

导管消融术后心房颤动复发的危险因素及预防

赵磊 梁兆光

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150000)

【摘要】心房颤动是临床上最常见的心律失常,与血栓栓塞风险的增加、心源性猝死及生活质量下降等密切相关。近年来导管消融术逐渐成为心房颤动非药物治疗的一线手段,但仍有一些患者出现术后心房颤动复发。心房颤动复发的类型包括早期复发、晚期复发及远期复发,不同的复发类型存在不同的病理生理机制,但存在部分相似的危险因素,完善的术后患者管理及严格的危险因素控制是预防心房颤动复发的关键。现分别探讨不同术后复发类型的病理机制及其危险因素,并结合心房颤动复发的预防进行综述。

【关键词】心房颤动;导管消融;复发;预防

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.025

Risk Factors and Prevention of Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation

ZHAO Lei, LIANG Zhaoguang

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia clinically, and closely related to increased risk of thromboembolism, sudden cardiac death and decreased quality of life. In recent years, catheter ablation has gradually become the first line of non-drug therapy for AF, but some patients still have recurrent AF after ablation. The types of AF recurrence include early recurrence, late recurrence and long-term recurrence, and there are different mechanisms in different types of AF, but some risk factors are similar. Good patient management and strict risk factors control are the key to prevent the recurrence of AF. In this paper, the mechanism and risk factors of different types of AF recurrence were discussed, and same of the prevention of AF.

【Key words】 Atrial fibrillation; Catheter ablation; Recurrence; Prevention

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常,其发病率呈逐年上升趋势,并且与血栓栓塞风险的增加,心源性猝死及生活质量下降等公共卫生问题密切相关^[1]。导管消融术在 20 世纪 90 年代末被应用至临床,并逐渐成为房颤非药物治疗的一线手段。相比传统抗心律失常药物治疗,导管消融术具有降低死亡率及并发症发生率,可长时间维持窦性心律等优势。但一部分患者经导管消融术治疗后仍出现房颤的复发, Calkins 等^[2]综合了 63 项相关研究进行的荟萃分析显示,随访 1 年后单次导管消融的成功率为 57%,而多次消融联合药物治疗的成功率可达 77%。近年

来不断有学者对房颤患者导管消融术后复发的相关危险因素进行研究,本文将对房颤术后复发的危险因素及其预防的研究进展做出综述。

1 房颤导管消融术后复发的定义及分类

根据目前的共识及 2018 年发布的房颤治疗指南^[3],导管消融术后 3 个月内出现的持续时间 >30 s 的房性心动过速、心房扑动及房颤称为早期复发,术后 3 个月至 1 年内出现的复发称为晚期复发,而 1 年以后出现的房颤复发称为远期复发。由于约 60% 的早期复发可自行纠正,故早期复发一般不计入总复发事件内,习惯上将术后 3 个月内这一段时间称为“空白期”。

2 早期房颤复发及危险因素

早期复发相当常见,其发生率于术后最初几周最高,而后逐渐降低^[4-5]。早期复发的机制可能与患者临床心律失常的病因机制不同,随着消融能量所致心肌炎症的消退,早期复发完全可能自行终止,一般认为抗心律失常药物在早期复发的治疗中是有效的。虽然早期复发事件位于“空白期”内,也并不代表手术失败,但早期复发仍有其难以被忽视的临床意义。多项研究结果表明,早期复发是晚期及远期复发的独立危险因素,Nalliah 等^[6]对 119 例房颤患者消融术后进行随访,结果显示术后 3 个月内复发率为 46%,继续随访至平均 2.2 年,早期复发组房颤复发率为 69%,无早期复发组房颤复发率为 31%,Cai 等^[7]的研究得出了相似的结论。综合以上的研究结果,笔者认为早期复发很可能与手术过程相关,术中消融范围的不连续、消融深度的不均一性及消融时间的差异等因素影响了完整消融线的形成,导致肺静脉隔离不彻底,最终出现早期复发。因此,对不能自行终止的早期复发进行二次手术治疗未必是不可行的,当然这需要更多研究证实。Bertaglia 等^[8]证实结构性心脏病的存在及目标肺静脉消融隔离不彻底是导致早期复发的独立危险因素。其他的研究^[9-10]表明高血压、左心房增大、左室收缩及舒张功能障碍、高龄、房颤负荷增高、持续性及永久性房颤等亦是消融后房颤早期复发的危险因素。此外,消融术中未能终止房颤也被认为升高了早期复发的风险。结构性心脏病及高血压等其他危险因素可能加重了心房肌重构,从而引发了机制更为复杂的电重构,与消融所致的心肌炎症因素协同作用,导致了术后早期的房颤复发。

3 晚期房颤复发及危险因素

以往的一些研究认为,术后左房与肺静脉电传导的重连是晚期房颤复发的重要机制。Nery 等^[11]于 2016 年进行的荟萃分析纳入了 11 项有关研究,结果显示 85.5% 的房颤晚期复发患者存在肺静脉电传导重连,但在无房颤复发的患者中亦有 58% 存在此种现象,提示晚期复发可能仍存在一些其他机制。也有一些研究^[12]认为非肺静脉起源的房颤病灶位于消融线外,无法被有效隔离,从而导致了房颤复发。超重及肥胖、代谢综合征以及早期房颤复发是晚期复发的独立预测因素,前文中提及的高血压等一系列基线特征指标异常同样是晚期复发的危险因素。也有研究指出^[13],心电图上的一些特点(例如下壁及 V₁ 导联 f 波低振幅)同样预示着晚期复发率的增高。需要注意的是,房颤的类型对于消融术的预后有明显影响,非阵发性房颤患者术

后的晚期及远期复发率相比阵发性房颤高约 60%^[14],且恶性事件发生率增高。

4 远期房颤复发及危险因素

学者们在进行了更长时间(通常 >5 年)的术后随访后,又提出了远期复发这一概念,但目前有关远期复发的研究开展较少。一般认为进行性的心房肌纤维化及左房扩大导致了心肌恶化性的解剖和电生理重构,从而引起了远期复发^[15]。总的来看,远期复发率并不很高,Efremidis 等^[16]对 520 例接受了单次射频导管消融术的患者进行了长期随访,患阵发性房颤的患者术后第一、第二及第五年的复发率分别为 23.1%、27% 及 28.7%,而非阵发性房颤患者术后第一、第二及第五年的复发率为 31.3%、36.6% 及 38.4%,经过数据分析显示左房内径及早期房颤复发是远期复发的独立预测因素。Steinberg 等^[17]将接受过单次及多次消融术的患者均纳入研究,第二、第五及第十年,阵发性房颤组患者复发率分别为 3.0%、11.0% 及 27.0%,持续性房颤组患者复发率分别为 13.0%、29.0% 及 62.0%,经多因素分析显示,高血压及持续性房颤是远期复发的独立危险因素,同时也有研究提示瓣膜病及非缺血性心肌病亦是远期复发的独立危险因素^[18-19]。笔者认为事实上可将远期复发看作一种新发的房颤,其发病机制及房颤起源部位未必与消融前一致,更可能是因心房的严重解剖及电生理重构而产生了其他病灶,此时综合评价患者病情,必要时再次行导管消融治疗显得尤为重要。

5 影响房颤术后复发的其他危险因素

除上文中提到的相对被广泛认识的危险因素外,近年来一些学者还提出了导致术后复发的其他危险因素,由于部分研究结果尚需进一步实验证实,以下仅作简要概述。

5.1 阻塞性睡眠呼吸暂停

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)与心血管疾病的发生有很强的联系,Gami 等^[20]的研究显示 OSA 增加了房颤患病的风险,且严重的 OSA 是房颤患病的预测因素。Szymanski 等^[21]对 251 例房颤患者消融术后进行平均时间为 30 个月的随访,结果显示患有 OSA 的患者房颤复发率为 65.2%,非 OSA 组复发率为 45.6%,经过统计分析发现 OSA 是房颤复发的独立危险因素。但 Hojo 等^[22]的研究却呈现了相反的结论,可能与该研究为单中心研究且入组患者量较少有关。目前认为 OSA 引起的低氧血症、炎症反应及自主神经功能异常加重了心房纤维化,最终增加了房颤复发率,但具体机制仍需进一步研究。

5.2 基因多态性

随着研究不断深入,有学者开始探究分子生物学层面变化对房颤术后复发的影响。研究发现染色体 4q25、1q21 和 16q22 上的单核苷酸多态性与导管消融术后房颤复发具有一定潜在联系。Rattana Wong 等^[23]结合了 7 项研究共纳入 3 322 例患者进行荟萃分析,统计数据后发现染色体 4q25 变异型(rs2200733)患者术后房颤复发风险增加,而 1q21 和 16q22 变异型与房颤复发无关。其他的研究也大多围绕上述的几个染色体位点,得出的结论差异较大。目前的研究进展尚无法对房颤复发做出全面而完整的解释,需要进一步探索这些变异型影响房颤临床进程及预后的分子病理生理学机制。

5.3 生物标志物

一些血液及尿液生物标志物对预测房颤复发的风险有潜在的作用,这些生物标志物常常代表着不同的病理生理学过程,目前认为的主要与房颤术后复发有关的生物标志物包括与炎症反应相关的 C 反应蛋白及白介素-6、与神经体液机制激活机制相关的利钠肽家族(心房利钠肽、脑利钠肽、N 末端脑钠肽前体等)、与氧化应激及内皮功能障碍有关的同型半胱氨酸及内皮素-1 以及低密度脂蛋白、与肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活有关的肾素及醛固酮等。同时与心房纤维化及心房重构相关的转化生长因子- β 、金属蛋白酶组织抑制因子、基质金属蛋白酶也被认为是引起房颤复发的危险因素。Jiang 等^[24]综合了 36 项相关研究进行荟萃分析,共涉及 11 种生物标志物,结果显示心房利钠肽、脑利钠肽、N 末端脑钠肽前体、白介素-6、C 反应蛋白及金属蛋白酶组织抑制因子 II 术前指标异常与术后复发有较强联系,这项荟萃分析的结果于 2017 年发表在《Europace》杂志上。上述的一些生物标志物虽然对预测房颤复发有一定价值,但大多特异性不强,后续的研究应进一步筛选出特异性较强而不易受其他因素干扰的生物标志物,用以协助判断预后及改善治疗策略。

6 房颤术后复发的预防

完善且全面的患者管理及危险因素的控制是预防房颤复发的关键,主要包括围术期管理、术后的随访、长期药物及非药物治疗等方面。

6.1 术后患者随访及教育

导管消融术后的患者随访及教育对判断患者预后及预防房颤复发有重要的作用,主要包括监测心律失常的发生,关注是否出现并发症,生活方式的干预及相关指标的检测^[25-26]。术后早期随访应重视手术并发症的发生,准确识别并尽早处理,以免造成

更大的损伤。心电图、动态心电监测及长程心电监测是确认术后心律失常发生的主要手段,而无症状心律失常的监测主要依靠动态心电监测及长程心电监测。生活方式干预及患者教育通常是临床工作中易被忽视的一环,应有意识地重视起来,内容主要包括饮食及体重控制、适当体育锻炼、于家中进行规律血压及脉搏监测、学会出现可疑房颤复发症状时自检等。消融术后空白期过后即应开始随访,术后 6 个月及 12 个月各随访一次,以后至少每年随访一次,对于持续性房颤患者,随访的频率应适当增加。

6.2 严格的危险因素控制

尽管年龄、性别及基因多态性等固有危险因素无法避免,但其他大部分危险因素是可被管理的,例如高血压、体重超重、睡眠呼吸疾病及代谢综合征等。Pathak 等^[27]进行的注册研究显示,在对高血压、体重超重、高脂血症、糖尿病、睡眠呼吸暂停和吸烟等危险因素进行了目标导向的严格临床控制后,导管消融术后房颤的复发率明显降低,证明更加严格的危险因素控制可降低房颤复发的风险。严格的危险因素控制需长期维持,应与患者随访结合起来,可通过建立患者社群、完善患者档案等方式,加强临床医师与患者沟通,保证患者的依从性,从而达到更好的控制目标。

6.3 消融术后药物治疗

消融术后的某些药物治疗被认为可减少房颤的复发。术后应用的药物主要包括抗心律失常药物、非抗心律失常药物及抗凝药物。目前普遍认为术后 1 ~ 3 个月内短期应用抗心律失常药物在预防早期复发这一方面十分有效,但其对晚期及远期复发率的影响尚少有研究证实^[28]。最新国内指南^[3]建议,应在导管消融术后当天或第二天开始继续应用口服抗凝药物治疗至少 2 个月,2 个月后是否继续应用口服抗凝药物应视患者的血栓及栓塞风险而定,CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分者推荐长期抗凝治疗,但国际上仍对是否应术后长期使用抗凝药物存在一定争议。研究证实的可能对预防房颤复发有效的非抗心律失常药物主要包括:血管紧张素转换酶抑制剂(AECI)、血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)类药物,他汀类药物及类固醇激素、秋水仙碱等减轻炎症反应的药物。前文中提到的炎症机制可能是早期复发的原因之一,有学者将低剂量类固醇激素及秋水仙碱等抗炎药物用于预防房颤复发^[29-30],并取得了一定的成效,但目前这类药物的预防效果尚缺少循证医学证据,仍需大规模试验证实。AECI、ARB 及他汀类药物被认为能抑制心房重

构,其预防新发房颤的作用已被证实,但其预防消融术后房颤复发的作用在各项研究中呈现不同的结论。笔者所在的中心给予一部分射频导管消融术后患者缬沙坦及他汀类药物治疗,呈现出了不错的预防效果,但仍需进一步研究。

7 小结

综上所述,不同类型的房颤术后复发存在不同机制及危险因素,但又相互联系,一些常见的临床基线特征指标异常对各型的术后复发均有影响。此外睡眠呼吸障碍、基因多态性及一些生物标志物也被逐渐认识到可能与房颤术后复发存在联系,但还需大规模进一步研究证实。严格的危险因素控制及完善的术后患者管理可预防房颤术后复发,提高患者生活质量并降低死亡率。有关房颤术后复发的机制复杂,尽管相关研究较多,但得出的结论往往不完全一致,存在一定的异质性,应进行更加深入的研究,进一步明确术后复发的预测因素,以更好地指导临床治疗,降低术后复发风险。

参考文献

- [1] Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on[J]. *Nature*, 2002, 415(6868):219-226.
- [2] Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2(4):349-361.
- [3] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议-2018[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2018, 32(4):315-368.
- [4] Joshi S, Choi AD, Kamath GS, et al. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, 20(10):1089-1094.
- [5] Vizzardi E, Curnis A, Latini MG, et al. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: a literature review[J]. *J Cardiovasc Med*, 2014, 15(3):235-253.
- [6] Nalliah CJ, Lim TW, Kizana E, et al. Clinical significance of early atrial arrhythmia type and timing after single ring isolation of the pulmonary veins[J]. *Europace*, 2015, 17(7):1038-1044.
- [7] Cai L, Yin Y, Ling Z, et al. Predictors of late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 164(1):82-87.
- [8] Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, et al. Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation[J]. *PACE*, 2005, 28(5):366-371.
- [9] Jason G, Paul K, Atul V, et al. Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *PACE*, 2012, 35(1):106-116.
- [10] Liang JJ, Dixit S. Early recurrences during the blanking period after atrial fibrillation ablation[J]. *J Atr Fibrillation*, 2018, 10(5):1-5.
- [11] Nery PB, Belliveau D, Nair GM, et al. Relationship between pulmonary vein reconnection and atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2016, 2(4):474-483.
- [12] Hsieh MH, Tai CT, Lee SH, et al. The different mechanisms between late and

- very late recurrences of atrial fibrillation in patients undergoing a repeated catheter ablation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17(3):231-235.
- [13] Cheng Z, Deng H, Cheng K, et al. The amplitude of fibrillatory waves on leads aVF and V-1 predicting the recurrence of persistent atrial fibrillation patients who underwent catheter ablation[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2013, 18(4):352-358.
 - [14] Balk EM, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, 21(11):1208-1216.
 - [15] Ausma J, Wijffels M, Thoné F, et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat[J]. *Circulation*, 1997, 96(9):3157-3163.
 - [16] Efremidis M, Letsas KP, Georgopoulos S, et al. Safety, long-term outcomes and predictors of recurrence following a single catheter ablation procedure for atrial fibrillation[J]. *Acta Cardiol*, 2018, 10:1-6.
 - [17] Steinberg JS, Palekar R, Sichrovsky T, et al. Very long-term outcome after initially successful catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(5):771-776.
 - [18] Fredersdorf S, Fenzl C, Jungbauer C, et al. Long-term outcomes and predictors of recurrence after pulmonary vein isolation with multielectrode ablation catheter in patients with atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Med*, 2018, 19(4):148-154.
 - [19] Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(2):160-166.
 - [20] Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(5):565-571.
 - [21] Szymanski FM, Filipiak J, Platek E, et al. Presence and severity of obstructive sleep apnea and remote outcomes of atrial fibrillation ablations: a long-term prospective, cross-sectional cohort study[J]. *Sleep Breath*, 2015, 19(3):849-856.
 - [22] Hojo R, Fukamizu S, Miyazawa S, et al. The relationship between obstructive sleep apnea and recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation using a contact force-sensing catheter[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 54(3):209-215.
 - [23] Rattanawong P, Chenbhanich J, Vutthikraivit W, et al. A chromosome 4q25 variant is associated with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Atr Fibrillation*, 2018, 10(6):1666.
 - [24] Jiang H, Wang W, Wang C, et al. Association of pre-ablation level of potential blood markers with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis[J]. *Europace*, 2017, 19(3):392-400.
 - [25] Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(10):e275.
 - [26] Link MS, Haïssaguerre M, Natale A. Ablation of atrial fibrillation: patient selection, periprocedural anticoagulation, techniques, and preventive measures after ablation[J]. *Circulation*, 2016, 134(4):339-352.
 - [27] Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21):2222-2231.
 - [28] Rordorf R, Savastano S, Gandolfi E, et al. Pharmacological therapy following catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Med*, 2012, 13(1):9-15.
 - [29] Koyama T, Tada H, Sekiguchi Y, et al. Prevention of atrial fibrillation recurrence with corticosteroids after radiofrequency catheter ablation: a randomized controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(18):1463-1472.
 - [30] Deftereos S, Giannopoulos G, Efremidis M, et al. Colchicine for prevention of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: mid-term efficacy and effect on quality of life[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(4):620-628.

收稿日期:2018-12-28