

冷冻球囊消融——心房颤动治疗的新选择

田云朋 卢成志

【摘要】 射频消融已经成为治疗心房颤动的主要治疗方法,但存在学习曲线长、操作复杂、并发症高等诸多局限。冷冻球囊消融具有操作简单、学习曲线短、安全性高等特点,因此得到迅速发展,成为治疗心房颤动的新选择。

【关键词】 心房颤动;冷冻球囊消融;射频消融
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.04.001

心房颤动(房颤)是常见的心律失常,其发病率随着年龄的增长而逐渐升高,在 80 岁以上人群中患病率为 30% 以上^[1]。房颤本身很少导致死亡,其致死、致残的主要原因是血栓栓塞性并发症,尤其以脑卒中的危害最为严重^[2]。据流行病学资料显示,在世界范围内的卒中人群中,15%~20% 的卒中是由房颤引起的,罹患房颤可使卒中风险增加 5 倍^[3]。2010 年全球房颤患者人数约为 3 350 万^[4]。我国的房颤发病率与欧洲相似,比美国略低。流行病学调查显示,我国的房颤总患病率达 0.77%^[5],由此推算我国房颤患者数超过 1 000 万。房颤的治疗主要包括药物治疗、射频消融治疗及外科手术治疗,各种治疗方式均存在一定的局限性。药物的疗效受个体因素影响较大,且长期服药存在不良反应;外科手术由于创伤较大,临床开展受到一定限制;射频消融手术近十几年来得到飞速发展^[6-7],随着手术方式的改良,手术成功率逐渐提高,但由于手术操作复杂、学习曲线长、围术期并发症等原因,其广泛开展受到了一定的限制。冷冻球囊消融因操作简单、学习曲线短、成功率优于导管消融、手术安全性高、并发症少等优势,成为治疗房颤的新选择。

1 冷冻球囊消融的原理

传统的射频消融将射频能量传输给心内膜,而使心肌组织产热,“热死”细胞组织,使心肌组织出现凝固性坏死。决定消融成功的关键因素是造成透壁性损伤,而透壁性损伤主要取决于导管贴靠力量、功率和时间^[8]。

冷冻球囊消融是液态氧化亚氮在球囊中汽化

而吸收了大量的热量,导致临近心肌组织骤然冷却,“冻死”细胞组织,从而破坏电生理活动异常的组织^[8]。温度和消融时间是决定损伤程度的有效指标。冷冻球囊消融导致组织损伤主要包括直接损伤和间接损伤:(1)直接损伤是在球囊冷却阶段,球囊表面形成的冰晶使组织脱水、坏死,而冰晶产生的切应力可以直接破坏细胞结构;(2)间接损伤是在复温阶段,冰晶融化导致微循环障碍,微环境稳态的严重破坏使组织产生不可逆损伤^[8]。冷冻球囊消融产生的组织损伤在中心区域表现为均质性凝固性坏死,而在周围区域则表现为不均匀损伤。在损伤急性期,细胞外液渗透压升高、细胞脱水,周围组织发生充血水肿、坏死和凋亡;在组织修复时,修复由外周开始,初期表现为炎性细胞浸润,新生血管生成,数周至数月后开始出现纤维增生、胶原形成,逐渐完成组织修复的慢性期^[9]。

2 冷冻球囊系统组成及分类

冷冻球囊消融系统由冷冻消融仪、可控弯的 Arctic Front 冷冻消融导管及连接线、排气管等附件组成。目前美敦力公司生产的冷冻球囊已经发展到了第三代,临床中广为应用的还是第二代球囊,有 23 mm 及 28 mm 两种不同直径可供选择。为了提高冷源能量的释放速度,第二代冷冻球囊冷源能量释放孔增加到了 8 个,提高了冷冻效能^[10];第一代冷冻球囊表面有效冷源释放面为环“赤道”平面带,接触面积较小^[11],第二代球囊冷冻释放带为半球面,增加了球囊与肺静脉口的接触面积,可减少和避免肺静脉隔离消融间隙的出现;第二代冷冻球囊鞘管可操控曲度增加至 135°,导管的柔韧性更好,术中操作更容易^[12]。

3 操作方法

操作在冷冻消融系统下进行,首先常规静脉穿刺,放置冠状窦及心室电极,X 线指导下房间隔穿刺,将 FlexCath 鞘送入左房,并连接肝素盐水持续冲洗。根据术前 CT 及术中肺静脉造影结果选择直径合适的球囊,28 mm 的二代球囊可以满足绝大多数手术的需要,推送过程中要确保管路同轴性以及气体管路干燥,通过 FlexCath 鞘将冷冻球囊导管送入左房。推送过程要确保 Achieve 环状标测电极在导管头端,逐渐将 Achieve 电极送入靶肺静脉,球囊充气,推进球囊,封堵靶肺静脉口,并推注造影剂明确球囊封堵效果。注意观察球囊的形态,若球囊变形则表示推送过深,要立即回撤。球囊封堵良好即可开始消融,消融开始后不要移动球囊的位置,注意观察迷走反应,一旦患者出现迷走反应要注意起搏,也可于冷冻消融开始前常规给予阿托品 1 mg 预防^[9]。二代冷冻球囊每支肺静脉常规消融 2 次,每次 180 s,若冷冻过程中温度下降至 -55°C 则立即停止冷冻。若第一次消融温度下降较低,则第二次冷冻时间可适当缩短,具体冷冻时间需要结合具体病例综合考虑。术中需要检测凝血功能,房间隔穿刺成功后每 20 min 监测 1 次活化凝血时间 (ACT),根据 ACT 结果追加肝素,使 ACT 保持在 300 s 左右。

4 适应证及疗效

冷冻球囊消融术治疗房颤始于 2005 年,但直到 STOP-AF 研究^[13]发表后才得以广泛应用。对于药物不敏感、反复发作的阵发性房颤,冷冻球囊消融是 I A 类推荐^[14]。目前随着技术的不断完善,对持续性房颤也取得较好疗效^[15-16]。STOP-AF 研究是一项前瞻性多中心随机对照研究,包括来自北美 26 个中心的阵发性房颤患者 ($n=245$),所有患者已经接受过至少 1 种不成功的抗心律失常药物治疗,冷冻消融治疗组 ($n=163$) 及药物治疗组 ($n=82$) 以 2:1 分配,12 个月时评价治疗的有效性。结果冷冻球囊消融组术中肺静脉隔离的即刻成功率达 97.6%,12 个月后无房颤复发率 (69.9%) 远高于药物治疗组 (7.3%)^[13]。

冷冻球囊消融相对传统药物治疗房颤显示出了足够的优势,那么与射频消融相比疗效又是如何呢? Kuck 等^[17]2016 年在新英格兰杂志上发表了著名的“冰与火”研究,该研究是多中心随机试验,共入选了 762 例药物难治性阵发性房颤患者,随机

分为冷冻球囊组 ($n=378$) 及射频消融组 ($n=384$),随访 18 个月。首要终点为术后 3 个月空白期后首次记录的临床失败的事件,包括房颤复发、术后的心房扑动或房性心动过速、术后抗心律失常药物治疗及二次消融。结果表明冷冻球囊消融在疗效及安全性上并不劣于射频消融。FREEZE 研究^[18]则得出了更为优越的结果。该队列研究是多中心、前瞻性、注册研究,入选 373 例阵发性房颤患者,冷冻球囊消融组 ($n=193$) 与射频消融组 ($n=180$) 手术终点肺静脉隔离 (PVI) 成功率均达到 98%,但冷冻球囊组手术时间 (112 min) 比射频消融组 (180 min) 更短,术后再入院比例 (28.2% 对 50%) 和再次手术比例 (6.0% 对 14.6%) 明显低于射频消融组^[19]。该研究表明冷冻球囊消融组手术时间更短,患者痛苦更小,而两种方法的治疗成功率无明显差异。

5 安全性

目前国内外多项单中心研究均显示,冷冻球囊消融与射频消融在治疗房颤的总体安全性上相似^[19-21],荟萃分析表明,除膈神经麻痹外,冷冻球囊消融总体并发症发生率为 3.99%,并发症主要包括食管黏膜溃疡 (17%)、肺静脉狭窄 (0.9%)、血栓栓塞 (0.57%)、心包积液 (1.46%) 及血管穿刺通路并发症 (1.79%)。虽然食管黏膜溃疡发生率较高,但未见心房食管瘘的报道。膈神经麻痹发生率为 6.38%,其中术后仍存在膈神经麻痹的发生率为 4.73%,多数患者无需特殊干预可自行恢复^[22]。

那么一代和二代球囊安全性是否存在差异呢? Pandya^[23]等分析了 10 项关于冷冻球囊消融治疗房颤的研究,其中一代球囊治疗组 1 237 例,二代球囊治疗组 957 例,两组心包填塞及血管入路并发症无显著性差异,但二代球囊治疗组膈神经损伤高于一代球囊治疗组。冷冻球囊消融治疗房颤相对安全,并发症较少。

6 局限性

冷球蛋白血症是指在低温条件下冷球蛋白沉积,引起血液循环障碍而产生的一系列皮肤和全身症状,多数患者于寒冷天气时会出现肢端发绀、麻木、疼痛等^[24]。冷球蛋白血症患者禁用冷冻球囊消融治疗。所幸此病患者较少,只要术前详细询问病史就可以明确。

由于冷冻球囊导管主要用于肺静脉隔离,若肺静脉粗大或共干,冷冻球囊常不能完全覆盖肺静脉口,达不到理想的冷冻温度,难以实现肺静脉电隔

离。如患者合并心房扑动、非肺静脉起源触发灶,需要进行点状或线性消融,则需要额外消融导管。冷冻球囊无法行心房基质改良,对于需要基质改良的房颤患者,单纯冷冻消融疗效有限^[25]。

肺静脉电隔离是目前公认的房颤治疗基础,冷冻球囊是基于肺静脉电隔离而设计的,与传统射频消融相比有其特有的优势:操作简单,学习曲线短,无需三维成像,并发症少。

参 考 文 献

- [1] 别立展, 赵丹丹, 黄春恺, 等. 心房颤动的流行病学研究现状及进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(13): 2562-2568.
- [2] 王班, 关天嘉, 尤莉莉, 等. 我国缺血性脑卒中残疾情况及其影响因素分析[J]. 中国全科医学, 2016, 19(2):216-219.
- [3] 李姝雅, 王伊龙, 王拥军. 心房颤动相关缺血性卒中的研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2014, 9(3):252-261.
- [4] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation a global burden of disease 2010 study[J]. Circulation, 2014, 129(8):837-847.
- [5] 周自强, 胡大一, 陈捷, 等. 中国心房颤动现状的流行病学研究[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(7):491-494.
- [6] Haïssaguerre M, Shah DC, Jaïs P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins [J]. Circulation, 2000, 102(20): 2463-2465.
- [7] Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation [J]. Circulation, 2002, 105(9):1077-1081.
- [8] Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation [J]. Circulation, 2003, 107(15): 2045-2050.
- [9] 乔宇, 郭炜, 姚焰, 等. 用于心房颤动肺静脉隔离的冷冻消融器械[J]. 心血管病学进展, 2013, 34(3):306-310.
- [10] Metzner A, Wissner E, Lin T, et al. Balloon devices for atrial fibrillation therapy[J]. Arrhythm Electrophysiol Rev, 2015, 4(1):58-61.
- [11] Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, et al. The biophysics and biomechanics of cryoballoon ablation[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2012, 35(9):1162-1168.
- [12] 刘俊, 方丕华. 从循证医学证据看冷冻球囊消融治疗心房颤动的临床应用[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2017, 25(2): 111-113.
- [13] Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation; first results of the North American Arctic Front (STOP-AF) pivotal trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(16): 1713-1723.
- [14] Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, et al. Second-generation cryoballoon ablation as a first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: two-year outcome and predictors of recurrence after a single procedure[J]. Int J Cardiol, 2018, 259(259):76-81.
- [15] Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, et al. Ice or fire comparison of second-generation cryoballoon ablation and radiofrequency ablation in patients with symptomatic persistent atrial fibrillation and an enlarged left atrium[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2018, 29(3):375-384.
- [16] Moran D, De Regibus V, De Asmundis C, et al. Second generation cryoballoon ablation for atrial fibrillation in young adults; midterm outcome in patients under 40 years of age [J]. Europace, 2018, 20(2):295-300.
- [17] Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2016, 374(23):2235-2245.
- [18] Straube F, Dorwarth U, Ammar-Busch S, et al. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation; outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation[J]. Europace, 2016, 18(3):368-375.
- [19] Wasserlauf J, Pelchovitz DJ, Rhyner J, et al. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2015, 38(4):483-489.
- [20] Mugnai G, Chierchia GB, De Asmundis C, et al. Comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon versus conventional radiofrequency for paroxysmal atrial fibrillation [J]. Am J Cardiol, 2014, 113(9):1509-1513.
- [21] Jourda F, Providencia R, Marijon E, et al. Contact-force guided radiofrequency vs. second-generation balloon cryotherapy for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation—a prospective evaluation[J]. Europace, 2015, 17(2):225-231.
- [22] Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation; a systematic review of published studies[J]. Heart Rhythm, 2011, 8(9): 1444-1451.
- [23] Pandya B, Sheikh A, Spagnola J, et al. Safety and efficacy of second-generation versus first-generation cryoballoons for treatment of atrial fibrillation; a meta-analysis of current evidence[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2016, 45(1): 49-56.
- [24] 王继贵. 冷冻球囊消融治疗心房颤动的进展[J]. 武警医学, 2004, 15(4):243-245.
- [25] 方丕华. 房颤冷冻消融病例选择[J]. 医学与哲学, 2016, 37(11):17-18.

(收稿:2018-03-06 修回:2018-05-05)

(本文编辑:丁媛媛)