

## 肥厚型心肌病合并心房颤动非药物治疗研究进展

余淼 汤宝鹏

(新疆医科大学第一附属医院心脏起搏电生理科, 新疆 乌鲁木齐 830054)

**【摘要】** 心房颤动(房颤)是肥厚型心肌病(HCM)常合并的心律失常, HCM舒张功能障碍、心房纤维化、遗传基因、血流动力学等相关因素促进房颤发生, 房颤亦可加重 HCM 进展。目前 HCM 合并房颤的非药物治疗包括手术间隔肌切除、酒精室间隔消融、导管消融、双腔起搏器植入等, 随着诊疗手段的不断更新仍有很多突破的可能。现就 HCM 合并房颤的非药物治疗展开综述。

**【关键词】** 肥厚型心肌病; 心房颤动; 治疗; 消融; 间隔肌切除

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.01.011

## Non-Pharmacological Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy Complicated with Atrial Fibrillation

YU Miao, TANG Baopeng

(Cardiac Pacing Electrophysiology Department, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

**【Abstract】** Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia associated with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Factors such as impaired diastolic function, atrial fibrosis, genetic inheritance, and hemodynamic changes contribute to the occurrence of AF, which can also worsen the progression of HCM. Non-pharmacological treatment for HCM with AF currently include surgical septal myectomy, alcohol septal ablation, catheter ablation, and dual-chamber pacemaker implantation. As diagnostic and therapeutic methods continue to advance, there is still potential for many breakthroughs in the non-pharmacological treatment of HCM with AF. This review will focus on the non-pharmacological treatment of HCM with AF.

**【Keywords】** Hypertrophic cardiomyopathy; Atrial fibrillation; Treatment; Ablation; Septal myectomy

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)作为一种常见的单基因型显性遗传性心脏病,在全球成人中患病率约为 1/500<sup>[1]</sup>,是导致运动不耐受、心力衰竭(心衰)、心源性猝死的常见原因<sup>[2]</sup>。尽管大多数 HCM 患者早期表现为无症状,随着病情进展,可导致心肌舒张功能障碍和左心室流出道梗阻,出现心肌缺血、心衰、心律失常、猝死等并发症<sup>[3,4]</sup>。HCM 常伴随心律失常发生,其中心房颤动(房颤)是一种最常见的心律失常。迄今为止最大的流行病学调查指出, HCM 患者总体房颤年发病率为 3.08%<sup>[5]</sup>,终生患病率为 22.5%,高出一般成年人群患病率 4~6 倍,多发于 40 岁以上人群,70 岁以上人群患病率为 40%,50 岁以上人群随着年龄增长,左心房直径增加、心室功能受损可导致高卒中风险,因此预后更差<sup>[3]</sup>。房颤在 HCM 患者中被认为是一种进行性心律失常,2/3 患者趋于阵发性房颤<sup>[6]</sup>。一项纳入 1 558 例 HCM 患者的观察

性研究<sup>[7]</sup>显示,226 例 HCM 患者中阵发性房颤平均发作时间间隔为 2 年。现就 HCM 合并房颤的机制、预后、非药物治疗展开综述。

### 1 HCM 合并房颤的机制

#### 1.1 舒张功能障碍

HCM 舒张末期左心室压力增加导致左心房后负荷增加,当左心房失去强烈收缩能力并扩张重构及其引发的二尖瓣关闭不全可导致电重构引发房颤<sup>[5]</sup>。房颤快速心室率影响血流动力学导致心输出量降低,主要加重 HCM 患者中梗阻性肥厚型心肌病(obstructive hypertrophic cardiomyopathy, OHCM)左心室流出道梗阻。有研究<sup>[3]</sup>表明纽约心功能分级为 III/IV 级、左室射血分数 < 50% 时,存在更高房颤风险。HCM 患者对房颤耐受性较差, HCM 中 OHCM 患者约占 2/3<sup>[8]</sup>,左心室流出道梗阻引起左心室充盈障碍。OHCM 患者中左心房收缩流入左心室的血流量约占左

基金项目:国家自然科学基金(82370326, 82260065)

通信作者:汤宝鹏, E-mail: tangbaopeng1111@163.com

心室总充盈量的 35%, 房颤导致患者左心房收缩功能进一步下降, 加重心脏舒张功能障碍。

## 1.2 心肌纤维化

心肌细胞电活动紊乱导致折返缓慢及心房间折返引发房颤, 为射频消融术后远期复发率升高的主要原因, 当心肌长期不规则肥厚导致血管血流供应比例失调亦可诱发心律失常<sup>[9]</sup>。HCM 患者肌纤维肥大、紊乱主要累及室间隔和左心室, 左心室流出道狭窄导致心输出量下降, 长此以往会加速肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 进展。PH 是指肺动脉收缩压  $>35$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa), Nie 等<sup>[10]</sup> 回顾性选取 4 年间欲接受手术治疗的确诊为 OHCM 患者, 分析初始超声心动图数据, 根据有无 PH 分为 PH 组 (82 例) 和非 PH 组 (401 例), 探究 OHCM 患者 PH 的危险因素及 PH 与房颤的关系, 结果表明 PH 组房颤患病率为 19.5%, 比非 PH 组高 12%。PH 与房颤独立相关, PH 通过心肌结构重构及电重构、心肌纤维化机制引发房颤, 心脏肥大、炎症、细胞凋亡基因过表达亦可诱发房颤。PH 合并 HCM 患者生存率较低, 据统计 PH 接受药物治疗患者合并 HCM 的 10 年死亡率为 40%<sup>[11]</sup>。

## 1.3 遗传因素

至少 1 400 多种和肌节蛋白相关的罕见基因与 HCM 相关, 最常见的两种致病基因是 MYBPC3 和 MYH7 (占 70%), 其中 MYH7 基因型影响最大且患者年龄更小、左心房较大, 基因型阳性患者家族遗传倾向更强<sup>[12]</sup>。触发活动引起从肺静脉传导的心肌袖细胞肥大、肌小节基因突变、肌球蛋白头部位置变异增加肌球蛋白对钙离子的敏感性, 降低钙离子在肌质网的重摄取, 导致心肌细胞周围钙离子浓度增加, 使心肌舒张功能受损。错义突变 Arg663His 促进胶原合成可能导致心肌纤维化等相关因素, 均增加房颤风险<sup>[3]</sup>。研究<sup>[11]</sup>表明心房缺血及微血管功能障碍可加重心肌纤维化导致心肌缺血, 血管紧张素受体基因多态性也与 HCM 患者房颤发生有关, 在预测心律失常复发方面仍需进一步研究。

## 2 房颤对 HCM 预后的影响

最新一项纳入 11 项国内外研究成果的荟萃分析<sup>[13]</sup>指出, 房颤与 HCM 不良预后相关。通过固定效应模型分析指出, 房颤引发的 HCM 全因死亡风险高出窦性心律 2.75 倍, 心源性死亡风险高出窦性心律 2.62 倍。与无房颤患者相比, HCM 患者合并房颤增加了 2.04 倍的心衰风险<sup>[14]</sup>。HCM 合并房颤患者具有高卒中风险, 由于现有卒中风险评分指导性较差, HCM 患者年龄较小但卒中发生率高, 因此指南建议无

论 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分如何均应接受抗凝治疗<sup>[8,15]</sup>。

## 3 非药物治疗

### 3.1 手术间隔肌切除

美国心脏病学会<sup>[11]</sup>推荐, 间隔肌切除术是严重药物难治性纽约心功能分级 III 级和 IV 级症状、在基础条件下左心室流出道梗阻、在生理运动状态时左心室流出道压力梯度  $\geq 50$  mm Hg 的基础条件下左心室流出道梗阻患者的首要治疗选择。通过手术间隔肌切除, 95% 的患者经历了左心室流出道梗阻的永久根除, 85% 的患者经历了为期 25 年的症状缓解<sup>[16]</sup>。一项回顾性研究<sup>[17]</sup>将 94 例行间隔肌切除术的房颤合并 OHCM 患者分为 Cox 迷宫组 (54 例) 和非 Cox 迷宫组 (14 例), 比较两组心律失常复发率, 结果显示约 50% 的左心室流出道梗阻患者行单纯间隔肌切除术后恢复了窦性心律, 但部分患者仍有房颤复发, 术后房颤复发直接影响患者康复及预后, 间隔肌切除术联合 Cox 迷宫手术可提高患者的中期生存率并降低房颤复发率。基于以上相关研究, 国内最新指南<sup>[8]</sup>建议对于药物治疗较差及耐药患者, 静息状态下左心室流出道压力梯度  $\geq 100$  mm Hg 和室间隔厚度  $\geq 30$  mm 且合并需外科治疗的疾病首选手术间隔肌切除 (I b 级推荐)。Cox 迷宫手术适用于药物难治性心衰及手术间隔肌切除时有症状的房颤患者, Hodges 等<sup>[16]</sup>从 142 例行间隔肌切除术及房颤消融术的患者中选取 67 例患者进行回顾性队列分析, 其中环肺静脉隔离 19 例、Cox 迷宫 III 手术 27 例、Cox 迷宫 IV 手术 21 例并进行房颤消融术后 3 个月随访, 证实间隔肌切除术联合切除左心耳的双心 Cox 迷宫 III/IV 手术有助于减轻房颤风险, 逆转心衰症状。

### 3.2 酒精室间隔消融

有研究<sup>[18]</sup>对 324 例酒精室间隔消融术后 OHCM 患者进行回顾性分析, 结果表明酒精室间隔消融术后房颤年发生率为 3%, 年龄、体重指数、诊断年龄及从诊断至消融的时间是死亡率的预测因素。Meng 等<sup>[19]</sup>纳入 965 例 OHCM 患者, 分为间隔肌切除组 (502 例)、酒精室间隔消融组 (138 例)、药物治疗组 (325 例), 比较 3 种不同治疗方案的有效性及安全性, 结果表明间隔肌切除和酒精室间隔消融在中期死亡率方面不存在明显差异, 但在长期生存及临床结果方面, 56 岁以下患者行间隔肌切除术优于酒精室间隔消融术, 56 岁以上患者二者未见明显差异。室间隔血管解剖个体差异可导致酒精室间隔消融心肌坏死范围无法精准控制, 因此 56 岁以上患者可考虑行酒精室间隔消融。

### 3.3 导管消融

由于 HCM 患者对房颤的耐受性通常不及无 HCM 患者,应更积极地维持 HCM 患者的窦性心律,比如导管消融。当非 OHCM 患者复发性房颤导致症状加重或功能状态恶化时,导管消融可能更合适,亦可将单纯 Cox 迷宫手术视为替代方案。

《2017HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE 房颤导管和外科消融专家共识》<sup>[20]</sup> 在小规模短期随访报道中,对 HCM 患者使用导管消融治疗,虽然术后复发率高于正常人 2 倍,但手术不良反应较小且症状改善较好,尤其是在心房相对偏小、房颤负荷较低的患者中。HCM 合并房颤患者的导管消融成功率远低于一般人群和瓣膜性房颤人群,且复发率(5 年复发率接近 50%、瓣膜性房颤消融术后复发率为 15% ~ 30%) 和并发症发生率(约为 5.1%) 更高,尤以持续性房颤为甚,心尖 HCM 与非心尖 HCM 单次消融成功率和术后复发率无显著差异<sup>[10]</sup>。导管消融安全性及相关风险的相关报道存在一定争议。一些研究<sup>[21]</sup> 表明导管消融能长期恢复窦性心律、改善不适症状、提高生活质量、减少并发症、降低死亡率,尤以心房相对偏小且症状轻微患者为甚。一项荟萃分析<sup>[22]</sup> 纳入 531 例 HCM 合并房颤患者,提取单次手术、多次手术、非药物治疗成功数据进行统计学分析,指出导管消融在重复手术、房颤复发方面疗效较差,单纯房颤消融术后复发率为 33% ~ 55%。另有荟萃分析<sup>[1]</sup> 评价了 139 例 HCM 患者及 393 例非 HCM 伴房颤患者行导管消融术的安全性,结果显示 HCM 组消融成功率较非 HCM 组低 50%,心房较小和阵发性房颤的 HCM 患者复发率可能与非 HCM 患者具有可比性,较长诊断时间与不利的左心房重构影响手术成功率。这表明在此类患者中早期行导管消融积极干预控制节律更有效,且能避免长期药物依赖的副作用。这可能受复杂的病理生理学机制、患者个体差异、手术方式及操作等多种因素影响。

非肺静脉触发因素为 HCM 合并房颤的病理生理学机制中可能影响导管消融复发的常见因素,非肺静脉触发因素常见于晚期房颤复发患者,近年一项纳入 15 项研究的荟萃分析<sup>[5]</sup> 指出,随访期间单次导管消融后 45.5% 的 HCM 患者未出现明显房性心律失常,在使用抗心律失常药条件下,多次个体化手术成功率为 66.1%。基于宏观折返解剖因素有助于减少房颤复发的原理,建议行导管消融时需额外增加二尖瓣峡部及线性屋顶消融<sup>[9]</sup>,额外的线性消融可能会改善左心房容量较大、舒张末期疾病较严重患者的房颤预后。有研究<sup>[23]</sup> 报道 1 例 OHCM 男性患者,因劳力性呼吸困难

严重影响其生活质量就诊,动态心电图提示阵发性房颤,全面评估患者病情后发现患者伴有多余二尖瓣小叶导致显著的二尖瓣前向运动,给予导管消融及酒精室间隔消融手术治疗,术后 1 周末见房颤复发,纽约心功能分级由 II 级恢复至 I 级,术后 6 个月二尖瓣收缩期前向运动分级从 4 级降至 2 级,脑钠肽维持在 100 ~ 200 pg/mL,提示术后患者预后佳。

近年来经皮室间隔射频消融术和心内膜射频消融术作为新兴的手术方式,能否改善 HCM 合并房颤患者预后仍需进一步研究。有研究<sup>[24]</sup> 纳入 15 例药物难治性 OHCM 患者并完善经皮室间隔射频消融术,术后 6 个月所有患者纽约心功能分级由 III 级降至 I 级,静息峰值左心室流出道压力梯度由 66 mm Hg 降至 6 mm Hg,心电图未见明显异常,证实经皮室间隔射频消融术对 OHCM 患者安全有效。有研究<sup>[25]</sup> 对 41 例拒绝接受间隔肌切除及酒精室间隔消融无效的 OHCM 患者行心内膜射频消融术,术后 20 例患者静息峰值左心室流出道压力梯度降低 35.3%,且术后 6 个月进一步降低,但有 12 例患者发生高度房室传导阻滞,需植入永久起搏器。

### 3.4 双腔起搏器植入

双腔起搏器植入的应用尚存争议,有报道<sup>[26]</sup> 指出对于控制心室率后节律控制失败、因高龄或并发症禁忌导管消融手术的患者,可考虑行房室结消融 + 双腔起搏器植入。左室射血分数 < 50% 的患者可考虑行房室结消融 + 希氏束起搏/心脏再同步化治疗起搏器<sup>[5]</sup>,但最新指南<sup>[8]</sup> 未予以推荐。

## 4 小结与展望

HCM 是一种极易发生猝死且与遗传相关的心肌病,HCM 患者舒张功能障碍、心房纤维化促进房颤进展,然而研究表明超过一半患者起病隐匿,HCM 患者对房颤认知不足导致无症状或阵发性房颤诊断困难,因此早期识别干预尤为重要。目前指南<sup>[8]</sup> 推荐 HCM 合并房颤的药物治疗包括抗凝治疗、节律控制、心率控制。近年来与肌球蛋白基因相关的肌球蛋白激动剂(I b 级推荐)<sup>[8,27]</sup> 不断更新研制,未来需更多关注 HCM 与房颤相关基因的作用靶点。当使用药物治疗后的房颤控制不理想时,非药物治疗就是改善此类患者症状及预后的利器,室间隔切除、酒精室间隔消融、导管消融、双腔起搏器植入作为当前 HCM 合并房颤的非药物治疗手段,应加强患者的术前评估,根据个体情况不同制定合理的治疗方案、优化相关术式,HCM 合并房颤的非药物治疗未来仍有更多探索空间。

## 参考文献

[1] Providencia R, Elliott P, Patel K, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in

- hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Heart*, 2016, 102(19): 1533-1543.
- [2] Creta A, Elliott P, Earley MJ, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a European observational multicentre study [J]. *Europace*, 2021, 23(9): 1409-1417.
- [3] Garg L, Gupta M, Sabzwari SRA, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical impact, and management [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(2): 189-197.
- [4] Essayagh B, Resseguier N, Michel N, et al. Left atrial dysfunction as marker of poor outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2021, 114(2): 96-104.
- [5] Alphonse P, Virk S, Collins J, et al. Prognostic impact of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review [J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(4): 544-554.
- [6] Costabel JP, Galve E, Terrabras M, et al. E/e' ratio and left atrial area are predictors of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Echocardiography*, 2018, 35(7): 935-940.
- [7] Philipson DJ, Rader F, Siegel RJ. Risk factors for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(6): 658-665.
- [8] 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华医学会心血管分会心力衰竭学组, 等. 中国肥厚型心肌病指南 2022 [J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2022, 6(2): 80-105.
- [9] Chen X, Dong JZ, Du X, et al. Long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(7): 951-957.
- [10] Nie C, Zhu C, Xiao M, et al. Risk factors of pulmonary arterial hypertension and its relationship with atrial fibrillation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 666431.
- [11] Falasconi G, Pannone L, Slavich M, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis and management [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2020, 10(4): 409-418.
- [12] Lee SP, Ashley EA, Homburger J, et al. Incident atrial fibrillation is associated with MYH7 sarcomeric gene variation in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(9): e005191.
- [13] Du M, Wang X, Zhang A, et al. Prognostic effect of atrial fibrillation on survival in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2023, 18(1): 196.
- [14] Masri A, Kanj M, Thamilarasan M, et al. Outcomes in hypertrophic cardiomyopathy patients with and without atrial fibrillation: a survival meta-analysis [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2017, 7(1): 36-44.
- [15] Camm CF, Camm AJ. Atrial fibrillation and anticoagulation in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2017, 6(2): 63-68.
- [16] Hodges K, Tang A, Rivas CG, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: outcomes of a tailored surgical approach [J]. *J Card Surg*, 2020, 35(11): 2957-2964.
- [17] Meng Y, Zhang Y, Liu P, et al. Clinical efficacy and safety of Cox-maze IV procedure for atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 720950.
- [18] Karabulut U, Yilmaz Can Y, Duygu E, et al. Periprocedural, short-term, and long-term outcomes of alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a 20-year single-center experience [J]. *Anatol J Cardiol*, 2022, 26(4): 316-324.
- [19] Meng X, Wang WY, Gao J, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: comparison of outcomes after myectomy or alcohol ablation [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 755376.
- [20] 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]. *Europace*, 2018, 20(1): e1-e160.
- [21] Zheng S, Jiang W, Dai J, et al. Five-year outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(3): 621-628.
- [22] Zhao DS, Shen Y, Zhang Q, et al. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Europace*, 2016, 18(4): 508-520.
- [23] Akita K, Suwa K, Urushida T, et al. Combined ablation for paroxysmal atrial fibrillation and drug-refractory hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a case report [J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2021, 5(2): ytaa570.
- [24] Liu L, Li J, Zuo L, et al. Percutaneous intramyocardial septal radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(16): 1898-1909.
- [25] Lawrenz T, Lawin D, Radke K, et al. Acute and chronic effects of endocardial radiofrequency ablation of septal hypertrophy in HOCM [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2021, 32(10): 2617-2624.
- [26] Albano BB, Fadreguilan EC, Chua JM, et al. Treating a structural heart disease using a non-structural approach: role of cardiac pacing in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Cardiol Res*, 2017, 8(1): 20-25.
- [27] Mathai S, Williams L. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy and the impact of mavacamten [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2022, 13: 20406223221136074.

收稿日期: 2023-05-16