

# 预激综合征合并心房颤动的临床诊治进展

万艺 王群山

**【摘要】** 预激综合征合并心房颤动可增加患者猝死风险,其临床诊治一直受到关注。本文主要介绍预激综合征合并心房颤动的发病机制、诊断、风险评估、急诊与射频消融治疗的研究进展。

**【关键词】** 预激综合征;心房颤动;发病机制;诊断;治疗

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.04.003

预激综合征合并心房颤动(房颤)是潜在的可威胁生命的心律失常,发病率为 11.5%~39%<sup>[1]</sup>。当房颤或心房扑动(房扑)发生在具有旁路前向传导功能的预激综合征患者时,快速房颤波或房扑波可经旁路前传至心室,引起极快的心室律。快速心室反应可引起患者低血压,节律恶化可诱发心室颤动(室颤),导致血流动力学异常,危及患者生命<sup>[2]</sup>。因此,预激综合征合并房颤的诊治具有重要的临床意义。

## 1 发病机制

异常旁路传导引起心室预激和阵发性心动过速是预激综合征的主要特征。房室旁路的存在可影响心肌电生理和收缩性能,增加心房易损性,诱发房颤<sup>[3]</sup>。而反复发作的心动过速,尤其是室上性心动过速,可引起严重的心室扩张,导致心房传导减慢,心房易损性显著增加,进而诱发房颤<sup>[4]</sup>。预激综合征合并房颤可能的发病机制主要有:(1)旁路依赖性的心房易损性;(2)非旁路依赖性的心房易损性,即心房内在易损性。Li 等<sup>[5]</sup>通过二维斑点追踪超声心动图和经胸超声心动图评估射频导管消融 7 d 前与 10 d 后患者的心房功能,进一步证明预激综合征患者的阵发性心动过速可增加心房易损性,促发房颤。

研究表明,预激综合征及预激相关疾病与遗传有关<sup>[6]</sup>。遗传变异是房颤易感性的重要决定因素,家族性或早发性房颤与许多罕见蛋白质的编码基因的序列突变有关。房颤患者通常具有相似的高

频变异的染色体位点,这些位点通常位于人类基因组的非编码区,可调控心脏离子通道相关基因和心脏转录因子的表达<sup>[7]</sup>。Zhang 等<sup>[8]</sup>认为,与钾离子通道功能相关的基因发生突变或许是家族中房颤及猝死发生的遗传基础。另外,心脏发育过程中出现的心房异常可能是患者成年后房颤发生的基础。目前,尚无资料显示家族性房颤与预激综合征合并房颤之间的遗传相关性。

## 2 诊断

心电图是诊断预激综合征合并房颤的主要方法。典型的心电图主要表现为:(1)房颤的存在,即 P 波消失,代之以大小、形态、间距不等的房颤波,R-R 间期绝对不规则;(2)预激波的存在,QRS 波群宽大畸形(QRS 时限>0.10 s),QRS 波起始部顿挫(预激波),QRS 波群变异不定;(3)心率异常,出现阵发性心率加快,可达 180 次/min;(4)R-R 间距多变。预激波的存在与激动程度有关,但无预激波并不能排除旁路的存在。Spotnitz 等<sup>[9]</sup>对 109 例患者在旁路消融 15~30 min 后静脉注射大剂量腺苷,观察患者的电生理特征和心电图表现,在 13 例隐性旁路传导患者中,12 例因旁路激动再次出现旁路传导。该研究结果表明,静脉注射大剂量腺苷可发现旁路消融术后隐性旁路传导,这为预激综合征患者隐性旁路的临床诊断提供了可能途径。

## 3 风险评估

自 1930 年 Wolff 等<sup>[10]</sup>首次报道预激综合征以来,学者们发现预激综合征不仅可引起多种心律失常,还是小部分患者心脏性猝死的原因,尤其在预激综合征合并房颤时。

Pappone 等<sup>[11]</sup>在一项前瞻性注册研究中,将

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属新华医院心血管内科

通信作者:王群山,Email:gjxxgbzsz@163.com

2 169 例预激综合征患者分为未消融组(1 001 例,其中预激综合征无症状患者 550 例)与消融组(1 168 例,其中预激综合征无症状患者 206 例)。除临床症状外,两组在其他临床特征与电生理特征上的差异均无统计学意义。在经过平均 8 年的随访后,未消融组的室颤发病率为 1.5%,患者大部分为青少年(13 例/15 例,中位年龄 11 岁),这些青少年的旁路前传不应期明显缩短,房室折返性心动过速诱发的无症状房颤明显增加;而消融组室颤及其他恶性室性心律失常的发生率为 0%。未消融组患者更易发生室颤等恶性室性心律失常,且受试者工作特征(ROC)曲线显示旁路前传不应期更短(临界值为 240 ms)。根据临床症状进行的生存分析显示,预激综合征无症状患者的恶性室性心律失常发生率更高。该注册研究提示,旁路的电生理特性才是预激综合征患者发生恶性室性心律失常的原因,预激综合征的管理不应以有无预激症状为基础。

#### 4 急诊治疗

预激综合征合并房颤具有阵发性、快速、不规则等特点,临床确诊难度大。对于预激综合征合并房颤患者,需进行紧急治疗,防止猝死。

##### 4.1 药物治疗

20 世纪 80 年代,Janson 等<sup>[12]</sup>开始研究地高辛、维拉帕米、地尔硫卓等抗心律失常药物的作用机制和对预激综合征合并房颤的疗效。随后,学者们又分别研究了普鲁卡因胺<sup>[13]</sup>、依布利特<sup>[14]</sup>、腺苷、 $\beta$ 受体阻滞剂<sup>[15]</sup>、胺碘酮、利多卡因<sup>[16-17]</sup>、普罗帕酮、阿义马林<sup>[18]</sup>等抗心律失常药物对预激综合征合并房颤的治疗作用。2014 年美国和 2016 年欧洲房颤患者管理相关指南推荐了治疗预激综合征合并房颤的药物,同时强调了药物治疗的适应证<sup>[14,17]</sup>。

**4.1.1 推荐用药** 2014 年美国房颤患者管理相关指南指出,静脉普鲁卡因胺与依布利特可延缓旁路传导率,降低心室率,使房颤转为窦性心律,可用于转复预激综合征合并房颤患者的心室律。

**4.1.2 不推荐用药** 2014 年美国房颤患者管理相关指南指出,静脉注射胺碘酮、腺苷,口服或静脉注射洋地黄类药物、非二氢吡啶类钙拮抗剂均可加速预激综合征合并房颤患者的心室率。另外,口服或静脉注射维拉帕米、地尔硫卓、腺苷、洋地黄类药物,静脉注射胺碘酮可促发室颤,口服或静脉注射利多卡因可诱发房颤。因此,在预激综合征合并房颤患者的治疗中应避免使用这些药物。尽管  $\beta$  受体

阻滞剂的临床研究数据较少,但理论上这类药物可促发室颤,因此应慎用。2016 年欧洲房颤患者管理相关指南明确指出,对预激综合征合并房颤患者应禁用口服或静脉注射地高辛、维拉帕米、地尔硫卓,慎用静脉胺碘酮。

**4.1.3 限定选择用药** 2014 年美国房颤患者管理相关指南指出,在预激综合征合并房颤的长期治疗过程中,口服胺碘酮可延缓或阻止旁路前传,可选择性用于预激综合征合并房颤的维持治疗。2016 年欧洲房颤患者管理相关指南推荐静脉注射普鲁卡因胺、普罗帕酮、阿义马林用于紧急治疗,以快速降低预激综合征合并房颤患者的心室率。

##### 4.2 电复律

电复律是治疗预激综合征合并房颤的重要方法。2014 年美国与 2016 年欧洲房颤患者管理相关指南强调,对于具有严重低血压(血压 $<90/60$  mmHg,或较基础血压下降达 20~30 mmHg 以上)、休克等血流动力学不稳定,或快速心室反应的预激综合征合并房颤患者,应首选同步直流电复律<sup>[14,17]</sup>。

#### 5 射频导管消融治疗

##### 5.1 房室旁路射频导管消融治疗

2016 年欧洲房颤患者管理相关指南推荐在以下两种情况时将射频导管消融作为预激综合征合并房颤的一线选择:(1)房颤经房室旁路前传者;(2)预激综合征心脏猝死幸存者<sup>[17,19]</sup>。对于无症状的显性预激综合征患者,如果合并房颤,在系统评估后也可考虑进行房室旁路的射频消融治疗。激动前传的程度决定心室预激的临床表现、P-R 间期、QRS 波群形态和时限、继发性 ST-T 改变的程度<sup>[9]</sup>。窦性心律下,个别患者的心电图可能会有提示旁路存在的表现,但有些患者即使有旁路存在,心电图上的预激波也极小,甚至无预激波,静息状态下心电图可能表现为正常。

绝大多数房室旁路具有前向和逆向的双向传导功能,但有些房室旁路仅具有逆向传导功能,心电图的心室预激图形仅在心室刺激或心室与房室结形成折返环并产生心动过速时表现出来<sup>[20-21]</sup>。窦性心律下,借助体表心电图和腔内心电图可对旁路进行高精度定位和标测,消融成功率 $>95\%$ <sup>[22]</sup>。房颤时,对旁路的标测和射频消融有一定难度。对于隐性房室旁路,需待心律自行转复或电复律后再进行标测;对于显性房室旁路,房颤时可在心室插入端进行标测和射频消融。消融靶点双极电位标

准为:旁路前传的最早心室激动点(EVA)和(或)旁路逆传的最早心房激动点(EAA);旁路电位领先 V 波。如果宽 QRS 波消失、变窄,说明旁路可能被阻断,但仍需在窦性心律下进一步验证房室旁路前传和逆传是否被完全阻断。三维标测系统有助于旁路的精确定位,盐水灌注消融导管和长鞘支撑均有助于消融导管的稳定贴靠,并可有效降低导管对心肌的损伤<sup>[23]</sup>。

自 2009 年 1 月以来,经静脉心腔内电复律已成为上海交通大学医学院附属新华医院心血管内科用于转复心脏电生理介入治疗患者心律的常规治疗手段<sup>[24]</sup>。与体外电复律和药物复律相比,心腔内电复律对旁路电生理特性无明显影响,患者无明显疼痛,无需静脉麻醉,转复成功率达 99%。此外,心腔内电复律放电能量仅 2~10 J,较体外电复律放电能量减少 95%。

## 5.2 房颤射频消融治疗

房室旁路本身与房室折返性心动过速均会增加心房易颤性<sup>[25-26]</sup>。旁路射频消融治疗可消除部分患者房室折返性心动过速,降低房室旁路相关的心房异质性,减少房颤发生率<sup>[27]</sup>。但部分患者心房内易颤性增加,即使进行射频消融治疗,仍然有房颤发作<sup>[28]</sup>。对于预激综合征合并房颤是否需要射频消融治疗,认识还不够全面。

Borregaard 等<sup>[25]</sup>在 1990 年至 2011 年间对 362 例因预激综合征行射频消融治疗的患者进行长期随访,选取丹麦国家卫生局中央人口注册登记处的数据作为对照(1:10 匹配)。结果显示,房室旁路射频消融治疗未降低预激综合征患者术后房颤的发生率,其房颤发生率高达 19%~20%,明显高于普通人群。消融术前房颤史和患者年龄(>50 岁)是旁路射频消融术后房颤发生的独立危险因素。

上海交通大学医学院附属新华医院心血管内科 Chen 等<sup>[26]</sup>分析了隐性与显性房室旁路患者射频消融术后房颤发生的危险因素,虽然两组患者的临床特征、房室结与旁路逆传的电生理特性均无明显差异,但研究结果发现,与隐性房室旁路患者相比,显性房室旁路患者的房颤发生率明显升高(23.4%对 9.8%)。这一研究结果提示,房室旁路前传可能是预激综合征患者发生房颤的关键因素。进一步的多元回归分析显示,房室旁路射频消融术后房颤发生的独立危险因素依次为显性房室旁路、高血压、消融后 P 波离散度、脑钠肽前体(NT-proBNP)

与肌酐水平。同时,该研究比较了肺静脉隔离联合旁路消融与仅进行旁路消融的预激综合征合并房颤患者的术后房颤复发率,随访(20.5±10.0)个月后的结果显示,与旁路消融组相比,肺静脉隔离联合旁路消融组房颤的复发率明显下降[2/19(11%)对 5/10(50%)]。该结果表明肺静脉隔离对预激综合征合并房颤患者射频消融治疗的必要性。

## 6 小结

预激综合征合并房颤的遗传机制尚不明确,仍需进一步研究。值得强调的是,体表心电图尽管无明显预激表现,但并不能完全排除房颤经房室旁路快速前传促发室性心动过速、室颤,甚至引起心脏性猝死的风险。转复心律是预激综合征合并房颤患者临床治疗的关键。血流动力不稳定患者的急诊处理优选同步电复律,对于心脏电生理介入治疗时需要房颤转复的患者,经静脉心腔内电复律具有一定的优势。旁路射频导管消融术可用于预激综合征合并房颤患者心律的转复。

## 参 考 文 献

- [1] Centurión OA, Shimizu A, Isomoto S, et al. Mechanisms for the genesis of paroxysmal atrial fibrillation in the Wolff Parkinson-White syndrome: intrinsic atrial muscle vulnerability vs. electrophysiological properties of the accessory pathway[J]. *Europace*, 2008, 10(3):294-302.
- [2] Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(19):1803-1811.
- [3] Liu XP, Yan Q, Li H, et al. Ablation of ligament of marshall attenuates atrial vulnerability to fibrillation induced by inferior left atrial fat pad stimulation in dogs[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, 21(9):1024-1030.
- [4] Obeyesekere M, Gula LJ, Skanes AC, et al. Risk of sudden death in Wolff-Parkinson-White syndrome how high is the risk?[J]. *Circulation*, 2012, 125(5):659-660.
- [5] Li JJ, Wei F, Chen JG, et al. Assessment of atrial fibrillation and vulnerability in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome using two-dimensional speckle tracking echocardiography[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e108315.
- [6] Ehtisham J, Watkins H. Is Wolff-Parkinson-White syndrome a genetic disease?[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16(11):1258-1262.
- [7] Fatkin D, Santiago CF, Huttner IG, et al. Genetics of atrial fibrillation: state of the art in 2017[J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26(9):894-901.
- [8] Zhang LP, Hui B, Gao BR. High risk of sudden death associated with a PRKAG2-related familial Wolff-Parkinson-White syndrome[J]. *J Electrocardiol*, 2011, 44(4):483-486.

- [9] Spotnitz MD, Markowitz SM, Liu CF, et al. Mechanisms and clinical significance of adenosine-induced dormant accessory pathway conduction after catheter ablation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(6):1136-1143.
- [10] Wolff L, Parkinson J, White PD. Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. 1930[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2006, 11(4):340-353.
- [11] Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation; insights from a registry study of 2169 patients [J]. *Circulation*, 2014, 130(10):811-819.
- [12] Janson CM, Shah MJ. Supraventricular tachycardia in adult congenital heart disease: mechanisms, diagnosis, and clinical aspects[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2017, 9(2):189-211.
- [13] Long B, Koyfman A. Best clinical practice: emergency medicine management of stable monomorphic ventricular tachycardia [J]. *J Emerg Med*, 2017, 52(4):484-492.
- [14] 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]. *Circulation*, 2014, 129(23):e1-e76.
- [15] Simonian SM, Lotfipour S, Wall CA. Challenging the superiority of amiodarone for rate control in Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation[J]. *Intern Emerg Med*, 2010, 5(5):421-426.
- [16] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38):2893-2962.
- [17] Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(13):913-920.
- [18] Conte G, Levinstein M, Sarkozy A, et al. The clinical impact of ajmaline challenge in elderly patients with suspected atrioventricular conduction disease[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(2):423-427.
- [19] Tischenko A, Fox DJ, Yee R, et al. When should we recommend catheter ablation for patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome?[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2008, 23(1):32-37.
- [20] Della Bella P, Brugada P, Talajic M, et al. Atrial fibrillation in patients with an accessory pathway: importance of the conduction properties of the accessory pathway[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1991, 17(6):1352-1356.
- [21] Chen SA, Chiang CE, Tai CT, et al. Longitudinal clinical and electrophysiological assessment of patients with symptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome and atrioventricular node reentrant tachycardia[J]. *Circulation*, 1996, 93(11):2023-2032.
- [22] Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2014, 45(2):520-526.
- [23] Feng XF, Wang QS, Sun J, et al. Pulmonary vein antrum isolation of pre-excited atrial fibrillation[J]. *Chin Med J*, 2013, 126(14):2613-2619.
- [24] 王传慧, 王群山. 对心房颤动电复律治疗的认识[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 24(4):221-224.
- [25] Borregaard R, Lukac P, Gerdes C, et al. Radiofrequency ablation of accessory pathways in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome: the long-term mortality and risk of atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2015, 17(1):117-122.
- [26] Chen M, Feng X, Sun J, et al. Risk factors responsible for atrial fibrillation development between symptomatic patients with concealed or manifest atrioventricular accessory pathways[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2015, 7:69-75.
- [27] Deal BJ, Keane JF, Gillette PC, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: management and follow-up[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 5(1):130-135.
- [28] Brembilla-Perrot B, Popescu I, Huttin O, et al. Risk of atrial fibrillation according to the initial presentation of a preexcitation syndrome[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 157(3):359-363.

(收稿:2017-10-12 修回:2018-04-13)

(本文编辑:胡晓静)