

心脏术后新发心房颤动的研究进展

陶红 沈骁 章淬

(南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院重症医学科, 江苏 南京 210000)

【摘要】 心脏术后新发心房颤动(房颤)是心脏术后常见的并发症。心脏术后新发房颤增加了患者卒中甚至死亡的风险,其发生的确切机制尚不清楚。许多研究者认为在“房颤基质”的基础上,各种触发因素刺激了房颤的发生。最近的研究将目光投向了心包炎症的作用,既往研究侧重于危险因素的发掘。此外,利用各种手段对其进行早期预测也具有重要临床意义。现就近年来心脏术后新发房颤的发生机制、危险因素、预测手段以及防治措施等展开综述,以指导临床实践。

【关键词】 心脏手术;心房颤动;发生机制;围手术期管理

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.03.010

Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery

TAO Hong, SHEN Xiao, ZHANG Cui

(Department of Critical Care Medicine, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

【Abstract】 Postoperative atrial fibrillation (POAF) is a common complication after cardiac surgery. POAF would increase risks of stroke and death, and the underlying pathogenesis of POAF is not fully understood. Many researchers believe that various triggering factors on the basis of the arrhythmogenic substrates stimulate the occurrence of atrial fibrillation. Recent research has focused on the role of pericarditis, while previous studies have focused on identifying risk factors. In addition, utilizing various methods for early prediction for POAF is also of great clinical significance. This article provides a review on the mechanisms, risk factors, predictive methods, prevention and treatment measures of POAF after cardiac surgery in recent years, in order to guide clinical practice.

【Keywords】 Cardiac surgery; Atrial fibrillation; Pathogenesis; Perioperative management

心脏术后新发心房颤动(房颤)是心脏术后最常见的并发症之一^[1-2],其定义为患者既往无房颤病史,心脏术后新发生的持续时间 > 30 s 的房颤,一般多于心脏术后第 2 天发生^[3]。心脏术后新发房颤的发生率受患者既往基础心脏疾病和接受手术类型的影响,总体发生率为 30% ~ 60%^[2]。在仅接受冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)的冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中,术后约 32% 的患者会发生房颤;在同时接受 CABG 和主动脉瓣置换术的患者中,约有 49% 的患者术后发生房颤;而在同时接受 CABG 和二尖瓣置换术后的患者中,术后新发房颤的发生率为 64%^[2]。心脏移植术后新发房颤的发生率较低,有研究者认为这可能是由于心脏移植术后供心呈现去神经支配状态^[3]。此外,左心辅助装置植入术后新发房颤的发生率升高^[4]。部分心脏术后新发房颤的患者可表现为血流动力学不稳定及心输出量

下降,增加了患者卒中甚至死亡的风险^[5-6]。

1 发生机制

目前心脏术后新发房颤的发生机制尚未完全阐明,通常认为是多因素、多机制的共同作用。近年来 Bentley 等^[7]、Heijman 等^[8]和 Dobrev 等^[9]综合既往研究认为在“房颤基质”的基础上,各种触发因素刺激了术后新发房颤的发生。

1.1 房颤基质

在一项对 400 多例拟接受开胸心脏手术的患者进行电生理检查的研究^[10]中发现,尚未发生房颤的患者心房组织中已形成某种程度的“房颤基质”。“房颤基质”可理解为在左心房电机械传导延迟和功能下降后形成的左心房增大和纤维化^[11-12]。Dobrev 等^[9]认为在心脏术后新发房颤中,“房颤基质”与心房结构和/或电重构相关,这可能与患者既往基础心脏疾病相关,如长期高血压、瓣膜性心脏病、冠状动脉粥样硬化

性心脏病、缺血性心肌病和慢性肾脏病等引发的压力或容量负荷过重。

1.2 炎症反应

炎症反应在心脏术后新发房颤的发病机制中起重要作用^[9,13]。既往研究^[9]侧重于说明全身炎症与心脏术后新发房颤之间的关系,特别是促炎细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)等在术后新发房颤中的作用。近年来的研究^[14]发现仅凭全身炎症不足以完全阐明其发生的机制。近年来研究者^[15-16]逐步将目光投向心包局部炎症在心脏术后新发房颤中的作用。

心房组织中的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体参与了心脏术后新发房颤的发生和发展^[17]。NLRP3 炎症小体由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白以及效应蛋白胱天蛋白酶 1 前体组装而成^[18]。无菌性心包炎大鼠模型是研究心脏术后新发房颤的经典模型。在心脏术后新发房颤的动物实验中, Yang 等^[19]证实了在无细菌性心包炎的大鼠模型中, 心房中的 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白和 IL-1 β 等 NLRP3 炎症小体成分表达上调。在临床研究中, Heijman 等^[8]发现在术后新发房颤患者的心房组织中, NLRP3 炎症小体相关成分表达增加, 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 表达增加, 兰尼碱受体 2-钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 依赖性磷酸化和兰尼碱受体 2 通道开放率均显著高于对照组。该研究显示这些因素均与心脏术后新发房颤密切相关。

心外膜脂肪组织是存在于心肌表面和脏层心包之间的脂肪组织, 与心脏术后新发房颤相关。心外膜脂肪组织会通过分泌肿瘤坏死因子- α 和 IL-1 β 等促炎因子来参与心脏术后新发房颤^[3]。

有研究^[15]发现心包积液, 特别是心包积血会激活血小板和凝血级联反应, 进而促进细胞因子(IL-6 和 IL-8 等)的产生, 激活心包炎症反应, 从而促进心脏术后新发房颤的发生。

1.3 其他机制

有研究^[20]分析了主动脉钳闭之前和之后的心房组织样本, 证实了缺血再灌注损伤在心脏手术中的存在。心脏手术使局部心肌发生缺血再灌注损伤, 作用于预先存在的“房颤基质”, 进而诱发了术后新发房颤。

交感神经系统激活也是心脏术后新发房颤病理生理学机制中的一环。临床研究^[21]发现术后新发房颤患者心脏术前血液中儿茶酚胺的浓度已升高。交感神经可促进去甲肾上腺素的释放, 继而激活心肌膜上的钙通道, 诱导异位电活动发生, 从而促进术后新

发房颤的发生^[3]。

2 危险因素及预测手段

2.1 术后新发房颤的危险因素

鉴于心脏术后新发房颤的发病机制尚未完全明确, 既往研究侧重于心脏术后新发房颤的危险因素, 从而达到减少危险因素、预防术后新发房颤发生的目的。既往研究^[22-23]已充分证实高龄、既往高血压、糖尿病、慢性肾功能不全、慢性阻塞性肺疾病病史以及术中体外循环及主动脉钳闭时间延长等因素会增加心脏术后新发房颤的风险。最近的研究^[15]强调了心包积液这一危险因素会增加心脏术后新发房颤的风险。有研究者根据以上危险因素, 开发了预测心脏术后新发房颤的评分系统, 这其中包括最初是为房颤卒中风险评估设计的 CHA₂DS₂-VASc 评分系统以及术后新发房颤评分, Chen 等^[24]和 Mariscalco 等^[25]认为相较于术后新发房颤评分, CHA₂DS₂-VASc 评分更有助于识别术后新发房颤高危患者。但这些研究多采用传统统计学方法, 纳入研究的危险因素尚不全面。

2.2 术后新发房颤的预测模型

近年来机器学习在临床的应用开展得如火如荼, 传统研究具有纳入样本量及研究变量较少等不足, 机器学习能很好地克服这些不足之处。Karri 等^[26]证实运用机器学习构建的预测模型可进一步提高预测心脏术后新发房颤的准确性, 但这项研究得出的预测模型存在过度拟合的问题, 且在进行外部验证时并未达到令人满意的预测效果, 需在新的人群中再次验证, 因此该心脏术后新发房颤的预测模型未得到广泛推广。此外, Zhou 等^[27]利用机器学习进行心脏术后新发房颤的生物信息学分析来鉴定免疫相关基因, 为心脏术后新发房颤构建竞争性内源性网络, 以期达到早期识别心脏术后新发房颤的目的。

2.3 术后新发房颤的预测标志物

除了既往常用的炎症标志物(C 反应蛋白和 IL-6 等)外, Ninni 等^[28]研究发现同源嵌合体在接受心脏手术的患者中较常见, 同源嵌合体会促进心脏单核细胞聚集, 进一步促进炎症反应, 携带同源嵌合体的患者更易出现心脏术后新发房颤。

代谢组学也可为心脏术后新发房颤寻找新的生物标志物。Yang 等^[29]的研究发现包含乙酰谷酰胺、鸟氨酸、蛋氨酸和精氨酸 4 种代谢物在内的预测模型能较好地预测心脏术后新发房颤, 同时有助于更好地探究其发病机制。

随着斑点追踪超声心动图(speckle tracking echocardiography, STE)技术的发展, 利用 STE 预测心脏术后新发房颤对预防其发生也具有指导意义^[30]。

Kislitsina 等^[31]在一项利用 STE 技术对接受 CABG 的患者进行回顾性研究发现, CABG 后新发房颤与术前左心房应力异常相关, 特别是联合左心房面积变化率、左心房射血分数、左心房储存期应变这 3 个超声参数比其他参数预测的敏感性更高。该研究发现 CABG 后新发房颤的患者术前左心房容积指数 (left atrial volume index, LAVI) 处于正常高值 (20.8 mL/m²)。而这与先前 Osranek 等^[32]的研究结论不同, 该研究将 LAVI > 32 mL/m² 作为左心房扩大的临界值, 在运用二维超声心动图测量 LAVI 预测 CABG 后新发房颤的研究中, 术前 LAVI > 32 mL/m² 是 CABG 后新发房颤的独立预测因素。随着经验的积累和技术的改进, 超声技术的应用更加广阔, 但在某些观点上, 特别是在截断值的定义上, 这些研究仍不能达成一致, 有待进一步探索。

关于心脏术后新发房颤的预测仍是一个难题, 后期的研究可考虑结合房颤发生的机制, 综合多个不同类型的指标来进行术后新发房颤的预测。

3 围手术期管理

3.1 围手术期干预

术前常用来预防心脏术后新发房颤的药物有: (1) β 受体阻滞剂: 是预防心脏术后新发房颤的主要药物, 但在临床实践中, β 受体阻滞剂并未取得令人满意的预防效果, 这可能是因为有很大一部分心脏患者长期服用 β 受体阻滞剂^[3]; (2) 胺碘酮: 部分临床研究发现胺碘酮可能通过抑制心脏异位电活动来减少心脏术后新发房颤的发生^[3]; (3) 其他抗心律失常药: 如钙通道阻滞剂等, 临床价值尚未得到完全肯定; (4) 镁剂: 静脉注射镁剂预防心脏术后新发房颤的价值尚不明确; (5) 秋水仙碱: 秋水仙碱的胃肠道副作用限制了其在临床的大规模应用; (6) 他汀类药物: 既往有研究^[15]证实 CABG 围手术期应用他汀类药物会减少术后新发房颤的发生, 但在瓣膜手术中尚未发现这一结论; (7) 糖皮质激素: 目前关于糖皮质激素减少心脏术后新发房颤发生的证据有限; (8) 多不饱和脂肪酸: 在进入心脏围手术期前使用还需更大规模的临床研究来证明其预防价值。此外, 有研究^[3, 33]发现通过注射氯化钙或肉毒杆菌毒素以抑制心外膜神经节丛, 可降低心脏术后新发房颤的发生率。目前关于肉毒杆菌毒素预防心脏术后新发房颤的多中心研究 (NCT03779841)^[34]已完成了受试者招募, 后期可期待该研究的结果。

若术前药物预防存在禁忌证, 可考虑术中行心包切开术、双心房起搏、心外膜脂肪组织去除和肺静脉消融等^[3, 35], 但这些干预手段的临床应用价值不大。

有最新证据表明心包积液、心包出血以及局部心包炎症与心脏术后新发房颤之间的关系, 有研究者认为术中减少心包出血量、术后放置心包引流管会降低心脏术后新发房颤的发生^[15]。但这些干预手段的临床应用尚待大规模临床研究来进一步验证。

术后早期在优化容量管理、改善氧合、镇静镇痛的基础上, 纠正包括电解质紊乱等致心律失常因素, 尽量减少血管活性药物的使用, 可继续尝试使用药物预防术后新发房颤。

值得期待的是, 随着对心脏术后新发房颤的机制、危险因素以及预测模型的进一步研究, 有望准确地把握个体患者的发病风险, 继而进行更有针对性的干预。

3.2 术后新发房颤的治疗

若患者心脏术后新发房颤, 首先需明确患者血流动力学是否稳定, 血流动力学不稳定的患者可考虑电复律; 血流动力学稳定的患者在纠正诱因的基础上, 可通过控制心率或节律来治疗。可选择的药物包括 β 受体阻滞剂、胺碘酮、钙通道阻滞剂以及地高辛等^[9]。在具体药物的选择上需考虑到患者的基础心脏状态、接受手术类型以及是否存在相应药物的禁忌证等因素。心脏术后新发房颤的患者建议口服抗凝药物来预防卒中的发生^[9], 但关于抗凝治疗具体启动的时机以及持续的时间仍需更大规模的临床研究来探索^[3], 正在进行的临床研究 (NCT04045665)^[2]或可协助解决这一问题。

4 小结与展望

术后新发房颤常发生于心脏术后, 不仅影响患者短期预后, 也不利于患者远期预后。心脏术后新发房颤的围手术期管理一直是 ICU 医师面临的挑战之一。目前对于心脏术后新发房颤尚缺乏有效的预防策略, 随着代谢组学以及机器学习的发展, 未来或可结合房颤发生机制, 综合多个不同类型的指标进行早期预测、积极干预、制定相应的预防策略。此外, 在口服预防药物的研究中多为单一药物, 未来或可进行口服多种药物来预防心脏术后新发房颤的研究。目前这些研究随访时间相对较短, 未来或可延长其随访时间。另外由于患者基础心脏条件不同, 未来可根据患者的基础心脏条件来进行更详细的亚组分析, 以明确可能受益的人群。

参考文献

- [1] Benedetto U, Gaudino MF, Dimagli A, et al. Postoperative atrial fibrillation and long-term risk of stroke after isolated coronary artery bypass graft surgery [J]. *Circulation*, 2020, 142 (14): 1320-1329.
- [2] Chyow JY, Barkoudah E, Dukes JW, et al. Atrial fibrillation occurring during

- acute hospitalization; a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2023, 147(15): e676-e698.
- [3] Gaudino M, di Franco A, Rong LQ, et al. Postoperative atrial fibrillation: from mechanisms to treatment [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(12): 1020-1039.
- [4] Hayashi H, Naka Y, Sanchez J, et al. Consequences of functional mitral regurgitation and atrial fibrillation in patients with left ventricular assist devices [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(12): 1398-1407.
- [5] Butt JH, Xian Y, Peterson ED, et al. Long-term thromboembolic risk in patients with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery and patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(5): 417-424.
- [6] Oraii A, Masoudkabar F, Pashang M, et al. Effect of postoperative atrial fibrillation on early and mid-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022, 62(3): eac264.
- [7] Bentley R, Logantha S, Sharma P, et al. Pathophysiological insights into atrial fibrillation: revisiting the electrophysiological substrate, anatomical substrate, and possible insights from proteomics [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(3): e41-e45.
- [8] Heijman J, Muna AP, Veleza T, et al. Atrial myocyte NLRP3/CaMK II nexus forms a substrate for postoperative atrial fibrillation [J]. *Circ Res*, 2020, 127(8): 1036-1055.
- [9] Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, et al. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7): 417-436.
- [10] Brundel BJM, Ai X, Hills MT, et al. Atrial fibrillation [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1): 21.
- [11] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.
- [12] van Schie MS, Veen D, Kharbanda RK, et al. Characterization of pre-existing arrhythmogenic substrate associated with de novo early and late postoperative atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2022, 363: 71-79.
- [13] Boos CJ. Infection and atrial fibrillation; inflammation begets AF [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(10): 1120-1122.
- [14] Hassanabad AF, Deniset JF, Fedak PWM. Pericardial inflammatory mediators that can drive postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery patients [J]. *Can J Cardiol*, 2023, 39(8): 1090-1102.
- [15] Gaudino M, di Franco A, Rong LQ, et al. Pericardial effusion provoking atrial fibrillation after cardiac surgery: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(25): 2529-2539.
- [16] St-Onge S, Perrault LP, Demers P, et al. Pericardial blood as a trigger for postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 105(1): 321-328.
- [17] Dobrev D, Heijman J, Hiram R, et al. Inflammatory signalling in atrial cardiomyocytes: a novel unifying principle in atrial fibrillation pathophysiology [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(3): 145-167.
- [18] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-489.
- [19] Yang S, Zhao Z, Zhao N, et al. Blockage of transient receptor potential vanilloid 4 prevents postoperative atrial fibrillation by inhibiting NLRP3-inflammasome in sterile pericarditis mice [J]. *Cell Calcium*, 2022, 104: 102590.
- [20] Jayaram R, Goodfellow N, Zhang MH, et al. Molecular mechanisms of myocardial nitroso-redox imbalance during on-pump cardiac surgery [J]. *Lancet*, 2015, 385(suppl 1): S49.
- [21] Anderson EJ, Efird JT, Kiser AC, et al. Plasma catecholamine levels on the morning of surgery predict post-operative atrial fibrillation [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3(12): 1456-1465.
- [22] Akintoye E, Sellke F, Marchioli R, et al. Factors associated with postoperative atrial fibrillation and other adverse events after cardiac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(1): 242-251. e10.
- [23] Ascione R, Caputo M, Calori G, et al. Predictors of atrial fibrillation after conventional and beating heart coronary surgery: a prospective, randomized study [J]. *Circulation*, 2000, 102(13): 1530-1535.
- [24] Chen YL, Zeng M, Liu Y, et al. CHA₂DS₂-VASc score for identifying patients at high risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis [J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 109(4): 1210-1216.
- [25] Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2): e000752.
- [26] Karri R, Kawai A, Thong YJ, et al. Machine learning outperforms existing clinical scoring tools in the prediction of postoperative atrial fibrillation during intensive care unit admission after cardiac surgery [J]. *Heart Lung Circ*, 2021, 30(12): 1929-1937.
- [27] Zhou Y, Wu Q, Ni G, et al. Immune-associated pivotal biomarkers identification and competing endogenous RNA network construction in post-operative atrial fibrillation by comprehensive bioinformatics and machine learning strategies [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 974935.
- [28] Ninni S, Dombrowicz D, Kuznetsova T, et al. Hematopoietic somatic mosaicism is associated with an increased risk of postoperative atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(13): 1263-1278.
- [29] Yang Y, Du Z, Fang M, et al. Metabolic signatures in pericardial fluid and serum are associated with new-onset atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass grafting [J]. *Transl Res*, 2023, 256: 30-40.
- [30] Sánchez FJ, Pueyo E, Díez ER. Strain echocardiography to predict postoperative atrial fibrillation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1355.
- [31] Kislitsina ON, Cox JL, Shah SJ, et al. Preoperative left atrial strain abnormalities are associated with the development of postoperative atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 164(3): 917-924.
- [32] Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, et al. Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery: a prospective study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(4): 779-786.
- [33] Wang H, Zhang Y, Xin F, et al. Calcium-induced autonomic denervation in patients with post-operative atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(1): 57-67.
- [34] Piccini JP, Ahlsson A, Dorian P, et al. Design and rationale of a phase 2 study of NeurOtoxin (botulinum toxin type A) for the PreVention of Post-Operative Atrial Fibrillation—The NOVA Study [J]. *Am Heart J*, 2022, 245: 51-59.
- [35] Gaudino M, Sanna T, Ballman KV, et al. Posterior left pericardiotomy for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an adaptive, single-centre, single-blind, randomised, controlled trial [J]. *Lancet*, 2021, 398(10316): 2075-2083.

收稿日期: 2023-09-11