

· 临床研究 ·

持续性心房颤动射频消融术后合并上消化道损伤患者自主神经功能变化的相关分析

鲍云¹, 姜柳琴¹, 汤玉蓉¹, 赵帅², 林琳^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院消化内科, ²心血管内科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探索持续性心房颤动(atrial fibrillation, AF)射频消融(radiofrequency ablation, RFA)术后合并上消化道损伤(upper gastrointestinal injury, UGII)患者自主神经系统功能变化特点。方法:收集南京医科大学第一附属医院2018年1—12月心血管内科行RFA并在术后3 d内行胃镜检查的83例持续性AF患者的临床资料,采集术前及术后动态心电图心率变异性(heart rate variability, HRV)相关指标:总体标准差(standard deviation of all R-R intervals, SDNN)、均值标准差(standard deviation of averages of the R-R intervals, SDANN)、差值均方根(root mean square successive differences between successive R-R intervals, rMSSD)、差值大于50 ms的百分比(the proportion of adjacent R-R intervals differing by >50 ms, PNN50)及SDANN/rMSSD。评估持续性AF患者RFA术后UGII发生率,并分析相关因素及自主神经功能的变化。结果:最终纳入分析的患者共65例,UGII组17例,其中食管损伤(esophageal injury, EI)10例,胃损伤(gastric injury, GI)6例,1例同时存在EI和GI,无UGII组48例。除年龄外,两组性别、体重指数、吸烟、饮酒情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。总体上2组患者术前HRV各指标基线值无差异,RFA术后SDNN、SDANN、rMSSD、PNN50及SDANN/rMSSD明显增加($P < 0.05$);与无UGII组相比,UGII组rMSSD和PNN50升高更显著。结论:年龄可能是消融术后UGII的危险因素,持续性AF患者RFA术后存在自主神经功能改变,且术后合并UGII患者迷走神经活性及张力增加的幅度更显著。

[关键词] 持续性心房颤动;射频消融;自主神经功能;心率变异性;上消化道损伤

[中图分类号] R541.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)07-1031-04

doi:10.7655/NYDXBNS20200719

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是最常见的心律失常之一,射频消融(radiofrequency ablation, RFA)作为一种可治愈AF的手段越发受到重视并被广泛应用。多项研究表明,RFA术后可见上消化道损伤(upper gastrointestinal injury, UGII),以食管炎、食管溃疡、食管胃黏膜糜烂、食管胃动力障碍等常见^[1-3],部分患者伴有腹胀、呕吐等症状,且多发生于术后2 d内^[4-5]。RFA过程中释放的能量可直接导致食管损伤(esophageal injury, EI)。研究发现,食管损伤与食管到左房后壁的最短距离、消融能量明显相关^[6-7]。然而,左心房后壁与食管中段前壁相毗邻,其间走行的食管周围神经丛距离左心房更近,而神经纤维组织较食管壁更易受热损伤,因此RFA相关EI可伴有食管周围神经丛损伤^[8]。研究还发现RFA术后可见胃动力障碍及胃电节律异常等胃损伤(gastric injury, GI),RFA相关GI可能与食管周围迷走神经丛损伤有关^[9-10]。综上,RFA相关UGII均可能存在食

管周围神经损伤,这种损伤可能促进EI、GI的产生。

心率变异性(heart rate variability, HRV)是心脏搏动周期的微小变化,与自主神经功能密切相关,反映交感神经及迷走神经的活性。动态心电图作为AF患者RFA术前及术后的常规检查,常采用总体标准差(standard deviation of all R-R intervals, SDNN)、总体均值(MEAN)、均值标准差(standard deviation of averages of the R-R intervals, SDANN)、标准差均值(the averages of the standard deviation of all R-R intervals in all 5-min segments, SDNNI)、差值均方根(root mean square successive differences between successive R-R intervals, rMSSD)、差值大于50 ms的百分比(the proportion of adjacent R-R intervals differing by >50 ms, pNN50)这6个指标来反映HRV^[11]。阵发性AF及消融术后可出现HRV相关时域指标SDNN、rMSSD的减低^[12-13],并且HRV中高频成分(HF,反映迷走神经活性)增高及低频/高频(LH/HF,交感/迷走神经平衡性)降低与阵发性AF消融术后复发有关^[14],相关HRV的改变多在RFA术后1个月

[基金项目] 国家自然科学基金(81670490)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:lin9100@aliyun.com

恢复^[12]。然而,目前鲜有研究探讨持续性AF及RFA术后UGII患者HRV的变化,因此,本研究拟比较持续性AF患者RFA术后合并UGII患者HRV相关指标的变化,探索自主神经功能的变化特点。

1 对象和方法

1.1 对象

以2018年1月1日—12月31日于南京医科大学第一附属医院心脏科因持续性AF住院行RFA的术后患者为研究对象。所有患者的RFA按“STABLE-SR(南京方法)”进行^[15]。纳入标准:①经AF中国指南确诊为持续性AF^[16];②术前停用除胺碘酮外所有抗心律失常药物至少5个药物半衰期;③术前1周内排除左心房血栓;④术前抗凝治疗;⑤术前签署手术知情同意书。排除标准:①存在明确的房颤原发病因未纠正;②严重的心、肺、脑、食管、主动脉病变等危重疾患;③既往上消化道器质性损伤病史。本研究已通过南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准(伦理号2020-SR-008)。

1.2 方法

将入组对象按术后胃镜检查是否存在UGII分为UGII组和无UGII组。采集两组患者基本资料,包括性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟、饮酒情况;所有患者手术前后均做动态心电图检查,HRV评估采用时域分析法,以SDNN反映HRV平均水平、SDANN反映HRV中的低频成分、rMSSD反映HRV中的高频成分、pNN50反映迷走神经张力^[6];术后3 d内行胃镜检查,镜下出现食管炎、食管黏膜糜烂、食管溃疡、胃膜糜烂、胃溃疡及胃滞

留认定为合并UGII。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计分析。计量资料经正态性检验,符合正态分布的以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;不符合正态分布则以中位数和四分位数[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验,组内比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以例和百分比表示,组间比较用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共收集83例患者资料,其中12例术前粪便隐血阳性,6例术后未行动态心电图检查,均予排除,最终纳入分析的患者共65例。UGII组17例,年龄(63.12 ± 1.95)岁,其中EI 10例,GI 6例,同时存在EI和GI者1例;无UGII组48例,年龄(54.77 ± 1.45)岁。两组除年龄外,在性别、BMI、吸烟、饮酒、基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病、脑梗死)、手术时间、CHADS评分、CHA2DS2-VASc评分、HAS-BLED评分及NYHA分级上,差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 术前检查结果

与无UGII患者相比,UGII患者在血清甘油三酯(TG)、尿酸(UA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(SCr)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、生长刺激表达基因2蛋白(growth stimulation expressed gene 2, ST2)浓度及国际标准化比值(INR)、左心房直径、左心室射血分数

表1 UGII组和无UGII组一般临床资料比较

临床资料	UGII组($n=17$)	无UGII组($n=48$)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.12 ± 1.95	54.77 ± 1.45	0.003
男性[$n(\%)$]	11(64.71)	32(66.67)	0.883
BMI(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	25.91 ± 0.73	25.39 ± 0.79	0.692
吸烟[$n(\%)$]	3(17.65)	15(32.61)	0.394
饮酒[$n(\%)$]	2(11.76)	9(18.75)	0.726
高血压[$n(\%)$]	8(47.06)	23(47.92)	0.951
糖尿病[$n(\%)$]	3(17.65)	3(6.25)	0.364
冠心病[$n(\%)$]	4(23.53)	3(6.25)	0.129
脑梗死[$n(\%)$]	0(0.00)	4(8.33)	0.566
再次消融[$n(\%)$]	2(11.76)	3(6.25)	0.839
手术时间[$\text{min}, M(P_{25}, P_{75})$]	180(180, 200)	180(180, 220)	0.988
CHADS评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	1(0, 1)	1(0, 1)	0.756
CHA2DS2-VASc评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	2(0, 3)	1(0, 2)	0.386
HAS-BLED评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	1(0, 2)	1(0, 1)	0.755
NYHA分级[级, $M(P_{25}, P_{75})$]	1(1, 1)	1(1, 2)	0.425

(left ventricular ejection fraction, LVEF)指标上并无差异($P > 0.05$,表2)。由此可见,正常和/或轻度异常的脂代谢、嘌呤代谢以及肝、肾、心功能和左心房大小可能与RFA术后合并UGII无明显相关性。

2.3 HRV 相关指标比较

2组患者术前SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50及SDANN/rMSSD基线值无明显差异($P > 0.05$),而术

后SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50及SDANN/rMSSD均明显升高($P < 0.05$,表3);与无UGII组相比,UGII组在rMSSD及pNN50术后较术前的改变幅度更大,差异有统计学意义($P=0.035, P=0.027$,表3)。提示AF患者RFA术后交感神经活性增加,迷走神经活性及张力增加;而合并UGII的患者术后迷走神经活性及张力增加的幅度更加显著。

表2 UGII组和无UGII组术前相关检验及检查结果比较

指标	UGII组(n=17)	无UGII组(n=48)	P值
TG(mmol/L)	4.07 ± 0.17	4.31 ± 0.13	0.333
UA(μmol/L)	365.82 ± 16.61	399.96 ± 14.18	0.191
ALT(U/L)	22.70(16.09,28.10)	21.65(16.03,28.30)	0.788
AST(U/L)	24.90(19.00,27.50)	22.20(18.33,22.20)	0.649
SCr(μmol/L)	73.74 ± 3.19	75.32 ± 2.54	0.736
INR	1.19(1.10,1.35)	1.18(1.11,1.75)	0.970
BNP(pg/mL)	605.00(465.40,1260.50)	747.45(386.23,1161.00)	0.620
ST2(ng/mL)	23.95(10.48,31.37)	20.79(15.53,28.80)	0.975
左心房直径(mm)	43.56 ± 0.97	42.63 ± 0.67	0.466
LVEF(%)	63.70(60.45,66.05)	62.40(10.48,31.37)	0.394

表3 UGII组和无UGII组术前及术后HRV变化的比较

HRV指标	UGII组(n=17)			无UGII组(n=48)		
	术前	术后	差值	术前	术后	差值
SDNN(ms)	0(0,0)	62.00(54.00,86.00) [#]	67.24 ± 8.52	0(0,0)	69.50(44.75,84.00) [#]	54.75 ± 5.53
SDANN(ms)	0(0,0)	52.00(37.00,69.00) [#]	48.00 ± 5.56	0(0,0)	56.00(32.25,72.75) [#]	48.23 ± 4.52
rMSSD(ms)	0(0,0)	28.00(16.50,36.50) [#]	27.00(15.50,36.50) [*]	0(0,0)	18.50(14.00,27.00) [#]	16.00(11.25,23.50)
pNN50(%)	0(0,0)	6.00(1.60,12.35) [#]	5.10(0.90,12.35) [*]	0(0,0)	2.50(0.65,5.63) [#]	5.10(0.90,12.35)
SDANN/rMSSD	1.00(1.00,1.00)	2.47(1.21,3.12) [#]	1.09 ± 0.29	1.00(1.00,1.00)	2.80(1.57,3.79) [#]	1.71 ± 0.23

与本组术前比较,[#] $P < 0.01$;与无UGII组手术前后差值比较,^{*} $P < 0.05$ 。

3 讨论

AF是临床最常见的心律失常之一,全球房颤总人口已达到3 300万以上,抗凝、节律及心室率的控制作为最主要的治疗措施广泛运用于临床,然而,由于药物治疗的局限性,射频消融是目前可治愈AF的重要手段^[17]。由于食管与心脏的解剖关系,RFA所释放的能量可引起UGII,以食管糜烂、食管溃疡、食管胃动力不足等多见,严重者可出现心房食管瘘。目前AF消融术后UGII准确发生率尚不清楚,EI发生率大约15%(其中心房食管瘘发生率 $< 0.10\% \sim 0.25\%$)^[1,18-19],Shigeta等^[1]报道GI发生率15.8%。本研究中,UGII总体发生率26.15%,EI发生率15.38%,GI发生率9.23%(其中胃潴留发生率6.15%);与既往研究相比,EI发生率相似,GI发生率较低,可能与样本量、种族、手术等诸多因素有关。

目前认为,RFA所致的UGII与年龄、左心房后壁与食管的距离、迷走神经损伤等有关^[7,10]。本研究发现术后合并UGII患者的总体年龄较无UGII组大,可能与老年患者食管周围循环减退、术后修复/康复减慢有关。胃肠功能紊乱与自主神经功能失调密切相关^[20],迷走神经损伤可导致胃动力减退及胃轻瘫^[5]。Tsuboi等^[10]研究发现,食管周围迷走神经损伤可导致AF患者消融术后出现非结石性胆囊炎及胃动力不足。本研究发现RFA术后EI多为食管炎、食管溃疡,而GI多为胃潴留,由此可见,RFA所致GI多为功能性损伤,可能和食管周围迷走神经损伤有关,RFA所致UGII常伴随食管周围神经损伤、自主神经功能改变。HRV是衡量自主神经功能的指标,目前时域分析法已普遍用于动态心电图评估HRV。既往少数研究指出HRV在RFA手术前后的变化及对AF复发的预测作用,但并未用于评估RFA术后

UGII。本研究率先评估HRV在RFA术后UGII患者的变化特点。尽管所有患者RFA术后交感神经活性、迷走神经活性及张力均呈升高趋势,但与无UGII组相比,UGII组迷走神经活性及张力的升高更明显,而交感神经活性改变无明显差异。因此,持续性AF患者RFA术后UGII可能与迷走神经功能紊乱有关。

综上所述,持续性AF射频治疗存在UGII的风险,老年患者发生UGII的风险可能更高,RFA术后迷走神经活性及张力改变,在术后合并UGII患者更明显。然而,本研究为单中心回顾性研究,样本量不够;大多数患者缺乏术前胃镜检查,未能排除术前食管、胃的相关病变;本研究仅评估胃镜下损伤,对于功能性(如食管动力、胃电活动等)损伤未做评估。

[参考文献]

- [1] SHIGETA T, OKISHIGE K, AOYAGI H, et al. Clinical investigation of esophageal injury from cryoballoon ablation of persistent atrial fibrillation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2018, 42(2): 230-237
- [2] KNOPP H, HALM U, LAMBERTS R, et al. Incidental and ablation-induced findings during upper gastrointestinal endoscopy in patients after ablation of atrial fibrillation: a retrospective study of 425 patients [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(4): 574-578
- [3] BARBHAIYA C R, KUMAR S, JOHN R M, et al. Global survey of esophageal and gastric injury in atrial fibrillation ablation: incidence, time to presentation, and outcomes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(13): 1377-1378
- [4] KUWAHARA T, TAKAHASHI A, KOBORI A, et al. Safe and effective ablation of atrial fibrillation: importance of esophageal temperature monitoring to avoid periesophageal nerve injury as a complication of pulmonary vein isolation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009, 20(1): 1-6
- [5] SHAH D, DUMONCEAU JM, BURRI H, et al. Acute pyloric spasm and gastric hypomotility: an extracardiac adverse effect of percutaneous radiofrequency ablation for atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(2): 327-330
- [6] ITO M, YAMABE H, KOYAMA J, et al. Analysis for the primary predictive factor for the incidence of esophageal injury after of atrial fibrillation [J]. *J Cardiol*, 2018, 72(6): 480-487
- [7] MATSUMOTO Y, KANESHIRO T, HIJIOKA N, et al. Predicting factors of transmural thermal injury after cryoballoon pulmonary vein isolation [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2019, 54(2): 101-108
- [8] YAMASAKI H, TADA H, SEKIGUCHI Y, et al. Prevalence and characteristics of asymptomatic excessive transmural injury after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(6): 826-832
- [9] LO L W, LU C L, LIN Y J, et al. A novel finding impairment of gastric myoelectricity after catheter ablation of atrial fibrillation [J]. *Circ J*, 2013, 77(8): 2014-2023
- [10] TSUBOI I, HAYASHI M, MIYAUCHI Y, et al. Anatomical factors associated with periesophageal vagus nerve injury after catheter ablation of atrial fibrillation [J]. *J Nippon Med Sch*, 2014, 81(4): 248-257
- [11] 刁晨. 心电信号质量评估与心率变异性分析方法研究[D]. 兰州: 兰州理工大学, 2016
- [12] 夏耘, 涂静, 宋智慧, 等. 阵发性心房颤动发作前后心率变异性频阈指标分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2009, 29(12): 1739-1741
- [13] ZHOU W, CHEN J L, CHEN J J, et al. Study on the distribution of epicardial vagal ganglion and the relationship between DE-MRI and radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation [J]. *World Neurosurg*, 2020, 138: 732-739
- [14] YAMADA T, YOSHIDA N, MURAKAMI Y, et al. Vagal modification can be a valid predictor of late recurrence of paroxysmal atrial fibrillation independent of the pulmonary vein isolation technique [J]. *Circ J*, 2009, 73(9): 1606-1611
- [15] CHEN M L. Scar homogenization in AF ablation: evolution and practice [J]. *J Atr Fibrillation*, 2017, 10(1): 1618
- [16] 中国医师协会心律学专业委员会心房颤动防治专家工作委, 中华医学会心电生理和起搏分会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议-2015 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2015, 19(5): 321-384
- [17] 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]. *J Arrhythm*, 2017, 33(5): 369-409
- [18] KATZ-AGRANOV N, NEVAH RUBIN M I. Severe esophageal injury after radiofrequency ablation - a deadly complication [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(18): 3374-3378
- [19] CALKINS H, KUCK K H, CAPPATO R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012, 33(2): 171-257
- [20] DROSSMAN D A, HASLER W L. Rome IV - Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1257-1261

[收稿日期] 2020-02-25