

· 临床研究 ·

## 肾功能不全对肺静脉前庭隔离术治疗阵发性心房颤动的影响

王 静<sup>1</sup>, 沈尤美<sup>2</sup>, 邴明芳<sup>2</sup>, 居维竹<sup>2</sup>, 杨 刚<sup>2</sup>, 张凤祥<sup>2</sup>, 顾 凯<sup>2</sup>, 刘海雷<sup>2</sup>, 王子盾<sup>2</sup>, 陈红武<sup>2</sup>, 陈明龙<sup>2</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院肾内科, <sup>2</sup>心脏科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:研究肾功能不全与肺静脉前庭隔离术治疗阵发性房颤后长期随访结果的关系。方法:回顾性分析335例阵发性房颤患者临床资料,依据肾小球滤过率(eGFR)水平分为3组,组I[正常eGFR, eGFR $\geq$ 90 mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>), 107例],组II[eGFR轻度降低, eGFR 60~90 mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>), 193例]和组III[eGFR中重度降低, eGFR $\leq$ 60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>), 35例]。在三维标测系统指导下行肺静脉前庭隔离术达到肺静脉-左房电学隔离,术后常規程序刺激诱发,若合并室上性心律失常或者非肺静脉触发灶,同时消融。结果:患者年龄随着eGFR下降有增高趋势。低eGFR组有更高比例的高血压发生率、增大的左房内径、更长的房颤病程及脑梗死或短暂性脑缺血发作病史。3组间非肺静脉触发灶发生率无明显差别。首次消融术后72例患者复发快速性房性心律失常,组III复发率(40%)明显高于组I和组II。生存曲线提示3组间快速性房性心律失常的复发比例亦有显著差异。多因素Cox分析提示,CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc及房颤病程是导管消融术后快速性房性心律失常复发的独立预测因素。结论:低eGFR合并高CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分及更长病程的阵发性房颤患者,射频消融术后有更高的复发率。

**[关键词]** 心房颤动;肾功能不全;肺静脉前庭隔离术;导管消融

**[中图分类号]** R541.7

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)11-1605-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20191112

阵发性心房颤动(paroxysmal atrial fibrillation, PAF)是临床上比较常见的心律失常之一,目前肺静脉前庭隔离术是治疗PAF的主要术式。5年的长期随访发现,单纯行肺静脉前庭隔离术治疗,单次成功率仅为46.6%,多次消融后成功率可达79.5%<sup>[1]</sup>。有研究提示,合并肾功能不全的房颤患者,电复律后复发比例明显增高<sup>[2]</sup>;肾功能不全能够预测房颤导管消融术后复发<sup>[3-4]</sup>;心房的电学及组织学重构可能是房颤复发的主要原因,但确切机制并不明确<sup>[3]</sup>。本研究主要分析肾功能不全对肺静脉前庭隔离术治疗PAF成功率的影响以及术后复发的主要原因。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

本院首次行射频消融的PAF患者335例。入选标准:年龄 $\geq$ 18岁;患者签署知情同意书;愿意接受手术以及术后随访。排除标准:①既往接受过导管射频消融治疗;②血小板减少(PLT $<$ 80 $\times$ 10<sup>9</sup>/L),或

具有抗凝禁忌证(如华法林、肝素、直接Xa因子抑制剂等);③左房直径 $\geq$ 55 mm(2D心脏超声,胸骨旁长轴视角);④左心房血栓(经食道超声或左房CT检查);⑤严重器质性心脏病(如中重度二尖瓣返流、扩张型心肌病、严重心脏瓣膜疾病);⑥甲状腺功能异常;⑦严重肝肾功能不全(天门冬氨酸转氨酶或丙氨酸转氨酶在正常上限3倍及以上;血清肌酐浓度 $>$ 3.5 g/dL或内生肌酐清除率 $<$ 30 mL/min);⑧近3个月有外科手术史;⑨妊娠妇女。入选患者中,男211例,女124例;年龄46~77岁,平均(63.3 $\pm$ 11.9)岁,PAF病史为6~246个月,平均(62.6 $\pm$ 53.5)个月。152例有高血压病,43例合并冠心病,34例术前发生脑梗死或者短暂性脑缺血发作(TIA),26例合并2型糖尿病。入选患者的左房直径为(36.7 $\pm$ 4.6)mm,左室射血分数为(64.5 $\pm$ 4.1)%。所有患者术前均签署知情同意书。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 术前准备

肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $\geq$ 60 mL/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>)的患者,应用华法林或者新型口服抗凝药物(达比加群酯110 mg 每次,每天2次;利伐沙班15 mg 每次,每天1次);eG-

**[基金项目]** 江苏省科技厅社会发展项目(BE2017754)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: chenminglong2001@163.com

FR 30~60 mL/(min·1.73m<sup>2</sup>)的患者,应用华法林抗凝。所有应用华法林抗凝的患者,调整药物剂量达到国际标准化比值(international standardization ratio, INR)2.0~3.0后继续抗凝3周;应用新型口服抗凝药者,术前抗凝3周;所有患者术前均不停用抗凝药物<sup>[5]</sup>。术前1 d常规检查食管超声或左房CT排除左心耳血栓。术前6 h禁食。

### 1.2.2 eGFR的计算和分组

患者行射频消融前,常规检查血清肌酐,使用简化MDRD公式计算估计的eGFR:eGFR=186×血肌酐<sup>-1.154</sup>×年龄<sup>-0.203</sup>×0.742(若为女性)。根据eGFR值将患者分为3组:组Ⅰ,正常eGFR组,eGFR≥90 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>);组Ⅱ,eGFR轻度降低组,eGFR 60~90 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>);组Ⅲ,eGFR中重度降低组,eGFR≤60 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)。

### 1.2.3 电生理检查

术前停用抗心律失常药物至少5个半衰期,服用胺碘酮者至少停用2个月。局部麻醉后,常规穿刺左侧及右股静脉;经左侧股静脉置入10极及4极标测导管至冠状静脉窦、右室希氏束(His bundle, His)部位。经右侧股静脉穿刺房间隔成功后,置入2支SWARTS-SL1长鞘至左心房。常规给予肝素抗凝,并维持活化凝血时间(activated clotting time, ACT)在250~350 s。经SWARTS-SL1长鞘分别于左前斜45°和右前斜30°造影显示肺静脉。一根长鞘置入环状标测电极,另一根长鞘置入冷盐水消融导管进入左房进行标测和消融。使用电生理仪记录心内电图。

### 1.2.4 导管射频消融

在窦律或者房颤节律下,盐水灌注导管沿拟定消融线逐点消融<sup>[6]</sup>。简而言之,右侧和左侧肺静脉造影后,在CARTO 3或EnSite-Velocity三维标测系统指导下构建冠状静脉窦,左房、肺静脉及左心耳构型。模型构建成功后,于肺静脉开口外0.5 cm处设置消融线径,消融能量设置为心房前壁35 W,43℃;心房顶部及后壁为30 W,43℃每点消融时间30~60 s,冷盐水流速为10~17 mL/min,直至局部电压幅度下降70%以上或局部电位消失。在消融时,环状标测电极(ring-shaped electrode, Lasso)置入上肺静脉记录肺静脉电位,消融隔离上肺静脉后,将环状标测电极置入下肺静脉验证有无隔离。完成右侧环形消融后,再将Lasso导管置于左侧肺静脉指导消融。肺静脉前庭隔离的消融终点为所有肺静脉电位消失且肺静脉电位不能传入左心房。

双肺静脉隔离后,将Lasso导管置入上肺静脉,消融导管置入同侧下肺脉,静点异丙肾上腺素(4 μg/min维持),静脉“弹丸式”推注三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)40 mg验证双侧的肺静脉传导无恢复,若恢复传导,再次消融;并重复上述步骤,直至隔离。如合并室上性心律失常或非肺静脉触发电灶,同时消融<sup>[6]</sup>。

### 1.2.5 术后随访

所有患者术后均给予普罗帕酮150 mg,每天3次,至少3个月。术后所有患者均继续使用术前的抗凝药物,并应用至3个月,术后应用华法林者,定期复查INR维持在2.0~3.0。出院前所有患者均做常规体表心电图和动态心电图检查,术后1、3、6个月,以后每半年分别再行上述检查。有症状者随时门诊就诊复查心电图。复发快速型房性心律失常的定义为:有或无症状性房性心律失常发作持续时间超过30 s<sup>[1]</sup>。

### 1.3 统计学方法

所有数据均用SPSS20.0统计软件处理。连续变量用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。不符合正态分布或方差不齐的两组间比较采用Mann-Whitney检验,符合正态性且方差齐性的组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组之间连续变量比较采用ANOVA方差检验,分类变量应用卡方检验。通过Kaplan-Meier曲线计算房颤复发的风险。进行单变量和多变量Cox比例风险回归分析,评估何种因素是PAF消融术后复发的预测因子。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床基本资料

本研究共入选335例PAF患者,按照eGFR水平分为3组,组Ⅰ107例,平均eGFR为(101.6±8.8)mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>);组Ⅱ193例,平均eGFR(77.1±8.4)mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>);组Ⅲ35例,平均eGFR(51.2±6.5)mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)。3组之间年龄及性别无明显差别,但年龄随着eGFR下降有增高趋势。低eGFR组有更高比例的高血压发生率( $P < 0.001$ ),更长的病程( $P=0.042$ ),以及脑梗死或TIA( $P < 0.001$ ,表1)。三组之间左室射血分数无统计学差异,但左房直径大小有统计学差异( $P=0.010$ ,表1)。

### 2.2 导管射频消融

所有患者均行肺静脉前庭隔离术。首次消融术中均记录到非肺静脉触发电灶的患者,同时消融。组Ⅰ中8例非肺静脉触发电灶,1例位于左房后壁,7

表1 三组患者基线临床资料

项目	组 I (n=107)	组 II (n=193)	组 III (n=35)	P 值
年龄(岁)	61.3 ± 11.6	62.1 ± 9.8	65.8 ± 12.6	0.180
男性[n(%)]	62(57.9)	130(67.4)	19(54.3)	0.140
房颤病程(月)	50.3 ± 34.0	67.2 ± 47.7	74.8 ± 50.1	0.042
左房直径(mm)	35.7 ± 4.6	36.8 ± 4.3	38.4 ± 4.7	0.010
射血分数(%)	64.1 ± 4.2	64.9 ± 5.1	64.4 ± 4.1	0.480
高血压病[n(%)]	29(27.1)	98(50.8)	25(71.4)	<0.001
冠心病[n(%)]	10(9.3)	25(13.0)	8(22.9)	0.060
2型糖尿病[n(%)]	5(4.7)	16(8.3)	5(14.3)	0.170
脑梗死或TIA[n(%)]	1(0.9)	24(12.4)	9(25.7)	<0.001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc评分(分)	0.9 ± 0.1	1.7 ± 1.3	2.9 ± 1.5	<0.001

例起源于上腔静脉。组 II 中 11 例非肺静脉触发灶, 1 例左心耳起源, 1 例冠状窦口起源, 7 例上腔静脉起源, 2 例卵圆窝起源。组 III 中 3 例非肺静脉触发灶, 1 例间隔处起源, 1 例右房游离壁, 1 例上腔静脉起源。三组之间非肺静脉触发灶发生率无统计学差异( $P=0.823$ )。

### 2.3 随访结果

1 例术中发生心脏压塞, 经心包引流后好转。2 例术后出现假性动脉瘤, 经局部注射凝血酶原治疗后好转。患者随访 18~29 个月, 平均(23.5±3.2)个月。首次消融术后 72 例复发快速性房性心律失常。组 I 19 例(17.8%), 组 II 39 例(20.2%), 组 III 14 例(40.0%), 复发率明显高于组 I 与组 II, 差异具有统计学意义( $P=0.01$ ), 但组 I 和组 II 之间复发率无明显差异。生存曲线提示 3 组间快速性房性心律失常的复发比例亦有显著差异(图 1)。将 eGFR、房颤病史、左房直径、高血压病、脑梗死或 TIA 史、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分作为自变量, 快速性房性心律失常复发作为因变量行多因素 Cox 分析, 结果提示 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分及房颤病程是导管消融术后快速性房性心律失常复发的独立预测因素(表 2)。

### 3 讨论

本研究发现, PAF 合并 eGFR 下降者, 消融术后快速性房性心律失常的复发率明显偏高, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分及房颤病程是房颤术后复发的独立预测因子。既往研究提示, 房颤的标化患病率为 3.02%<sup>[7]</sup>, 随着年龄的增长, 无论是否合并房颤, eGFR 均逐渐下降<sup>[8]</sup>。新近研究提示房颤患者中, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分越高, 基础的 eGFR 越低, 慢性肾功能不全的进展风险越大<sup>[9]</sup>。Chao 等<sup>[3]</sup>研究发现, 随着 eGFR 的降低, 左房的电压逐渐降低, 传导时间逐渐延长。这

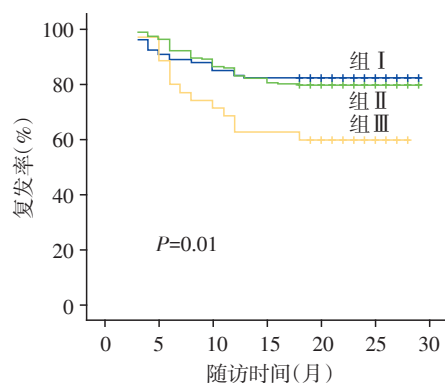


图 1 生存曲线显示单次消融术后三组间复发率存在显著性差异

表 2 多因素 Cox 分析房颤术后复发的独立预测因子

变量	相对危险度	95%CI	P 值
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 评分	1.960	1.670~2.310	<0.001
房颤病程	1.005	1.002~1.008	0.001
eGFR 分组	1.832	1.236~2.782	0.030

些研究均提示, eGFR 的下降与心房的病变加重相关, 导致心房电压的降低及左房传导时间的延长, 使得房颤更容易发生, 术后复发率亦明显偏高, 本研究亦有同样发现。

既往研究发现, 合并肾功能不全患者中高血压或既往脑卒中是房颤消融术后复发的预测因子<sup>[3,10]</sup>, 但并没有从整体的 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分来评估房颤的复发。本研究中组 III 的患者年龄偏高, 合并更高的糖尿病、高血压及脑卒中比例。基础状态下 3 组患者之间合并脑梗死或 TIA 的比例存在差异, 但多因素 Cox 回归结果显示其不是独立预测因素, 这提示 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分中的单一因素对于预防快速性房性心律失常复发的作用可能有限。而 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分能综合患者的整体状况, 可能更能预测房颤消融术后的复发。



本研究还发现,虽然基础状态下随着eGFR的降低,左房内径也明显增加( $P=0.01$ ),但是经过多因素Cox回归分析并不能预测这类患者的复发( $P=0.09$ ),虽然无统计学差异,但与房颤复发有一定的相关性。这也与Chao等<sup>[3]</sup>的研究结果类似,即随着患者eGFR的降低,左房内径越大,左房的电压逐渐降低,传导时间逐渐延长。提示eGFR的下降与心房的病变加重相关,导致心房电压的降低及左房传导时间的延长,使得房颤更容易发生。这也能解释低eGFR组单纯肺静脉前庭隔离术后有更高的复发率( $P=0.01$ )。因此,低eGFR组患者,单纯肺静脉前庭隔离术可能并不能够获得理想的随访结果。

Yanagisawa等<sup>[10]</sup>入组110例阵发性房颤患者,术式为冷冻消融,随访发现,非肺静脉触发灶及既往卒中是房颤复发的独立预测因子。该研究发现,肾功能I期的患者(15例)中非肺静脉触发灶仅7%,II期(73例)为14%,III期(22例)患者显著增高至50%,该研究认为存在肺静脉触发灶者,房颤复发率更高。但该研究入组患者较少,在基础资料中未提及非肺静脉触发灶的发生部位;此外,首次消融中并没有完全成功消融非肺静脉触发灶。本中心的前期研究发现,明确肺静脉触发灶的PAF患者,复发主要原因是左房肺静脉传导的恢复。无明确肺静脉触发的患者,主要原因是非肺静脉触发灶,二次消融时成功消融非肺静脉触发灶,能够明显增加房颤的成功率<sup>[7]</sup>。本研究中,首次消融时3组之间均存在非肺静脉触发灶,但无统计学差异( $P=0.823$ ),成功消融后并没有明显改善组III的成功率。因此,对组III患者可能需要寻找其他的消融策略来增加成功率。

本研究只是回顾性研究,只解释基础eGFR与房颤复发关系,并没有随访消融成功患者eGFR是否有所恢复;亦没有分析肺静脉自律性与eGFR之间的关系;没有同时进行左房及右房的基质标测,不能明确左房电压变化与eGFR之间的关系;对于低eGFR患者,可能需要寻找联合其他消融术式来提高组III的成功率,这也是下一步需要研究的内容。总之,低eGFR合并高CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分及更长病程的阵发性房颤患者,射频消融术后有更高的复发率。

## [参考文献]

- [1] Ouyang F, Tilz R, Chun J, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up[J]. *Circulation*, 2010, 122(23): 2368-2377
- [2] Schmidt M, Rieber J, Daccarett M, et al. Relation of recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion to renal function[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(3): 368-372
- [3] Chao TF, Lin YJ, Chang SL, et al. Associations between renal function, atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Circ J*, 2011, 75(10): 2326-2332
- [4] Berkowitsch A, Kuniss M, Greiss H, et al. Impact of impaired renal function and metabolic syndrome on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a long term follow-up[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012, 35(5): 532-543
- [5] Sawhney V, Shaikat M, Volkova E, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted direct oral anticoagulants: A safe approach[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2018, 41(8): 1001-1009
- [6] 陈红武, 陈明龙, 杨兵, 等. 阵发性心房颤动非肺静脉触发灶的临床特征及长期随访[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(11): 992-996
- [7] 周俊, 李志明, 李双, 等. 上海市社区老年人群心房颤动的流行病学调查[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(9): 1314-1318
- [8] Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(23): 2481-2493
- [9] Beyer-Westendorf J, Kreutz R, Posch F, et al. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score strongly correlates with glomerular filtration rate and predicts renal function decline over time in elderly patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 253(1): 71-77
- [10] Yanagisawa S, Inden Y, Kato H, et al. Impaired renal function is associated with recurrence after cryoballoon catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: A potential effect of non-pulmonary vein foci[J]. *J Cardiol*, 2017, 69(1): 3-10

[收稿日期] 2019-06-07