

术前血清 sRANKL/OPG 对瓣膜病合并房颤行改良迷宫术后房颤复发的预测价值

戴 婷¹, 郭俊平¹, 王 健², 史国振², 曹海龙³, 陈亦江⁴, 谈永飞^{2*}

(¹ 宜兴市人民医院药学部, ² 心胸外科, 江苏 宜兴 214200; ³ 南京大学附属鼓楼医院心胸外科, 江苏 南京 210008; ⁴ 南京医科大学第一附属医院心胸外科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的: 探讨术前血清护骨素(osteoprotegerin, OPG)、可溶性核因子 κ B 受体活化因子配体(soluble receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, sRANKL)水平和 sRANKL/OPG 比值能否预测瓣膜病合并房颤患者行改良迷宫术后房颤复发的风险。方法: 选取瓣膜病合并持续性房颤行改良迷宫术患者共 114 例, 以术后 3 个月内房颤是否复发分为房颤组和窦性心律组。术前采集患者的桡动脉血, 采用 ELISA 法检测血清中 OPG 和 sRANKL 的水平。结果: ①房颤组术前血清中 OPG、sRANKL 水平和 sRANKL/OPG 比值均显著高于窦性心律组; ②多因素 Logistic 回归分析结果显示, 除左房内径外, 术前血清 sRANKL 水平和 sRANKL/OPG 比值也能独立预测改良迷宫术后房颤的复发; ③ROC 曲线评价血清 sRANKL 水平与 sRANKL/OPG 比值用来预测改良迷宫术后房颤复发的最佳截断点分别为 6.75 pmol/L 和 0.87, 最佳截断点上血清 sRANKL(>6.75 pmol/L)预测术后房颤复发的敏感性、特异性和正确率分别为 89.7%、89.3%、89.5%, 而 sRANKL/OPG 比值(>0.87)分别为 92.3%、98.7%、92.1%。结论: 术前血清 sRANKL 水平和 sRANKL/OPG 比值能独立预测瓣膜病合并房颤患者行改良迷宫术后房颤的复发, 因此可用来筛选术中是否适合行改良迷宫手术的患者, 或用作术前术后尽早干预的靶点以减少房颤的复发。

[关键词] 心房颤动; OPG; sRANKL; 窦性心律的维持; 改良迷宫手术

[中图分类号] R541.7+5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)06-703-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20170610

Preoperative serum sRANKL/OPG stabilization predicts restored sinus rhythm in persistent atrial fibrillation patients after valve surgery with concomitant modified maze procedure

Dai Ting¹, Guo Junping¹, Wang Jian², Shi Guozhen², Cao Hailong³, Chen Yijiang⁴, Tan Yongfei^{2*}

(¹Department of Pharmacy, ²Department of Cardiothoracic Surgery, Yixing People's Hospital, Yixing 214200; ³Department of Cardiothoracic Surgery, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University, Nanjing 210008; ⁴Department of Cardiothoracic Surgery, the First Affiliate Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate whether preoperative serum soluble receptor activator of nuclear factor- κ B ligand(sRANKL), osteoprotegerin(OPG), and sRANKL/OPG ratio are associated with the stabilization of restored sinus rhythm(SR) in persistent atrial fibrillation(AF) patients after valve surgery with concomitant modified maze procedure. **Methods:** We enrolled 114 patients with persistent AF who restored SR after valve surgery with concomitant modified maze procedure. According to the clinical follow-up outcomes at the third months after surgery, all the patients were divided into the AF recurrence group and the non recurrence group, respectively. Preoperative radial artery blood samples were obtained for measurement of serum sRANKL and OPG by ELISA. **Results:** Preoperative serum levels of sRANKL, OPG and sRANKL/OPG ratio were significantly higher in the AF recurrence group than those in the group with no AF recurrence. In multivariate Logistic regression analysis, except left atrial diameter, preoperative serum sRANKL level and sRANKL/OPG ratio independently predicted AF recurrence. According to ROC curve analysis, the best diagnostic values of serum sRANKL level and sRANKL/OPG ratio for predicting AF recurrence were 6.75 pmol/L and 0.87, respectively. The sensitivity, specificity, and accuracy of the recurrence predicted by sRANKL (>6.75 pmol/L) were 89.7%, 89.3% and 89.5%, respectively, and those by the sRANKL/OPG ratio(>0.87) were 92.3%, 98.7% and 92.1%, respectively. **Conclusion:** These findings suggest that preoper-

[基金项目] 无锡市卫生局面上科研项目(MS201407)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: staff1583@yxph.com

ative serum sRANKL level and sRANKL/OPG ratio independently predict the recurrence of AF after valve surgery with concomitant modified maze procedure. Therefore, it can be used to screen patients who are suitable for the modified maze procedure or to be used as the target of early intervention to reduce the recurrence of AF.

[Key words] atrial fibrillation; osteoprotegerin; soluble receptor activator of nuclear factor- κ B ligand; sinus rhythm stabilization; modified maze procedure

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(06): 703-708]

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床上最常见的心律失常,它可诱发和加重心力衰竭,增加血栓栓塞的危险^[1]。随着对AF机制的深入研究,已经形成了如药物复律、电复律、迷宫手术、导管射频消融等一些治疗手段。其中,迷宫手术被普遍认为是治疗AF的金标准。而随着能量科学的发展,以切缝技术为基础的经典迷宫手术已逐渐被能量依赖的改良迷宫手术所替代^[2]。但是由于没有明确的适应证,改良迷宫手术目前主要还是应用于心脏瓣膜病合并AF需行开胸手术的患者,而且事实上AF的近远期转复率并不理想,一些患者在术后很短时间内会复发,所以在临床上的使用还存在着一定的盲目性^[3]。

护骨素(osteoprotegerin, OPG)/核因子 κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)/核因子 κ B受体活化因子配体(RANK ligand, RANKL)轴最初发现于骨代谢的研究中,但最近研究发现,它可通过影响心房间质纤维化、心房肌细胞凋亡和炎症等调控途径促进心房的结构重构,从而作用于AF的发生和发展^[4-5]。而且进一步研究发现,瓣膜病合并持续性AF单纯行二尖瓣手术且术后AF自动转复为窦性心律的患者中,AF复发组右心耳组织中RANK、RANKL的表达和反映该轴活性的可溶性RANKL(soluble RANKL, sRANKL)/OPG比值均明显高于窦性心律组,且与心房间质纤维化程度呈正比^[6];此外,检测患者的血清OPG和sRANKL水平发现,AF复发组显著高于窦性心律组,且sRANKL水平和sRANKL/OPG比值能作为独立危险因素预测AF的复发^[7]。因此,本研究通过监测患者术前血清中OPG、sRANKL的水平,探讨其能否用来预测瓣膜病合并持续性AF患者行改良迷宫术后AF复发的风险。

1 对象和方法

1.1 对象

选取114例于2012年3月—2015年6月在宜兴市人民医院和南京大学附属鼓楼医院的瓣膜病合

并持续性AF且经改良迷宫术后转复为窦性心律的患者(经书面知情同意),所有患者术前必须是持续性AF(持续时间 >7 d,用药物不能转复)。排除标准为:①术前有除AF外其他心律失常;②需要同时行冠状动脉搭桥或如先天性心脏病矫治等相关操作;③二次手术;④术前永久起搏器和(或)埋藏式复律除颤器植入;⑤发生严重术后并发症需特殊处理或死亡病例;⑥近期有骨折或恶性肿瘤病史;⑦感染性心内膜炎或肾功能不全病例。根据术后3个月时AF是否复发分为AF复发(AF)组,窦性心律(SR)组。两组临床资料见表1。

1.2 方法

术前抽取符合条件患者的切皮前桡动脉血2 mL,置于4℃冰箱,于当日离心后提取上清液,放入-70℃冰箱低温保存。术后严密监测患者心律(ICU内根据心电监护仪、医生护士监护和心电图记录;转出ICU后根据遥测和12导心电图记录;出院后长期电话、门诊随访),AF复发的诊断标准为心电监护仪或遥测记录的AF持续时间至少超过15 min。

用ELISA法检测入组患者术前血清OPG和sRANKL的水平;单因素Logistic分析筛选术前血清OPG、sRANKL水平及围手术期各相关临床资料中预测改良迷宫术后AF近期复发的指标, $P<0.01$ 的指标进入多因素Logistic回归模型,并对有显著预测价值的血清学指标,计算其在最佳灵敏度和特异度下的预测值。

1.3 统计学方法

所有数据采用SPSS17.0统计软件进行分析,性别、房颤病程、NYHA分级、瓣膜病病因、同期行三尖瓣成形术及左房血栓用例数表示,并用 χ^2 检验行两组间比较,其余数据用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,符合正态分布的均数间比较用 t 检验,非正态分布的用Mann-Whitney U 秩和检验。采用中位数法将连续变量转化为二分类变量,多因素Logistic回归模型用于筛选AF复发的预测因子(采用向前Wald法,进入方程标准为 $P<0.01$),制作ROC曲线并计

算 AUC 面积,确定最佳灵敏度和特异度下的预测值。

2 结 果

两组患者间性别、年龄、瓣膜病病因差异无统计学意义,而且术中体外循环时间、术后机械通气时间差异也无统计学意义;但 AF 组术前 C-反应蛋白(C reactive protein,CRP)、房颤病程、左房内径(left atrial dimension,LAD)、右房内径(right atrial dimension,RAD)、左房血栓、术后住院时间均明显高于 SR 组,差异有统计学意义($P<0.01$,表 1)。

表 1 AF 组、SR 组一般资料比较

Table 1 Clinical characteristics of patients in the AF group and the SR group

观察指标	AF 组(n=39)	SR 组(n=75)	P 值
性别(例)			0.552
男	24	34	
女	15	41	
年龄(岁)	46.6±8.3	49.2±9.3	0.453
术前相关数据			
CRP(mg/L)	5.63±2.42	3.56±2.13	<0.01
瓣膜病程(年)	9.6±4.0	8.1±3.5	0.099
房颤病程(例)			<0.01
<1 年	2	31	
≥1 年	37	44	
NYHA 分级			0.433
I 期	1	4	
II 期	15	25	
III 期	14	40	
IV 期	9	6	
术前心脏彩超指数			
LVDd(mm)	52.9±6.5	53.9±9.0	0.737
LVDs(mm)	36.0±5.8	36.4±6.8	0.811
射血分数(EF,%)	63.1±6.7	62.3±6.3	0.290
LAD(mm)	64.9±9.2	49.3±4.9	<0.01
RAD(mm)	47.2±6.9	41.8±4.4	<0.01
PASP(mmHg)	42.2±7.8	41.5±10.0	0.331
瓣膜病病因(例)			0.213
风湿性	37	64	
退行性	2	11	
手术相关数据			
同期行三尖瓣成形术(例)	28	38	0.045
左房血栓(例)	16	6	<0.01
体外循环时间(min)	95.0±10.0	95.0±8.0	0.999
主动脉阻断时间(min)	54.0±8.0	54.0±6.4	0.653
术后相关数据			
机械通气时间(h)	22.3±5.0	20.6±6.2	0.355
ICU 住院时间(h)	38.8±10.1	35.2±11.9	0.095
术后住院时间(d)	18.6±3.4	15.4±2.7	<0.01

AF 组术前血清中 sRANKL、OPG 的水平均显著高于 SR 组,差异有统计学意义(P 均 <0.01 ,图 1A、B),而且代表 OPG/RANK/sRANKL 轴活性的 sRANKL/

OPG 比值在两组间的差异也有统计学意义,AF 组明显高于 SR 组($P<0.01$,图 1C)。

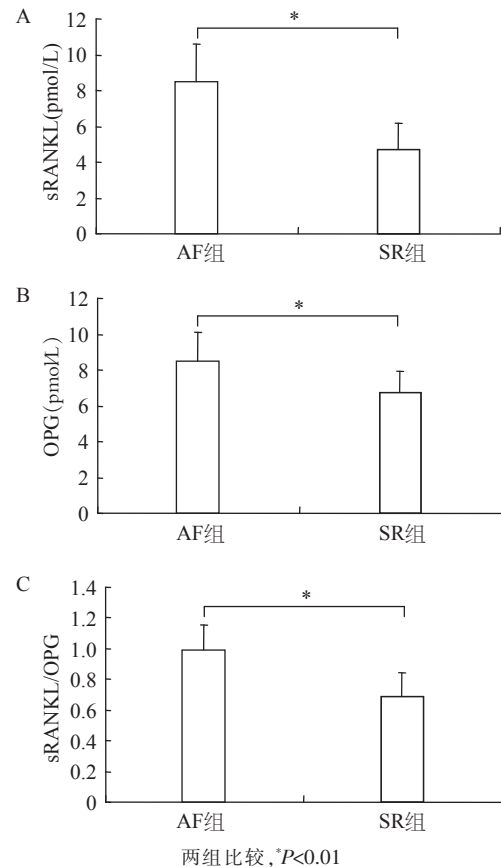


图 1 AF 组和 SR 组术前血清 sRANKL (A)、OPG (B) 水平及 sRANKL/OPG (C) 比值

Figure 1 Serum levels of sRANKL (A) and OPG (B), and sRANKL/OPG ratios (C) in the AF and SR groups

单因素分析结果显示,术前血清 sRANKL 和 OPG 水平、sRANKL/OPG 比值以及 AF 病程、术前 CRP 水平、LAD、左房血栓均与术后 AF 的复发有关 ($P<0.01$,表 2);但将上述因素逐步代入多因素 Logistic 回归模型发现,除 LAD 外,术前血清 sRANKL 水平和 sRANKL/OPG 比值也能独立预测术后 AF 的复发 ($P<0.05$,表 3)。

根据最大约登指数为最佳诊断界点的原则,得到 sRANKL 和 sRANKL/OPG 比值的最佳截断点分别为 6.75 pmol/L 和 0.87,计算曲线下面积分别为 0.942 和 0.958。最佳截断点上 sRANKL 预测改良迷宫术后 AF 复发的敏感性、特异性和正确率分别为 89.7%、89.3%、89.5%,而 sRANKL/OPG 比值为 92.3%、98.7%、92.1% ($P<0.01$)。

3 讨 论

临床上,心脏瓣膜病患者接近半数合并有 AF,

表 2 同期行改良迷宫术后 AF 复发的单因素分析
Table 2 Predictors of AF recurrence after valve surgery with concomitant modified maze procedure in univariate analysis

指标	AF 组(例)	SR 组(例)	OR 值(95%CI)	P 值
房颤病程			0.077(0.017~0.342)	<0.01
<1 年	2	31		
≥1 年	37	44		
CRP			2.839(1.264~6.375)	<0.01
≤3.87 mg/L	13	55		
>3.87 mg/L	26	20		
LAD			9.714(3.754~25.141)	<0.01
≤55.0 mm	7	51		
>55.0 mm	32	24		
RAD			2.679(1.202~5.967)	0.015
≤44.0 mm	14	45		
>44.0 mm	25	30		
瓣膜病病因			0.341(0.066~1.497)	0.128
风湿性	37	64		
退行性	2	11		
同期行三尖瓣成形术			2.478(1.079~5.692)	0.030
有	28	38		
无	11	37		
左房血栓			0.196(0.076~0.504)	<0.01
有	16	9		
无	23	66		
sRANKL			50875(11215~230783)	<0.01
≤566 pmol/L	2	55		
>566 pmol/L	37	20		
OPG			7.303(2.936~18.164)	<0.01
≤738 pmol/L	8	49		
>738 pmol/L	31	26		
sRANKL/OPG			50875(11215~230783)	<0.01
≤0.79	2	55		
>0.79	37	20		

其可直接影响心房的收缩功能,导致血栓栓塞、血流动力学紊乱甚至心功能衰竭^[8]。药物治疗 AF 安全、经济、方便,但心脏瓣膜病合并的 AF 行药物治疗后不能转复,或者即使转复后也容易复发,因此临床上主要依靠改良迷宫术对其进行治疗^[9]。然而由于对 AF 的具体机制以及改良迷宫手术的治疗策略认识不够,AF 患者尤其是持续性 AF 的转复结果不尽相同,部分患者术后即可治愈、没有复发,但是更多的患者术后依然要面对 AF 复发的问題^[10]。

多篇文献报道术前 AF 病程长、LAD 大、年龄大、永久性 AF 等危险因素均能影响改良迷宫术治疗 AF 的疗效^[11-14],其中对术前 LAD 的报道最多^[15-16]。Melo 等^[17]指出 LAD 增大是改良迷宫手术近期失败的一项重要预测指标。Nardi 等^[18]研究发现,瓣膜病合并持续性 AF 患者行改良迷宫手术的近远期转复率与患者心房结构重构的严重程度有关,而 AF 病程、LAD 能反映心房结构重构的严重程度^[19]。Dong 等^[20]报道,LAD 过大是改良迷宫手术失败的重要原因,因为 LAD 越大,消融线之间距离可能越长,效果越不理想,这些均与本研究结果相一致。本研究发现,LAD、AF 病程均能预测改良迷宫术后 AF 的复发。此外还发现左房血栓也能预测改良迷宫术后 AF 的复发,这一定程度上可以用 Farman 等^[21]的报道解释,他们研究发现,瓣膜病合并 AF 患者心房血栓的发生与 LAD 的大小密切相关。心房内径越大,越容易合并血栓形成。但进一步研究发现,相比 AF 病程、左房血栓,LAD 更能作为危险因素独立预测改良迷宫术后 AF 的复发。这可能是由于手术中 AF 消融和血栓取出后终止了 AF 病程、左房血栓对术后 AF 复发的影响,而即使行手术后扩大的 LAD 在短时间内也难以纠正,从而持续促使 AF 的复发;另外,AF 病程长短容易受患者主观因素的影响,而

表 3 同期行改良迷宫术后房颤复发的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Predictors of AF recurrence after valve surgery with concomitant modified maze procedure in multivariate Logistic regression analysis

因素	β	Sb	Wald χ^2	P 值	OR(95%CI)
LAD	1.661	0.622	7.134	0.008	5.265(1.556~17.811)
sRANKL	2.125	0.882	5.805	0.016	8.376(1.487~47.198)
sRANKL/OPG	2.723	0.874	9.719	0.002	15.229(2.749~84.376)

LAD 大小能更客观地反映心房结构重构的严重程度,而且 LAD 过大本身也是导致左房血栓形成的原因。此外,本研究分析发现,AF 组的术前血清 CRP 水平明显高于 SR 组,也可作为术后 AF 复发的预测

因子,但不能独立预测 AF 复发。炎症本身已被证实可以通过调节并加重心房的结构重构,作为一个重要的病理生理过程参与 AF 的复发和维持^[22]。术前患者血清中 CRP 水平越高,心房结构重构越严

重,即便行改良迷宫术暂时纠正后也容易复发;另一方面,CRP 作为目前临床上广泛使用的反映炎症程度的指标,敏感性和特异性不高,因此不能作为 AF 复发的独立预测因子。

尽管已有很多报道分析了改良迷宫术后影响 AF 复发的危险因素,但大多属于回顾性研究,而且这些因素可以用来提前预测 AF 的复发,指导筛选哪些患者更适合行改良迷宫术,但不能作为提高手术转复率的作用靶点。例如,术前 LAD 是报道得最多的影响改良迷宫手术疗效的危险因素。LAD 越大,心肌纤维伸展越长,心房结构重构越严重,发生的 AF 也越稳固,不容易消除或即使在暂时纠正后也容易复发;而且 LAD 增大本身也是长期瓣膜病或 AF 等疾病的结果,无法在短时间内通过缩小 LAD 以减少改良迷宫术后 AF 的复发。OPG、RANK、RANKL 都属于肿瘤坏死因子超家族,OPG 作为诱饵受体通过与 RANKL 结合可以阻断 RANKL-RANK 受体结合导致的级联反应,所以 RANKL/OPG 比值一定程度上可反映该轴的活性。之前研究发现,OPG/RANK/RANKL 轴活性增高可通过影响心房间质纤维化,诱导心房肌细胞凋亡和促进炎症等途径促进心房结构重构,导致 AF 发生和发展。Cao 等^[7]研究了单纯行二尖瓣手术且术后自动转复为窦性心律的 AF 患者,检测患者的血清学 OPG 和 sRANKL 水平发现,AF 复发组血清学水平显著高于窦性心律组。而本研究分析了瓣膜病合并持续性 AF 同期行改良迷宫术的患者,结果显示 AF 复发组术前血清中 sRANKL、OPG 水平及 sRANKL/OPG 比值均显著高于窦性心律组,差异有统计学意义。一方面,术前患者血清中 sRANKL 水平和 sRANKL/OPG 比值越高,患者术前心房结构重构就越严重,而已发生纤维化的心房细胞无法逆转,术后转复的窦性心律越容易复发;另一方面,术前患者的 sRANKL/OPG 比值越高,该轴的活性可能越高,越容易影响心房间质纤维化,行改良迷宫术后暂时改善的心房结构重构在短时间内会加剧或者再重构,促进 AF 复发。因此,血清 sRANKL、OPG 可以用作术前或术后的干预靶点以减少改良迷宫术后 AF 的复发。

此外,Cao 等^[7]研究发现,在单纯行二尖瓣手术且术后自动转复为窦性心律的 AF 患者中,术前 sRANKL 水平和 sRANKL/OPG 比值均可作为预测 AF 复发的独立危险因素,并且确定了最佳截断点。他们认为,术前血清 sRANKL \geq 3.44 pmol/L 或 sRANKL/OPG \geq 0.53 的患者术后自动转复的 AF 更

容易早期复发,建议此类患者术中最好同期行改良迷宫术^[7]。但是该研究选取的病例是瓣膜病合并 AF 行心脏手术的患者,并未进一步筛选出行改良迷宫术的患者,从而得出的结论是前瞻性的。而本研究直接分析瓣膜病合并持续性 AF 同期行改良迷宫术的患者发现,术前血清 sRANKL 水平和 sRANKL/OPG 比值能作为危险因素独立预测术后 AF 的复发;运用 ROC 曲线评估血清 sRANKL 和 sRANKL/OPG 比值用于改良迷宫术后 AF 复发的预测价值,确定血清 sRANKL 和 sRANKL/OPG 比值的最佳截断点分别为 6.75 pmol/L 和 0.87。根据本研究结果,术前血清 sRANKL \geq 6.75 pmol/L 或 sRANKL/OPG \geq 0.87 患者的 AF 可能比较稳固,行改良迷宫手术不容易消除或即使暂时纠正后也容易复发,此类患者可能不适合或没有必要行改良迷宫手术,需尽早采取其他干预方法以提高手术转复率或选用其他手段治疗 AF;而在此范围内的患者可能比较适合同期行改良迷宫手术且效果较好。因此,术前血清 sRANKL 水平和 sRANKL/OPG 比值可作为常规临床指标用来筛选适合行改良迷宫手术的患者;同时对于那些术后容易复发、不适合行改良迷宫手术的患者,可制定其他个体化的治疗策略,如心率控制并减少通过控制快速心室率导致的心脏扩大、远期三尖瓣返流等并发症,预防血栓栓塞,抑制 AF 相关信号通路以及行左房减容、增加辅助线等来提高 AF 的治疗效果,改善患者的生活质量。综上所述,术前血清 sRANKL 水平和 sRANKL/OPG 比值能独立预测瓣膜病合并 AF 患者行改良迷宫术后 AF 的复发。除 LAD 外,术前血清 sRANKL 水平和 sRANKL/OPG 比值也可作为一项临床指标用来指导筛选适合行改良迷宫手术的患者或作为提高手术转复率的干预靶点。

[参考文献]

- [1] Zhang S. Atrial fibrillation in mainland China: epidemiology and current management[J]. Heart, 2009, 95(13):1052-1055
- [2] Bakker RC, Akin S, Rizopoulos D, et al. Results of clinical application of the modified maze procedure as concomitant surgery[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013, 16(2):151-156
- [3] Macdonald DR, Maruthappu M, Nagendran M. How effective is microwave ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery?[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2012, 15(1):122-127
- [4] Cao H, Li Q, Li M, et al. Osteoprotegerin/RANK/RANKL axis and atrial remodeling in mitral valvular

- patients with atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 166(3):702-708
- [5] Cao H, Wang J, Xi L, et al. Dysregulated atrial gene expression of osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- κ B(RANK)/RANK ligand axis in the development and progression of atrial fibrillation [J]. *Circ J*, 2011, 75(12):2781-2788
- [6] Xi L, Cao H, Zhu J, et al. OPG/RANK/RANKL axis in stabilization of spontaneously restored sinus rhythm in permanent atrial fibrillation patients after mitral valve surgery[J]. *Cardiology*, 2012, 124(1):18-24
- [7] Cao H, Zhu W, Xi L, et al. Preoperative serum receptor activator of nuclear factor- κ B ligand/osteoprotegerin predict stabilization of spontaneously restored sinus rhythm in persistent atrial fibrillation patients after mitral valve surgery[J]. *Cardiology*, 2014, 127(3):183-9
- [8] Oueida F, Elawady M, Eskander K. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation during mitral valve surgery[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2014, 22(7):807-810
- [9] 蒲振业, 刘志勇, 薛涛, 等. 心脏手术同期行房颤射频消融的临床研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(9):1270-1273
- [10] Sorgente A, Tung P, Wylie J, et al. Six year follow-up after catheter ablation of atrial fibrillation:A palliation more than a true cure [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(8):1179-1186
- [11] Basu S, Nagendran M, Maruthappu M. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery?[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, 15(4):741-748
- [12] Nakamura T, Izutani H, Sawa Y. Mid-term outcomes of the modified Cox-maze procedure for elderly patients:a risk analysis for failure [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, 12(6):924-928
- [13] Kim JS, Lee JH, Chang HW, et al. Outcomes of Cox-maze IV procedure using bipolar irrigated radiofrequency ablation and cryotherapy in valvular heart disease [J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 44(1):18-24
- [14] Park J, Shim J, Uhm JS et al. Post-shock sinus node recovery time is an independent predictor of recurrence after catheter ablation of longstanding persistent atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3):1937-1942
- [15] Geidel S, Krause K, Boczor S, et al. Ablation surgery in patients with persistent atrial fibrillation:an 8-year clinical experience[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(2):377-382
- [16] Montserrat S, Gabrielli L, Borrás R, et al. Left atrial size and function by three-dimensional echocardiography to predict arrhythmia recurrence after first and repeated ablation of atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(5):515-522
- [17] Melo J, Santiago T, Aguiar C, et al. Surgery for atrial fibrillation in patients with mitral valve disease, results at five years from the international registry of atrial fibrillation surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 135(4):863-869
- [18] Nardi P, Mvondo CM, Scafuri A, et al. Left atrial radiofrequency ablation associated with valve surgery: midterm outcomes[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 61(5):392-7
- [19] Pizon M, Friedel N, Pizon M, et al. Impact of epicardial ablation of concomitant atrial fibrillation on atrial natriuretic peptide levels and atrial function in 6 months follow-up:does preoperative ANP level predict outcome of ablation?[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2013, 8(1):1-12
- [20] Dong L, Fu B, Teng X, et al. Clinical analysis of concomitant valve replacement and bipolar radiofrequency ablation in 191 patients[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(4):1013-1017
- [21] Farman MT, Sial JA, Khan N, et al. Severe mitral stenosis with atrial fibrillation;a harbinger of thromboembolism[J]. *J Pak Med Assoc*, 2010, 60:439-443
- [22] Toutouzias K, Synetos A, Drakopoulou M, et al. The role of inflammation in atrial fibrillation;a myth or a fact?[J]. *Am J Med Sci*, 2009, 338(6):494-499

[收稿日期] 2016-09-08

热烈祝贺《南京医科大学(自然科学版)》编辑部
荣获第四届江苏省科技期刊“金马奖”优秀团队奖!