 2016, pii: euv419 [Epub ahead of print].
- [2] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: 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): e199-267.
- [3] Straube F, Dorwarth U, Ammar-Busch S, et al. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation[J]. *Europace*, 2016, 18 (3): 368-375.
- [4] Gerstenfeld EP, Duggirala S. Atrial fibrillation ablation: indications, emerging techniques, and follow-up[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 58 (2): 202-212.
- [5] Ichihara N, Miyazaki S, Kuroi A, et al. Impact of pulmonary vein isolation on superior vena cava potentials with a second-generation cryoballoon[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26 (12): 1321-1326.

- [6] Ang R, Domenichini G, Finlay MC, et al. The hot and the cold: radiofrequency versus cryoballoon ablation for atrial fibrillation[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2015, 17(9):631.
- [7] Avitall B, Kalinski A. Cryotherapy of cardiac arrhythmia; from basic science to the bedside[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(10):2195-2203.
- [8] Reddy VY, Sediva L, Petru J, et al. Durability of pulmonary vein isolation with cryoballoon ablation: results from the sustained PV isolation with arctic front advance (SUPIR) study[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26(5):493-500.
- [9] Fürnkranz A, Brugada J, Albenque JP, et al. Rationale and Design of FIRE AND ICE: a multicenter randomized trial comparing efficacy and safety of pulmonary vein isolation using a cryoballoon versus radiofrequency ablation with 3D-reconstruction[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(12):1314-1320.
- [10] Jourda F, Providencia R, Marijon E. Contact-force guided radiofrequency vs. second-generation balloon cryotherapy for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation—a prospective evaluation[J]. *Europace*, 2015, 17(2):225-231.
- [11] Martins RP, Hamon D, Césari O, et al. Safety and efficacy of a second-generation cryoballoon in the ablation of paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(3):386-393.
- [12] di Giovanni G, Wauters K, Chierchia GB, et al. One-year follow-up after single procedure cryoballoon ablation: a comparison between the first and second generation balloon[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(8):834-839.
- [13] Wissner E, Heeger CH, Grahn H, et al. One-year clinical success of a 'no-bonus' freeze protocol using the second-generation 28 mm cryoballoon for pulmonary vein isolation[J]. *Europace*, 2015, 17(8):1236-1240.
- [14] Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J, et al. Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(2):327-333.
- [15] Ciconte G, Velagić V, Mugnai G, et al. Electrophysiological findings following pulmonary vein isolation using radiofrequency catheter guided by contact-force and second-generation cryoballoon: lessons from repeat ablation procedures[J]. *Europace*, 2016, 18(1):71-77.
- [16] Canpolat U, Aytemir K, Özer N, et al. The impact of cryoballoon-based catheter ablation on left atrial structural and potential electrical remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2015, 44(2):131-139.
- [17] Ang R, Hunter RJ, Baker V, et al. Pulmonary vein measurements on pre-procedural CT/MR imaging can predict difficult pulmonary vein isolation and phrenic nerve injury during cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 195:253-258.
- [18] Takigawa M, Takahashi A, Kuwahara T, et al. Long-term follow-up after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: the incidence of recurrence and progression of atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(2):267-273.
- [19] Metzner A, Reissmann B, Rausch P, et al. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(2):288-292.
- [20] Vogt J, Heintze J, Gutleben KJ, et al. Long-term outcomes after cryoballoon pulmonary vein isolation: results from a prospective study in 605 patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(16):1707-1712.
- [21] Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, et al. Point-by-point radiofrequency ablation versus the cryoballoon or a novel combined approach: a randomized trial comparing 3 methods of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation (the cryo versus RF trial) [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26(12):1307-1314.
- [22] Luik A, Radzewitz A, Kieser M, et al. Cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the prospective, randomized, controlled, noninferiority freezeAF study[J]. *Circulation*, 2015, 132(14):1311-1319.
- [23] Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, et al. German ablation registry: cryoballoon vs radiofrequency ablation in paroxysmal atrial fibrillation—One-year outcome data[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(4):836-844.
- [24] Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, et al. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(1):1-7.
- [25] Lakhani M, Saiful F, Parikh V, et al. Recordings of diaphragmatic electromyograms during cryoballoon ablation for atrial fibrillation accurately predict phrenic nerve injury[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(3):369-374.
- [26] Ang R, Domenichini G, Finlay MC, et al. The Hot and the Cold: Radiofrequency Versus Cryoballoon Ablation for Atrial Fibrillation[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2015, 17(9):631.

收稿日期:2016-01-26 修回日期:2016-03-01