

## 参考文献

- [1] FARZIN M, SIOSON L, CLARKSON A, et al. Utility of an immunohistochemical panel including TTF-1, napsin a, P63, and CK5/6 for subclassification of poorly differentiated non-small cell lung carcinomas[J]. Pathology, 2012, 44(1): 60-61.
- [2] MUKHOPADHYAY S, KATZENSTEIN AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimen: utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6[J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(1): 15-25.
- [3] 潘黎明, 周涛. CK5/6、p63、TTF-1和napsin-A在低分化非小细胞肺癌中区分鳞癌和腺癌的意义[J]. 浙江创伤外科, 2013, 18(3): 305-307.
- [4] 段楚晓, 付圣灵, 付向宁. CK5/6、P63、TTF-1和CK8/18在NSCLC组织中的表达及意义[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2015, 44(2): 147-151, 175.
- [5] WARTH A, MULEY T, HERPEL E, et al. Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies[J]. Histopathology, 2012, 61(6): 1017-1025.
- [6] 金夏祥, 俞国冰, 王爱忠, 等. Napsin A、TTF-1、CK5/6、CK7、P63在非小细胞肺癌支气管镜活检标本中的表达及意义[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(1): 76-78.
- [7] 朱栋霖, 沈荣明, 刘晓强, 等. CK7、CK18、CK5/6及P63在不同类型肺癌组织中的表达分析[J]. 中国实用医药, 2014, 9(5): 1-3.
- [8] 郑姮, 段楚晓, 付圣灵, 等. CK7和P63对非小细胞肺癌的诊断和联合诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(21): 3524-3527.
- [9] 王建国, 史春云, 王建飞, 等. 癌组织TTF-1、CK7及p63蛋白检测对不同病理类型NSCLC的鉴别诊断价值[J]. 山东医药, 2016, 56(45): 60-62.
- [10] REKHTMAN N, ANG DC, SIMA CS, et al. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens[J]. Modern Pathology, 2011, 24(10): 1348-1359.
- [11] 徐晓艳, 杜华, 宝鲁日, 等. 非小细胞肺癌活检标本中CK7、TTF-1、NapsinA、CK5/6及P63的表达及其意义[J]. 诊断病理学杂志, 2015, 22(11): 688-691.
- [12] KHAYYATA S, YUN S, PASHA T, et al. Value of P63 and CK5/6 in distinguishing squamous cell carcinoma from adenocarcinoma in lung fine-needle aspiration specimens[J]. Diagnostic Cytopathology, 2009, 37(3): 178-183.

(收稿日期: 2017-05-29, 修回日期: 2019-01-15)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.05.017

◇临床医学◇

## 孤立性心房颤动导管消融术后复发相关因素的研究

刘伟<sup>1</sup>, 周建华<sup>1</sup>, 谢东君<sup>2</sup>, 袁晓燕<sup>2</sup>作者单位:<sup>1</sup>潍坊医学院附属威海市中心医院心内科, 山东 威海 264400;<sup>2</sup>潍坊医学院临床医学系, 山东 潍坊 261053

通信作者: 周建华, 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为心脏介入治疗, E-mail: zhjh6567@126.com

**摘要:**目的 探讨临床基线资料对孤立性房颤射频消融术后复发的影响。方法 连续入选2011年1月1日至2016年1月31日潍坊医学院附属威海市中心医院就诊的孤立性心房颤动128例,且均为首次行房颤射频消融术者。术前收集病人年龄、性别、房颤病程、房颤类型、超敏C反应蛋白、血清球蛋白、左心房前后径、左心室射血分数、术后是否行电复律等临床基线资料。经门诊或住院随访病人心电图、24 h动态心电图、心脏超声等以明确病人术后复发情况。结果 经过(14.33±5.49)个月随访,单因素分析示房颤病程( $OR=1.008, 95\%CI:1.003 \sim 1.013, P=0.001$ )、房颤类型( $OR=0.432, 95\%CI:0.191 \sim 0.973, P=0.043$ )、左房前后径( $OR=1.114, 95\%CI:1.027 \sim 1.207, P=0.009$ )与房颤射频消融术后复发显著相关。COX多因素回归分析,房颤病程( $OR=1.012, 95\%CI:1.002 \sim 1.016, P=0.009$ )为术后复发的独立危险因素。结论 房颤病程为孤立性房颤消融术后复发的独立危险因素,房颤病程越长复发率越高。

**关键词:**心房颤动; 导管消融术; C反应蛋白质; 每搏输出量; 心电图记录术; 电抗休克

## Study on the related factors of recurrence after catheter ablation of lone atrial fibrillation

LIU Wei<sup>1</sup>, ZHOU Jianhua<sup>1</sup>, XIE Dongjun<sup>2</sup>, YUAN Xiaoyan<sup>2</sup>

Author Affiliations:<sup>1</sup>Department of Cardiology, Weihai Center Hospital Affiliated to Weifang Medical College, Weihai, Shandong 264400, China; <sup>2</sup>Department of Clinical Medicine, Weifang Medical College, Weifang, Shandong 261053, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of clinical baseline data on recurrence of lone atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. **Methods** One hundred and twenty-eight patients with lone atrial fibrillation (LAF) who were first treated with radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in Weihai Center Hospital Affiliated to Weifang Medical College from Jan. 1st, 2011 to Jan. 31st, 2016 were consecutively enrolled. Baseline data such as age, sex, duration of AF, type of atrial fibrillation, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), serum globulin, left atrial anteroposterior diameter, left ventricular ejection fraction (LVEF) and postoperative electrocardiogram (ECG) were collected before the operation. The ECG, 24 hours dynamic ECG (Holter) and echocardiography of the patient were followed up to determine the recurrence of the patients. **Results** Univariate analysis showed that the duration of atrial fibrillation ( $OR=1.008, 95\%CI: 1.003-1.013, P=0.001$ ), the type of AF ( $OR=0.432, 95\%CI: 0.191-0.973, P=0.043$ ), the anterior as well as posterior diameter of left atrium ( $OR=1.114, 95\%CI: 1.027-1.207, P=0.009$ ) were significantly correlated with the recurrence after radiofrequency ablation of AF. The course of AF ( $OR=1.012, 95\%CI: 1.002-1.016, P=0.009$ ) was an independent risk factor of postoperative recurrence. **Conclusion** The duration of AF is an independent risk factor after lone atrial fibrillation ablation. The longer the duration of AF is, the higher the recurrence rate is.

**Key words:** Atrial fibrillation; Catheter ablation; C-reactive protein; Stroke volume; Electrocardiography; Electric countershock

心房颤动(AF)简称房颤是最常见的心律失常之一,发病率及死亡率逐年上升。近20年,全球每年增加新发房颤病人约500万例<sup>[1]</sup>。流行病学研究显示:我国房颤患病率为0.6%,据此统计目前全国约有房颤病人800余万<sup>[2]</sup>,且房颤的患病率正逐年上升。由于房颤增加脑卒中的发生风险,存在高致残率及致死率,给家庭和社会带来巨大负担。近十年来针对房颤的导管消融治疗取得了重大技术进展,进行房颤射频消融治疗的病人正逐年增加。2016年欧洲房颤指南提出对于药物治疗无效的阵发性房颤推荐导管消融治疗(I推荐A级证据)。但近几年研究发现房颤导管消融术晚期复发率较高,对于阵发性房颤肺静脉隔离(pulmonary vein isolation, PVI)手术成功率可达85%,但持续性房颤由于其更加复杂的机制,手术成功率相对阵发性房颤低<sup>[3]</sup>。目前房颤的发病机制尚不完全清楚,大量研究显示房颤射频消融术后的异质性与年龄、性别、房颤类型、左房直径等存在联系。本研究旨在研究孤立性房颤这一特殊类型射频消融术后复发的相关因素。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集2011年1月1日至2016年1月31日在潍坊医学院附属威海市中心医院就诊的非瓣膜病性房颤792例,病人或其近亲属对该手术知情同意,本研究符合2013年修订的《赫尔辛基宣言》的要求,病人均为第一次行射频消融治疗房颤的病人,入选孤立性房颤病人128例,年龄( $53.86\pm 7.89$ )岁,其中阵发性房颤94例,非阵发性心房颤动34例。根据随访期间是否复发,分为复发组48例及未复发组80例。

**1.2 纳入标准** 孤立性房颤的诊断基于以下标准<sup>[4]</sup>:既往无心血管疾病史;无缺血性心脏病的证据;无高血压病、糖尿病病史;无心功能不全病史;无心脏病

病史、无甲状腺功能异常病史;无心脏瓣膜病病史。

**1.3 排除标准** (1)年龄大于60岁;(2)自身免疫性疾病、慢性炎症及正在服用免疫抑制剂者;(3)存在肝硬化或肝炎;(4)恶性肿瘤和/或进行化疗的病人;(5)行射频消融治疗失败;(6)严重肾脏功能不全;(7)术前24 h食管超声证实存在左心耳血栓病人。

**1.4 研究方法** 入选病例常规随访时间为18个月,均进行门诊随访或住院随访,消融术后复发的定义遵循“2017HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE房颤导管和外科消融治疗共识<sup>[5]</sup>”,术后3月、6月、12月、18月进行门诊或住院随访,24 h动态心电图或常规心电图存在持续30 s以上的心房颤动、心房扑动及房性心动过速等其他类型的房性心律失常定义为房颤射频消融术后复发。以当时发作时间为复发时间。根据房颤是否复发,分为未复发组80例,复发组48例。术前收集病人年龄、性别、房颤病程、房颤类型、饮酒史及吸烟史、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、球蛋白、左房前后径、左室射血分数,术后电复律情况等,见表1。

表1 连续入选孤立性心房颤动128例临床基线资料两组比较

项目	复发组( $n=48$ )	未复发组( $n=80$ )	P值
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$ )	53.92±7.49	53.83±8.22	0.951
男性/例(%)	36(81.25)	56(70.00)	0.542
房颤病程/(月, $\bar{x}\pm s$ )	75.92±75.07	28.63±28.32	0.000
持续性房颤/例(%)	20(41.67)	14(17.50)	0.003
吸烟史/例(%)	12(25.0)	36(45.0)	0.024
饮酒史/例(%)	8(16.67)	16(20.00)	0.640
hs-CRP/(mg/L, $\bar{x}\pm s$ )	5.74±8.58	3.02±4.02	0.043
球蛋白/(g/L, $\bar{x}\pm s$ )	22.24±4.55	22.78±3.80	0.472
左房前后径/(mm, $\bar{x}\pm s$ )	39.58±5.00	36.50±4.36	0.000
左室射血分数/例(%)	59.54±7.23	62.28±6.52	0.029
术中电复律/例(%)	12(25.0)	16(20.0)	0.508

**1.5 电生理检查及射频消融** 局部浸润麻醉后穿

刺股静脉,分别置入6F、8F短鞘及SwartzSL1鞘(StJude Medical, St Paul, MN, USA),放置冠状窦电极,房间隔穿刺后给予5 000 IU普通肝素。置入冷盐水灌注大头电极(Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA),经穿刺孔至左心房,行肺静脉造影,将Lasso电极导管(Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA)送至各肺静脉口标测肺静脉电位,构建各肺静脉及左心房Carto三维电解剖图。在肺静脉外距入口0.5 cm处进行环肺静脉消融,消融终点为肺静脉电位消失或只存在与左心房无关的自发性肺静脉电位。环肺静脉电位未能转复窦性心律者,再次进行心房碎裂电位的消融及二尖瓣峡部、左心房顶部及三尖瓣峡部的线性消融,对仍未转复窦性心律者,行经胸同步直电复律转复窦性心律。

**1.6 统计学方法** 统计学软件采用SPSS 17.0。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ ,符合正态分布、方差齐性使用两独立样本 *t* 检验,反之采用非参数秩和检验。计数资料以率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。行单因素及多因素分析,单因素分析采用单因素COX回归及生存分析K-M曲线法,并采用log-rank进行两两比较。多因素分析采用多因素Cox比例风险模型,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

**2 结果**

将128例房颤病人根据复发情况分为复发组( $n = 48$ ),未复发组( $n = 80$ ),经过(14.33±5.49)月的随访,80例(62.5%)病人随访期间未出现房颤复发,48例(37.5%)病人随访期间出现房颤复发,见图1。

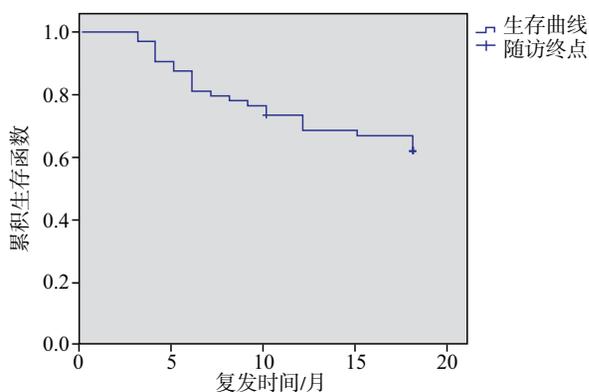


图1 所有随访病人复发情况生存曲线

单因素分析显示房颤病程、房颤类型、左房前后径、吸烟史、hs-CRP、左室射血分数及左房前后径差异有统计学意义,而年龄、性别、饮酒史、球蛋白、术后是否电复律转复窦性心律差异无统计学意义,见图2、表2。

多因素Cox比例风险模型显示仅房颤病程为房颤射频消融术后复发的独立危险因素( $OR = 1.012$ ,

$95\%CI: 1.002 \sim 1.016, P = 0.009$ ),房颤病程越长复发率越高,见图3。

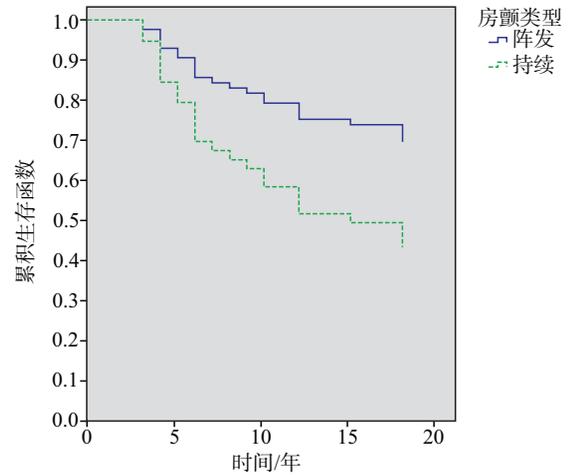


图2 随访病人不同房颤类型复发情况生存曲线

表2 连续入选孤立性心房颤动128例复发COX风险比例模型

变量	COX 单因素分析		COX 多因素分析		P值
	风险比(95%CI)	P值	风险比(95%CI)	P值	
年龄	1.007 (0.960~1.055)	0.787	—	—	—
性别	0.793 (0.315~1.998)	0.623	—	—	—
房颤病程	1.008 (1.003~1.013)	0.001	1.012	(1.002 ~ 1.016)	0.009
房颤类型	0.432 (0.191~0.973)	0.043	—	—	—
吸烟史	1.307 (0.518~3.297)	0.570	—	—	—
饮酒史	1.188 (0.406~3.478)	0.753	—	—	—
hs-CRP	1.035 (0.987~1.806)	0.158	—	—	—
血清球蛋白	0.968 (0.872~1.075)	0.544	—	—	—
左房前后径	1.114 (1.027~1.207)	0.009	—	—	—
左室射血分数	0.963 (0.915~1.014)	0.151	—	—	—
术中电复律	0.824 (0.327~2.077)	0.682	—	—	—

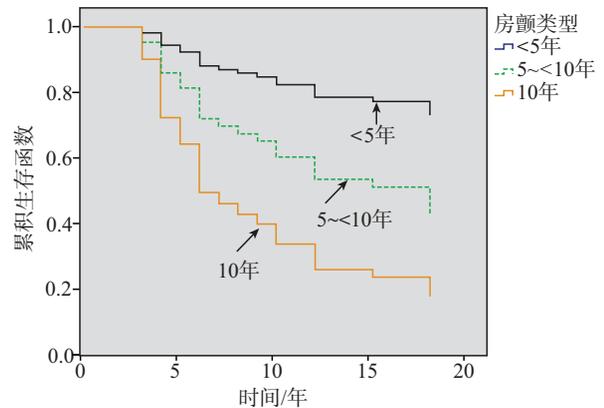


图3 随访病人房颤病程复发情况生存曲线

**3 讨论**

本研究中房颤导管消融术后成功率为62.5%,复发率为37.5%。研究显示房颤病程是孤立性房颤射频消融术后复发的独立危险因素。目前房颤的发病及维持机制尚不明确,研究显示心房心肌病是房颤发生和维持的基础<sup>[6]</sup>,孤立性房颤心房的病理学改变被广泛证实。Frustaci等<sup>[7]</sup>对12例阵发性孤立性房颤

进行房间隔活检均发现心房存在病理改变。Corradi等<sup>[8]</sup>对19例持续性孤立性房颤活检研究也发现心房不同程度的病理改变。房颤长期反复发作,导致左房心肌纤维化和心房心肌病,形成触发及维持房颤的发病基质,影响射频消融术后的成功率。房颤频繁发作使心房肌去极化钙负荷增加导致钙超载也是引起心房的电重构及结构重构主要原因之一<sup>[9]</sup>。

房颤类型与术后复发的相关性在既往研究中多次被证实。根据“房颤致房颤”理论<sup>[10]</sup>,房颤自身会进一步引起心房电重构及结构重构,包括心房肌纤维化及心房扩大。心房扩大病人不易复律且复律后不易维持窦性心律,提示心房结构重构及电重构在房颤的发生及维持中起重要作用<sup>[11]</sup>。根据K-M曲线单因素分析得出:持续性房颤的复发率高于阵发性房颤,提示房颤类型与射频消融术后复发密切相关,但多因素分析其不是术后复发的独立预测因素,考虑本研究主要为孤立性房颤,持续性房颤病人少,可能为其落选的主要原因。

左房大小被认为是左房结构重构的标志,左房间质纤维化导致左房功能紊乱,引起传导异质性,增加了发生房颤的易感性,促进房颤的发生及维持<sup>[12]</sup>。Stiles等<sup>[13]</sup>对25例孤立性房颤(均为阵发性房颤)进行心内电生理标测,发现这些病人的心房明显增大、传导速度减慢、不应期延长,并且存在广泛的碎裂电位及低电压。但本研究结果与既往研究结果相悖,我们推测左房直径可能不直接与术后复发存在相关性,而是通过与房颤病程、房颤类型等产生相互作用。另外传统评价左房大小的为左房前后径,对于上下径及左右径明显增大病人具有局限性,相关研究显示应用左心房容积可能比左房前后径更加精确<sup>[14]</sup>。

本研究尚存在一定局限性,本研究为单中心小样本回顾性研究,随访时间短,其次目前影响房颤消融术后复发的预测的因素尚未确定,信息存在一定的偏倚。且研究中对于不规律服用抗心律失常药物者未予评价,在一定程度上影响研究结果。

随着对房颤发生机制的不断加深,房颤导管消融术在全世界广泛开展,但由于各种因素的影响,房颤导管消融术后仍存在高达20%左右的复发率<sup>[15]</sup>。由于目前房颤的机制尚未完全阐明,使得目前导管消融仍存在诸多问题,很多因素直接或间接影响房颤术后复发情况,对于如何个体化选择合适行房颤导管消融治疗的病人目前仍是亟待解决的课题。

### 参考文献

[1] CHUGH SS, HAVMOELLER R, NARAYANAN R, et al. World-

wide epidemiology of atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2014, 129(8): 837-847.

- [2] CHIANG CE, ZHANG S, TSE HF, et al. Atrial fibrillation management in Asia: from the Asian expert forum on atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 164(1): 21-32.
- [3] MODY BP, RAZA A, JACOBSON J, et al. Ablation of long-standing persistent atrial fibrillation [J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(15): 305.
- [4] JANUARY CT, WANN LS, ALPERT JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American college of Cardiology / American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21): 1-76.
- [5] CALKINS H, HINDRICKS G, CAPPATO R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary [J]. *Journal of Arrhythmia*, 2017, 33(5): 369-409.
- [6] GAL P, MARROUCHE NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome [J]. *European Heart Journal*, 2017, 38(1): 14-19.
- [7] FRUSTACI A, CHIMENTI C, BELLOCCI F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 1997, 96(4): 1180-1184.
- [8] CORRADI D, CALLEGARI S, MANOTTI L, et al. Persistent lone atrial fibrillation: clinicopathologic study of 19 cases [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(7): 1250-1258.
- [9] LENAERTS I, BITO V, HEINZEL FR, et al. Ultrastructural and functional remodeling of the coupling between  $Ca^{2+}$  influx and sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  release in right atrial myocytes from experimental persistent atrial fibrillation [J]. *Circ Res*, 2009, 105(9): 876-885.
- [10] WIJFFELS MC, KIRCHHOF CJ, DORLAND R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats [J]. *Circulation*, 1995, 92(7): 1954-1968.
- [11] NADEMANEE K, MCKENZIE J, KOSAR E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004, 43(11): 2044-2053.
- [12] CANPOLAT U, AYTEMIR K, HAZIROLAN T, et al. Relationship between vitamin D level and left atrial fibrosis in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation undergoing cryoballoon-based catheter ablation [J]. *J Cardiol*, 2017, 69(1): 16-23.
- [13] STILES M, JOHN B, WONG CX, et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, 53(14): 1182-1191.
- [14] MACIEL W, ANDRÉA E, ARAÚJO N, et al. Prognostic criteria of success and recurrence in circumferential ablation for the treatment of atrial fibrillation [J]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2007, 88(2): 134.
- [15] ARBELO E, BRUGADA G, HINDRICKS G, et al. The atrial fibrillation ablation pilot study: an European survey on methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European heart rhythm association [J]. *European Heart Journal*, 2014, 35(22): 1466-1478.

(收稿日期:2017-12-23,修回日期2018-12-12)