

心房颤动射频消融术中 ACT 指导阶梯性抗凝方案与经验性抗凝方案的比较:一项倾向性评分匹配的观察性研究

程若熙¹ 龚俊荣² 陈桂花³ 张俐¹

(1. 南京医科大学附属苏州医院老年科, 江苏 苏州 215000; 2. 南京医科大学附属苏州医院心血管内科, 江苏 苏州 215000; 3. 南京医科大学附属第一人民医院心血管内科, 江苏 南京 210000)

【摘要】目的 本研究通过比较基于中国指南推荐的经验性抗凝方案与基于基础激活全血凝血时间(ACT)值的阶梯性抗凝方案,旨在确定何种方案能更迅速、更安全、更有效地使 ACT 达到治疗目标。**方法** 本研究纳入来自南京医科大学附属第一人民医院心房颤动射频消融术的 80 例患者作为阶梯组,南京医科大学附属苏州医院的 80 例患者作为经验组。比较两组间基础 ACT 值、15 min 时 ACT 达标率、30 min 时 ACT 达标率、60 min 时 ACT 达标率以及术中肝素总量情况。**结果** 阶梯组首次肝素静脉推注后 15 min 内的 ACT 达标率(51.2%)在数值上高于经验组(45.0%),但差异无统计学意义($P=0.429$)。阶梯组在房间隔穿刺后 30 min 时 ACT 达标率(75.0%)和 60 min 时 ACT 达标率(85.0%)均显著高于经验组(分别为 56.3%和 62.5%, $P=0.013$ 和 $P=0.001$)。术中肝素用量显著高于经验组($P=0.030$)。术后观察 72 h 内的急性并发症,两组在出血方面比较未见明显统计学差异($P=0.468$)。栓塞事件方面,经验组有 1 例(1.3%)急性脑梗死,而阶梯组未观察到临床血栓栓塞事件。**结论** 基于基础 ACT 值的阶梯性抗凝方案较经验性抗凝方案能更迅速、更有效地使 ACT 达到治疗目标,但阶梯性抗凝方案术中肝素总量显著高于经验性抗凝方案,提示临床实践中需进行个体化风险效益评估。

【关键词】 心房颤动;射频消融术;肝素;激活全血凝血时间

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.11.016

Comparison of ACT-Guided Stepwise Anticoagulation Heparin Regimen and Empirical Anticoagulation Regimen During Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation: A Propensity Score Matching Observational Study

CHENG Ruoxi¹, GONG Junrong², CHEN Guihua³, ZHANG Li¹

(1. Department of Geriatric Medicine, The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215000, Jiangsu, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215000, Jiangsu, China; 3. Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective This study aims to determine which regimen can achieve the therapeutic target of activated coagulation time (ACT) more rapidly, safely, and effectively by comparing the empirical anticoagulant regimen recommended based on Chinese guidelines with the stepwise anticoagulant regimen based on baseline ACT values. **Methods** A total of 80 patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation at The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University were enrolled as the stepwise group, and 80 patients from The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University were included as the empirical group. Baseline ACT values, ACT target achievement rate at 15 minutes, ACT target achievement rate at 30 minutes, ACT target achievement rate at 60 minutes, and total intraoperative heparin dosage were compared between the two groups. **Results** The ACT target achievement rate at 15 minutes after the first intravenous injection of heparin was numerically higher in the stepwise group (51.2%) compared to the empirical group (45.0%), but this difference was not statistically significant ($P=0.429$). The ACT target achievement rate at 30 minutes (75.0%) and ACT target achievement rate at 60 minutes (85.0%) of the stepwise group after atrial septal puncture were significantly higher than those of the empirical group (56.3% and 62.5%, respectively, $P=0.013$ and $P=0.001$). The total intraoperative heparin dosage in the stepwise group was significantly higher than that in the empirical group ($P=0.030$). Observation of acute complications within 72 hours after surgery showed no significant statistical difference in bleeding between the two groups ($P=0.468$). In terms of embolic events, there was 1 case (1.3%) of acute cerebral infarction in the

empirical group, while no clinical thromboembolic events were observed in the stepwise group. **Conclusion** The stepwise anticoagulation regimen based on baseline ACT values is more rapid and effective in achieving ACT therapeutic target compared to empirical anticoagulation regimen. However, the intraoperative heparin consumption of the stepwise anticoagulation regimen is significantly higher than that of empirical anticoagulation regimen, indicating the need for individualized risk benefit assessment in clinical practice.

【Keywords】 Atrial fibrillation; Radiofrequency ablation; Heparin; Activated coagulation time

心房颤动(房颤)是最常见的心律失常之一,其患病率随年龄增加而升高^[1]。全球范围内房颤的患病率和发病率日益升高,使其长期管理成为临床实践中的一项重要任务。其中射频消融术是目前临床上治疗房颤的常用手术方式,但消融过程容易造成心内膜损伤,激活凝血酶系统并促进血栓形成,因此平衡血栓与出血风险,确保手术安全和疗效至关重要。目前围手术期发生栓塞的风险仍较高,房颤患者发生卒中风险是非房颤患者的 5 倍^[2]。国内外研究表明,术中有效抗凝是预防围手术期栓塞的关键,其中激活全凝血时间(activated coagulation time, ACT)水平、达标时间、维持时间与围手术期卒中密切相关^[3]。因此,维持 ACT 达标对降低围手术期血栓形成风险至关重要。目前中国指南^[4]推荐房颤射频消融术中需使 ACT 快速达到并维持在 250~350 s 的治疗目标,以有效预防血栓形成和脑栓塞事件。目前对于术中肝素的用量尚缺乏统一的量化标准。多数医院采用经验性抗凝策略,即在完成房间隔穿刺后,静脉给予肝素 5 000~8 000 U 或 75~100 U/kg,以后每小时追加 1 000 U 或 12 U/kg^[4]。但不同个体对肝素敏感性不同,经验性抗凝方案可能导致抗凝不足或过量,增加血栓栓塞或出血并发症风险。Bull 等^[5]通过构建肝素剂量反应(heparin dose response, HDR)曲线,提出根据基础 ACT 值和肝素浓度动态调整剂量的个体化策略,可精准预测目标 ACT 所需的肝素剂量。Cipolle 等^[6]使用 Hepcon/System B-10 研究了肝素的药代动力学和药效学特征,发现肝素浓度与 ACT 变化之间存在线性关系,由 $\Delta\text{ACT}=16.85+136.7(\text{肝素浓度})$ 描述。根据 Bull 等^[5]和 Cipolle 等^[6]的研究概念绘制示意图,见图 1。

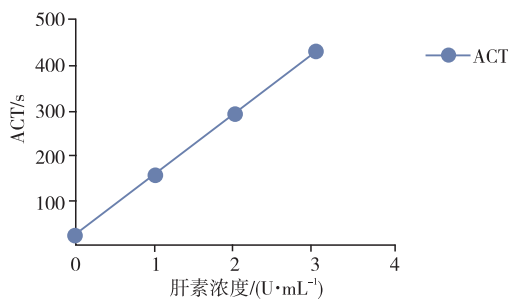


图 1 HDR 曲线

基于此,部分医院尝试通过患者基础 ACT 值设计

阶梯性抗凝方案^[7]。迄今为止,关于术中抗凝策略的研究相对有限,因此,本研究通过比较基于中国指南^[4]推荐的经验性抗凝方案与基于基础 ACT 值的阶梯性抗凝方案,比较两种方案在实现 ACT 安全有效达标方面的差异。

1 资料与方法

1.1 样本量确定

样本量计算基于主要研究终点(ACT 达标率差异),参考胡玉芳等^[7]的房颤射频消融术中 ACT 研究数据,经验组 ACT 全程达标率约 50%,阶梯组 ACT 全程达标率约 75%,把握度(检验效能) $1-\beta$ 为 80%, α 为 0.05,共有两个小组, $k=2$ 。按照 10% 的失访率,根据下方公式进行样本量计算:

$$n_1 = n_2 = \left[\frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{2\pi_c(1-\pi_c)} + Z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

共收集最少总样本数为 130。

1.2 研究对象

2015 年 12 月—2024 年 8 月,入选 86 例来自南京医科大学附属苏州医院的患者为经验组,118 例来自南京医科大学附属第一医院房颤射频消融术的患者为阶梯组,为控制不同中心间操作流程、仪器、术者差异以及时间计量准确性对研究结果的潜在影响,本研究采取了以下标准化质控措施:(1)仪器标准化与校准,两家中心均采用相同型号、定期质控校准的全自动凝血测试仪(Hemochron Signature Elite)进行 ACT 床旁监测。(2)操作流程标准化,房间隔穿刺技术、消融策略(如肺静脉隔离术式选择)等核心操作均严格遵循最新的中国房颤指南^[4]和各中心预先制定的标准化操作流程,最大限度地减少术者习惯差异。(3)抗凝流程,肝素推注的触发时机(定义为房间隔穿刺鞘管成功进入左心房并经透视/超声确认的即刻)、推注方式(通过股静脉鞘管快速推注)在两家中心标准化操作流程中明确规定并统一执行。(4)时间点记录的精确性与质控,本研究定义的关键时间点包括: T0(基准点),房间隔穿刺成功确认时刻(以手术记录仪标记的透视/心腔内超声图像冻结确认时间为准); T1(首次肝素推注完成时刻),在 T0 后立即执行推注,推注完成的时刻由操作护士在手术记录单上实时记录;ACT 监测时刻,首次 ACT 监测点(First-ACT)为 T1+15 min;30 min 时 ACT(0.5 h-ACT)为 T0+30 min;

60 min 时 ACT(1 h-ACT)为 T0+60 min。(5)时间记录与核对,所有关键点(T0、T1、ACT 监测时间)均由巡回护士在手术过程中实时记录于专用研究表格和手术护理记录单上。独立的研究员在术后进行记录,对所有时间点进行严格交叉核对。

此外,为控制两家医院术者操作差异等混杂因素,本研究采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)对两组患者进行 1:1 配对。匹配变量包括年龄、性别、体重、CHA₂DS₂-VASc 评分和合并症等。匹配后,阶梯组与经验组各纳入 80 例患者,基线特征无统计学差异,所有变量标准化均数差

(standardized mean difference, SMD)均 < 0.2,且 $P > 0.05$ (见表 1)。所有患者均符合房颤射频消融术的适应证。排除曾经接受过射频消融术、严重肾功能不全(内生肌酐清除率 < 30 mL/min)、肝功能下降(Child-Pugh 分级 B 级以上)、凝血功能障碍、存在抗凝治疗禁忌的患者等。术前所有栓塞高危患者(CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分的阵发性房颤和全部非阵发性房颤)均行经食管超声心动图(术前 24~48 h)排除心内血栓。研究方案经苏州市立医院伦理委员会批准(K-2025-081-K01),因使用匿名化数据不涉及患者干预,豁免知情同意。

表 1 PSM 后两组基线特征比较

项目	阶梯组(n=80)	经验组(n=80)	SMD	P
手术时长/min	112.5±28.3	115.2±31.6	0.09	0.552
基础 ACT 值/s	170.0(124.0,199.0)	164.5(133.5,201.5)	0.08	0.797
年龄/岁	58.2±11.3	58.2±10.1	0.00	0.986
男性/[n(%)]	50(62.5)	51(63.8)	0.03	0.870
体重/kg	70.3±11.8	72.2±12.7	0.16	0.322
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分/分	2.1±1.3	2.0±1.2	0.08	0.614
饮酒史/[n(%)]	13(16.3)	15(18.8)	0.07	0.660
合并症/[n(%)]				
高血压	36(45.0)	35(43.8)	0.02	0.870
糖尿病	15(18.8)	11(13.8)	0.13	0.390
脑卒中	7(8.8)	5(6.3)	0.10	0.768
冠心病	13(16.3)	12(15.0)	0.04	0.843
用药史/[n(%)]				
抗血小板药	15(18.8)	16(20.0)	0.03	0.840
华法林	15(18.8)	17(21.3)	0.06	0.690
利伐沙班	37(46.3)	36(45.0)	0.03	0.870
达比加群酯	28(35.0)	25(31.3)	0.08	0.614
实验室检查				
国际标准化比值	1.5±0.6	1.6±0.7	0.16	0.333
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	138.0±15.9	137.2±16.0	0.05	0.751
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	69.9±16.1	67.8±15.5	0.14	0.402
血小板计数/×10 ⁹	186.1±51.9	192.2±54.9	0.12	0.471
丙氨酸氨基转移酶/(U·L ⁻¹)	22.9±10.0	25.2±15.6	0.18	0.269
天冬氨酸氨基转移酶/(U·L ⁻¹)	23.3±9.5	24.6±11.4	0.12	0.380

1.3 抗凝治疗方案

两组均应用全自动凝血测试仪行床旁 ACT 监测,均在经房间隔穿刺后通过股静脉鞘管注射肝素。经验组在经房间隔穿刺后注射 100 U/kg 的肝素推注。阶梯组在经房间隔穿刺后根据患者基础 ACT 值设计的阶梯性抗凝方案,根据 ACT 值,ACT ≤ 150 s 予 100 U/kg,150 s < ACT ≤ 180 s 予 75 U/kg,180 s < ACT ≤ 210 s 予 50 U/kg,210 s < ACT ≤ 250 s 予 25 U/kg 肝素推注^[6]。术中持续监测 ACT 值,并于首次肝素推注后 15 min 时、30 min 时、60 min 时记录 ACT 值,若术中 ACT 值 < 250 s,经验组根据中国指南按 12 U/kg 追

加肝素,阶梯组则按 ACT 值对应的分段区间追加相应剂量,记录肝素用量,若 ACT 达标或手术结束,则终止肝素追加(见图 2),观察两组患者术后并发症情况,包括出血和栓塞事件。

1.4 ACT 达标率定义

根据中华医学会心血管病学指南^[4],肝素的使用应在建立房间隔通路之后立即进行,目标 ACT 为 250~350 s。统计 ACT 值达标率,其中 First-ACT:指首次肝素推注后 15 min 时,ACT 值处于 250~350 s 区间(含)的患者比例。0.5 h-ACT 达标率:指房间隔穿刺后 30 min 时,ACT 值处于 250~350 s 区间

(含)的患者比例。1 h-ACT 达标率:指房间隔穿刺后 60 min 时,ACT 值处于 250~350 s 区间(含)的患者比例。持续监测 ACT 值,未达标者按方案追加肝素(见图 2)。

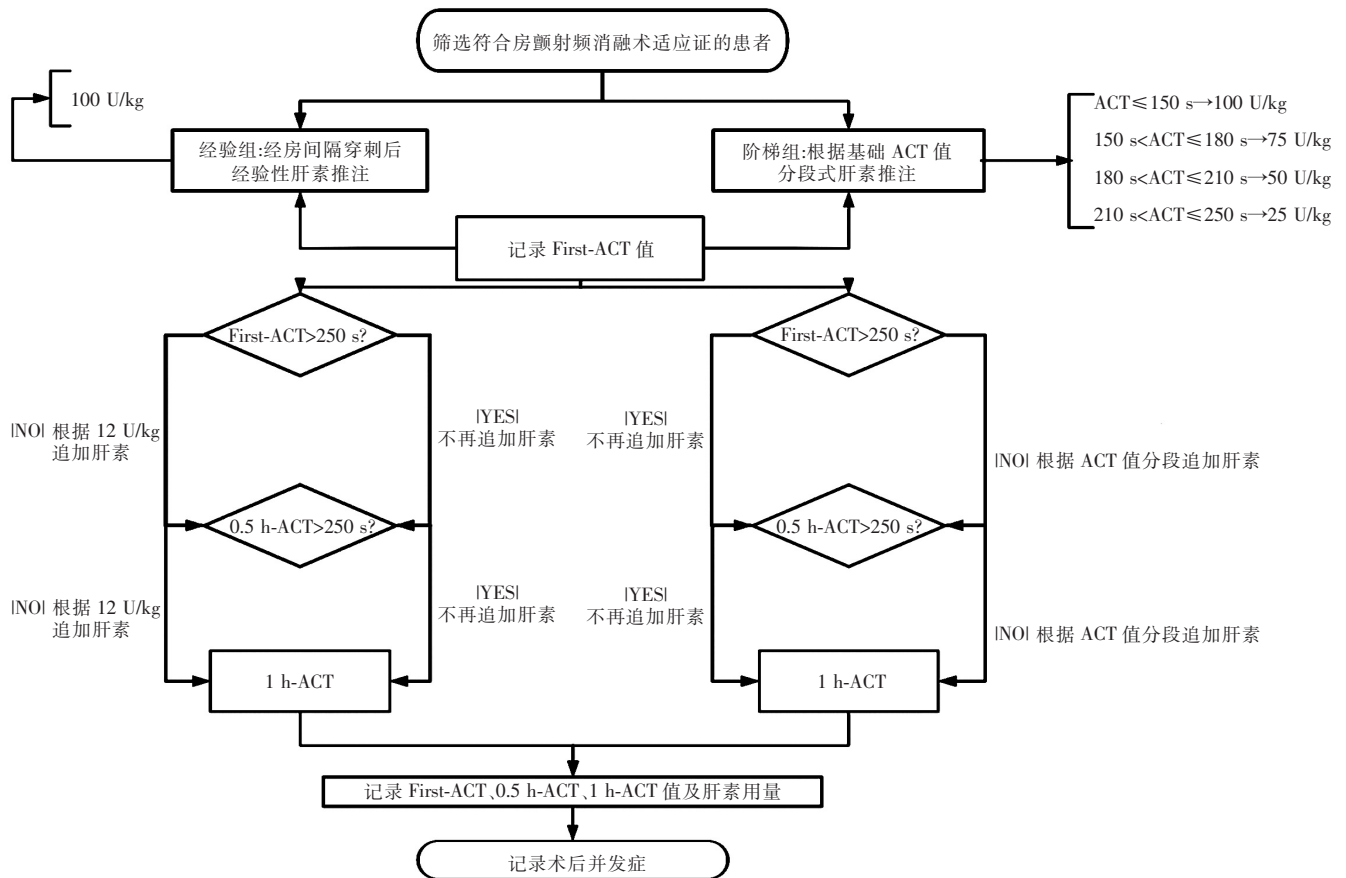


图 2 肝素抗凝方案流程图

1.5 并发症诊断标准

根据中华医学会心血管病学指南^[4]建议,术后并发症的监测应至少覆盖住院期间(通常为术后 3 d),并建议短期随访(如术后 30 d)以识别延迟性事件。本研究主要记录术后 72 h 内的急性并发症,通过电话随访出院 30 d 内有无新发神经功能缺损症状(如肢体无力和言语障碍等)。

术后并发症的诊断依据如下:出血事件包括穿刺部位血肿(定义为局部肿胀 ≥ 5 cm 或需压迫/外科干预)、牙龈出血、消化道出血(需内镜下止血确认)及脑出血(经 CT/MRI 证实的新发出血灶伴神经功能缺损)等;栓塞事件包括急性脑梗死(神经功能缺损症状持续 > 24 h 且影像学证实新发梗死灶)和短暂性脑缺血发作(症状 < 24 h 且无影像学梗死证据)^[8]。

参考《心血管临床试验出血学术研究联合会(BARC)标准》^[9],结合房颤射频消融术特点将出血事件分为 5 级。

1.6 统计学方法

采用 R 软件(4.4.3)进行 PSM,匹配容差设定为 0.1 倍标准差,匹配后组间均衡性通过 SMD (< 0.2)评

估。采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布者以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用成组 *t* 检验;不符合正态分布以中位数(四分位数) $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;两因素之间的相关性采用 Pearson 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;为控制多次比较的假阳性风险,对 15 min 时、30 min 时、60 min 时 ACT 达标率的假设检验进行 Bonferroni 校正,校正后显著性阈值设定为 $P < 0.0167 (\alpha = 0.05/3)$ 。

2 结果

2.1 研究人群的基线资料

共入选 160 例患者,阶梯组 80 例,经验组 80 例。其中男性 101 例,女性 59 例,两组患者基线资料无统计学差异,见表 1。

2.2 比较两组 ACT 值和术中肝素用量

阶梯组在 0.5 h-ACT 和 1 h-ACT 值 [313.0 (271.0, 351.0) s 和 310.0 (276.0, 344.0) s] 方面显著高于经验组值 [272.5 (247.5, 303.5) s 和 274.5 (248.0, 306.0) s],且差异具有统计学意义(0.5 h-ACT 值: $P = 0.001$; 1 h-ACT 值: $P = 0.004$),且阶梯组

0.5 h-ACT 达标率 (75.0%) 和 1 h-ACT 达标率 (85.0%) 均显著高于经验组达标率 (分别为 56.3% 和 62.5%), 经 Bonferroni 校正后, 差异仍具有统计学意义 (0.5 h-ACT 达标率: $P=0.013$; 1 h-ACT 达标率: $P=0.001$)。尽管两组在 First-ACT 达标率上无显著差异 (51.2% vs 45.0%, $P=0.429$), 但阶梯组在该时间点的达标率数值上略高, 见表 2 和图 3。

在两组患者中肌酐清除率等无差异的情况下, 将总肝素剂量换算成每公斤体重肝素剂量, 阶梯组每公斤体重肝素剂量 [(119.9±55.6) U/kg] 显著高于经验组每公斤体重肝素剂量 [(97.8±37.3) U/kg], 具有统计学差异 ($P=0.004$), 且阶梯组术中肝素总用量 [(8 394.2±4 096.2) U] 显著高于经验组 [(7 172.5±2 861.5) U] ($P=0.030$), 见表 3 和图 4。

表 2 两组患者 ACT 情况比较

项目	阶梯组 (n=80)	经验组 (n=80)	Z/χ ²	P
基础 ACT/s	170.0 (124.0, 199.0)	164.5 (133.5, 201.5)	0.65	0.797
First-ACT/s	295.0 (250.0, 358.0)	275.5 (234.0, 327.0)	1.02	0.248
0.5 h-ACT/s	313.0 (271.0, 351.0)	272.5 (247.5, 303.5)	1.94	0.001
1 h-ACT/s	310.0 (276.0, 344.0)	274.5 (248.0, 306.0)	1.78	0.004
First-ACT 达标率/[n(%)]	41 (51.2)	36 (45.0)	0.64	0.429
0.5 h-ACT 达标率/[n(%)]	60 (75.0)	45 (56.3)	6.23	0.013
1 h-ACT 达标率/[n(%)]	68 (85.0)	50 (62.5)	10.46	0.001

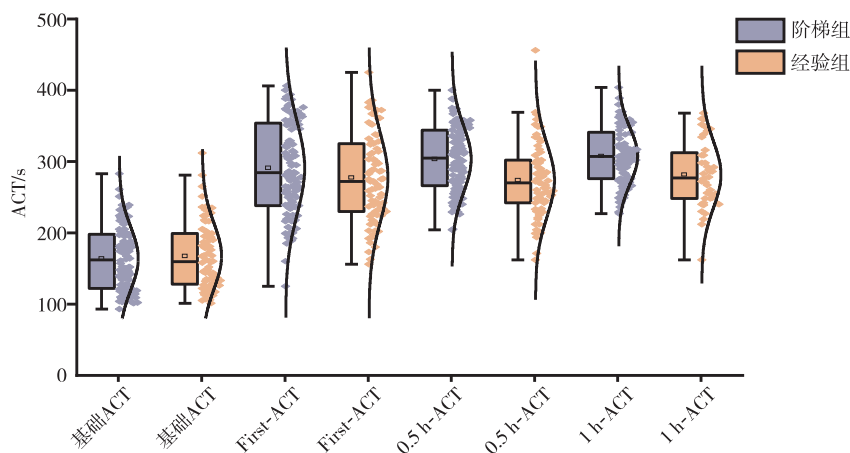


图 3 两组 ACT 值的比较

表 3 两组患者术中肝素用量比较

项目	阶梯组 (n=80)	经验组 (n=80)	P
每公斤体重肝素剂量/(U·kg ⁻¹)	119.9±55.6	97.8±37.3	0.004
术中肝素用量/U	8 394.2±4 096.2	7 172.5±2 861.5	0.030

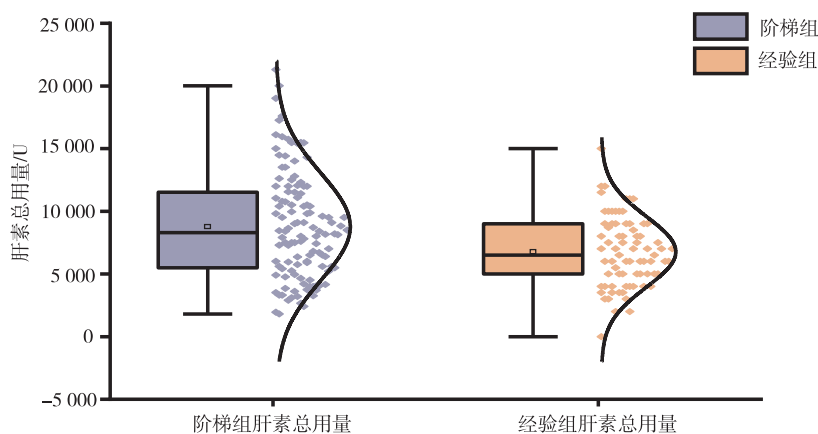


图 4 两组术中肝素用量的比较

2.3 并发症发生情况

阶梯组共有 5 例(6.3%)患者发生出血相关并发症,其中左股静脉穿刺处血肿 2 例,右股静脉穿刺处血肿 3 例,经验组共有 3 例(3.8%)患者发生出血相关并发症,其中牙龈出血 1 例,右股静脉穿刺处血肿 2 例。两组比较未见明显统计学差异($P=0.468$),见表 4。栓塞事件方面,经验组 1 例(1.3%)患者于术后第 1 天出现急性脑梗死,发生急

性脑梗死的患者为 68 岁男性,CHA₂DS₂-VASc 评分为 4 分(高血压、糖尿病、既往短暂性脑缺血发作史)。术中首次肝素推注剂量为 100 U/kg,First-ACT 值为 220 s,后续追加肝素 12 U/kg 后,0.5 h-ACT 值为 245 s,1 h-ACT 值为 260 s。术后 24 h 头颅 CT 显示左侧基底节区新发梗死灶。阶梯组未观察到临床血栓栓塞事件。在出院后 30 d 随访中,两组均未新增出血或栓塞病例。

表 4 两组出血并发症分级比较

出血分级与类型	阶梯组($n=80$)	经验组($n=80$)	P
BARC 0 级	75	77	0.468
BARC 1 级	0 (0%)	1 (1.3%)	0.316
牙龈出血(自限性)	0	1	
BARC 2 级	5 (6.3%)	2 (2.5%)	0.246
左股静脉穿刺血肿	2	0	
右股静脉穿刺血肿	3	2	
BARC 3 级	0 (0%)	0 (0%)	
BARC 4 级	0 (0%)	0 (0%)	
BARC 5 级	0 (0%)	0 (0%)	
总出血事件	5 (6.3%)	3 (3.8%)	0.468

3 讨论

射频消融术作为目前临床治疗房颤的常用手术方式,其围手术期栓塞风险与基础 ACT 值和术中 ACT 达标率密切相关^[3]。因此 ACT 达标对降低围手术期血栓形成有重要贡献,通过围手术期规范抗凝治疗,可有效抑制血栓形成,减少栓塞事件发生。

本研究通过对比基于基础 ACT 值的阶梯性抗凝方案与经验性抗凝方案在房颤射频消融术中的效果,结果显示,阶梯性抗凝方案显著提高了 ACT 达标率[0.5 h-ACT 达标率 75.0%(阶梯组) vs 56.3%(经验组), $P\approx 0.013$,校正后 $P<0.0167$;1 h-ACT 达标率 85.0%(阶梯组) vs 62.5%(经验组), $P\approx 0.001$,校正后 $P<0.0167$],经 Bonferroni 校正,首次肝素推注后 15 min 时的 ACT 达标率未显示出统计学差异(51.2% vs 45.0%, $P=0.429$),但阶梯组在该时间点的达标率数值上略高。结合其后续时间点(30 min 和 60 min)显著更高的达标率,这一趋势提示阶梯性抗凝方案可能有助于更早地使更多患者达到目标 ACT 范围。阶梯性抗凝方案的核心在于依据基础 ACT 值调整首剂肝素剂量(基础 ACT 值越低,首剂剂量越高)。这种剂量调整原则与 Bull 等^[5]提出的 HDR 曲线理论一致,旨在克服经验性固定剂量方案(首剂 100 U/kg)可能对基础 ACT 值较高患者造成的相对过量或对基础 ACT 值较低患者造成的剂量不足问题,从而可能更精准地使初始剂量接近目标,并且根据当前 ACT 值所在区间追加对应剂量,这种动态调整策略有助于预估剂

量需求,减少因反复小剂量追加导致的达标时间延迟。

阶梯性抗凝方案较经验性抗凝方案在术中消耗更多的肝素[阶梯组(8394.2 ± 4096.2) U vs 经验组(7172.5 ± 2861.5) U, $P=0.030$],且每公斤体重肝素剂量具有显著差异[阶梯组(119.9 ± 55.6) U/kg vs 经验组(97.8 ± 37.3) U/kg, $P=0.004$],提示阶梯性抗凝方案需更多肝素用量支持,这与 Cipolle 等^[6]的线性模型一致(更高剂量对应更高 ACT 值)。值得注意的是,尽管阶梯组术中显著消耗了更多的肝素,两组间术后 72 h 内观察到的出血并发症发生率差异无统计学意义(6.3% vs 3.8%, $P=0.468$)。此外,研究纳入人群总体出血风险较低,且并发症主要为 BARC 1~2 级轻微出血。这提示在本研究样本量和观察范围内,增加肝素用量以实现更快、更稳定的 ACT 达标并未显著增加临床显性出血风险。潜在机制可能在于,个体化方案通过减少 ACT 波动,避免了传统方案中因反复追加肝素导致的“剂量-效应滞后”现象。然而,肝素用量增加与出血风险的关系仍需在更大规模研究中谨慎评估,尤其是在高出血风险患者中。目前国内外已有多个研究^[10-12]表明,基于固定剂量的经验性抗凝方案有时难以达到抗凝要求,应考虑适当增加术中肝素剂量,以达到指南推荐的术中抗凝强度。

本研究通过 PSM 最大程度地减少了组间比较时该因素的混杂效应。然而,不同类别的术前抗凝药物可能通过不同的作用机制影响患者的基线凝血状态和术中肝素的药效学反应。多项研究^[13-14]表明,与接

受维生素 K 拮抗剂(如华法林)治疗的患者相比,术前应用直接口服抗凝药物,其基础 ACT 值可能偏低,本研究的阶梯性抗凝方案设计,其核心优势在于直接依据个体化的基础 ACT 值来调整首剂肝素剂量。基础 ACT 值作为一个综合指标,已内在反映了患者当前的凝血基线状态(受术前抗凝药物效果、肝肾功能、个体差异等多因素影响)。因此,该方案理论上能更有效地“校正”术前不同抗凝药物带来的基础差异。遗憾的是,本研究受限于样本量,未预设亚组分析(如比较直接口服抗凝药物亚组内阶梯性方案 vs 经验性方案的效果),因此无法直接量化不同术前药物对术中肝素反应的具体影响程度。未来更大规模的研究应进一步分层分析,明确针对特定术前抗凝药物的患者,优化基于 ACT 的肝素给药策略。

经验组中观察到 1 例患者(1.3%)术后第 1 天发生急性脑梗死。该患者为 68 岁男性,CHA₂DS₂-VASc 评分为 4 分(高血压、糖尿病、既往短暂性脑缺血发作史),属于血栓栓塞极高危人群。术中,肝素推注(100 U/kg)后其 First-ACT 为 220 s,追加 12 U/kg 后 0.5 h-ACT 为 245 s,1 h-ACT 为 260 s。术后 24 h 头颅 CT 证实左侧基底节区新发梗死灶。该患者术中早期 ACT 值未达标(首次和 30 min),提示术中 ACT 达标时间延迟,是其发生栓塞事件的重要潜在危险因素^[15]。同时不能排除其固有的高血栓负荷(如左心房/左心耳功能异常、动脉粥样硬化负荷重)以及围手术期其他因素(如血压波动等)的共同作用。相比之下,阶梯组依据基线 ACT 值分段调整首剂肝素,显著提高了 0.5 h-ACT 和 1 h-ACT 的达标率,且未观察到症状性栓塞事件,提示该方案可能通过早期建立并维持有效抗凝状态,为高血栓风险患者提供了更好的保护,但需更大样本量和更长时间随访确认。

本研究观察到经验组有 1 例栓塞事件发生,未观察到阶梯组发生症状性栓塞事件,根据既往研究,通过术后 MRI 筛查发现,有 7%~44%的无症状患者存在新发脑病变^[15],提示房颤射频消融术中微栓塞事件的实际发生率可能高于临床症状报告。

本研究存在以下局限性:(1)作为观察性研究,尽管应用了 PSM 控制已知混杂因素并进行了质量控制,但无法完全排除未测量混杂因素(如不同术者的细微操作差异、未记录的术中血流动力学变化)的影响。(2)虽然包含两家中心,但样本量相对较小,特别是对于并发症(如栓塞事件)的比较效力不足。(3)阶梯组在 PSM 匹配过程中有较多病例(38 例)因缺乏匹配对照被排除,本研究使用多因素回归模型对全部样本进行分析,结果显示关键终点如 0.5 h-ACT 达标率、

1 h-ACT 达标率和肝素总用量的组间差异趋势与 PSM 后结果一致,提示主要发现可能具有稳健性,但这种程度的数据丢失本身可能引入选择偏倚。被排除的病例可能是那些基线特征与经验组差异更大的患者,可能会影响研究结果的普遍性和对效应量的精确估计。(4)由于资源限制,本研究未常规进行术后头颅 MRI 筛查,可能低估了无症状脑栓塞的发生率,无法比较两种方案对无症状脑栓塞的影响。(5)未详细记录和分析手术时长、具体消融时间等可能影响肝素维持剂量和总量的因素。(6)研究人群来自中国两家医院,未来需多中心、大样本的随机对照试验来验证本研究结果。

综上所述,本研究通过比较阶梯性抗凝方案与经验性抗凝方案,证实基于 ACT 的个体化策略在提高 ACT 达标率方面具有优势,为房颤射频消融术中肝素剂量的精准管理提供了新思路。基于基础 ACT 值的阶梯性抗凝方案,为房颤射频消融术提供了可量化的肝素调整标准,弥补了中国指南中“经验性策略”的模糊性,其简化分组(如基础 ACT 分 4 段)也提升了临床实用性。研究结果验证了个体化抗凝治疗的临床优势,证实其可更快速且稳定达到并维持 ACT 水平(表现为首剂及后续肝素抗凝治疗后 ACT 达标率提升),可能有助于降低术中血栓栓塞风险。尽管需更多肝素用量,但其快速达标特性可能降低围手术期栓塞风险,未来需结合安全性数据进一步优化方案。

参 考 文 献

- [1] Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2024, 149(1): e1-e156.
- [2] Escudero-Martínez I, Morales-Caba L, Segura T. Atrial fibrillation and stroke: a review and new insights[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33(1): 23-29.
- [3] Harada M, Motoike Y, Nomura Y, et al. Factors associated with silent cerebral events during atrial fibrillation ablation in patients on uninterrupted oral anticoagulation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(11): 2889-2897.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中国生物医学工程学会心律分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(6): 572-618.
- [5] Bull BS, Huse WM, Brauer FS, et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975, 69(5): 685-689.
- [6] Cipolle RJ, Uden DL, Gruber SA, et al. Evaluation of a rapid monitoring system to study heparin pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Pharmacotherapy*, 1990, 10(6): 367-372.
- [7] 胡玉芳,王琳,王玉如,等. 心房颤动导管消融术中应用凝血酶原活化时间分段法指导首剂肝素用量的观察研究[J]. *齐鲁护理杂志*, 2016, 22(4): 121-122.

(下转第 1049 页)

- thrombosis: what about factor V Leiden heterogeneity? [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(11):2125-2127.
- [13] Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(8):808-820.
- [14] Xu J, Ren Q, Su Y, et al. Frailty, genetic risk, and long-term risk of venous thromboembolism: insight from a UK Biobank Study [J]. *Am J Hematol*, 2025, 100(9):1523-1532.
- [15] Tavares V, Pinto R, Assis J, et al. Venous thromboembolism GWAS reported genetic makeup and the hallmarks of cancer: linkage to ovarian tumour behaviour [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(1):188331.
- [16] Klarin D, Busenkell E, Judy R, et al. Genome-wide association analysis of venous thromboembolism identifies new risk loci and genetic overlap with arterial vascular disease [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(11):1574-1579.
- [17] Aïssi D, Dennis J, Ladouceur M, et al. Genome-wide investigation of DNA methylation marks associated with FV Leiden mutation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e108087.
- [18] Gu H, Li M, Xie H, et al. Correlation between serum MMP-2/-16 levels and inflammation in patients with deep vein thrombosis [J]. *Clin Lab*, 2023, 69(12):2501-2507.
- [19] Luo J, Zhou J, Luo JZ, et al. Inhibiting MMP13 attenuates deep vein thrombosis in a mouse model by reducing the expression of Pdpn [J]. *Curr Med Sci*, 2024, 44(2):369-379.
- [20] Kwon JH, Kim SH. YBX1 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma via transcriptional regulation of PLRG1 [J]. *Med Oncol*, 2024, 41(11):280.
- [21] Paez Espinosa EV, Lin OA, Karim ZA, et al. Mouse transient receptor potential channel type 6 selectively regulates agonist-induced platelet function [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2019, 20:100685.

收稿日期:2025-08-19

(上接第 1043 页)

- [8] Benali K, Khairy P, Hammache N, et al. Procedure-related complications of catheter ablation for atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(21):2089-2099.
- [9] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium [J]. *Circulation*, 2011, 123(23):2736-2747.
- [10] Zhang RF, Ma CM, Wang N, et al. Appropriate intraprocedural initial heparin dosing in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation receiving uninterrupted non-vitamin-K antagonist oral anticoagulant treatment [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):214.
- [11] Tang S, Hu X, Bao W, et al. Development and validation of a nomogram model affecting the ACT targeting rate during radiofrequency ablation of atrial fibrillation in China [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 38(6):1201-1214.
- [12] Espay AJ, Hausdorff JM, Sánchez-Ferro Á, et al. A roadmap for implementation of patient-centered digital outcome measures in Parkinson's disease obtained using mobile health technologies [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(5):657-663.
- [13] 高英英. 术前不同抗凝方案在房颤患者射频消融术治疗中对肝素用量的影响 [J]. *康颐*, 2021, 9(12):159.
- [14] 施姣姣, 颜清, 杨沐, 等. 华法林、达比加群酯和低分子肝素对心房颤动射频导管消融术中活化凝血时间达标情况及潜在血栓形成风险的影响 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(5):465-471.
- [15] Zhang J, Li S, Sang C, et al. Atrial fibrillation catheter ablation associated silent cerebral emboli: a narrative review [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2023, 46(9):1124-1133.

收稿日期:2025-04-21