

冷冻球囊消融在持续性心房颤动治疗中的研究进展

代丽媛 杜文娟 于波

(哈尔滨医科大学附属第二医院心血管内科, 黑龙江 哈尔滨 150000)

【摘要】心房颤动指心房的不规则颤动, 不仅引起心悸不适, 还导致血栓栓塞事件、心肌梗死、心功能恶化、认知功能下降及肾功能损伤。心房颤动治疗是目前临床研究热点, 特别是持续性心房颤动的消融面临众多挑战与困境。冷冻球囊消融是近年来研究较多的肺静脉隔离方案, 其在阵发性心房颤动治疗中的有效性及安全性已得到了肯定。现综述最近关于冷冻球囊消融治疗持续性心房颤动的研究, 对临床医师选择治疗策略有一定帮助。

【关键词】冷冻球囊消融; 持续性心房颤动; 有效性; 安全性; 复发因素

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.015

Cryoballoon Ablation in Treatment of Persistent Atrial Fibrillation

DAI Liyuan, DU Wenjuan, YU Bo

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

【Abstract】 Atrial fibrillation refers to the irregular atrial vibration, which not only causes palpitations, but also leads to thromboembolic events, myocardial infarction, deterioration of cardiac function, cognitive function decline, and renal function injury. The treatment of atrial fibrillation is a hot spot of clinical research at present and faces many challenges and difficulties, especially the ablation of persistent atrial fibrillation. Cryoballoon ablation is an extensively studied pulmonary vein isolation scheme in recent years, and its effectiveness and safety in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation have been affirmed. Recent studies on cryoballoon ablation in the treatment of persistent atrial fibrillation are summarized in this article, which will help the clinician to select treatment options.

【Key words】 Cryoballoon ablation; Persistent atrial fibrillation; Effectiveness; Security; Recurrence factors

心房颤动影响着世界上 1% ~ 2% 的人口, 是最常见的心律失常。其治疗主要包括以下三个方面: 卒中预防、心室率控制和节律控制。在目前有关心房颤动患者的主要心血管事件和死亡率的研究中, 节律控制虽未优于心室率控制^[1-2], 但只有恢复至窦性心律, 才能维持正常的房室顺序, 并可减少某些心房颤动患者在心室率控制良好的情况下仍有心悸发生的情况。且有研究显示维持窦性心律是降低死亡率的保护性因素^[1], 因此心房颤动患者的节律控制至关重要。

节律控制主要依靠抗心律失常药物和导管消融, 抗心律失常药物由于转复率低、容易复发、副作用明显等原因常常无法使患者从中受益, 而导管消融已发展成为维持窦性心律的有效方法, 甚至在阵发性心房颤动 (paroxysmal atrial fibrillation, pAF) 的治疗中作为一线的治疗策略。应用较早的消融能源为射频导管

消融 (radiofrequency ablation, RFCA), 通过释放高频电流导致局部心肌凝固坏死, 以逐点模式形成线性损伤, 从而阻断心肌细胞的折返环路达到治疗目的。另一种已广泛应用于临床的消融能源为冷冻球囊消融 (cryoballoon ablation, CBA), 其在 pAF 的治疗上已得到了认可。与 RFCA 相比, CBA 具有导管稳定性更好、边界连续均匀、保持超微结构完整性、减少血栓形成、降低动脉瘤扩张及破裂的发生率、患者不适感少、手术时间短等优点^[3-4]。著名的多中心随机临床试验 FIRE AND ICE 证明了在 pAF 的治疗中, CBA 具有与 RFCA 相似的有效性及安全性^[5]。近些年来, CBA 在心房颤动治疗中的应用范围也扩展至持续性心房颤动 (persistent atrial fibrillation, perAF), 多项相关临床试验结果支持了 CBA 治疗 perAF 的可行性, 现将根据近期已发表的研究详细阐述 CBA 在 perAF 治疗中的研

究进展,探讨其有效性及安全性。

1 冷冻消融的基本原理和冷冻球囊系统的组成

1.1 低温能量与热能造成心肌损伤的特点

低温能量损伤组织是一个复杂的过程,主要涉及三个阶段:(1)冷冻和解冻;(2)出血和炎症;(3)纤维变性和细胞凋亡。由此造成的低温病灶边界清晰均匀,超微结构完整(包括内皮细胞层),理论上 CBA 病灶比 RFCA 病灶诱发心律失常可能性要小,因为边界区更容易自发去极化^[6]。相比之下,RFCA 对组织结构的破坏程度要大于 CBA,热能会使蛋白质变性,对胶原结构产生负面影响,还会导致水肿,水肿不仅会阻碍进一步的消融,也可能阻碍电传导而导致不必要的可逆隔离。RFCA 病灶与 CBA 病灶不同,其病灶内出血明显,病灶边缘参差不齐,与正常心肌界限不清,内皮细胞破坏范围更广。射频病灶边缘的替代纤维化提示 RFCA 后的愈合反应较慢。此外,RFCA 引起的血栓形成比 CBA 多 5 倍,血栓体积更大,且组织的热损伤程度与血栓体积呈正相关^[7]。

1.2 冷冻球囊系统的组成

冷冻球囊(cryoballoon, CB)系统主要由 CBA 导管、冷冻消融仪及附件组成。其中最主要的是双层 CB,为 10.5 F 的中空球囊导管,制冷剂被输送到内气囊,外气囊是安全装置,在球囊近端的中央杆上,有热电偶可监测球囊温度,通过此导管可注入造影剂。导引导管是 15 F 导引钢丝或环状电极导管,用于支撑和导引 CB 导管,通过 CB 导管中央腔置入,便于实时观察肺静脉电位。冷冻消融仪由电学元件及机械元件组成,完成输送、回收制冷剂、冷冻、复温、监测、记录等一系列过程,制冷剂为加压的液态 N₂O,在球囊内气化吸收周围组织热量而达到冷冻的目的,然后通过负压真空回收至冷冻消融仪。

CB 始终在不断改进中,从最初的冷冻直导管到弯形导管,CB 从第一代环面消融改进到第二代球面消融、第三代短头尖端导管。第一代 CB 特点是有 4 个冷能释放孔,形成“赤道”状有效冷源释放面,其缺点是球囊的偏心定位可能导致冷却环没有与肺静脉腔对齐,导致无法隔离肺静脉。为解决此问题,第二代冷冻球囊(2G-CB)的冷能释放孔增至 8 个,有效冷源释放面由带状面改为半球面,改善了“缝隙”现象,也加快了冷能释放速度,提高了 CB 表面温度一致率和冷能的组织渗透能力;此外球囊内芯伸缩杆距离由 7 mm 缩小至 2 mm,增加了球囊前半部分的变形能力,提高了对肺静脉口部形态的适应性;冷冻输送鞘前端可折叠段的弯曲度由 90°增加至 135°,提高了导管的柔韧性,使得球囊更加容易与下肺静脉接触^[8-9]。第三代 CB 的特点是其远端尖端缩短了 40%,目的是增

加肺静脉实时信号记录的速率,以测量分离静脉所需的时间。虽然 CB 已发展至第三代,但目前广泛应用于临床的仍是第二代。

2 CBA 在 perAF 治疗中的临床实践研究

perAF 可由抗心律失常药物、导管消融及外科手术来终止。外科手术虽已发展至胸腔镜下的微创手术,但仍有非透壁性心肌损伤增加,消融线及周边区域可能存在漏点造成复发而需经皮导管消融等缺点^[10]。大量研究也已证实在 perAF 治疗中导管消融治疗优于药物治疗。随着一系列临床试验结果的发布及导管消融技术经验的积累,导管消融也逐渐应用于 perAF。STAR-AF II^[11]试验研究了 RFCA 对 perAF 的治疗效果,在肺静脉隔离(pulmonary vein isolation, PVI)组、PVI 联合复杂碎裂电位消融组、PVI 联合线性消融组中,18 个月后心房颤动终止率分别为 59%、49%、46%。SARA 研究是比较 RFCA 与抗心律失常药物治疗效果的大型多中心随机对照试验^[12],12 个月后 RFCA 的成功率为 60.2%。RFCA 的治疗作用虽然得到了肯定,却有手术时间长、操作复杂、学习周期长的缺点。CBA 则弥补了这些缺点,提供了另一种治疗 perAF 的方式。

2.1 CBA 在 perAF 治疗中的有效性

Omran 等^[13]发表了一项荟萃分析,11 项研究中共 917 例首次接受 2G-CB 治疗的 perAF 患者,其中的 8 项研究中 541 例患者只行 PVI,其余 3 项患者行心房基质改良/线性消融(PVI-plus),平均左房直径 45.5 mm,总的急性 PVI 成功率为 99.7%,平均随访 16.7 个月后 68.9% 没有复发(PVI 组 67.4%,PVI-plus 组 71.8%)。随后 Shao 等^[14]也发表了针对这一问题的荟萃分析,纳入的 5 项研究中有 2 项与 Omran 等重叠,共 879 例 perAF 患者,平均随访 1 年后,PVI 组与 PVI-plus 组的成功率分别为 55.1%、75.1%。随访 27 个月后,治疗 perAF 的总成功率为 66.1%,PVI 组为 53.6%,PVI-plus 组为 73.8%。除上述两项荟萃分析外,一项意大利的多中心研究也表明 2G-CB 在 perAF 治疗中具有较高安全性,此研究纳入 486 例受试者[平均年龄(60.8 ± 9.3)岁,80% 为男性,89.3% 伴有 perAF,10.7% 伴有长期 perAF,左房直径(44.6 ± 6.2)mm],平均手术时间(109.9 ± 52.9)min,平均透视时间(29.6 ± 14.5)min。所有患者均行单独 PVI,急性 PVI 成功率为 97.6%,随访 12 个月后 63.9% 的患者无心房颤动事件发生,18 个月为 51.5%^[15]。而在 CBA 与 RFCA 治疗 perAF 的对照试验中,Yokokawa 等^[16]证明了 2G-CB 有效性与 RFCA 相似,共 167 例 perAF 患者[平均年龄(64 ± 9)岁,平均左房直径(46 ± 6)mm],CBA 组 90 例中有 33 例行 PVI + 左房顶消融,

其余行单独 PVI, RFCA 组 77 例患者均行 PVI + 左房后壁消融, 术后未用抗心律失常药物, 平均随访 (21 ± 10) 个月后, 两组有效性相似 (40% ~ 50%), 两组中复发后行二次手术者均行 RFCA 肺静脉 + 左房后壁, 在后期随访中两组维持窦性心律的概率为 60% ~ 70%。Mörtl 等^[17] 比较了 2G-CB 治疗 perAf 和 pAF 的有效性, perAf 患者 77 例, pAF 患者 62 例, 随访 12 个月后, 2G-CB 在 perAf 患者中的无复发率低于 pAF 患者, 但仍在 60% 以上。一项前瞻性观察研究报道了 PVI + 左房顶线消融治疗 perAf, 随访 37 个月后的成功率为 70.3%^[18]。以上研究表明 2G-CB 在 perAf 治疗中有着良好的有效性, 且行 PVI + 非肺静脉区域消融可能提高手术成功率。

2.2 2G-CB 在 perAf 治疗中的安全性

通常在 RFCA 中发生的不良事件也可能发生在 CBA 中, 如腹股沟并发症、膈神经麻痹 (phrenic nerve palsy, PNP)、血栓栓塞、出血、肺静脉狭窄、心包积液/压塞、心房食管瘘、心肌梗死、卒中、死亡等。与 RFCA 相比, CBA 的心脏穿孔较少、肺静脉狭窄发生率^[19], 但 PNP 发生率较高。

2.2.1 PNP 是 2G-CB 治疗 perAf 最常见的并发症

在解剖上右侧膈神经与上腔静脉及右上肺静脉的前下段距离较近, 左侧膈神经与左心耳距离较近。因此, 在这些结构附近进行导管消融可能会对邻近膈神经造成间接损伤。在既往 CBA 治疗 pAf 的试验中, 2G-CB 的 PNP 发生率常常高于一代^[20-21]。可能是由于 2G-CB 的消融面积大或球囊在肺静脉内的位置过深, 这使人们对 2G-CB 的安全性产生了质疑, 不过这些 PNP 大多是暂时性的, 具有可恢复性。且组织病理学研究表明, 冷冻消融术引起的膈神经损伤本质上是轴突损伤, 表现为沃勒变性, 具有很大的再生和神经元恢复潜力^[22]。在 Tondo 等^[15] 的研究中, 486 例接受 2G-CB 的 perAf 和长期 perAf 的患者中 7 例 (1.4%) 发生了 PNP, 且均在出院前恢复。Omran 等^[13-14] 的研究显示在接受 2G-CB 的 perAf 患者中所有并发症的发生率分别为 5.5%、5.2%, 暂时性 PNP 为 2.09%、2.8%, 前一项研究中持续性 PNP 发生率为 0.51%, 后一项研究中没有分析持续性 PNP 的发生率, 但 PVI-plus 组的 PNP 发生率 (3.5%) 明显高于单独 PVI 组 (1.8%)。

虽然近期研究中 PNP 的发生率及其造成的长期损害远低于先前的报道, 但 PNP 仍是 2G-CB 治疗 perAf 最常见的并发症。术者应积极采取措施预防 PNP 的发生, 目前常用的方法是术中起搏膈神经及触诊膈肌运动。也有研究利用 12 导联心电图的左右臂电极分别置于剑突上方 5 cm 和右侧肋缘 16 cm 处, 在

导线 I 上记录消融过程中膈肌复合运动动作电位的振幅, 以此来更早、更敏感发现和预防 PNP^[23-24]。

2.2.2 食管损伤

一项研究评估了肺静脉冷冻消融后左心房的电解剖电压图, 在使用 28 mm 的 2G-CB 后, 整个左房后壁 27% 的表面积仍能保持电完整性, 没有减弱^[25]。这种广泛的冷却区域可能提供额外的好处, 消融神经节丛和折返; 另一方面, 这些在左心房后壁延伸的冷冻区域可能增加邻近食道损伤的潜在危险, 且心房食管瘘的病死率较高, 这可能引起术者的担忧。但 John 等^[26] 回顾了心房食管瘘的病例, 发现 CBA 引起的心房食管瘘与 RFCA 不同的是常见于左下肺静脉的消融过程中, 发生率 $< 1/10\,000$ 。上述两篇 2G-CB 治疗 perAf 的荟萃分析中, 共 14 项研究都无心房食管瘘的发生。而 RFCA 的心房食管瘘率比 CBA 高约 10 倍^[19]。

3 预测 2G-CB 治疗 perAf 的复发因素分析

一般认为, 无心房器质性病变或病变轻微、左心房内径 < 45 mm、心房颤动持续时间较短、年龄 < 65 岁、心房波为“粗颤”者可从导管消融中获益。严重心力衰竭、明显心房扩大和持续时间较长的 perAf 患者心房重构更明显, 复发率较高。因此大多数实验在选择患者时将其作为排除条件。Mörtl 等^[17] 的试验中排除了 NYHA 心功能分级 ≥ 3 级、射血分数 $< 35\%$ 及左房直径 > 55 mm 的患者, 认为病理性左房容积即左房容积 > 42 mL/m² 是预测复发的因子。Akkaya 等^[18] 持续随访 3 年, 得出左房面积 > 21 cm² 及心房颤动持续时间 > 2 年可独立预测心房颤动复发的结论。Costa 等^[27] 认为左房容积比心房颤动类型更能预测心房颤动的复发。传统上认为消融术后的前 3 个月是一个空窗期, 在此期间复发是由于短暂的心房炎症反应, 不一定预示着晚期复发。然而, 一项荟萃分析发现, 无论何种心房颤动, 30 d 内早期复发对晚期复发具有较强的预测能力, 其预测能力与左心房直径 > 5.0 cm (或 5.1 cm) 和瓣膜性心房颤动相似^[28]。在排除了明显左房扩大及瓣膜性心房颤动的影响后, 2G-CB 治疗 perAf 时发生的早期复发则是心房颤动复发的唯一显著预测因子^[29]。

4 展望及不足

2G-CB 良好的安全性和有效性使其可作为治疗 perAf 的策略选择。对于术者来说, 2G-CB 具有学习曲线快、手术过程时间短等优点, 这利于消融技术的普及。更短的冷冻时间和基于多参数评估 (温度和消融时间) 的剂量策略的滴定可以进一步简化冷冻消融, 减少并发症的风险, 确保长期成功率。但 2G-CB 在 perAf 治疗中显示出较高的 PNP 发生率仍值得关注, 在消融上腔静脉及右上肺静脉时应避免球囊位置过

深及温度过低。此外, CB 在肺静脉外其他部位的消融操作方法仍需探索。相信随着冷冻消融导管优化及手术操作流程的相对简化, 中国心房颤动患者治疗现状也会得到进一步改善。

参考文献

- [1] Saksena S, Slee A, Waldo AL, et al. Cardiovascular outcomes in the AFFIRM Trial (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management). An assessment of individual antiarrhythmic drug therapies compared with rate control with propensity score-matched analyses [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58 (19): 1975-1985.
- [2] Perez A, Touchette DR, Didomenico RJ, et al. Comparison of rate control versus rhythm control for management of atrial fibrillation in patients with coexisting heart failure: a cost-effectiveness analysis [J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31 (6): 552-565.
- [3] Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, et al. The biophysics and biomechanics of cryoballoon ablation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012, 35 (9): 1162-1168.
- [4] Khairy P, Dubuc M. Transcatheter cryoablation part I: preclinical experience [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2008, 31 (1): 112-120.
- [5] Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (23): 2235-2245.
- [6] Dubuc M, Roy D, Thibault B, et al. Transvenous catheter ice mapping and cryoablation of the atrioventricular node in dogs [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1999, 22 (10): 1488-1498.
- [7] 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.
- [8] Furnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, et al. Improved procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the novel second-generation cryoballoon [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2013, 24 (5): 492-497.
- [9] 刘俊, 方丕华. 从循证医学证据看冷冻球囊消融治疗心房颤动的临床应用 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2017, 25 (2): 111-113.
- [10] Thomas SP, Nunn GR, Nicholson IA, et al. Mechanism, localization and cure of atrial arrhythmias occurring after a new intraoperative endocardial radiofrequency ablation procedure for atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35 (2): 442-450.
- [11] Verma A, Jiang C, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (19): 1812-1822.
- [12] Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (8): 501-507.
- [13] Omran H, Gutleben KJ, Molatta S, et al. Second generation cryoballoon ablation for persistent atrial fibrillation: an updated meta-analysis [J]. *Clin Res Cardiol*, 2018, 107 (2): 182-192.
- [14] Shao M, Shang L, Shi J, et al. The safety and efficacy of second-generation cryoballoon ablation plus catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (10): e0206362.
- [15] Tondo C, Iacopino S, Pieragnoli P, et al. Pulmonary vein isolation cryoablation for patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: clinical outcomes from the real-world multicenter observational project [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15 (3): 363-368.
- [16] Yokokawa M, Chugh A, Latchamsetty R, et al. Cryoballoon antral pulmonary vein isolation vs contact force-sensing radiofrequency catheter ablation for pulmonary vein and posterior left atrial isolation in patients with persistent atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15 (12): 1835-1841.
- [17] Mörtzell D, Jansson V, Malmberg H, et al. Clinical outcome of the 2nd generation cryoballoon for pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation - A sub-study of the randomized trial evaluating single versus dual cryoballoon applications [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 278 (5): 120-125.
- [18] Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, et al. Second-generation cryoballoon ablation for treatment of persistent atrial fibrillation: three-year outcome and predictors of recurrence after a single procedure [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29 (1): 38-34.
- [19] Bhat T, Baydoun H, Asti D, et al. Major complications of cryoballoon catheter ablation for atrial fibrillation and their management [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2014, 12 (9): 1111-1118.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Andrade JG, Dubuc M, Ferreira J, et al. Histopathology of cryoballoon ablation-induced phrenic nerve injury [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25 (2): 187-194.
- [23] 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.
- [24] Mondésert B, Andrade JG, Khairy P, et al. Clinical experience with a novel electromyographic approach to preventing phrenic nerve injury during cryoballoon ablation in atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7 (4): 605-611.
- [25] Kenigsberg DN, Martin N, Lim HW, et al. Quantification of the cryoablation zone demarcated by pre- and postprocedural electroanatomic mapping in patients with atrial fibrillation using the 28-mm second-generation cryoballoon [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12 (2): 283-290.
- [26] John RM, Kapur S, Ellenbogen KA, et al. Atrioesophageal fistula formation with cryoballoon ablation is most commonly related to the left inferior pulmonary vein [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14 (2): 184-189.
- [27] Costa FM, Ferreira AM, Oliveira S, et al. Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184 (4): 56-61.
- [28] D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation? a meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167 (5): 1984-1989.
- [29] Voskoboinik A, Moskvitch JT, Harel N, et al. Revisiting pulmonary vein isolation alone for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14 (5): 661-667.

收稿日期: 2019-02-16