

# 生物标志物对心房颤动射频消融术后复发的预测作用

庞乃栋 张楠 郭敏 孙萌 王睿

**【摘要】** 射频消融是心房颤动（房颤）的有效治疗措施，但房颤在术后仍存在一定的复发率。研究发现，术前某些指标升高的房颤患者，在接受射频消融术后复发率明显较高，这些生物标志物包括血清胆红素、半乳糖凝集素-3、低密度脂蛋白胆固醇、脑钠肽及部分炎症因子等，其水平与术后复发独立相关，有助于预测患者预后。

**【关键词】** 心律失常；心房颤动；射频消融；预测因素；生物标志物

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.05.002

射频消融是目前指南推荐的根治心房颤动（房颤）有效、安全的方法之一<sup>[1]</sup>，与药物治疗相比可显著提高窦性心律维持率<sup>[2]</sup>，但术后仍有部分患者可能出现肺静脉重连甚至复发。某些生物标志物与房颤术后复发独立相关，评估其术前水平能够在一定程度上实现复发风险的分层管理<sup>[3]</sup>。

## 1 血清胆红素

胆红素与冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）、充血性心力衰竭等多种心血管疾病相关，并可作为预后标志物<sup>[4]</sup>。2019 年 1 项回顾性研究发现，在接受射频消融的阵发性房颤患者中，术前总胆红素水平与房颤复发呈正相关，且总胆红素水平是房颤复发的独立预测因子；与未复发患者相比，复发患者的直接和间接胆红素水平均更高<sup>[5]</sup>。其潜在机制包括心肝相互作用和抗氧化抗炎等。既往文献显示，房颤会引起短暂的肝充血，引发胆汁淤积症和缺氧性肝炎，导致胆红素水平升高和肝功能异常<sup>[6-7]</sup>。胆红素水平升高也可能是自我防御的抗氧化和抗炎机制，导致肺静脉电位恢复和房颤复发<sup>[8]</sup>。此外，较高的胆红素水平与中性粒细胞水平升高及炎症反应有关，而房颤与全身炎症反应相互促进，这也提示胆红素升高与房颤复发存在潜在关联。

## 2 血清半乳糖凝集素-3

以纤维化为特征的心房重构是房颤发生的基

础<sup>[9]</sup>。半乳糖凝集素-3（Gal-3）是一种纤维化生物标志物，在与炎症反应和纤维化相关的病理生理条件下过量产生和释放，参与许多纤维化相关疾病的发生和发展<sup>[10]</sup>。研究表明，Gal-3 对房颤的发生及消融预后均有一定预测价值。1 项比较房颤消融术后复发与未复发患者血清指标的 meta 分析显示，房颤复发组的基线 Gal-3 水平显著高于未复发组，术前较高的 Gal-3 水平与消融后较高复发风险独立相关<sup>[11]</sup>。另一项研究发现，房颤患者的血清 Gal-3 水平与超声心动图左房容积指数显著相关，提示血清 Gal-3 水平与心房重构程度呈正相关<sup>[12]</sup>。

## 3 血脂

血脂异常被认为是心血管疾病的重要危险因素，血清低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平升高是高血压、糖尿病、冠状动脉疾病和脑卒中等危险因素。有研究表明，术前血脂水平与房颤复发有一定联系<sup>[13]</sup>。Jiang 等<sup>[14]</sup>的 meta 分析显示，房颤复发组的 LDL-C 水平明显高于非复发组，但总胆固醇和三酰甘油水平并无显著差异。另 1 项回顾性研究提示，LDL-C 是射频消融后房颤复发的独立危险因素，诊断的敏感度和特异度分别为 60.5% 和 60.6%，术前 LDL-C 水平在一定程度上可作为术后复发的预测指标<sup>[15]</sup>。

然而，关于 LDL-C 和房颤复发潜在机制的研究很少，有文献报道，血清胆固醇水平的变化会影响细胞膜离子通道的分布和功能，如 Kv1.5 通道、Kir2.1 通道和 Na<sup>+</sup>通道等，这些离子通道特性的改变会影响 Ca<sup>2+</sup>在细胞膜中的积累，从而诱导房颤发

基金项目：国家自然科学基金（82000426）；山西省自然科学基金（201801D121222）  
作者单位：030000 太原，山西医科大学第一医院心血管内科  
通信作者：王睿，E-mail: wangruixnk@163.com

生<sup>[16]</sup>。还有研究显示,导管消融后使用他汀类药物并不能减少房颤复发<sup>[17]</sup>。因此,需要更多的研究来探索降脂治疗与房颤复发的关系。

#### 4 血清脑钠肽

脑钠肽(BNP)是公认的心力衰竭标志物。有研究发现,BNP水平较高的房颤患者接受射频消融术后复发风险增加<sup>[14]</sup>。既往研究表明,BNP水平较高的患者左房直径(LAD)较大,有证据显示BNP预测房颤复发与心房重构及纤维化相关<sup>[18]</sup>。术前BNP水平升高往往提示心功能不全,其可能通过细胞内钙超载、心肌纤维化增加、传导速度降低而触发房颤<sup>[19]</sup>。此外,BNP可通过降钙素基因相关肽途径和抑制心脏的静息交感神经活性,增强迷走神经活性,引起心律失常,并参与房颤的维持<sup>[20]</sup>。有研究发现,BNP与左房舒张期射血指数联合指标预测射频消融术后复发的效能优于单一指标,这表明压力/容量超负荷诱导的左房重构和神经体液调节改变在房颤复发中起到重要作用<sup>[21]</sup>。然而,由于BNP半衰期较短,其评估患者长期预后的作用有限,血清N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)的半衰期较长、易被检测,可能在评估预后方面具有更大的临床意义。

#### 5 炎症标志物

既往研究证实,房颤既可以触发全身炎症反应,同时也可以作为炎症反应的结果<sup>[22]</sup>。C-反应蛋白(CRP)、超敏CRP、白细胞介素-6(IL-6)等对射频消融术后房颤复发均具有一定预测价值,研究表明术前CRP和IL-6升高为术后复发的独立预测因子<sup>[3,14,23]</sup>。CRP是非特异性炎症生物标志物,可参与凋亡心肌细胞的清除,从而加剧心房重构,增加房颤复发的风险,且CRP升高的房颤患者往往LAD更大<sup>[24]</sup>。但其预测房颤复发的价值在不同种族之间存在差异,在亚洲人中显著相关,而在欧洲人中则不明显<sup>[14,25]</sup>。IL-6与房颤复发相关的确切机制尚不明确,据报道射频消融术前IL-6水平与LAD呈正相关<sup>[26]</sup>。此外IL-6还与肝功能障碍和胆红素水平升高有关<sup>[5]</sup>,可能参与多条通路,进而影响房颤复发。

#### 6 贫血及红细胞分布宽度

贫血是心力衰竭、冠心病等心血管疾病的不良预后因素<sup>[27]</sup>,但其与房颤关系的研究很少。Kim等<sup>[28]</sup>通过平均23个月的随访发现,贫血的房颤患者接受射频消融术后复发率明显高于非贫血患者,

术前贫血(血红蛋白男性<130 g/L,女性<120 g/L)是房颤复发的独立预测因子,但尚未发现二者有直接因果关系。红细胞分布宽度(RDW)可反映红细胞体积异质性,可用于贫血的鉴别诊断。研究表明较高RDW水平是心力衰竭、心肌梗死患者发病率和死亡率增加的独立预测因子<sup>[29]</sup>。RDW还是非瓣膜阵发性房颤导管消融后复发的独立预测因素<sup>[30]</sup>。然而,RDW受各种血液学混杂因素影响,其与房颤复发之间的因果关系尚未阐明。

#### 7 肿瘤标志物

CA125是与卵巢癌高度相关的肿瘤标志物。既往报道CA125升高与新发房颤风险增加有关<sup>[31]</sup>,Huang等<sup>[32]</sup>发现CA125是房颤射频消融术后远期复发的独立预测因素,其最佳临界值为11.05 U/mL,即CA125≥11.05 U/mL的患者房颤消融后1年的复发率明显高于CA125<11.05 U/mL的患者。CA125在临床容易获得,但目前相关研究较少。

已有一些指标用于预测房颤射频消融术后复发,如左房增大、房颤病史久、女性、高龄等<sup>[33-34]</sup>,但生物标志物应用较少。本文介绍的生物标志物是在临床研究中发现的与术后房颤复发独立相关的因素,仍需通过大样本随机对照试验进一步验证。

#### 参 考 文 献

- [1] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. Eur Heart J, 2021, 42(5):373-498.
- [2] Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, et al. Recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in the CABANA trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(25):3105-3118.
- [3] Carballo D, Noble S, Carballo S, et al. Biomarkers and arrhythmia recurrence following radiofrequency ablation of atrial fibrillation[J]. J Int Med Res, 2018, 46(12):5183-5194.
- [4] Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, et al. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications[J]. J Am Coll Cardiol. 2013, 61(24):2397-2405.
- [5] Chen SC, Chung FP, Chao TF, et al. A link between bilirubin levels and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation[J]. J Chin Med Assoc, 2019, 82(3):175-178.
- [6] Targher G, Byrne CD. Circulating markers of liver function and cardiovascular disease risk[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(11):2290-2296.
- [7] Yaegashi T, Kato T, Usui S, et al. Short-term rapid atrial pacing alters the gene expression profile of rat liver:

- cardiohepatic interaction in atrial fibrillation[J]. Heart Rhythm, 2016,13(12):2368-2376.
- [8] Ayer A, Zarjou A, Agarwal A, et al. Heme oxygenases in cardiovascular health and disease[J]. Physiol Rev, 2016, 96(4):1449-1508.
- [9] Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, et al. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(8):943-959.
- [10] Dong R, Zhang M, Hu Q, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review)[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(2):599-614.
- [11] Pranata R, Yonas E, Chintya V, et al. Serum Galectin-3 level and recurrence of atrial fibrillation post-ablation-Systematic review and meta-analysis[J]. Indian Pacing Electrophysiol J, 2020, 20(2):64-69.
- [12] Gurses KM, Yalcin MU, Kocyigit D, et al. Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels[J]. Am J Cardiol, 2015, 115(5):647-651.
- [13] Kimura T, Takatsuki S, Inagawa K, et al. Serum inflammation markers predicting successful initial catheter ablation for atrial fibrillation[J]. Heart Lung Circ, 2014, 23(7):636-643.
- [14] Jiang H, Wang W, Wang C, et al. Association of pre-ablation level of potential blood markers with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis[J]. Europace, 2017, 19(3):392-400.
- [15] Li A, Chen Y, Wang W, et al. Association of clinical predictors with recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation[J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2020, 25(6):e12787.
- [16] Bastiaanse EM, Höld KM, Van der Laarse A. The effect of membrane cholesterol content on ion transport processes in plasma membranes[J]. Cardiovasc Res, 1997, 33(2):272-283.
- [17] Giannopoulos G, Vrachatis D, Kossyvakis C, et al. Effect of postablation statin treatment on arrhythmia recurrence in patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2018, 72(6):285-290.
- [18] Thamilarasan M, Klein AL. Factors relating to left atrial enlargement in atrial fibrillation: "chicken or the egg" hypothesis[J]. Am Heart J, 1999, 137(3):381-383.
- [19] Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial[J]. Am Heart J, 2002, 144(4):597-607.
- [20] Hansson M. Natriuretic peptides in relation to the cardiac innervation and conduction system[J]. Microsc Res Tech, 2002, 58(5):378-386.
- [21] 徐敏, 刘飞, 葛志翔, 等. 阵发性心房颤动患者环肺静脉射频消融术后复发的预测因素研究[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2020, 17(12):1220-1226.
- [22] Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(22):2263-2270.
- [23] Marott SC, Nordestgaard BG, Zacho J, et al. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(10):789-795.
- [24] Kourliouros A, Camm AJ. Does inflammation influence atrial fibrillation recurrence following catheter ablation?[J]. Europace, 2009, 11(2):135-137.
- [25] Kocarnik JM, Pendergrass SA, Carty CL, et al. Multiancestral analysis of inflammation-related genetic variants and C-reactive protein in the population architecture using genomics and epidemiology study[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2014, 7(2):178-188.
- [26] Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation[J]. Am J Cardiol, 2005, 95(6):764-767.
- [27] Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(10):818-827.
- [28] Kim M, Hong M, Kim JY, et al. Clinical relationship between anemia and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation without genetic background[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2020, 27:100507.
- [29] Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, et al. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2010, 105(3):312-317.
- [30] Li H, Liu T, Xu G, et al. Red blood cell distribution width and the recurrence of atrial fibrillation after ablation in patients with paroxysmal non-valvular symptomatic atrial fibrillation[J]. Int J Cardiol, 2016, 203:834-836.
- [31] Yucel H, Kaya H, Zorlu A, et al. Cancer antigen 125 concentrations and increased risk of new-onset atrial fibrillation[J]. Herz, 2015, 40(Suppl 2):119-124.
- [32] Huang Z, Liang X, Wang W, et al. Relationship between plasma cancer antigen (CA)-125 level and one-year recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation[J]. Clin Chim Acta, 2020, 502:201-206.
- [33] Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis[J]. Europace, 2018, 20(1):33-42.
- [34] Chew DS, Black-Maier E, Loring Z, et al. Diagnosis-to-ablation time and recurrence of atrial fibrillation following catheter ablation: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2020, 13(4):e008128.

( 收稿:2021-06-08 修回:2022-07-21 )

( 本文编辑:丁媛媛 )