

心房颤动患者导管消融术后早期复发的机制及处理

马丽 黄从新

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060)

【摘要】导管消融术已经成为治疗心房颤动的重要手段之一,其效果优于抗心律失常药物治疗。然而术后的早期复发非常常见,早期复发并不代表消融治疗失败,但早期复发是晚期复发的独立危险因素,需要积极干预。针对其发生的机制予以抗心律失常药物治疗、抗炎治疗、抗心房重构治疗、中药治疗及适当时间的二次消融术治疗,可降低早期复发率,改善远期随访疗效。

【关键词】心房颤动;导管消融术;早期复发;临床处理

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.024

Mechanism and Therapy of Early Recurrence after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation

MA Li, HUANG Congxin

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University; Cardiovascular Research Institute, Wuhan University; Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】Catheter ablation has become one of the important means of treatment of atrial fibrillation, and its effect is better than that of anti-arrhythmic drugs. Early recurrence which is common, doesn't mean ablation treatment failure, but is an independent risk factor of late recurrence, and need active intervention. The anti-arrhythmic drug therapy, anti-inflammatory treatment, anti-atrial remodeling treatment, traditional Chinese medicine treatment and the appropriate time of secondary ablation are given according to the mechanisms of occurrence, and it can reduce the incidence of early recurrence and improve the long-term follow-up results.

【Key words】Atrial fibrillation; Catheter ablation; Early recurrence; Clinical treatment

导管消融术是治疗心房颤动的有效手段之一,然而早期复发并不少见。早期复发定义为导管消融术后的前3个月内复发的快速房性心律失常(心房颤动、心房扑动、房性心动过速),也称为“空白期”,而术后3~12个月内复发称为晚期复发。不论是射频导管消融术或是冷冻球囊导管消融,都有着较高的早期复发^[1]。因为随访早期复发的大部分患者存在延迟自愈现象,大多指南不推荐空白期内行再次消融治疗^[2-3]。但近年来发现早期复发是晚期复发的独立危险因素,有早期复发的患者发生晚期复发的概率较无早期复发的患者高,所以对早期复发的预防与治疗显得至关重要。笔者阐述早期复发的机制以及最新的临床处理进展。

1 早期复发的机制

有报道称导管消融术后的3个月,早期复发可达50%^[4-5]。早期复发的发生机制主要包括以下几个方面:消融能量导致的心房肌急性炎症反应;肺静脉的传导恢复;心房结构连续性的改变及自主神经系统的失衡;肺静脉的不完全隔离;射频消融的延迟效应等^[6]。

炎症反应可能是消融能量造成心房肌组织的急性损伤,导致大量的炎症因子释放。最近的生化数据表明短暂的炎症反应通常局限于消融术后的第一个月^[7]。Willems等^[8]的研究表明术后第一个月发生早期复发的患者随访1年后62.6%的患者自愈,而术后第三个月复发的有7.8%的患者在1年的随访中自

基金项目:湖北省技术创新专项(重大项目)(2016ACA153)

通讯作者:黄从新, E-mail: huangcongxin@vip.163.com

愈,以上研究表明导管消融术后第一个月早期复发发生的机制可能是一个相对短暂的现象。肺静脉传导的恢复主要是消融后晚期复发的主要原因,然而有研究发现空白期后期复发的患者也与肺静脉传导恢复有密切关系。Das 等^[9]最近的一项研究发现消融术后的前 4 周与肺静脉传导恢复无关,而 4 周后的复发与肺静脉的传导恢复密切相关。可见早期复发发生的时间与复发机制密切相关,基于此,可识别出空白期内与肺静脉传导恢复密切相关的患者,并对这部分患者尽早实施再次消融治疗。

总而言之,消融术后心房颤动的复发可以归结为心房的电重构及结构重构。炎症、氧化应激、纤维化等导致心脏的超微结构改变,从而导致心房颤动的复发。

2 关于空白期的定义

以往大多研究以导管消融术后 3 个月为早期复发界定的时间,认为这个时间段内的复发不代表消融的失败。近年来研究发现早期复发与晚期复发的密切关系,早期复发可以作为晚期复发的一个很强的独立预测因素^[10-11]。Willems 等^[8]的研究将早期复发的时间进行分层,结果在无早期复发的患者中,1 年的成功率为 77.2%,而对于早期复发发生在第一个月、第二个月、第三个月的患者,其 1 年的成功率分别为 62.6%、36.4% 和 7.8%,即早期复发发生在第三个月的患者有 90% 会经历晚期复发。Themistoclakis 等^[12]的研究同样得出了相同的结论,由此可见,传统的空白期的前期与后期复发的患者预后不一致,后期复发的患者中极大部分都会发生晚期复发,而目前的指南不推荐在空白期内行再次消融治疗。现在看来,传统空白期设置为 3 个月似乎不太合理,为此提出将空白期限定在消融后前 2 个月的建议。Alipour 等^[13]最新的一项研究利用 ROC 曲线分析提出空白期应定义为 23 d 似乎更合理。

3 早期复发的处理措施

3.1 早期复发的药物治疗

3.1.1 抗心律失常药物治疗

基于电重构在心房颤动发生发展中的关键作用,消融术后予以抗心律失常药物(ADD)治疗,有助于促进心房的良性电重构。国内外指南均推荐消融术后常规予以 ADD 治疗 1~3 个月^[3]。Turco 等^[14]的随机对照试验中,107 例心房颤动患者射频导管消融术后随机分到 ADD 组和对照组,ADD 组包括服用胺碘酮(71%)、氟卡尼(19%)、普罗帕酮(6%)和索他洛尔(4%),结果表明,ADD 组术后 1 个月的复发率明显低于对照组。但 12 个月后,两组间的心房颤动复发率

未见显著差异。EAST-AF 试验也得出了同样的结论^[15]。由此可见,ADD 对消融术后早期复发有效,可降低早期复发的发生率,但远期疗效尚需进一步评价与证实。一项比较不同类型 ADD 预防复发疗效的研究,将阵发性心房颤动患者消融术后分别口服 β 受体阻滞剂与其他类 ADD 药物(氟卡尼、胺碘酮、索他洛尔、决奈达隆)^[16],结果并未发现不同 ADD 间预防早期复发率的差异。

3.1.2 抗炎治疗

炎症反应作为早期复发的主要机制之一,在早期复发中起到至关重要的作用。针对该机制予以抗炎治疗可降低早期复发的发生率。

3.1.2.1 甾体类激素:糖皮质激素,具有强大、快速的抗炎作用。Koyama 等^[17]将 125 例患者进行随机双盲试验,激素组手术当日予以氢化可的松(2 mg/kg)静脉注射,术后 3 d 予以泼尼松龙 0.5 mg/(kg·d)口服,激素组术后 3 d 的复发率明显降低(7% vs 31%),随访 14 个月后激素组的窦性心律维持率仍高于对照组,有统计学意义(85% vs 71%)。而最近 Jaiswal 等^[18]的一项皮质类固醇激素对消融术后心房颤动影响的荟萃分析指出围术期皮质类固醇激素的使用与早期复发减少有关,但与晚期复发无关。因此,心房颤动消融术后糖皮质激素短暂的小剂量使用对早期复发的预防是安全有效的,但对晚期复发,不同研究有着不同的结论。

3.1.2.2 秋水仙碱:秋水仙碱,为一种生物碱,通过抑制局部细胞产生白介素和 C 反应蛋白等而产生抗炎作用^[19]。Deftereos 等^[20]的一项随机对照研究纳入 161 例心房颤动患者,消融后随机进入治疗组(秋水仙碱 0.5 mg 2 次/d)和对照组(安慰剂组),随访 3 个月发现治疗组心房颤动复发率明显低于对照组(16% vs 33.5%),且治疗组的 C 反应蛋白和白介素 6 水平在术后第四天较第一天有明显的下降。在副作用方面,治疗组出现轻微的腹泻反应。可见,秋水仙碱用于心房颤动消融术后早期复发的预防是安全而有效的。最近的一项荟萃分析同样肯定了秋水仙碱在消融术早期复发中的预防作用,但需要进一步的试验确定一个涵盖起始治疗、剂量、维持治疗时间的合适治疗方案^[21]。

3.1.2.3 他汀类药物:临床上主要将他汀类药物用于降血脂及心血管疾病的一级预防和二级预防。近年来,大量研究发现他汀类药物独立于调脂之外的多种生物学效应,称之为他汀类药物的多效性作用^[22]。其主要作用机制包括:(1)提高血管内皮功能;(2)抑制血小板聚集;(3)抗炎及清除氧自由基;(4)提高心肌细胞自主性和线粒体功能;(5)直接影响心肌组织电

重构和组织重构及自主神经重构^[23]。基于上述作用,可推测他汀类药物在心房颤动的预防中可发挥作用。

Suleiman 等^[24]的一项随机双盲对照实验,试验组术后予以阿托伐他汀 80 mg/d 持续 3 个月,对照组予以安慰剂,术后随访发现试验组平均 C 反应蛋白水平较对照组显著降低,但早期复发的发生两者间无显著差异。然而他汀类药物在心房颤动患者电复律后的复发中表现卓越。一项荟萃分析纳入了 524 例心房颤动接受电复律的患者分析,随访 3 个月发现他汀类药物治疗组的心房颤动复发率显著低于无他汀类药物治疗组($RR = 0.76, P = 0.004$)^[25]。另一项荟萃分析也显示出相同结论:他汀类药物没有减少导管消融术后心房颤动复发的风险,相反,他汀类药物显著降低了电复律后心房颤动复发的风险^[26]。那么是否他汀类药物就不适用于导管消融术后的患者呢?众所周知,左房外周脂肪组织对心房心肌有致心律失常作用,在心房颤动的病理生理进展中扮演重要角色,研究发现左房外周脂肪组织是导管消融术后早期复发的一个独立预测因素^[11-27]。而最近 Soucek 等^[28]的研究发现导管消融术后的患者予以阿托伐他汀(80 mg/d)持续 3 个月,对照组予以安慰剂,3 个月后测量心外周脂肪组织体积,治疗组显著下降,而对照组无变化。由此可见他汀类药可能对消融术后的早期复发有间接的影响作用,未来仍需大量研究进一步证实。

3.1.3 抗心房重构治疗

心房重构与电重构是心房颤动发生与维持的机制。心房电重构主要是心房肌离子通道和心房肌有效不应期的改变,结构重构主要表现为心房肌纤维化和心房扩大。导管消融术后,造成了局部心房肌的破坏、水肿、瘢痕形成,导致局部发生炎症反应、离子通道的改变,促进了局部心肌的纤维化。肾素-血管紧张素系统的主要活性物质血管紧张素 II 能调节心房肌离子通道活性,促进心房肌纤维化,从而导致心房重构。基于这一机制,在导管消融术后予以肾素-血管紧张素系统抑制剂有望降低早期复发的发生率。

王齐齐^[29]的研究纳入 256 例阵发性心房颤动的患者,接受环肺静脉隔离的射频消融治疗后随机分入治疗组(培哚普利 8 mg/d)及安慰剂组,3 个月后随访发现培哚普利组心房颤动复发率较对照组显著降低(14.62% vs 26.19%, $P = 0.021$),随访至 1 年治疗组心房颤动复发率仍较对照组显著下降(16.2% vs 28.5%)。除血管紧张素转换酶抑制剂以外,血管紧张素受体拮抗剂缬沙坦在导管消融术后的早期复发中也起到一定作用。Cui 等^[30]的一项研究随机将 120 例导管消融术后的患者分入缬沙坦(80 mg/d)、缬沙

坦(160 mg/d)以及对照组,随访后发现缬沙坦能明显降低心房颤动患者导管消融术后的复发率,并且呈剂量依赖型,160 mg 缬沙坦组术后的复发率更低。而在另外一项大型随机双盲对照的试验中,与安慰剂相比,缬沙坦作为导管消融术后的二级预防并未减少心房颤动的复发。肾素-血管紧张素系统抑制剂对心房颤动消融术后的影响尚存争议,在不同的研究中结论尚不一致,未来还需要更多的大样本多中心的随机对照试验验证肾素-血管紧张素系统抑制剂在早期复发中的作用。

3.1.4 中药治疗

稳心颗粒属于中药制剂,由党参、黄精、三七、琥珀和甘松组成。其对心房颤动有明显的抑制和预防作用,其机制为阻滞心房肌快钠通道,有限缩短心房肌动作电位时程,选择性延长心房有效不应期^[31]。兼有 I、III、IV 类抗心律失常药物的作用,目前基础及临床研究证实了稳心颗粒可有效终止与预防心房颤动,但对导管消融术后心房颤动的预防作用鲜有报道。

国内一项研究显示稳心颗粒在心房颤动患者射频导管消融术后对早期复发的积极影响。该研究入组患者除予以华法林、胺碘酮等常规治疗,试验组加入稳心颗粒(9.0 g 3 次/d 维持 3 个月),随访 3 个月发现试验组早期复发率显著低于对照组(9% vs 31%, $P < 0.05$)^[32]。吴桂萍等^[33]的另一项研究显示稳心颗粒对于导管消融术后心房颤动复发的远期疗效。但目前此类研究样本量较小,缺乏循证证据,未来还需要更多的大样本多中心、随机、双盲的试验予以证实。

3.2 早期复发的再次消融

目前对于早期复发患者是否需要再次消融仍存在争议。以往的研究发现早期复发的患者在随访中大部分可出现延迟自愈^[8-13],故国内外的指南均不推荐在空白期内行再次消融治疗,建议推迟到空白期之后。

而最近的研究发现空白期的前期与后期的患者预后不一致。Themistoclakis 等^[12]的调查研究表明空白期第二个月及第三个月复发的患者随访中分别有 69% 及 98% 经历了晚期复发,而第一个月复发的患者有 34% 出现了晚期复发。由此可见,空白期后期发生的早期复发自愈的可能性小,发生晚期复发的可能性大,针对这部分患者的早期再次消融治疗可改善预后。但是仍需要进一步的研究来评估早期复发的患者行再次消融治疗的理想时间^[13]。

4 结论

综上所述,心房颤动患者导管消融术后的早期复

发是一个非常普遍的现象,早期复发并不代表着消融的失败,但是早期复发却是晚期复发的独立危险因素,需要积极干预,针对早期复发的机制,予以抗心律失常治疗、抗炎治疗、抗心房重构治疗、中药治疗以及适当时间的二次消融,可降低早期复发的发生率,改善远期随访疗效,但仍需要大量研究证实及确定二次消融的理想时间。

参 考 文 献

- [1] Pieragnoli P, Paoletti Perini A, Ricciardi G, et al. Recurrences in the blanking period and 12-month success rate by continuous cardiac monitoring after cryoablation of paroxysmal and non-paroxysmal atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2017, 28(6): 625-633.
- [2] 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]. *Europace*, 2012, 14(4): 528-606.
- [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] Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation [J]. *Lancet*, 2016, 388(10046): 829-840.
- [5] Jiang H, Lu Z, Lei H, et al. Predictors of early recurrence and delayed cure after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation without structural heart disease [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2006, 15(3): 157-163.
- [6] Eitel C, Piorkowski C, Hindricks G. Clinical relevance and management of early recurrences after catheter ablation of atrial fibrillation [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2011, 9(7): 849-852.
- [7] Lim HS, Schultz C, Dang J, et al. Time course of inflammation, myocardial injury, and prothrombotic response after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(1): 83-89.
- [8] Willems S, Khairy P, Andrade JG, et al. Redefining the blanking period after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: insights from the ADVANCE (adenosine following pulmonary vein isolation to target dormant conduction elimination) Trial [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(8): PII: E003909.
- [9] Das M, Wynn CJ, Morgan M, et al. Recurrence of atrial tachyarrhythmia during the second month of the blanking period is associated with more extensive pulmonary vein reconnection at repeat electrophysiology study [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(4): 846-852.
- [10] Mujovic N, Marinkovic M, Markovic N, et al. Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: The MB-LATER clinical score [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40828.
- [11] Xue Y, Wang X, Thapa S, et al. Very early recurrence predicts long-term outcome in patients after atrial fibrillation catheter ablation: a prospective study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 109.
- [12] Themistoclakis S, China P. Early recurrences of atrial tachyarrhythmias after ablation of atrial fibrillation: how long do we have to be blind? [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3(6): 577-579.
- [13] Alipour P, Azizi Z, Pirbaglou M, et al. Defining blanking period post-pulmonary vein antrum isolation [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3(6): 568-576.
- [14] Turco P, de Simone A, la Rocca V, et al. Antiarrhythmic drug therapy after radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007, 30 (suppl): S112.
- [15] Kaitani K, Inoue K, Kobori A, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs short-term use after catheter ablation for atrial fibrillation (EAST-AF) trial [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(7): 610-618.
- [16] Sohns C, von Gruben V, Sossalla S, et al. Antiarrhythmic drug therapy for maintaining sinus rhythm early after pulmonary vein ablation in patients with symptomatic atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(1): 7-12.
- [17] 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.
- [18] Jaiswal S, Liu XB, Wei QC, et al. Effect of corticosteroids on atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2018, 19(1): 57-64.
- [19] Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiectomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy [J]. *Circulation*, 2011, 124(21): 2290-2295.
- [20] Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(18): 1790-1796.
- [21] Deftereos SG, Vrachatis DA, Angelidis C, et al. The role of colchicine in treating postoperative and post-catheter ablation atrial fibrillation [J]. *Clin Ther*, 2019, 41(1): 21-29.
- [22] Mihos CG, Salas MJ, Santana O. The pleiotropic effects of the hydroxy-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors in cardiovascular disease: a comprehensive review [J]. *Cardiol Rev*, 2010, 18(6): 298-304.
- [23] Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties [J]. *Pharmacol Res*, 2014, 88: 12-19.
- [24] Suleiman M, Koestler C, Lerman A, et al. Atorvastatin for prevention of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: a double-blind, placebo controlled randomized trial [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(2): 172-178.
- [25] Yan P, Dong P, Li Z, et al. Statin therapy decreased the recurrence frequency of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a meta-analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 2753-2758.
- [26] Dentali F, Gianni M, Squizzato A, et al. Use of statins and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation or electrical cardioversion. A systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(2): 363-370.
- [27] Masuda M, Mizuno H, Enchi Y, et al. Abundant epicardial adipose tissue surrounding the left atrium predicts early rather than late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2015, 44(1): 31-37.
- [28] Soucek F, Covassin N, Singh P, et al. Effects of atorvastatin (80 mg) therapy on quantity of epicardial adipose tissue in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(9): 1443-1446.
- [29] 王齐, 王齐, 培喆普利干预心房颤动射频消融术后复发的短期及长期随访研究 [D]. 浙江大学, 2017.
- [30] Cui Y, Ma C, Long D, et al. Effect of valsartan on atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation in patients [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(2): 631-635.
- [31] Burashnikov A, Petroski A, Hu D, et al. Atrial-selective inhibition of sodium-channel current by Wenxin Keli is effective in suppressing atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(1): 125-131.
- [32] 匡荣仁, 徐燕, 洪雷, 等. 稳心颗粒对心房颤动患者射频消融术后早期复发的影响 [J]. *心脏杂志*, 2016, 28(5): 546-548.
- [33] 吴桂萍, 张变花, 车晓文. 稳心颗粒对阵发性心房颤动患者射频消融术后复发的影响 [J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(9): 1591-1592.

收稿日期: 2019-01-08