

阵发性心房颤动消融终点时诱发试验不同阴性结果预后差异

黄 强^{1,2}, 刘少稳¹, 杨承健²

(¹上海市第一人民医院心内科, 上海 200080; ²无锡市第二人民医院心内科, 江苏 无锡 214002)

[摘要] 目的:探讨阵发性房颤患者环肺静脉电隔离术消融终点时诱发试验不同阴性结果预后差异。方法:回顾性选取 133 例因阵发性房颤接受消融且以诱发试验阴性(不能诱发或可诱发持续不超过 3 min 短阵房性心律失常)为消融终点、并成功达到终点的患者。所有患者均在环肺静脉电隔离后(定义为完成预设消融径线并达到肺静脉-左房双向电传导阻滞)行诱发试验,分别于冠状窦口及远端行猝发刺激(10 mA, 脉宽 2 ms),从 300 ms 递减直至心房失去 1:1 夺获,如诱发持续>3 min 短阵房性心律失常则进一步标测并进行局灶或折返环峡部消融。按照消融终点时诱发试验不同阴性结果分为不能诱发组(A 组)和可诱发短阵(持续不超过 3 min)房性心律失常组(B 组)。空白期为 3 个月。患者术后定期随访心电图及 Holter。结果:诱发终点情况:A 组 74 例(55.6%),B 组 59 例(44.4%)。术后平均随访(21.3 ± 10.9)个月,首次消融术后复发 45 例(A 组 25 例,B 组 20 例)。Kaplan-Meier 生存分析显示两组复发时间无显著差异($P = 0.74$)。结论:对于采用环肺静脉电隔离术,以诱发试验阴性为消融终点的阵发性房颤患者,消融终点时不可诱发房性心律失常预后并不优于终点时可诱发短阵(<3 min)房性心律失常者。

[关键词] 阵发性房颤;环肺静脉电隔离术;诱发试验

[中图分类号] R541.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)07-821-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20160712

A retrospective study of prognosis among different negative induction test results in groups in patients with paroxysmal atrial fibrillation underwent circumferential pulmonary vein isolation

Huang Qiang^{1,2}, Liu Shaowen¹, Yang Chengjian²

(¹Department of Cardiology, the First People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200080; ²Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214002, China)

[Abstract] **Objective:** This study was designed to investigate prognosis differences among different negative induction test results in patients with paroxysmal atrial fibrillation underwent circumferential pulmonary vein isolation (CPVI). **Methods:** We retrospectively studied 133 patients (PTs) who underwent catheter ablation due to paroxysmal atrial fibrillation with the endpoint of non-inducibility (defined as atrial arrhythmias could not be induced or can be induced but lasted less than 3 minutes). The induction protocol was listed as follows: after successful CPVI, which was defined as completion of ablation set and bidirectional blockade of pulmonary vein (PV)-left atrium (LA) conduction, decremented burst stimulation (10 mA, 2 ms pulse width) was attempted at coronary sinus orifice (CSo), and distal of coronary sinus (CSd) from 300 ms to loss of atrium capture (1:1). If sustained (lasting >3 minutes) atrial arrhythmias were induced, the key site would be identified and further ablation performed. According to different negative induction test results at endpoint, patients were divided into group A (atrial arrhythmias could not be induced) and group B (atrial arrhythmias could be induced with duration < 3 minutes). All the patients were followed up regularly and receive free ECG/Holter. The blanking period was 3 months. **Results:** According to induction test results, 74 PTs (55.6%) were detected in group A and 59 PTs (44.4%) in group B. After a mean follow-up of (21.3 ± 10.9) months, 25 PTs in group A and 20 PTs in group B had AF relapse since the index ablation. Kaplan-Meier survival analysis showed no significant differences of AF relapse ratio between group A and B ($P = 0.74$). **Conclusion:** For patients with paroxysmal AF who underwent CPVI with the endpoint of non-inducibility, those who atrial arrhythmias could not be induced at the endpoint do not promise a better prognosis than those who have short (duration < 3 minutes) atrial arrhythmias could still be induced.

[Key words] paroxysmal atrial fibrillation; circumferential pulmonary vein isolation; induction test

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(07): 821-825, 867]

房颤是临床常见的心律失常,人群总患病率在 1%~2%,其使缺血性脑卒中的发生率提高了近 5 倍^[1]。导管消融经过多年发展已经成为最有效的心律转复手段。对于阵发性房颤,采用节段性肺静脉电隔离或环肺静脉线性消融,以诱发试验阴性作为消融终点有较好的预后^[2-4]。但目前消融终点时完全无法诱发或仍可诱发短阵房性心律失常患者的预后差异尚无相关报道。本回顾性研究着重探究两组预后差异。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性选取 2009—2013 年上海市第一人民医院心内科因阵发性房颤行射频消融的患者。阵发性房颤定义为可在发作 1 周内自行或在干预下转复为窦性心律。入选标准:①至少尝试过 1 种以上的抗心律失常药未获满意效果;②首次行房颤射频消融治疗;③以诱发试验阴性(定义为诱发的快速房性心律失常持续不超过 3 min)作为消融终点并最终达到终点。排除标准:①合并瓣膜性心脏病;②合并心肌病;③既往心脏外科手术病史或房颤射频消融史;④未控制的甲状腺功能亢进或减退的患者;⑤未达到消融终点者。

1.2 方法

1.2.1 电生理检查前准备

所有患者入院后均予停用口服抗凝药,若患者国际标准化比值(INR)低于 1.8 分则给予低分子肝素过渡。术前常规停用抗心律失常药物 5 个半衰期以上。所有患者术前完善食道超声以排除心房血栓;术前均完善左房+肺静脉三维重建供 CARTO Merge™ 使用。术前均由本人或授权直系亲属签署同意书。

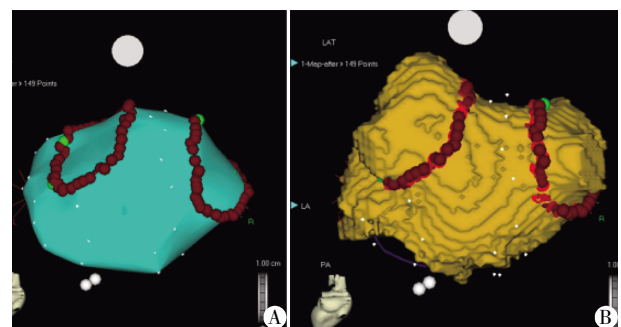
1.2.2 电生理检查及射频消融过程

患者至导管室,术前吸氧、咪达唑仑镇静。经锁骨下静脉放置十极标测导管(6F, Webster 或 Avail, Biosense-Webster 公司, 美国)于冠状静脉窦,再经股静脉行 2 次房间隔穿刺,依次将 2 根鞘管送入左房,行左房肺静脉造影明确肺静脉前庭解剖及肺静脉大小。在 CARTO 指导下重建左房,在 CARTO Merge™ 指导下,于肺静脉基底段和左房间行环肺静脉前庭线性消融电隔离。消融完成后使用 Lasso 导管(7F, Biosense-Webster 公司, 美国)置于消融环远端肺静脉前庭内,若仍有左心房与肺静脉之间的残余电传导,则在 Lasso 指导下于原消融环上继续补

点消融至该肺静脉与左心房完全电隔离,同时观察各肺静脉自发电位情况(图 1),但不应对自发电位进一步消融。对于术中转复为自发或诱发出的折返性心动过速则在关键峡部予以线性消融并达到双向阻滞,对局灶性心动过速则找寻其异位兴奋灶并消融。行诱发试验,诱发程序:分别于心房冠状静脉窦口及冠状静脉窦远端行猝发刺激(10 mA, 脉宽 2 ms), 300 ms 递减,直至心房失去 1:1 夺获,若可重复诱发持续时间 ≥ 3 min 的房性心律失常(包括房颤、房扑、房速),则再次检查肺静脉传导恢复并进行必要的补点消融,并对房性心律失常机制进行分析,对其关键峡部或异位兴奋灶进行消融。术后等待 30 min 再次标测,若发现肺静脉传导恢复则行巩固消融并再次行诱发试验。消融终点为诱发试验阴性(定义为诱发的快速房性心律失常持续不超过 3 min)。按照消融终点时诱发试验不同阴性结果分为 2 组,其中 A 组为完全不能诱发房性心律失常, B 组为可诱发持续不超过 3 min 的短阵房性心律失常。

1.2.3 术后随访

所有患者均被要求术后 3 个月、半年、1 年以及此后每半年至门诊随访心超、十二导联心电图及 24 h Holter,同时要求患者出现可疑症状(心悸、气促、脉率不整)时立即至就近医院就诊。术后 3 个月定义为空白期,空白期后出现有记录的持续超过 30 s 的房颤、房扑或房速定义为复发(无论是否服用抗心律失常药物)。选定 2014 年 6 月 1 日作为随访终点,通过门诊记录、电话随访收集每位患者的复发资料(复发类型、具体复发时间、合并用药等),超过此期限仍无复发作为删失数据。



A: 术中 Carto 三维电生理系统重建的左房模型; B: Carto-Merge™ 指导下的与术前左房 CT 三维重建模型的融合图。

图 1 Carto 及 Carto-Merge™ 指导下的环肺静脉电隔离术示例,显示已完成预设消融径线,两图均为前后位视角
Figure 1 A demonstration of completion of circumferential pulmonary vein isolation ablation set guided by Carto & Carto-Merge™ from post-anterior (PA) view

1.3 统计学方法

采用 Stata12.0 版软件进行统计分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以数量或百分比(%)表示。计量资料比较先进行方差齐性检验,并根据结果采用两样本 *t* 检验或校正 *t* 检验。计数资料比较用卡方检验。生存分析采用乘积极限法。所有检验均采用双侧检验,以 $P \leq 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术前基线特征

共入选 133 例患者,其中男 83 例,女 50 例,平均年龄(59 ± 11)岁(范围 22~83 岁),平均房颤病程(6.1 ± 5.5)年,术前平均左房直径(38.9 ± 5.0)mm,合并高血压 66 例,合并糖尿病 16 例。

2.2 手术情况及诱发试验结果

所有入选的 133 例患者均达到手术终点,即肺静脉完全电隔离及诱发试验阴性,无一例患者术中需通过药物或电击转复为窦律。术中消融时患者自发或转复为房速或房扑共 13 例(9.8%),均予以激动或拖带标测后行局灶或关键峡部消融并验证达到双向阻滞及不再被刺激或静滴异丙肾诱发。

术中 LASSO 导管指导下对各肺静脉累计补点消融情况:左上肺静脉 97 根,左下肺静脉 65 根,右上肺静脉 73 根,右下肺静脉 53 根。术后等待 30 min 再次标测,发现有 42 例(31.6%)患者肺静脉传导恢复并需巩固消融。另外于成功行肺静脉隔离术后观察到 61 例(49.4%)患者出现自发肺静脉电位,分布为:左上肺静脉 51 根,左下肺静脉 30 根,右上肺静脉 46 根,右下肺静脉 35 根。平均手术时间(4.3 ± 0.8)h,平均 X 线曝光时间(26.4 ± 9.6)min。诱发终点情况:不能诱发房性心律失常组(A 组)74 例(55.6%),可诱发但持续时间不超过 3 min (B 组)59 例(44.4%)。两组间基线差异见表 1,可观察到 B 组的术前房颤病程显著长于 A 组 [(8.10 ± 6.20)年 *vs.* (4.60 ± 4.31)年, $P < 0.01$]。

2.3 随访情况

随访时间截至 2014 年 6 月 1 日,平均随访(21.3 ± 10.9)月。首次消融术后复发房扑 2 例、房颤 43 例共计 45 例(33.8%,45/133)。复发者中 A 组 25 例(25/74),B 组 20 例(20/59)。8 例患者接受 2 次手术。采用乘积极限法进行生存分析显示,两组间预后无显著差异($P=0.74$,图 2)。

表 1 A 组与 B 组的基线特征比较

指标	A 组($n = 74$)	B 组($n = 59$)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	58.5 ± 11.3	59.4 ± 11.0	0.466
身高(cm)	167.0 ± 7.7	167.2 ± 7.9	0.863
体重(kg)	67.9 ± 10.5	67.6 ± 10.8	0.895
术前房颤病程(年)	4.60 ± 4.31	8.10 ± 6.20	<0.01
合并疾病			
高血压(有/无)	37/37	29/30	1.000
2 型糖尿病(有/无)	8/66	8/51	0.789
术前左房直径(mm)	39.1 ± 4.9	38.7 ± 5.7	0.667
术前左室射血分数(%)	64.4 ± 4.7	63.9 ± 4.6	0.565
术中肺静脉补点消融(例)			
左上肺静脉	50/73	47/58	0.114
左下肺静脉	30/73	35/58	0.035
右上肺静脉	40/73	33/58	0.860
右下肺静脉	31/73	26/58	0.860
标测到自发肺静脉电位(例)			
左上肺静脉	31/73	20/58	0.373
左下肺静脉	19/73	11/58	0.405
右上肺静脉	29/73	17/58	0.270
右下肺静脉	22/73	13/58	0.427
手术时间(h)	4.36 ± 0.80	4.16 ± 0.72	0.120
X 线曝光时间(min)	27.4 ± 10.7	25.1 ± 8.0	0.160

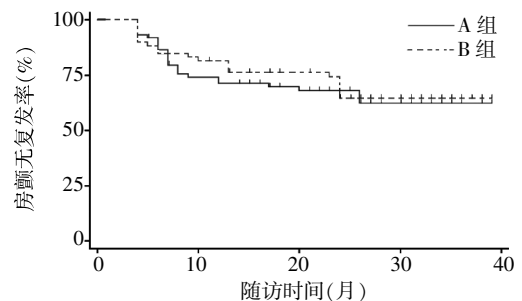


图 2 对消融终点时不同阴性诱发结果组的 Kaplan-Meier 生存分析

Figure 2 Kaplan-Meier survival curves of the incidence of recurrent atrial fibrillation between group A & B according to different negative induction test results at endpoint

3 讨论

本回顾性研究选取 133 例因阵发性房颤接受环肺静脉电隔离术并以诱发试验阴性为消融终点的患者,按照消融终点时诱发试验不同阴性结果分为不能诱发组(A 组)和可诱发短阵(持续不超过 3 min)房性心律失常组(B 组)。平均随访(21.3 ± 10.9)个月,首次消融术后复发 45 例(A 组 25 例,B 组 20 例)。Kaplan-Meier 生存分析显示 2 组预后无显著差异。

笔者汇总分析了近年来以阵发性房颤患者为研究主体、以诱发试验阴性作为消融终点的临床研究,汇总于表 2。可见采用节段性肺静脉电隔离或环肺静脉线性消融,以诱发试验阴性作为消融终点,辅助以线性消融或碎裂电位消融(CFAEs),则诱发试验阴性的群体预后通常优于平均预后^[5-9],与目前指南的共识相符^[10]。但诱发试验结果本身判断复发率的假阳性率和假阴性率较高,与本研究结论相符。

笔者认为,较高的假阴性率可能是由于以下原因:①许多研究仅在术中行诱发试验,其结果并不能反映患者手术结束前的最终状态^[7,9,11];在节段性肺静脉电隔离(PVI)术后即刻进行诱发而未等待或等待时间较短,导致时间依赖性的电传导恢复未被发现、远期复发增加^[12-13];本研究中,术后等待 30 min 再次标测,发现有 42 例(31.6%)患者肺静脉传导恢复并需巩固消融;②尽管诱发试验可以显示急性电传导恢复,其并不能预测远期电传导恢复^[14],也难以通过消融阻止远期电传导恢复^[15],而后者是房颤复发公认的重要原因。诱发试验同时有着较高的假阳性

率,Brembilla-Perrot 等^[16]对 734 例因头晕待查及室性心律失常进行电生理检查的患者进行诱发试验,分别在窦律、心房起搏下给予期前刺激,各个年龄段(20~80 岁)的房颤可诱发率为 28%~40%;Adlbrecht 等^[18]研究指出,肺静脉电隔离术还可以使得术前诱发试验阴性的阵发性房颤患者在术后出现诱发试验阳性(11 例,9%),并且是不良预后的独立预测指标。原因可能如下:①射频消融所导致的急性炎症、水肿可上调炎性因子表达导致房颤容易诱发及维持^[17];②射频消融时因对神经节丛的损伤、刺激可导致交感/迷走神经张力平衡变化使得房颤的诱发性发生改变^[18];③进行诱发试验时,快速心房刺激本身就可以引起心房急性电重构并使得房颤易于发生及维持^[19],并进一步改变所诱发心律失常的电生理特性^[20]。

在此研究中,B 组的房颤病程显著长于 A 组,这与既往的认识相符,即通常认为较长的房颤病程会导致心房的纤维化和电重构加重,使得房颤易于诱发和维持。

表 2 以诱发试验阴性为阵发性房颤消融终点的相关临床研究汇总

Table 2 A summary of relevant clinical studies which chose negative induction test results as the endpoint of catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation

作者	消融术式	终点	诱发部位、程序	诱发试验 阳性分界	随访时 间(月)	窦律维 持率(%)	诱发试验阴性组 窦律维持率(%)
Jaïs ^[2]	PVI+CTI+辅助线	诱发阴性	CS+RAA+LAA,猝发刺激, 250 ms~loss	≥ 10 min	18 ± 4	91	N/A
Essebag ^[5]	CPVA+CTI	诱发阴性	ISO 静滴下,CS+RA,猝发刺激, 200 ms	>10 s	8~23	81(6 个月) 74(12 个月)	88(6 个月) 81(12 个月)
Haïss aguerre ^[6]	PVI+CTI+MI 消融	诱发阴性	CS+RA,猝发刺激,250 ms~loss	>1 min	7 ± 3	74 83(MI 消融组)	87
Oral ^[7]	局灶消融/PVI/ CPVA+CFAEs	诱发阴性	CS,猝发刺激,SCL;如阴性予 ISO 静滴诱发	>1 min	11 ± 4	77	88
Adlbrecht ^[8]	PVI+CTI(房扑病 史者或术中诱发)	完成 PVI	同 Richter 标准	>1 min [#]	6.5~20.3	52.1	N/A
Richter ^[9]	PVI CPVA	完成 PVI 双极电位 减少 80%	CS,猝发刺激,略低于窦律起始 至 loss 或起搏周长已降至 200 ms	>1 min [#]	6	67.1 67.4	74
Chang ^[11]	CPVI+辅助线	诱发阴性	CS,猝发刺激,250~150 ms	>1 min	12 ± 6	77.3	84
Satomi ^[23]	CPVI	诱发阴性	CS,猝发刺激,250 ms~loss	>10 min	16 ± 8	92	91
Crawford ^[24]	APVI+CFAEs APVI+CFAEs	诱发阴性 诱发阴性	CS,猝发刺激,220 ms~loss ISO[5/10/15/20 μg/(kg·min)], 每 2 min 加量直至诱发	>1 min ISO 静滴 15 min 内诱发	12 ± 5	70.5 78.3	76 84
蒋晨曦 ^[25]	CPVA	诱发阴性	ISO 静滴下 CSd,猝发刺激, 250 ms~loss(或 180 ms)	>1 min	36	61.6	60.7

CS:冠状窦;CSd:冠状窦远端;LAA:左心耳;RAA:右心耳;RA:右房;PVI:节段性肺静脉电隔离;ISO:异丙肾上腺素;CPVA:环肺静脉线性消融术;APVI:肺静脉前庭电隔离术;CFAEs:碎裂电位消融;CTI:环三尖瓣峡部消融;MI:二尖瓣峡部消融;DC:直流电复律;loss:失夺获(失去心房 1:1 夺获);SCL:最小刺激周长(1:1 夺获心房前提下);#:仅包括房颤,不包括房速、房扑等其他房性心律失常。

此外,尽管在完成肺静脉电隔离术后出现自发肺静脉电位曾作为评估肺静脉-左房双向传导阻滞的一个指标,有研究表明这可能是预测出现急性肺静脉传导恢复的危险因子,但其是否能预测患者远期预后并无结论^[21]。本研究未发现两者相关性,与近期 Buiatti 等^[22]报道相符。

目前而言,不同的消融术式、诱发试验的部位及程序、诱发阴性定义、术中诱发的时间点等差异使得不同临时试验间的数据同质性较差,难以比较。建立统一的诱发程序、诱发定义等是当务之急。在此之前,更“理想”的诱发试验结果并不能与更好的预后划等号。

本研究为回顾性研究,混杂及偏倚难以避免;病例数相对较少,随访的时间仍相对偏短,两组患者的长期预后差异不明确。研究结论是否能作为今后临床终点的依据尚需进一步前瞻性研究的证明;并且由于硬件设备配套不足及回顾性研究的固有限制,本研究术后随访采用 24 h Holter,如果能采用 72 h Holter 或长程循环心电图记录仪必将有助无症状房颤复发的检出。

[参考文献]

- [1] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study [J]. *Stroke*, 1991, 22(8): 983-988
- [2] Jaïs P, Hocini M, Sanders P, et al. Long-term evaluation of atrial fibrillation ablation guided by noninducibility [J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3(2): 140-145
- [3] Oral H, Chugh A, Lemola K, et al. Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study [J]. *Circulation*, 2004, 110(18): 2797-2801
- [4] Elayi CS, Di Biase L, Bai R, et al. Administration of isoproterenol and adenosine to guide supplemental ablation after pulmonary vein antrum isolation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2013, 24(11): 1199-1206
- [5] Essebag V, Baldessin F, Reynolds MR, et al. Non-inducibility post-pulmonary vein isolation achieving exit block predicts freedom from atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(23): 2550-2555
- [6] Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome [J]. *Circulation*, 2004, 109(24): 3007-3013
- [7] Oral H, Chugh A, Good E, et al. A tailored approach to catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2006, 113(15): 1824-1831
- [8] Adlbrecht C, Gwechenberger M, Richter B, et al. Prognostic value of induction of atrial fibrillation before and after pulmonary vein isolation [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 164(2): 212-216
- [9] Richter B, Gwechenberger M, Filzmoser P, et al. Is inducibility of atrial fibrillation after radio frequency ablation really a relevant prognostic factor? [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(21): 2553-2559
- [10] 黄从新, 张澍, 马长生, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议——2012 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2012, 16(4): 246-289
- [11] Chang SL, Tai CT, Lin YJ, et al. The efficacy of inducibility and circumferential ablation with pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18(6): 607-611
- [12] Wang XH, Liu X, Sun YM, et al. Early identification and treatment of PV re-connections: role of observation time and impact on clinical results of atrial fibrillation ablation [J]. *Europace*, 2007, 9(7): 481-486
- [13] Yamane T, Matsuo S, Date T, et al. Repeated provocation of time- and ATP-induced early pulmonary vein reconnections after pulmonary vein isolation: eliminating paroxysmal atrial fibrillation in a single procedure [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4(5): 601-608
- [14] Rajappan K, Kistler PM, Earley MJ, et al. Acute and chronic pulmonary vein reconnection after atrial fibrillation ablation: a prospective characterization of anatomical sites [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2008, 31(12): 1598-1605
- [15] Miyazaki S, Kuwahara T, Kobori A, et al. Impact of adenosine-provoked acute dormant pulmonary vein conduction on recurrence of atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(3): 256-260
- [16] Brembilla-Perrot B, Burger G, Beurrier D, et al. Influence of age on atrial fibrillation inducibility [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004, 27(3): 287-292
- [17] Jiang Z, Dai L, Song Z, et al. Association between C-reactive protein and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis [J]. *Clin Cardiol*, 2013, 36(9): 548-554
- [18] Zhang Y, Scherlag BJ, Lu Z, et al. Comparison of atrial fibrillation inducibility by electrical stimulation of either the extrinsic or the intrinsic autonomic nervous systems [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2009, 24(1): 5-10
- [19] 卢延生, 郑强荪, 洪昌明, 等. 犬肺静脉急性电重构及其对心房颤动诱发的影响 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2005, 19(3): 212-214
- [20] Roka A, Toth E, Szilagy S, et al. Electrical atrial fibrillation induction affects the characteristics of induced ar-