

[20] Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation*, 2010, 121: 870-878.

[21] Mok M, Urena M, Nombela-Franco L, et al. Clinical and prognostic implications of existing and new-onset atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 35: 450-455.

[22] Khawaja MZ, Rajani R, Cook A, et al. Permanent Pacemaker Insertion After CoreValve Transcatheter Aortic Valve Implantation—Incidence and Contributing Factors (the UK CoreValve Collaborative). *Circulation*, 2011, 123: 951-960.

[23] Piazza N, Onuma Y, Jesserun E, et al. Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2008, 1: 310-316.

[24] Jilaihawi H, Chin D, Vasa-Nicotera M, et al. Predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve bioprosthesis. *Am Heart J*, 2009, 157: 860-866.

[25] Urena M, Mok M, Serra V, et al. Predictive factors and long-term clinical consequences of persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 1743-1752.

[26] Houthuizen P, Van Garsse LAFM, Poels TT, et al. Left Bundle-Branch Block Induced by Transcatheter Aortic Valve Implantation Increases Risk of Death. *Circulation*, 2012, 126: 720-728.

[27] Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, et al. Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Implantation Results From a Large Multicenter Registry. *Circulation*, 2015, 131: 1566-1574.

[28] Hoen B, Duval X. Clinical practice: infective endocarditis. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1425-1433.

[29] 牛红霞, 吴永健, 滕思勇, 等. 经导管主动脉瓣置入术后管理和常见并发症分析——早期单中心经验. *中国循环杂志*, 2013, 28: 422-426.

(收稿日期: 2016-06-06)

(编辑: 漆利萍)

综述

心房颤动患者射频导管消融后空白期复发机制及处理

孙源君、常栋综述，高连君审校

摘要 心房颤动（房颤）患者射频导管消融（消融）后空白期复发并非代表手术失败，其机制除了消融存在漏点外，主要包括局部及全身炎症反应、交感神经张力增加等。抗心律失常药物并不能改善长期预后，针对特有的机制，可予激素、秋水仙碱等抗炎治疗减少炎症反应。针对远期复发高危患者必要时空白期内可行心内电生理检查和二次消融治疗。

关键词 综述；心房颤动；导管消融术

射频导管消融（消融）是治疗心房颤动（房颤）的有效方法，房颤患者消融后短期内可增加房性心律失常的发生率，机制可能包括消融位置局部炎症反应、全身炎症反应、交感神经张力增加等，而经过一定时期后，部分心律失常可自行消失，将这一特殊时期称为房颤消融后空白期（简称空白期），目前定义空白期为房颤消融后 3 个月，此期间复发并非真正意义上的复发^[1]。空白期内复发有其特有的机制，了解其机制及临床意义对于空白期复发的干预治疗具有重要意义。

1 房颤消融后空白期复发的机制及意义

1.1 房颤消融后空白期复发机制

空白期内复发房颤/房性心动过速（房速）（即早期复发）十分常见，发生率在 15.9%~65% 之间^[2]。目前认为空白期复发可能是一过性的现象，并非代表手术的失败，研究显示仍

有 50% 左右空白期复发患者在远期随访中并未复发。空白期复发的可能机制包括消融后炎症反应和组织水肿、自主神经张力暂时的不平衡引起心律失常触发、由于消融不彻底引起的肺静脉传导恢复、未对靶区域未形成持久的消融损伤或完全阻滞^[3-5]。

炎症反应是空白期复发的主要因素，消融后心肌损伤引起的局部炎症反应和组织水肿可促进房颤/房速的发生^[6]。有研究通过心脏磁共振进行精密检测后显示，消融后稳定的消融瘢痕是在 3 个月内形成，因此术后 3 个月内可能会发生一过性心律失常，这也为定义 3 个月为空白期提供了有力证据^[7,8]。

肺静脉传导恢复是房颤消融远期复发的重要原因，故空白期复发患者中也不乏是由于该因素原因。Das 等^[9]研究发现房颤行肺静脉电隔离 1 个月内的复发者与肺静脉传导恢复

无关,而术后 1 个月后复发者主要与肺静脉传导恢复相关,其对 40 例消融后的阵发性房颤患者随访观察,并在手术 2 个月后再行心内电生理检查评价肺静脉电位情况,其中 4 例(10%)患者在术后 1 月内发生房颤/房速,2 例(5%)在术后第 2 个月内房颤/房速,11 例(28%)患者在前 2 个月内均出现房颤/房速,电生理检查 25 例患者出现肺静脉传导恢复,相关性分析提示在第 2 个月内存在复发与肺静脉传导恢复明显相关,而仅第 1 个月复发者并无肺静脉恢复传导。

1.2 房颤消融后空白期复发临床意义

空白期复发并不代表一定会发生远期(术后 3~12 个月)复发,但是研究显示空白期复发的患者远期复发率明显升高。STAR-AF 亚组研究发现空白期复发与远期复发具有相关性。同样, Liu 等对 92 例房颤患者随访发现,消融后空白期房颤/房速发生率为 42.4%,空白期内发生房颤/房速的患者远期成功率低于空白期末复发者。但也有研究认为空白期内发生房颤/房速并不能增加术后复发风险,但空白期前 2 周内无房颤/房速事件发生则是术后长期成功的预测因素, Joshi 等^[10]通过体外心电事件记录仪对 72 例行导管消融后的房颤患者进行随访,结果显示空白期内 47 例(65%)患者发生至少 1 次房颤/房速事件,而且主要在术后前 2 周(39/47, 83%),前 2 周内无房颤/房速的 33 例患者的术后 1 年成功率为 85%。

虽然不同研究关于空白期复发与远期预后的关系存在差异,但可以肯定的是部分被定义为远期复发的患者其实在空白期已经复发,因此在空白期复发患者中识别出可能发生远期复发的患者并进行干预具有重要意义。综合目前研究,空白期内复发的预测因素包括临床因素(年龄、高血压、器质性心脏病、基因等)、房颤病史(房颤持续时间、房颤类型等)、心电图参数(P 波离散度增加等)、超声心动图参数(左心房扩大、左心室内径扩大、左心室射血分数下降等)、炎症标记物(C 反应蛋白、左心房顶部厚度增加等)及术中相关因素(肺静脉隔离不完全、消融中房颤未终止等),而空白期复发者远期复发的预测因素同样包括上述类型的参数^[11],有效识别具有该特点的患者,进行及早的干预,可能会预防远期复发、改善预后。

2 房颤消融后空白期复发的处理

一般认为,消融术后恢复并维持窦性心律有利于加强消融逆转心房电重构及结构重构的作用,相反,如果空白期内任其发生房颤/房速,其带来的电学、结构学变化可能为房颤的维持发展提供了基质,影响了消融的效果。空白期内复发心律失常症状明显,常需要转律治疗,术后短期内应用抗心律失常药可以一定程度上减少早期复发^[12]。但是效果有限,并且可能引起严重副作用。由于炎症反应是早期复发的重要原因,故围手术期抗炎治疗可以减少炎症反应及组织水肿,术中让肺静脉再传导情况易显露而协助漏点的识别,亦可抑制心包炎症反应而减少心包炎相关的房颤复发。对于空白期确实肺静脉传导恢复的患者,则可进行二次手术进行补点消融。

2.1 抗心律失常药物

空白期复发最常发生于术后前几周,有中心推荐术后可暂时应用抗心律失常药物^[13],但是其真正的作用效果如何尚无定论,多数研究显示术后短暂应用抗心律失常药物并不

能减少远期复发率。5A 研究(Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Arrhythmia)将 110 例行导管消融治疗阵发性房颤患者随机分为抗心律失常药物组和对照组,研究显示空白期抗心律失常药物组复发率明显低于对照组(13% vs 28%),但两组 6 个月后复发率却并无差异(72% vs 68%)^[14]。Oral 等同样也发现,空白期应用抗心律失常药物并不能减少远期复发率(抗心律失常药物组 41%,对照组 32%)。因此,空白期应用抗心律失常药物仅可减少短期内心律失常的发作,减少临床不适,但并不能改善长期预后。

2.2 转律治疗

空白期复发房颤/心房扑动,应进行积极转律治疗,可以减少心律失常对心房重构的影响,即避免房颤致房颤的发生。Baman 等研究发现,空白期复发后尽快转律(1 个月内)的患者预后明显优于延迟转律者(1 个月后),随访(15±10)个月延迟转律组中仅 4% 的患者维持窦性心律,多因素分析显示,复发后转律时间是房颤消融后维持窦性心律的预测因素。因此,空白期内复发者若需转律治疗则应尽早实施。

2.3 抗炎治疗

空白期复发与消融引起的炎症反应密切相关,针对此机制进行抗炎治疗可以减少炎症反应及组织水肿,从而起到减少和治疗空白期房颤/房速的作用。

甾体类抗炎药物——糖皮质激素(激素)具有快速、强大而非特异性的抗炎作用。因此对于空白期炎症反应,激素为首选药物。Koyama 等^[15]对 125 例房颤消融患者进行随机双盲试验,激素治疗组患者术后立即静脉应用氢化可的松 2 mg/kg,随后 3 天口服泼尼松 0.5 mg/(kg·d),对照组则应用安慰剂,激素治疗组术后 1 个月的复发率明显下降(27% vs 49%),而且随访至 14 个月后激素组患者的复发率同样低于对照组(71% vs 85%)。Kim 等^[16]研究了围手术期短期应用激素预防空白期复发和远期复发(24 个月)的效果。共入选 138 例首次行导管消融治疗的房颤患者,随机将患者分为激素组和对照组,激素组干预方式为术前股静脉穿刺前和术后第 1 天分别应用甲泼尼龙 0.5 mg/kg 静推,术后 2~5 天口服甲泼尼龙 12 mg/d。随访后发现,激素组空白期的复发率明显低于对照组(23.4% vs 48.06%),但两组远期(24.1±12.9)个月复发率却无明显差异(35.9% vs 33.8%)。因此,围手术期短期应用激素可以减少空白期房颤复发,但能否减少远期复发率,不同研究结果存在差异,目前尚无定论。

另外,有学者发现穿间隔后静脉应用氢化可的松 250 mg 后可以显露肺静脉电隔离后遗漏的传导部位从而协助消融实现完全电隔离,减少复发。并且激素治疗可减少消融后不必要瘢痕的形成,抑制纤维原细胞增殖并促进其凋亡^[17],但这也是把双刃剑,在抑制非正常的过度纤维化(局部触发或微折返)的同时,也可能抑制消融点之间早期瘢痕的形成而导致消融漏点,故此治疗机制更适用于接受辅助线消融的患者。

秋水仙碱作为一种生物碱,可以通过抑制局部细胞产生 C 反应蛋白、白细胞介素等作用而减少炎症反应。Deftereos 等^[18]发现在不应用抗心律失常药物的情况下,仅应用秋水仙碱即可有效减少房颤消融术后短期复发,机制即在于可能减少了炎症调节因子的水平,其将 161 例行消融治疗的房颤患者随机分为秋水仙碱组(81 例)和对照组(80 例),秋水仙碱组患者房颤消融后口服秋水仙碱(0.5 mg,每日 2 次),随

访过程中发现,秋水仙碱组空白期内复发率明显低于对照组(16% vs 33.5%),同时发现秋水仙碱组 C 反应蛋白和白细胞介素-6 的水平也明显低于对照组。

2.4 早期消融

Lellouche 等^[19]对 302 例房颤患者行消融治疗后 151 例在术后 1 个月内复发,其中 61 例在术后 1 个月内进行二次消融(早期消融组),而余 90 例则在术后 1 个月之后进行二次消融(延迟消融组),平均随访(11±11)个月。结果显示早期消融组患者的复发率明显低于延迟消融组(51% vs 91%)。虽然该研究显示了早期消融带来的临床获益,但复发后 1 个月可能并非最佳时间界点,因第 1 个月属于急性炎症期,再次手术可能并非最优方案,因此,理论上炎症期过后即术后 2~3 个月内进行二次手术可能更有利于预后,但还待进一步临床研究进行验证。

3 结语

空白期快速性房性心律失常发生率平均在 38% 左右,早期复发并非代表消融失败,短期应用抗心律失常药物可以减少空白期复发,提高生活质量,但不能改善长期预后。由于空白期复发特有机理,可适当予抗炎治疗减少炎症反应及组织水肿。针对远期复发高危患者(存在与远期复发相关的临床特点、房颤类型、术中情况参数)必要时空白期内可行心内电生理检查和二次消融治疗。

参考文献

- [1] 吴灵敏,姚焰.心房颤动(3)心房颤动导管消融的远期随访.中国循环杂志,2013,28:6-8.
- [2] Andrade JG, Khairy P, Verma A, et al. Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012, 35: 106-116.
- [3] Rizos I, Tsiodras S, Rigopoulos AG, et al. Interleukin-2 serum levels variations in recent onset atrial fibrillation are related with cardioversion outcome. *Cytokine*, 2007, 40: 157-164.
- [4] Fujiki A, Sakamoto T, Nishida K, et al. Relation of interleukin-6 and creactive protein levels to sinus maintenance after pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 50: 264-266.
- [5] 黄欣森,曲秀芬.心房颤动与自主神经的相关性研究进展.中国循环杂志,2015,30:1027-1029.
- [6] Koyama T, Sekiguchi Y, Tada H, et al. Comparison of characteristics and significance of immediate versus early versus no recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Am J Cardiol*, 2009, 103: 1249-1254.
- [7] Badger TJ, Oakes RS, Daccarett M, et al. Temporal left atrial lesion formation after ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2009, 6: 161-168.
- [8] Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 100-104.
- [9] Das M, Wynn G, 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. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8: 846-852.
- [10] Joshi S, Choi AD, Kamath GS, et al. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009, 20: 1089-1094.
- [11] Andrade JG, Khairy P, Verma A, et al. Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012, 35: 106-116.
- [12] Roux JF, Zado E, Callans DJ, et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5a study). *Circulation*, 2009, 120: 1036-1040.
- [13] Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 100-104.
- [14] Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): Six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4: 11-14.
- [15] Koyama T, Tada H, Sekiguchi Y, et al. Prevention of atrial fibrillation recurrence with corticosteroids after radiofrequency catheter ablation: A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56: 1463-1472.
- [16] Kim YR, Nam GB, Han S, et al. Effect of Short-Term Steroid Therapy on Early Recurrence During the Blanking Period After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8: 1366-1372.
- [17] Wu WS, Wang FS, Yang KD, et al. Dexamethasone induction of keloid regression through effective suppression of vegf expression and keloid fibroblast proliferation. *J Invest Dermatol*, 2006, 126: 1264-1271.
- [18] 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 Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 1790-1796.
- [19] Lellouche N, Jais P, Nault I, et al. Early recurrences after atrial fibrillation ablation: Prognostic value and effect of early reablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008, 19: 599-605.

(收稿日期:2016-06-14)

(编辑:王宝茹)