

· 综述 ·

杂交消融手术治疗房颤的研究进展

张俊杰¹, 孙浩亮², 顾嘉玺², 郑 蕤², 何珂帅¹, 罗 明¹, 邵永丰^{2*}¹南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 210029; ²南京医科大学第一附属医院心脏大血管外科, 江苏 南京 210029

[摘要] 尽管目前临床上对房颤的治疗已经取得了较大进展,但是房颤仍然是心血管病发病和死亡的主要原因之一。尤其在老年人群以及合并基础疾病较多的人群中比较普遍。而且随着社会老龄化,房颤问题还加重了社会经济负担。心脏内外科医生都在逐渐认识房颤的发病机制和改良房颤的治疗方法,并通过加强合作共同提高房颤治愈率及降低手术相关并发症。在非阵发性房颤治疗方面,结合了心内膜和心外膜消融各自优势的杂交消融似乎有着更好的临床效果。所以本研究搜索相关文献,并根据已有的临床研究结果来综述房颤杂交消融的进展。

[关键词] 房颤;杂交消融;心内膜消融;心外膜消融

[中图分类号] R654.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)03-448-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20190328

Recent advances of hybrid ablation for atrial fibrillation

Zhang Junjie¹, Sun Haoliang², Gu Jiayi², Zheng Rui², He Keshuai¹, Luo Ming¹, Shao Yongfeng^{2*}¹The First Clinical Medical College of NMU, Nanjing 210029; ²Department of Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

[Abstract] Despite considerable progress has made in the clinical treatment of atrial fibrillation currently, it still represents one of the major causes of cardiovascular morbidity and mortality worldwide. It has a great prevalence particularly in the elderly population and in patients with basic diseases. And with the aging of our society, the problem of atrial fibrillation has also increased the social and economic burden. Cardiologists and surgeons are gradually understanding the pathogenesis of it and ameliorating the therapeutic methods of it. And through strengthening cooperation, we can improve the cure rate of atrial fibrillation and reduce operation-related complications. In the treatment of non-paroxysmal atrial fibrillation, hybrid ablation which combined with respective advantages of endocardial and epicardial ablation seems to have a better clinical effect. Therefore, we searched relevant literature and summarized the progress of hybrid ablation in the treatment of atrial fibrillation according to the clinical findings.

[Key words] atrial fibrillation; hybrid ablation; endocardial ablation; epicardial ablation

[Acta Univ Med Nanjing, 2019, 39(03): 448-452, 464]

心房颤动(房颤)是一种以快速性、不规则的心房冲动和无效心房收缩为特征的心律失常。亚洲地区人群的年均发病率为0.5%^[1]。房颤与人群死亡率和部分危及生命安全的事件相关,这些事件包括心悸和血流动力学紊乱,并且房颤也增加了血栓栓塞和脑卒中的风险^[2]。从最早的抗心律失常药物治疗,到20世纪90年代出现的传统迷宫Ⅲ型手术

和基于导管的射频消融手术,这些早期的房颤治疗方法均无法达成对治疗有效性和安全性的兼顾。因此,近年来一些新的改良消融技术不断涌现。目前,传统的开胸体外循环迷宫手术已经逐步被摒弃,并过渡为全腔镜下心外膜消融手术。而且随着消融设备和消融能量源的革新与进步,消融术式也变得更加复杂多样,手术在单纯肺静脉隔离的基础之上,常需增加额外的消融径线^[3]。尽管这些改良消融技术在反复完善,众多心脏内外科医生依然面临着最棘手的问题——持续性房颤及长程持续性

[基金项目] 江苏省“333”工程项目[RA2014336(S14)]

*通信作者(Corresponding author), E-mail: syfnjmu@sina.com

房颤(两者统称为非阵发性房颤)的治疗。最近几项临床研究显示内科导管消融对于非阵发性房颤患者的长期随访有效率仅为59.0%~64.7%^[4-5],即使加做额外的消融径线或多次消融,其成功率也只维持在50%左右^[5]。微创心外膜消融相比于导管消融,提高了消融径线的连续性和透壁性,然而其在增加术后转复窦律的同时也增加了并发症发生率^[6]。由于非阵发性房颤发生和维持机制复杂,房颤持续期间心房电学结构及解剖结构发生重构,单纯心内膜及心外膜消融均不能有效隔离异位触发灶及“打破”致心律失常基质。因此近10年来诞生的新型房颤杂交消融技术成为心脏内外科医生共同关注的研究方向。杂交消融手术结合了微创心外膜消融和导管心内膜消融的各自优势,首先利用心外膜消融设备达到消融径线连续性、透壁性的效果,再利用导管对径线进行“修饰”及其他心内膜触发基质的消融,提高了消融线路的完整性和可靠性。该技术在经过逐渐尝试和改良后或许能在未来提高持续性及长程持续性房颤的治愈率。但是,由于此项技术的开展需要医院有较好的设备资源以及专业技术,目前在国内采用杂交手术治疗房颤的机构并不多。国外已成功进行了多例房颤杂交手术,在治疗房颤的有效性 & 手术并发症方面,各机构陆续发表了自己的研究结果。现通过查阅文献对杂交消融手术治疗房颤的研究进展进行综述。

1 患者的选择

心脏中心在开展杂交消融手术过程中面临的最重要问题——患者的选择,什么样的患者才适合进行比较繁琐的杂交手术?根据《2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE 房颤导管和外科消融专家共识》,难治性房颤或者药物治疗无效的房颤患者可以选择外科或杂交消融治疗(证据级别 II B)^[7]。从已获得的临床研究文献看,各研究机构基本遵循指南的要求,但是纳入患者的基线特征略有不同。大部分研究选择症状性非阵发性房颤的患者,既往导管消融失败的患者,以及主动要求行杂交手术的患者,合并瓣膜病、冠心病、左心耳血栓及胸部手术史的患者不被研究者采纳。采用单纯环肺静脉隔离的导管消融手术已经成为阵发性房颤的临床一线治疗方法,其术后5年转复窦律能达86%^[8-9]。而杂交消融增加了手术时间及外科创伤,其似乎并不是阵发性房颤治疗的首选。但是上述观点不是绝对的,即使部分患者是阵发性房颤,其左心房容积也

超过了29 mL/m²,或者有较高的CHADS2评分。国外Phan等^[10]及Gehi等^[11]在进行杂交手术时将这部分左心房扩大的阵发性房颤患者也纳入研究。同时房颤持续时间、患者的左房大小及其他危险因素可作为术后房颤复发的预测因子^[12]。所以在选择患者进行杂交手术时应做到个体化考虑,除了患者手术耐受的因素外,还应综合评估患者多种危险因素。

2 同期亦或是分期消融

同期消融是指微创心外膜和心内膜消融同时进行,而分期消融是指在微创心外膜消融之后若干时间内再行心内膜消融,后者又分为在同家医院序贯式消融和外院阶段式消融。两种消融时间的选择各有利弊。首先,同期消融方便了医生和患者,避免了患者出院后再次入院的情况,心内膜消融期间所遇并发症可及时通过外科干预。其次,心外膜消融后局部心房组织因受到外界热量影响而处于水肿及炎症反应期,这一改变会在术后短暂时间内诱导出房性心律失常,从而出现假阳性结果。同时,这一改变还会影响心内膜标测和消融的敏感性,从而出现假阴性结果。在这段时间内,也就是空白期,房颤的复发与心外膜消融径线不完整没有必然联系。而一旦空白期过后,之前的消融灶趋于稳定,此时再行导管消融可以更好地确认心外膜消融径线的完整性,同时也可以避免一些过度、不必要的消融步骤^[13-14]。基于这一观点,分期消融的房颤治愈率或许要高于同期消融。由Richardson等^[15]一项回顾性研究分析指出,52例同期杂交消融对比31例分期杂交消融,分期消融术后能够更好地发现心外膜径线的不完整性并加以“修饰”,但是研究指出这并不能改善术后房颤的复发率。所以还需要更多的随机临床对照试验来证明这个观点。另外,分期消融间隔时间也不尽相同,且围绕这一观点的争论持续存在。目前,大部分研究者报道的间隔时间为1个月以上,Muneretto等^[16]及Bisleri等^[17]选择4~6周,Bulava等^[13]是6~8周,而Gaita等^[18]是3个月之后。这一时间间隔用来等待心外膜消融后局灶炎症及水肿消退,从而给后期心内膜消融带来便利。

3 消融技术

几乎所有的杂交消融手术都采取了微创方法,但是国外各研究机构采用的消融技术均不同且差异较大,这其中包括消融能量源、消融设备以及手术入路。消融能量源主要为冷冻和射频两种。大部

分研究在心内膜及心外膜侧都采用了射频能量源,极少数研究在心内膜侧采用了冷冻能量源^[19],且目前没有充分证据证明何种能量占优势^[20]。手术入路方面,多数研究采用成熟的双侧胸腔镜入路,置入Trocar后利用双极射频消融钳隔离肺静脉,消融笔完成左房后壁“盒式”消融。也有研究直接采用带负压的单极射频消融设备完成以上手术操作^[21]。Genev等^[22]还报道了右侧小切口进胸完成心外膜消融。少数中心采用膈肌/腹腔入路,该方法需要在腹腔上做2 cm左右的切口,穿刺膈肌置入套管,将单级真空负压射频消融设备导入心外膜,完成双侧肺静脉和广泛左房后壁消融。最近,国外文献还报道了剑突下入路,此新型消融技术是通过在胸骨下正中做切口,切除剑突抬高胸骨,从而直接进入心包腔,避免了胸腔镜入路对肺功能的影响以及腹腔入路可能对腹腔脏器的损伤。虽然目前已知的消融技术都各有利弊,但是并没有其中一种消融技术优于另一种的观点。房颤消融术后的有效性和安全性与消融医生的技术、偏好以及消融径线等诸多因素有关。

4 消融径线

杂交消融的第1步是心外膜消融,该部分手术操作在肺静脉隔离的基础上均加做额外消融径线。根据消融医生的偏好分为:①“盒式”消融(增加左房顶部及下壁径线),少数医生只完成左房顶部径线;②广泛左房后壁消融,此种方法多采用腹腔或剑突下入路;③Dallas线消融,增加了左上肺静脉至左心耳基底部的径线或左房顶至左纤维三角的径线;④其他径线:如增加右房消融线、上下腔静脉径线以及腔静脉环形消融线。

第2步心内膜消融阶段则是根据患者的实际情况决定是否“修饰”外科消融径线以及加做二尖瓣峡部(左下肺静脉开口下缘至二尖瓣环连线)、三尖瓣峡部(下腔静脉口至三尖瓣环连线)等部位消融线。从已发表的文献来看,手术中是否加做这些心内膜消融径线依赖于相应部位是否出现房性心律失常以及电生理医生的偏好^[23]。

无论这些研究采用何种消融径线,其最终目的都是为了让微创消融径线更加接近于传统迷宫Ⅲ型手术的“切-缝”径线,进而最大化提高难治性房颤的治愈率。左房后壁的消融对非阵发性房颤的治疗是必要的^[24],然而有研究者提出了对线性消融的质疑,他们认为增加的额外径线延长了手术时间且

并不能改善房颤预后^[25]。如果心房组织未达到透壁性效果或未达到完全线性阻滞,则术后会增加房扑的风险^[26]。

5 左心耳的处理

在非瓣膜性房颤栓塞患者中,血栓起源于左心耳的占90%^[27],而抗凝药物的使用不当会导致难以控制的大出血,所以左心耳封闭/切除成为房颤微创治疗的重要组成部分。另外,关于左心耳的研究还包含以下两种观点:第一,左心耳也是房颤患者异位触发基质之一,有文献报道,持续性房颤患者在单纯行左心耳切除术后,8%的患者自发地转为窦性^[28];第二,心外膜消融与左心耳血栓形成及术后脑卒中有关^[29]。可见,为提高难治性房颤治愈率而出现的杂交消融术应包含左心耳封闭/切除。目前有很多左心耳处理装置,例如Atriclip、切割闭合器、套索装置以及Watchman封堵器。前3种均可以通过微创途径安全地在心外膜侧封闭左心耳,操作熟练后可以避免术中出血及冠脉回旋支的损伤。并且前瞻性多中心研究也表明,Watchman封堵器在减少术后脑卒中、心血管死亡以及成本效益方面均优于抗凝药物,随着术者经验的积累,其发生内漏的概率降低且植入安全性可明显提高^[30]。在已知研究中,采用双侧胸腔镜和剑突下入路的术者并没有对全部患者进行左心耳处理。比如,Pison等^[31]对CHADS₂评分>1分的患者才进行左心耳封闭,而Bulava等^[13]对研究中84%的患者进行左心耳处理。相比较而言,腹腔入路和单侧胸腔入路的术者没有提及左心耳是否同期处理。另外,所有研究在术后随访时都缺少相应的食道超声数据来支持左心耳处理效果。因此有必要规范和统一术中左心耳处理,完善术后超声随访工作。

6 有效性和安全性

根据欧洲心脏病协会给出的指南,房颤治疗成功是指空白期后患者发生房颤、房扑及其他房性心律失常的持续时间不超过30 s^[9]。大多研究采用了这一标准,并通过Holter、心电图及植入式心脏监测仪对患者进行随访。杂交消融术的总体有效性差异很大(19.0%~91.4%),且随访时间不一^[32-33]。术后能否成功转复窦律受到多种因素影响。首先,通过前文陈述,选择合适的房颤患者进行杂交消融手术是治疗的关键,不同术者选择的患者基线特征有较大差异。其次,房颤消融成功率跟术者经验、消

融术式以及术后心律监测方法均有关。Edgerton等^[33]报道的术后24个月房颤治愈有效率仅为19%。该术者应用单级射频消融设备进行了同期消融手术,未切除左心耳,且消融技术不完善。术中未使用标测系统确认消融部位达到双向传导阻滞,在术后若干时间所有患者均出现了肺静脉电位重联。此外,包括Gehi等^[11]在内的一些研究,采用经腹腔单级射频消融的方法,其转复窦律均不理想。

手术相关并发症主要包括猝死、脑卒中、膈神经损伤、心包填塞、永久起搏器植入及大出血等。Bulava等^[13]研究显示,27例患者杂交消融术后主要并发症发生率高达25.9%(1例心包填塞,4例膈神经损伤,2例中转开胸)。最近1项meta分析指出,杂交消融的主要手术并发症发生率(6.6%)较单纯心外膜消融(2.8%)稍高^[34]。因为涉及外科手术,所以难免会出现肺炎、胸腔积液、感染及出血等情况。然而这些并发症大部分是短期的,通过及时治疗可以恢复。因此,从长远角度看,杂交消融出现的这些并发症不足为虑,患者的生活质量或许能成为有效性及安全性的综合评价指标。其次,杂交消融目前仍处于萌芽阶段,国外的研究都是回顾性分析总结了小规模杂交消融病例,其在患者选择、消融技术、术后随访阶段等方面的分析,均不如前瞻性临床研究可靠。并且缺乏统一的消融技术及完善的术后患者管理,使得对杂交消融手术相关并发症发生率报道的差异加大。

7 优势

尽管目前对杂交消融的结果仍然存在质疑,但是多项研究已表明其是一项非常有前景的术式^[23]。心内膜消融的薄弱点在于难以维持透壁性。心外膜侧可以实现大部分房颤触发电位及异常基质的消融,但是因为缺乏相应标测及心房电压绘图系统,心外膜消融后常常会出现肺静脉电位重联,而肺静脉电位重联又是房颤复发最主要的一个因素。Kuck等^[35]报道心外膜消融后3个月,超过70%的患者出现了肺静脉电位重联,在随后的心内膜消融中需要予以“修饰”。所以在心外膜消融后加做心内膜标测和补消融十分必要。另外分期杂交消融有利于心外膜消融线的稳定,从而在随后的心内膜消融阶段更好发现漏点。最后,有研究提出杂交消融术后左房直径及容积会减少,部分患者出现左房逆向重构,改善了左房和左室功能^[36]。对非阵发性房颤患者进行最佳的心律控制,让其恢复窦性心律,

可以提高左心室射血分数,改善心衰症状。从这些角度来看,杂交消融或许能成为非阵发性房颤的首选治疗。

8 总结和展望

杂交消融作为一种新型术式,为心外膜协同心内膜消融治疗房颤提供了可能。虽然已有部分研究阐明了它的益处,但是仍缺乏相应的指南提供消融策略,这使得各研究发表的结果差异显著。目前,采用何种手术入路、消融径线及时间间隔来提高治愈率和降低并发症仍不明确。基于目前数据,杂交消融仍然是治疗非阵发性房颤患者的一种较好选择。

房颤在全球范围内的发病率正在逐年提高。随着人群肥胖数目增加以及房颤与高血压、糖尿病和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的关系,未来患有持续性及长程持续性房颤的人群将大幅增加。而目前的消融策略和技术均不足以使这些患者获得较高的治愈率和较低的并发症发生率,所以作为结合了各种消融技术优势的杂交消融手术值得期待。但是这一目标的实现需要有经验的心内科和心外科医生密切配合,建立多学科团队共同改良和确定手术方式,针对不同患者进行个体化治疗,同时应做好术后长期随访工作及药物服用的统一管理。未来还需要前瞻性临床研究来评估杂交消融术治疗非阵发性房颤的疗效。

[参考文献]

- [1] Bai Y, Wang YL, Shantsila A, et al. The global burden of atrial fibrillation and stroke a systematic review of the clinical epidemiology of atrial fibrillation in Asia [J]. *Chest*, 2017, 152(4): 810-820
- [2] Tu HT, Campbell BC, Christensen SA, et al. Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarct growth, and hemorrhagic transformation [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(4): 534-540
- [3] Je HG, Shuman DJ, Ad N. A systematic review of minimally invasive surgical treatment for atrial fibrillation: a comparison of the Cox-Maze procedure, beating-heart epicardial ablation, and the hybrid procedure on safety and efficacy [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 48(4): 531-541
- [4] Scherr D, Khairy P, Miyazaki SA, et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(1): 18-38

- [5] Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19):1812-1822
- [6] Boersma LV, Castella M, Van Boven W, et al. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST) a 2-center randomized clinical trial [J]. *Circulation*, 2012, 125(1):55-56
- [7] 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]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(10):E275-E444
- [8] Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen PA, et al. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomized clinical trial [J]. *Heart*, 2017, 103(5):370-378
- [9] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38,SI):2893-2962
- [10] Phan K, Pison L, Wang N, et al. Effectiveness and safety of simultaneous hybrid thoracoscopic endocardial catheter ablation of atrial fibrillation in obese and non-obese patients [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(9):3087
- [11] Gehi AK, Mounsey JP, Purse I, et al. Hybrid epicardial-endocardial ablation using a pericardioscopic technique for the treatment of atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(1):22-28
- [12] D'ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5):1984-1989
- [13] Bulava A, Mokracek A, Hanis J, et al. Sequential hybrid procedure for persistent atrial fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(3):e1754
- [14] Curnis A, Bisleri G, Bontempi L, et al. Hybrid therapy for atrial fibrillation: where the knife meets the catheter [J]. *J Atr Fibrillation*, 2013, 6(1):775
- [15] Richardson TD, Shoemaker MB, Whalen SP, et al. Staged versus simultaneous thoracoscopic hybrid ablation for persistent atrial fibrillation does not affect time to recurrence of atrial arrhythmia [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(4):428-434
- [16] Muneretto C, Bisleri G, Bontempi L, et al. Durable staged hybrid ablation with thoracoscopic and percutaneous approach for treatment of long-standing atrial fibrillation: a 30-month assessment with continuous monitoring [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(6):1460-1465
- [17] Bisleri G, Rosati F, Bontempi L, et al. Hybrid approach for the treatment of long-standing persistent atrial fibrillation: electrophysiological findings and clinical results [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 44(5):919-923
- [18] Gaita F, Ebrille E, Scaglione M, et al. Very long-term results of surgical and transcatheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(4):1273-1278
- [19] Kumar N, Pison L, La Meir M, et al. Hybrid approach to atrial fibrillation ablation using bipolar radiofrequency devices epicardially and cryoballoon endocardially [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 19(4):590-594
- [20] Garg J, Chaudhary R, Palaniswamy C, et al. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for atrial fibrillation: A meta-analysis of 16 clinical trials [J]. *J Atr Fibrillation*, 2016, 9(3):1429
- [21] Muneretto C, Bisleri G, Bontempi L, et al. Successful treatment of lone persistent atrial fibrillation by means of a hybrid thoracoscopic-transcatheter approach [J]. *Innovations (Phila)*, 2012, 7(4):254-258
- [22] Genev IK, Tompkins LA, Khare MM, et al. Comparison of the efficacy and complication rates of the hybrid maze, complete Cox-Maze and catheter ablation in the treatment of atrial fibrillation [J]. *J Atr Fibrillation*, 2017, 9(5):1543
- [23] Vroomen M, Pison L. Hybrid ablation for atrial fibrillation: a systematic review [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2016, 47(3):265-274
- [24] Kumar P, Bamimore AM, Schwartz JD, et al. Challenges and outcomes of posterior wall isolation for ablation of atrial fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(9):e003885
- [25] Yu HT, Shim J, Park J, et al. Pulmonary vein isolation alone versus additional linear ablation in patients with persistent atrial fibrillation converted to paroxysmal type with antiarrhythmic drug therapy a multicenter, prospective, randomized study [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(6):e004915
- [26] Sawhney N, Anousheh R, Chen W, et al. Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with segmental pulmonary vein isolation as an initial approach to ablation of paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3(3):243-248
- [27] Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61(2):755-759
- [28] Badhwar N, Mittal S, Rasekh A, et al. Conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm after LAA ligation with the LARIAT device [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 225:120-122
- [29] Budera P, Osmancik P, Herman D, et al. Risk of Intraatrial

- screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2002, 776(1): 39-48
- [18] Matsubara Y, Kraus JP, Yang-Feng TL, et al. Molecular cloning of cDNAs encoding rat and human medium-chain acyl-CoA dehydrogenase and assignment of the gene to human chromosome 1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986, 83(17): 6543-6547
- [19] Yokota I, Saijo T, Vockley J, et al. Molecular basis of medium chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. An A to G transition at position 985 that causes a lysine-304 to glutamate substitution in the mature protein is the single prevalent mutation [J]. *J Clin Invest*, 1990, 86(3): 1000-1003
- [20] Gregersen N, Andresen BS, Bross P, et al. Molecular characterization of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency; identification of a lys329 to glu mutation in the MCAD gene, and expression of inactive mutant enzyme protein in *E.coli* [J]. *Hum Genet*, 1991, 86(6): 545-551
- [21] Nichols M, Saavedra-Matiz CA, Pass KA, Caggana M. Novel mutations causing medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: under-representation of the common c.985 A>G mutation in the New York state population [J]. *Am J Med Genet A*, 2008, 146A(5): 610-619
- [收稿日期] 2018-05-10

(上接第452页)

- al thrombi after thoracoscopic ablation in absence of heparin and appendage closure [J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(3): 790-796
- [30] Panikker S, Lord J, Jarman JW, et al. Outcomes and costs of left atrial appendage closure from randomized controlled trial and real-world experience relative to oral anticoagulation [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(46): 3470-3482
- [31] Pison L, Gelsomino S, Luca F, et al. Effectiveness and safety of simultaneous hybrid thoracoscopic and endocardial catheter ablation of lone atrial fibrillation [J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2014, 3(1): 38-44
- [32] Tahir K, Kiser A, Caranasos T, et al. Hybrid epicardial-endocardial approach to atrial fibrillation ablation [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2018, 20(3): 25
- [33] Edgerton Z, Perini AP, Horton RA, et al. Hybrid procedure (Endo/epicardial) versus standard manual ablation in patients undergoing ablation of longstanding persistent atrial fibrillation: results from a single center [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(5): 524-530
- [34] Pearman CM, Poon SS, Bonnett LJ, et al. Minimally invasive epicardial surgical ablation alone versus hybrid ablation for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2017, 6(4): 202-209
- [35] Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst SA, et al. Impact of complete versus incomplete circumferential lines around the pulmonary veins during catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation results from the gap-atrial fibrillation-German atrial fibrillation competence network 1 trial [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(1): e3337
- [36] Toplisek J, Pernat A, Ruzic N, et al. Improvement of atrial and ventricular remodeling with low atrial fibrillation burden after hybrid ablation of persistent atrial fibrillation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2016, 39(3): 216-224
- [收稿日期] 2018-05-20