

# 经皮左心耳封堵联合射频消融对持续性心房颤动患者脑钠肽分泌的影响

杨婧 尤玲 王连霞 张艳 尹磊 张光明 邢航航 谢瑞芹

**【摘要】 目的:**探讨经皮左心耳封堵联合射频消融术对持续性心房颤动(房颤)患者脑钠肽(BNP)分泌的影响。**方法:**2015年4月至2018年10月连续纳入非瓣膜性持续性房颤患者240例,其中行经皮左心耳封堵联合射频消融术(一站式组)66例,行单纯射频消融术(射频消融组)174例,根据性别、年龄、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc和HAS-BLED评分行倾向性评分1:1匹配。2组患者在术前,术后1d、2d、3d、3个月、12个月时取静脉血行BNP测定。**结果:**根据倾向性评分,共入组65对匹配患者。2组患者成功行环肺静脉隔离术,一站式组均成功植入Watchman封堵器,术后患者均转为窦性心律。一站式组患者术后1、2d时BNP水平较基线明显下降,术后3d时升高,与术前差异无统计学意义,术后3个月较术前明显下降[(102±138)ng/L对(256±181)ng/L,  $P<0.001$ ],1年时BNP水平呈持续下降趋势[(66±53)ng/L对(256±181)ng/L,  $P<0.001$ ]。射频消融组患者的BNP水平也观察到相同的趋势。2组间BNP水平的差异无统计学意义。**结论:**经皮左心耳封堵联合射频消融显著改善了持续性房颤患者心脏的内分泌功能。

**【关键词】** 心房颤动;经皮左心耳封堵;射频消融;脑钠肽

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.02.014

**Effect of left atrial appendage closure combined with catheter ablation on brain natriuretic peptide levels in patients with persistent atrial fibrillation** YANG Jing, YOU Ling, WANG Lianxia, ZHANG Yan, YIN Lei, ZHANG Guangming, XING Hanghang, XIE Ruiqin First Department of Cardiology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050004, China

**【Abstract】 Objective:** This study aimed to investigate the effect of left atrial appendage closure (LAAC) in combination with catheter radiofrequency ablation (CRFA) for atrial fibrillation (AF) on plasma brain natriuretic peptide (BNP) in patients with persistent AF. **Methods:** A total of 240 patients with persistent non-valvular AF were consecutively enrolled between April 2015 and October 2018. Of them, 66 patients underwent LAAC using Watchman device combined with CRFA for AF (LAAC+CRFA group) and 174 received CRFA for AF only (CRFA group). Propensity score matching (PSM) was performed based on sex, age, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score and HAS-BLED score to reduce selection bias between the two groups. Venous blood samples were obtained for BNP assessment before and 1 day, 2 days, 3 days, 3 months, and 1 year after the procedure. **Results:** 65 matched pairs of patients were identified. Pulmonary vein isolation was successfully performed in both groups, and all patients were in sinus rhythm postoperatively. In the LAAC + CRFA group, the Watchman occluder was successfully implanted. In patients treated with CRFA plus LAAC, plasma BNP levels were decreased with the restoration of sinus rhythm, but rose at day 3 ( $P>0.05$  vs baseline BNP value). Plasma BNP levels were significantly decreased at 3 months post procedure compared with preoperative values [(102±128) ng/L vs (256±181) ng/L,  $P<0.001$ ], and were further reduced at 1-year follow-up [(66±53) ng/L vs (256±

181) ng/L,  $P < 0.001$ ]. The same trend was observed for plasma BNP levels in CRFA group. There was no significant difference in BNP levels between the two groups. **Conclusion:** The combined procedure of LAAC with CFRA significantly improved the endocrine function of the heart.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Left atrial appendage closure; Catheter ablation; Brain natriuretic peptide

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常,卒中风险预防一直是近年来心律失常领域关注的热点。目前,经皮左心耳封堵(LAAC)已成为不能耐受口服抗凝剂的非瓣膜性房颤患者卒中预防的替代治疗策略,可独立进行手术,也可以与导管消融联合进行,同时实现对窦性心律的控制及卒中预防,减少多次手术风险。

左心耳(LAA)是原始心房的衍生物,为胚胎残留结构。近年来研究表明,LAA为功能性器官且具有内分泌功能。在生理条件下,LAA可释放心房利钠肽(ANP)和脑钠肽(BNP),调节血管容量和张力。目前,尚不明确LAAC是否会损害LAA正常的内分泌功能,对人体产生不利影响。持续性房颤的射频消融已被证实能明显改善心脏的内分泌功能。LAAC联合射频消融对持续性房颤患者心脏内分泌的功能目前尚不清楚。在射频消融的基础上加行LAAC是否会影响心脏内分泌功能的改善尚待进一步的研究。临床中,BNP被广泛用于心力衰竭的诊断及治疗指导<sup>[1-2]</sup>,房颤时BNP主要来源于左心房尤其是左心耳<sup>[3]</sup>。本研究选择BNP作为心脏内分泌功能的指标,探讨LAAC联合射频消融对持续性房颤患者心脏内分泌功能的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

纳入2015年4月至2018年10月于河北医科大学第二医院心内一科就诊且愿意接受手术治疗的非瓣膜性持续性房颤患者240例。持续性房颤定义为房颤持续时间超过7d,长程持续性房颤定义为持续时间超过12个月<sup>[4]</sup>。根据不同的纳入标准结合患者个人经济情况及意愿将患者纳入一站式组或射频消融组。

一站式组66例,患者均接受射频消融联合左心耳封堵术。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)抗心律失常药物治疗无效;(3)有高栓塞风险( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ 分);(4)有高出血风险( $\text{HAS-BLED}$ 评分 $\geq 3$ 分);(5)首选Watchman LAAC作为长期口服抗凝药物的替代治疗。排除标准:

(1)左心房内血栓;(2)左房扩大( $\geq 60$  mm);(3)严重的瓣膜性心脏病;(4)合并严重的心功能不全。射频消融组174例,患者单纯接受射频消融术。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)抗心律失常药物治疗无效。排除标准同一站式组。

使用EmpowerStats软件(<http://www.empowerstats.com>)对年龄、性别、 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 评分和HAS-BLED评分进行倾向性评分匹配(1:1匹配),以减少2组之间的选择偏差。最终从每组中选取65例患者。研究方案得到河北医科大学第二医院伦理委员会批准。所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 术前准备

所有患者在术前均行经食管超声心动图以排除左房血栓,行心脏计算机断层扫描以完善心脏左房及肺静脉结构重建,一站式组在术前评估左心耳的尺寸和深度。

### 1.3 手术过程

射频消融术在患者清醒镇静及局麻下进行。消融导管(Thermocool SMART-TOUCH, Biosense Webster公司)进入左房,在三维标测系统(CARTO 3, Biosense Webster公司)指导下构建左房及肺静脉模型。沿肺静脉前庭在环肺静脉电位指引下环肺静脉消融隔离术,使用标测导管(Lasso® NAV Eco, Biosense Webster公司)记录消融前、消融期间和消融后的肺静脉电位,验证肺静脉隔离完全。所有患者未行额外的线性消融或心房复杂碎裂电位(CFAE)消融。患者在术中为房颤律时使用伊布利特进行药物转复,术后未恢复为窦性心律的患者,进行心脏电复律以终止房颤。

一站式手术在患者行射频消融术后立即在透视和经食管超声引导下植入左心耳封堵器(Watchman, 美国Boston Scientific公司)。选择比左心耳颈部最宽处大10%~20%的设备,使其有足够的压缩比及压力以保持封堵器的稳定性。送入封堵器固定在左心耳内,封堵盘完全覆盖在左心耳口,通过牵拉测定其稳定性。释放封堵器前,需

确定无<5 mm 的残留分流,且满足“PASS”原则 (Position 位置、Anchor 锚定、Size 大小、Seal 封堵)。

1.4 术后药物治疗及随访

所有患者术后 3 个月内均接受抗心律失常药物及利伐沙班抗凝治疗方案。一站式组随访时均进行经食管超声以记录器械相关血栓及器械残余分流情况,若 3 个月时未检测到器械相关血栓或残余分流≥5 mm,则再进行 3 个月的双联抗血小板治疗 (阿司匹林 100 mg/d、氯吡格雷 75 mg/d),并继续口服阿司匹林至术后 1 年。2 组患者在术前、术后 1 d、2 d、3 d、3 个月、12 个月时分别抽取静脉血进行 BNP 测定。由于不同的心脏节律 (窦性心律或房颤) 可能会影响 BNP 水平,本研究剔除术后房颤复发的患者,以监测 2 组维持窦性心律患者的 BNP 水平变化趋势及差异。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析。

采用 Kolmogorov-Smirnov 检验确定数据是否服从正态分布。正态分布的数据用均数 ± 标准差表示,非正态分布的数据用中位数 (四分位数间距) 表示。计数资料以例和百分数表示。2 组患者的基线参数比较采用独立样本 *t* 检验 (正态分布数据) 或 Mann-Whitney *U* 检验 (非正态分布数据) 和卡方检验。采用方差分析检验组间不同时间 BNP 水平差异,采用最小显著性差异法 (LSD) 进行 2 组间比较。*P* 值<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组间基线资料比较

倾向性评分匹配后,共入组 65 对匹配患者,其中一站式组平均年龄 (61.8±7.9) 岁,男性 40 例,射频消融组平均年龄 (60.7±9.1) 岁,男性 43 例。2 组患者基线资料无统计学差异,既往用药史、基线时心脏超声各指标间差异无统计学意义。见表 1。

表1 一站式组与射频消融组基线特征比较

| 项目   | 射频消融组 (n=65) | 一站式组 (n=65) | <i>P</i> |
|--|--------------|-------------|----------|
| 年龄/岁                                       | 60.7±9.1     | 61.8±7.9    | 0.47     |
| 男性/例 (%)                                   | 43 (66.2)    | 40 (61.5)   | 0.72     |
| 房颤类型/例 (%)                                 |              |             | 0.38     |
| 持续性房颤                                      | 35 (53.8)    | 30 (46.2)   |          |
| 长程持续性房颤                                    | 30 (46.2)    | 35 (53.8)   |          |
| 高血压/例 (%)                                  | 50 (76.9)    | 45 (69.2)   | 0.32     |
| 冠状动脉粥样硬化性心脏病/例 (%)                         | 12 (18.5)    | 15 (23.1)   | 0.52     |
| 糖尿病/例 (%)                                  | 10 (15.4)    | 9 (13.8)    | 0.80     |
| 卒中/例 (%)                                   | 28 (43.1)    | 34 (52.3)   | 0.29     |
| 出血/例 (%)                                   | 12 (18.5)    | 15 (23.1)   | 0.52     |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc评分/分 | 4 (3, 5)     | 3 (2, 4)    | 0.09     |
| HAS-BLED评分/分                               | 3 (2, 3)     | 3 (2, 3)    | 0.95     |
| 左房大小/mm                                    | 40.8±4.4     | 42.4±5.3    | 0.07     |
| 左室射血分数/%                                   | 57.8±7.0     | 57.6±8.2    | 0.87     |
| 抗心律失常药物/例 (%)                              | 28 (43.1)    | 24 (36.9)   | 0.47     |
| β受体阻滞剂                                     | 30 (46.2)    | 32 (49.2)   | 0.73     |
| ACEI或ARB                                   | 27 (41.5)    | 25 (38.5)   | 0.72     |
| 醛固酮受体拮抗剂                                   | 7 (10.8)     | 9 (13.8)    | 0.59     |
| 其他利尿剂                                      | 8 (12.3)     | 11 (16.9)   | 0.46     |

2.2 术中资料及临床结局

所有患者均接受环肺静脉隔离术,术后均为窦性心律。在一站式组,所有患者均成功植入 Watchman 封堵器,术后即刻经食管超声未发现>5 mm 的残余分流。在 3 个月的经食管超声心动图检查随访中未发现>5 mm 的残余分流,仅发现 1 例

患者出现器械相关血栓。在 12 个月的随访中,患者未出现装置脱位、血栓栓塞或缺血性卒中事件。

2.3 BNP水平的变化趋势

在 130 例患者中,45 例患者因基线为窦性心律或随访期间检测到心房颤动或心房扑动而被排除,其余 85 例患者 (一站式组 41 例,射频消



融组 44 例) 进行 BNP 检测。结果显示, 一站式组患者不同时间 BNP 水平的差异有统计学意义 ( $P<0.001$ ), 术后 1、2 d 时随着窦性心律的恢复, BNP 水平较基线明显下降, 术后 3 d 时升高,

恢复至术前水平, 术后 3 个月、1 年持续下降。射频消融组患者的 BNP 水平也观察到类似的趋势 ( $P<0.001$ )。2 组间 BNP 水平的差异无统计学意义。见表 2。

表2 一站式组与射频消融组BNP水平比较/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

| 分组       | 术前      | 术后1 d                  | 术后2 d                  | 术后3 d   | 术后3个月                  | 术后1年                 |
|----------|---------|------------------------|------------------------|---------|------------------------|----------------------|
| 射频消融组    | 262±205 | 177±150 <sup>(1)</sup> | 168±142 <sup>(1)</sup> | 206±185 | 101±128 <sup>(2)</sup> | 56±65 <sup>(2)</sup> |
| 一站式组     | 256±181 | 171±153 <sup>(1)</sup> | 199±149 <sup>(1)</sup> | 225±185 | 102±138 <sup>(2)</sup> | 66±53 <sup>(2)</sup> |
| <i>P</i> | 0.90    | 0.85                   | 0.33                   | 0.64    | 0.98                   | 0.43                 |

注: 与术前相比, <sup>(1)</sup> $P<0.05$ , <sup>(2)</sup> $P<0.001$

### 3 讨论

本研究发现一站式手术后, 患者 BNP 水平在 1 年内得到明显改善, 并且与接受射频消融的患者差异无统计学意义。该结果可能与射频消融术后心房机械功能的显著恢复相关<sup>[5]</sup>。

接受一站式手术的患者在术后 1 d 时血浆 BNP 水平较术前显著下降, 考虑到患者未接受常规的抗心力衰竭治疗, 因此这可能与窦性心律的恢复有关。既往的研究也证实在射频消融术后或电复律后患者恢复窦性心律的即刻, BNP 水平可出现明显下降<sup>[5-7]</sup>。值得注意的是, 接受 2 种术式的患者 BNP 水平在术后 3 d 时均出现明显升高并恢复到基线水平。左心耳具有收缩功能, 切除或钳夹左心耳会导致左房的顺应性降低, 左房压力增高。因此短暂的 BNP 水平增高可能与左心耳封堵术造成的短暂的心房牵张以及造影时向左心耳内注入对比剂有关<sup>[8]</sup>。除此之外, 既往研究显示, 由于心房顿抑, 房颤转复窦性心律后 BNP 水平也会逐渐升高<sup>[5-7]</sup>。本研究组间比较显示, 尽管接受 2 种术式的患者 BNP 水平在术后 3 d 均有升高, 但组间差异无统计学意义, 提示心房顿抑可能在 BNP 短暂升高中起主要作用。

BNP 在心脏内产生, 在容量或压力负荷增加时, 心肌细胞拉伸, BNP 被释放到循环中。除心室外, BNP 还主要由左心房尤其是左心耳产生<sup>[3]</sup>。理论上讲, 与外科的心外膜左心耳结扎造成的左心耳缺血坏死不同, 心内膜的左心耳封堵在左心耳与左心房之间形成机械屏障, 随着左心耳封堵装置的完全内皮化, 会导致连续的左心耳血流限制<sup>[9]</sup>。左心耳封堵后这些血流动力学变化可能会对 BNP 的分泌产生影响。然而, 研究结果显示, 随着左心耳封堵装置的完全内皮化, 接受一站式手术的患者

BNP 水平并没有显著低于接受射频消融的患者, 2 组术后 BNP 水平差异无统计学意义。Luani 等<sup>[10]</sup>的研究也发现, 左心耳封堵术后 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 的水平较术前无显著变化。Grieshaber 等<sup>[11]</sup>在对左心耳结扎人群的研究中得到了相似结论, 在随访 2 年后, 左心耳结扎术对利钠肽的水平并没有明显的影响。这些结果表明, 即使失去部分左心耳功能, 作为内分泌器官, 心脏仍可以通过其他部位分泌 BNP 来维持的容量及体液平衡。除此之外, 利钠肽不会直接释放到 LAA 的腔内, 而是释放到冠状窦<sup>[12]</sup>, LAAC 不会影响利钠肽的主要释放部位, 这可能是接受 2 种不同术式患者 BNP 水平无显著差异的原因。有些学者考虑到左心耳的内分泌功能, 对左心耳结扎和左心耳封堵产生质疑<sup>[13]</sup>。本研究发现, 在射频消融术的基础上加行左心耳封堵术并不影响 BNP 的水平, 进而影响心脏的内分泌功能。因此, 与单纯的射频消融术相比, 一站式手术是可行的, 不会影响心脏的内分泌功能, 是具有高成本效益的治疗<sup>[14]</sup>, 可以作为高危卒中及出血患者房颤治疗的选择。

### 参 考 文 献

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2016, 37(27):2129-2200.
- [2] Li P, Luo Y, Chen YM. B-type natriuretic peptide-guided chronic heart failure therapy: a meta-analysis of 11 randomised controlled trials[J]. Heart Lung Circ, 2013, 22(10):852-860.
- [3] Inoue S, Murakami Y, Sano K, et al. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation[J]. J Card Fail, 2000, 6(2):92-96.

- (本文编辑:胡晓静)

(本文编辑:丁媛媛)