

心房颤动导管消融术逆转功能性瓣膜反流的研究进展

陈丽 邓金龙

【摘要】 心房颤动 (AF) 患者行导管消融术后, 恢复窦性心律, 二尖瓣反流或三尖瓣反流往往也会得到改善。该文介绍 AF 与功能性瓣膜反流的发病率、二者之间的相互关系以及 AF 导管消融术对功能性瓣膜反流的影响和逆转功能性瓣膜反流的可能机制。

【关键词】 心房颤动; 二尖瓣反流; 三尖瓣反流; 导管消融术

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.04.009

心房颤动 (AF) 是临床上最常见的心律失常, 其显著增加心肌梗死、心力衰竭 (心衰) 和卒中的风险。已有研究表明, AF 可以使患者发生心肌梗死的风险增加 5 倍^[1]。AF 患者发生心衰的风险是非 AF 患者的 3 倍, 尤其是年轻女性, AF 后 1 年内发生心衰的风险增加 100 倍^[2]。与非 AF 患者相比, AF 患者发生缺血性卒中的程度更严重, 死亡率更高^[3]。AF 的发生严重影响了患者的生活质量, 随着人口老龄化程度加剧, AF 患病人数越来越多。据统计, 在 75 岁以上的芬兰人群中, AF 患者的发病率和患病率分别为 3 194/10 万和 23.4%^[4]。Shi 等^[5]对中国 22 个省 114 039 例年龄≥18 岁的常住居民进行流行病学调查, 发现中国成年人人群中 AF 的患病率为 1.6%, 且随着年龄的增长而增加。

功能性瓣膜反流是指瓣膜结构正常、而继发于心功能不全或心脏几何结构改变引起的瓣膜反流, 以功能性二尖瓣反流 (FMR) 和功能性三尖瓣反流 (FTR) 最为常见。大多数 AF 患者合并有 FMR 或 FTR, AF 可导致心脏重构加速进展, 进一步加重二尖瓣反流 (MR) 或三尖瓣反流 (TR), 增加患者住院率和死亡率。然而 MR 和 TR 又会增加心房的负荷, 促进 AF 的发生与持续, 二者间复杂的相互关系尚不明确, 仍有待进一步研究。一些 AF 合并 FMR 或 FTR 的患者, 在 AF 导管消融术后维持窦性心律的情况下, 其瓣膜反流程度可得到改善。

1 AF合并功能性瓣膜反流的发病率

目前尚缺乏 AF 患者合并 FMR 或 FTR 的大规模流行病学数据, 但许多学者发现 AF 合并 FMR 或 FTR 是常见的临床现象。Kim 等^[6]发现 1 247 例非瓣膜性 AF 患者中约 1.8% 合并中度 FMR。叶蕴青等^[7]将 2 248 例中度以上 MR 老年患者分为 AF 组 537 例 (23.9%) 和非 AF 组 1 711 例 (76.1%), AF 组中退行性病变有 168 例 (31.3%), 功能性病变有 151 例 (28.1%)。李华龙等^[8]发现 1 479 例非瓣膜性 AF 患者中 56.1% 合并 FTR, 其中 36.8% 为轻度 TR, 13.4% 为中度 TR, 5.9% 为重度 TR。与轻、中度 TR 患者相比, 重度 TR 患者的年龄更大、持续性 AF 及女性比例更高。

2 AF与功能性瓣膜反流的相互关系

AF 发生时, 心房的收缩和舒张失去正常的节律, 舒张期时血液不能正常流入心室, 血液淤滞于心房造成心房扩大, 最终导致瓣环扩张和房室瓣关闭不全, 从而出现 FMR 和 FTR。然而瓣膜反流的存在, 又会增加心房的前负荷, 进一步加重心房重构和瓣环扩张, 从而促进 AF 的发生和持续。

Gertz 等^[9]发现 AF 可能是导致 FMR 的重要原因。AF 导管消融术后恢复窦性心律的患者与未恢复者相比, 左房大小和瓣环尺寸明显减小, MR 的发生率降低。AF 患者在恢复窦性心律后 6~12 个月时, MR 几乎完全消失, 证明了 AF 本身可能是 MR 的诱发因素。Itakura 等^[10]表明, 持续性 AF 可能是 FTR 发生的原因, 因为导管消融术后恢复窦性心律的患者右房面积较持续性 AF 患者显著减小, 且持续性 AF 患者右房面积的变化与 TR 面

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划 (桂科攻 1598012-2)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院老年心血管内科

通信作者: 邓金龙, E-mail: 13878814536@163.com

积的缩小相关 ($r=0.51$, $P<0.001$)。

研究表明, MR 或 FR 是影响 AF 预后的独立危险因素。近来有学者指出, 重度心房 FTR 是 AF 患者死亡率的独立预测因子, 而轻、中度心房 FTR 对 AF 的预后无影响^[11]。Nakamura 等^[12]发现 FTR 组患者的 AF 复发率高于非 FTR 组 ($P=0.001$), FTR 是 AF 患者导管消融术后复发的预测因子。强超华等^[13]发现术前 FMR 程度是 AF 患者导管消融术后复发的危险因素, 术后复发风险随着 FMR 程度的加重而增加。还有研究表明, 与无 FMR 的患者相比, 有严重 FMR 的患者在导管消融术后 AF 复发的风险显著增加^[14]。但 1 项前瞻性研究结果表明, FMR 不是预测阵发性 AF 患者导管消融术后 AF 复发的独立危险因素^[15]。

3 AF 导致功能性瓣膜反流的病理机制

AF 可导致 FMR 和 FTR, 但引起瓣膜反流的具体机制结论不一。与窦性心律患者相比, AF 患者的二尖瓣环和三尖瓣环均有扩张^[16]。既往研究认为 AF 患者出现功能性瓣膜反流与瓣环扩张有关^[17]。Pype 等^[18]认为 AF 引起 FMR 或 FTR 与心房重构有关。Najib 等^[19]提出 AF 患者严重的 FTR 是由右心重构和瓣环扩张共同导致的。近期研究发现, 除瓣环扩张外, 心房重构在 AF 患者功能性瓣膜反流的发生、进展中起着重要的作用。Guta 等^[20]纳入 83 例持续性 AF 伴 FTR 患者和 83 例健康对照者, 发现 AF 患者出现 FTR 与右房扩大密切相关, 其中 93% 的 AF 患者出现右房扩大, 但仅有 27% 和 12% 的患者出现右室扩大和右室功能障碍。多变量分析结果显示, 仅右房最小容积与 AF 患者的三尖瓣瓣环面积独立相关, 表明在决定 AF 患者三尖瓣瓣环扩张和随后的 FTR 进展方面, 右房扩大似乎比右室扩大更重要。Itakura 等^[10]也发现 AF 引起的右房扩大和三尖瓣瓣环扩张导致了 FTR。

与 FTR 类似, AF 患者出现 FMR 亦与心房重构、二尖瓣瓣环扩张有关。二尖瓣环在结构上与左房密切相关, 左房后壁与二尖瓣后叶相延续, 所以当 AF 导致左房扩大时, 二尖瓣后叶将向后下方移位, 引起瓣膜关闭不全, 从而导致 MR。Kim 等^[6]发现在 AF 患者中二尖瓣瓣叶面积随着二尖瓣瓣环扩张而增大, 随着瓣环扩张程度的增加, 瓣叶代偿性增大仍无法匹配不对称的瓣环重构, 导致 MR 加重。宁小平等^[21]表明 AF 诱导的左房重构以及瓣环扩张可能参与了心房 FMR 的发生及进展。Gertz

等^[9]认为, 年龄、瓣环大小和持续性 AF 与 FMR 独立相关, 左室大小、左室射血分数与 FMR 无相关性。

4 AF 导管消融术对功能性瓣膜反流的影响

临床上 AF 治疗常使用药物、电复律及导管消融术。FMR 或 FTR 的治疗方式有药物、心脏再同步化、介入治疗以及外科手术。2021 年 ESC 心脏瓣膜病管理指南^[22]推荐对于严重的 FMR 和 FTR 患者行二尖瓣或三尖瓣手术。AF 合并严重 FMR 和 (或) FTR 患者预后差且有效的治疗方法少, 是否必须通过外科手术干预, 目前尚缺乏相关指南推荐。

AF 导管消融术可有效降低 FMR 或 FTR 的严重程度和改善心脏重构。Markman 等^[23]在行导管消融术的 36 例合并中度 FTR 的 AF 患者中发现, 23 例患者的 FTR 程度改善至少 1 个等级, 导管消融术后 TR 面积从 $(11.6 \pm 3.4) \text{ cm}^2$ 降至 $(7.0 \pm 3.5) \text{ cm}^2$ 。导管消融术后恢复窦性心律可能与患者 TR 改善至少 1 个等级有关。Nishino 等^[24]对 43 例持续性 AF 患者行导管消融术治疗, 术后患者维持窦性心律 6 个月, 大多数患者的 MR 程度降低, 二尖瓣瓣环面积显著减少 ($P<0.05$)。赵丹清等^[25]和 Nishiwaki 等^[26]的研究也得出了相似的结论。

5 AF 导管消融术逆转功能性瓣膜反流的机制

AF 合并 FMR 和 (或) FTR 的患者行导管消融术恢复窦性心律后, 其瓣膜反流程度可得到改善。导管消融术改善 AF 患者的功能性瓣膜反流的具体机制仍有待研究。

AF 导管消融术逆转功能性瓣膜反流与心房反向重构有关。Chen 等^[27]纳入成功接受导管消融术的 55 例 AF 合并严重 MR 患者, 随访 1 年发现, 导管消融术后维持窦性心律的患者二尖瓣有效反流口面积、左房面积和体积明显变小 ($P<0.05$), 但左室大小和功能无显著变化, 二尖瓣对合指数、面积变化分数和左房体积指数与二尖瓣有效反流口面积的减少独立相关。Itakura 等^[10]发现 AF 导管消融术后维持窦性心律的患者与术后复发者相比, 左房体积指数、右房面积、三尖瓣环直径和 TR 面积显著降低 ($P<0.05$), 右房面积的变化与 TR 面积的减少相关。Masuda 等^[28]认为, AF 导管消融术后心房 FMR 和心室 FMR 改善分别与心房、心室的逆向重构相关。而 Soulat-Dufour 等^[29]认为, 心脏复律和 (或) 导管消融术与心房逆向重构显

著相关, AF 患者恢复窦性心律可逆转心脏重构并减少瓣膜反流。Tsujioka 等^[30]认为, 乳头肌间距离是改善心房 FMR 严重程度的最强决定因素, 乳头肌间距离的缩短与心房 FMR 的改善密切相关, 恢复窦性心律改善左室功能障碍可能与导管消融术后心房 FMR 的改善有关。

6 小结

AF 与 FMR 和 (或) FTR 之间复杂的相互作用, 使患者的治疗变得棘手。对于严重的 FMR 和 FTR 多推荐手术治疗。导管消融术不仅可以治疗 AF, 而且可以减轻 FMR 或 FTR 的严重程度, 甚至使部分患者免于外科手术, 为合并有严重功能性瓣膜反流 AF 患者的治疗方案提供了参考。目前关于该方面的研究多为回顾性试验且样本量小, 尚缺乏大型、前瞻性研究来证实。导管消融术改善 FMR 或 FTR 的机制尚不明确, 仍有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Yue BC, Hou QQ, Bredehorst J, et al. Atrial fibrillation increases the risk of new-onset myocardial infarction amongst working-age population: a propensity-matched study[J]. Herz, 2023, 48(5):408-412.
- [2] Basic C, Hansson PO, Sandström TZ, et al. Heart failure outcomes in low-risk patients with atrial fibrillation: a case-control study of 680 523 Swedish individuals[J]. ESC Heart Fail, 2023, 10(4):2281-2289.
- [3] Vinding NE, Kristensen SL, Rørth R, et al. Ischemic stroke severity and mortality in patients with and without atrial fibrillation[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(4):e022638.
- [4] Lehto M, Haukka J, Aro A, et al. Comprehensive nationwide incidence and prevalence trends of atrial fibrillation in Finland[J]. Open Heart, 2022, 9(2):e002140.
- [5] Shi SB, Tang YH, Zhao QY, et al. Prevalence and risk of atrial fibrillation in China: a national cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2022, 23:100439.
- [6] Kim D, Heo R, Handschumacher MD, et al. Mitral valve adaptation to isolated annular dilation[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12(4):665-677.
- [7] 叶蕴青, 周政, 李喆, 等. 心房颤动对中国老年二尖瓣反流治疗决策及预后的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(6):585-588.
- [8] 李华龙, 黄俊, 宾武刚, 等. 非瓣膜性心房颤动合并重度三尖瓣反流的危险因素分析[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(1):34-38.
- [9] Gertz ZM, Raina A, Saghy L, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(14):1474-1481.
- [10] Itakura K, Hidaka T, Nakano Y, et al. Successful catheter ablation of persistent atrial fibrillation is associated with improvement in functional tricuspid regurgitation and right heart reverse remodeling[J]. Heart Vessels, 2020, 35(6):842-851.
- [11] Vijan AE, Daha IC, Delcea C, et al. Prognostic impact of severe atrial functional tricuspid regurgitation in atrial fibrillation patients[J]. J Clin Med, 2022, 11(23):7145.
- [12] Nakamura K, Takagi T, Kogame N, et al. Impact of atrial mitral and tricuspid regurgitation on atrial fibrillation recurrence after ablation[J]. J Electrocardiol, 2021, 66:114-121.
- [13] 强超华, 王跃涛, 杨珍妮, 等. 阵发性心房颤动患者术前功能性二尖瓣反流程度与射频消融术后复发的相关性[J]. 临床超声医学杂志, 2021, 23(11):806-810.
- [14] Zhao DQ, Zhang FT, Liu XJ, et al. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with significant functional mitral regurgitation[J]. Medicine(Baltimore), 2023, 102(10):e33231.
- [15] Ke FS, Huang YH, Jin ZX, et al. Association between functional mitral regurgitation and recurrence of paroxysmal atrial fibrillation following catheter ablation: a prospective cohort study[J]. J Int Med Res, 2021, 49(5):3000605211014375.
- [16] Ortiz-Leon XA, Posada-Martinez EL, Trejo-Paredes MC, et al. Tricuspid and mitral remodelling in atrial fibrillation: a three-dimensional echocardiographic study[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2022, 23(7):944-955.
- [17] Zhou X, Otsuji Y, Yoshifuku S, et al. Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation[J]. Circ J, 2002, 66(10):913-916.
- [18] Pye L, Embrechts L, Cornez B, et al. Long-term effect of atrial fibrillation on the evolution of mitral and tricuspid valve regurgitation[J]. Acta Cardiol, 2020, 75(7):639-647.
- [19] Najib MQ, Vinales KL, Vittala SS, et al. Predictors for the development of severe tricuspid regurgitation with anatomically normal valve in patients with atrial fibrillation[J]. Echocardiography, 2012, 29(2):140-146.
- [20] Guta AC, Badano LP, Tomaselli M, et al. The pathophysiological Link between right atrial remodeling and functional tricuspid regurgitation in patients with atrial fibrillation: a three-dimensional echocardiography study[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2021, 34(6):585-594.e1.
- [21] 宁小平, 陆方林, 徐志云, 等. 心房功能性二尖瓣反流研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2021, 48(5):277-280.
- [22] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease[J]. Eur Heart J, 2022, 43(7):561-632.
- [23] Markman TM, Plappert T, De Faria Alsina A, et al. Improvement in tricuspid regurgitation following catheter ablation of atrial fibrillation[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2020, 31(11):2883-2888.
- [24] Nishino S, Watanabe N, Ashikaga K, et al. Reverse remodeling of the mitral valve complex after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2019, 12(10):e009317.
- [25] 赵丹清, 张付涛, 刘晓洁, 等. 心房颤动合并功能性二尖瓣反流的危险因素分析及导管消融的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(5):368-372.

- compensation in heart failure with preserved ejection fraction[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(11):e024582.
- [6] 陈骁楠, 张俊峰, 王长谦, 等. 小鼠射血分数保留心力衰竭模型的建立[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(5):565-570.
- [7] Chakravarti D, LaBella KA, DePinho RA. Telomeres: history, health, and hallmarks of aging[J]. Cell, 2021, 184(2):306-322.
- [8] Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(9):559-573.
- [9] Cai NS, Wu Y, Huang Y. Induction of accelerated aging in a mouse model[J]. Cells, 2022, 11(9):1418.
- [10] Deng Y, Xie M, Li Q, et al. Correction to: targeting mitochondria-inflammation circuit by β -hydroxybutyrate mitigates HFpEF[J]. Circ Res, 2022, 130(7):232-245.
- [11] Chen P, Chen FC, Lei JX, et al. Activation of the miR-34a-mediated SIRT1/mTOR signaling pathway by urolithin a attenuates D-galactose-induced brain aging in mice[J]. Neurotherapeutics, 2019, 16(4):1269-1282.
- [12] Lesnfsky EJ, Chen Q, Hoppel CL. Mitochondrial metabolism in aging heart[J]. Circ Res, 2016, 118(10):1593-1611.
- [13] de Boer M, Te Lintel Hekkert M, Chang J, et al. DNA repair in cardiomyocytes is critical for maintaining cardiac function in mice[J]. Aging Cell, 2023, 22(3):e13768.
- [14] Henpita C, Vyas R, Healy CL, et al. Loss of DNA repair mechanisms in cardiac myocytes induce dilated cardiomyopathy[J]. Aging Cell, 2023, 22(4):e13782.
- [15] Papait R, Serio S, Condorelli G. Role of the epigenome in heart failure[J]. Physiol Rev, 2020, 100(4):1753-1777.
- [16] Etchegaray JP, Mostoslavsky R. Interplay between metabolism and epigenetics: anuclear adaptation to environmental changes[J]. Mol Cell, 2016, 62(5):695-711.
- [17] Packer M. Cardioprotective effects of sirtuin-1 and its downstream effectors: potential role in mediating the heart failure benefits of SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibitors[J]. Circ Heart Fail, 2020, 13(9):e007197.
- [18] Sundaresan NR, Gupta M, Kim G, et al. Sirt3 blocks the cardiac hypertrophic response by augmenting Foxo3a-dependent antioxidant defense mechanisms in mice[J]. J Clin Invest, 2009, 119(9):2758-2771.
- [19] Wu XQ, Liu H, Brooks A, et al. SIRT6 mitigates heart failure with preserved ejection fraction in diabetes[J]. Circ Res, 2022, 131(11):926-943.
- (收稿:2023-09-01 修回:2024-05-15)
(本文编辑:洪玮)

=====

(上接第 226 页)

- [26] Nishiwaki S, Watanabe S, Yoneda FMA, et al. Impact of catheter ablation on functional tricuspid regurgitation in patients with atrial fibrillation[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2023, 66(6):1441-1453.
- [27] Chen XF, Li H, Feng ZH, et al. Relationship between geometric changes in mitral annular/leaflets and mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation[J]. Medicine(Baltimore), 2019, 98(4):e14090.
- [28] Masuda MSH, Sekiya K, Asai M, et al. Influence of catheter ablation for atrial fibrillation on atrial and ventricular functional mitral regurgitation[J]. ESC Heart Failure, 2022, 9(3):1901-1913.
- [29] Soulat-Dufour L, Lang S, Addetia K, et al. Restoring sinus rhythm reverses cardiac remodeling and reduces valvular regurgitation in patients with atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(10):951-961.
- [30] Tsujisaka Y, Kaji S, Kim K, et al. Mechanism of improvement in atrial functional mitral regurgitation after catheter ablation for atrial fibrillation: three-dimensional analysis using multislice computed tomography[J]. J Card Surg, 2022, 37(2):314-321.
- (收稿:2023-06-12 修回:2024-04-11)
(本文编辑:洪玮)