

支架植入术治疗房颤射频消融术后严重肺静脉狭窄的疗效观察

刘洪沛, 曾 恋, 黄 涛

(重庆医科大学附属第一医院酉阳医院心内科, 重庆 409800)

[摘要] **目的** 探讨支架植入术治疗房颤射频消融术(RFA)后严重肺静脉狭窄的临床疗效及安全性。**方法** 选择接受房颤 RFA 治疗的 231 例患者进行回顾分析, 其中 8 例患者经 CT 血管成像(CTA)证实术后出现严重肺静脉狭窄。在行血管造影确定病变血管数量、部位及狭窄程度后, 在病变部位置入支架, 随访观察临床疗效。**结果** 8 例患者均顺利完成介入手术治疗, 共发现病变血管 19 支, 均植入支架。支架植入术后患者血管狭窄程度、跨狭窄压力阶差、平均肺动脉压及血浆钠尿肽(BNP)水平与支架植入术前相比均显著降低($P < 0.01$)。最窄处肺静脉内径与支架植入术前相比明显增宽($P < 0.01$)。术后半年复查 CTA, 2 例患者共 4 支血管出现轻-中度再狭窄, 给予高压球囊扩张后狭窄消失。扩张术后 3 个月 CTA 复查, 所有患者均未见明显狭窄出现。**结论** 支架植入术治疗房颤射频消融术后严重肺静脉狭窄近期疗效满意, 安全可行。

[关键词] 支架; 心房颤动; 肺静脉; 射频消融**[中图分类号]** R541.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)24-3365-02**Clinical observation of stent implantation for severe pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation**

Liu Hongpei, Zeng Lian, Huang Tao

(Department of Cardiology, Youyang Hospital of First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 409800, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficiency and safety of stent implantation for severe pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation (RFA) of atrial fibrillation. **Methods** The clinical date of 231 cases with atrial fibrillation received RFA treatment were analyzed retrospectively. Eight cases were confirmed with severe pulmonary vein stenosis after RFA by CTA. The stents were implanted after angiography. **Results** All the 19 serious pulmonary vein stenosis from the 8 patients were treated stent implantation. The degree of pulmonary vein stenosis, trans-stenotic gradient, mean pulmonary pressure and the level of BNP were significantly decreased after treatment ($P < 0.01$). The minimal diameter of the stenosis was significantly increased compared with preoperative ($P < 0.01$). Six months after stenting, 2 patients in 4 pulmonary veins were stenosis. The stenosis was successfully dilated by repeated interventions with balloon dilation. There was no stenosis appeared in the patients after the repeated interventions with balloon dilation for 3 months. **Conclusion** Stenting implantation was a feasible and safety method for severe pulmonary vein stenosis after RFA.

[Key words] stents; atrial fibrillation; pulmonary veins; radiofrequency ablation

心房颤动(房颤)是临床中最常见的心率失常之一,可引起患者心功能衰竭或血栓形成,严重威胁患者健康和生命安全。目前,药物在控制心室率、转复窦性心率方面虽具有一定疗效,但其效果具有不确定性,也不能根治房颤^[1]。射频消融术(RFA)的发展和应用于不能耐受药物或药物治疗无效的患者提供了新的方法,成功率高达 80%以上,已逐渐成为房颤治疗的重要手段^[2]。RFA 的并发症也越来越受到临床关注,肺静脉狭窄作为房颤 RFA 后严重并发症之一,文献报道发病率约 2%~3%^[3]。患者由于症状隐匿、缺乏典型性,易被临床误诊,严重者可危及生命。本文通过对本院 8 例房颤 RFA 后并发严重肺静脉狭窄患者进行分析,探讨支架植入术治疗房颤 RFA 后严重肺静脉狭窄的可行性及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2010 年 1 月至 2014 年 1 月在本院接受房颤 RFA 治疗的 231 例患者进行回顾分析,术后 8 例患者因活动后气促、反复咳嗽、阵发性呼吸困难入院,其中男 5 例,女 3 例,平均年龄(58.6±9.3)岁。入院后完善相关检查,CT 血管成像(CTA)证实 8 例患者均存在肺静脉严重狭窄(管腔狭窄率大于 70%),共检出严重狭窄血管 19 支,其中 5 例患者 2 支

血管病变,3 例患者 3 支血管病变。8 例患者接受 RFA 次数:2 例患者接受 1 次 RFA 治疗,5 例接受 2 次 RFA 治疗,1 例接受 3 次 RFA 治疗。参照美国纽约心脏病协会心功能分级标准(NYHA):8 例患者中,心功能 II 级 3 例,III 级 4 例,IV 级 1 例。所有患者术前均签署知情同意书,研究方案通过本院医学伦理委员会批准同意。

1.2 方法

1.2.1 检查方法 8 例患者在明确诊断后行右心导管检查。使用 6F Berman 球囊造影导管对患者肺小动脉进行造影,显示 4 支肺静脉回流情况,初步观察肺静脉狭窄程度及部位。穿刺房间隔后测量左心房压力并测量肺静脉远端压力,而后行肺静脉造影检查,进一步明确病变部位及严重程度。狭窄程度较重的患者,支架植入前先用直径 1.0~1.5 mm 小球囊对狭窄部位进行预扩张,而后逐渐增大球囊内径对狭窄部位顺序进行扩张,再植入 Palmaz Genesis 金属支架[荷兰 Cordis Europa N.V,国药器械(进)字 2002 第 3461608 号]。再次行肺静脉造影,观察支架植入效果。术后患者给予华法林、阿司匹林抗凝,控制国际标准化比值(INR)为 1.5~2.5。

1.2.2 检测指标 分别于支架植入前及植入后测定狭窄近、

远端肺静脉压并计算压力阶差。通过右心导管测定肺动脉压力。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测患者支架植入前、术后 3 d 血浆钠尿肽(BNP)水平,检测试剂由上海通蔚生物科技有限公司提供。术后半年患者随访行 CTA 检查,对临床效果进行评估。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者支架植入前后相关参数比较 8 例患者均顺利完成介入手术治疗,共发现病变血管 19 支,均植入支架,其中支架长度为 12~20 mm,支架直径为 8 mm,均对其进行高压扩张,使其达到与内径 10 mm 支架相同临床效果。术中未出现支架移位、脱落、血管破裂及急性血栓形成等并发症。19 支病变血管经支架植入术后血管狭窄程度、跨狭窄压力阶差、平均肺动脉压及血浆 BNP 水平与支架植入术前相比均显著降低($P < 0.01$)。最窄处肺静脉内径与支架植入术前相比明显增宽($P < 0.01$),见表 1。患者心功能 NYHA 分级:Ⅰ级 5 例,Ⅱ级 3 例,与支架植入术前相比显著改善($P < 0.05$)。

表 1 患者支架植入前后相关参数比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

时间	血管狭窄程度(%)	最窄处肺静脉内径(mm)	跨狭窄压力阶差(mm Hg)	平均肺动脉压(mm Hg)	BNP(np/mL)
植入前	83.0±11.2	2.8±1.3	13.7±3.8	54.5±12.1	432.2±76.0
植入后	10.9±3.1 ^a	8.0±1.5 ^a	3.1±1.2 ^a	27.8±7.6 ^a	135.4±67.5 ^a

^a: $P < 0.01$,与植入前比较。

2.2 随访结果 8 例患者均在术后半年完成随访工作。CTA 显示 2 例患者 4 支血管出现轻-中度再狭窄,均给予肺静脉造影,选用直径 6 mm Aviator 高压球囊进行反复扩张,至狭窄消失。2 例患者顺利完成球囊扩张术,未见明显并发症发生。二次介入术后 3 个月复查 CTA,均未见明显狭窄出现。

3 讨论

目前,房颤触发及维持的确切机制仍未完全阐明,触发因素及维持因素是房颤持续并反复发作的重要组成部分。房颤的发生不仅与心脏的电生理相关,还与神经体液因素的变化密切相关,是局部触发、折返、心房电重构等多因素共同作用的结果。RFA 作为目前治疗房颤的重要手段之一,在临床上开始广泛应用,对于降低患者心力衰竭风险、改善生存率具有重要意义。研究发现,房颤早期行 RFA 术可有效防止阵发性房颤向慢性或持续性房颤演变,减少心房电重构导致的房颤和心力衰竭发生概率^[4]。房颤导致的形态学重构可通过 RFA 转复并维持窦性心律,其在预防房颤复发方面显著优于药物治疗,患者的死亡风险也较单纯药物控制心室率更低^[5]。

肺静脉狭窄是房颤 RFA 后常见的并发症之一,与消融部位不恰当、时间过长、射频能量过大等导致胶原组织反应性增多及炎性反应等密切相关^[6-7]。房颤 RFA 术后肺静脉狭窄临床表现缺乏特异性,部分患者可无明显临床症状,多支肺静脉病变或重度狭窄者可表现为呼吸困难、活动后气促、反复咳嗽等,部分患者还可出现咯血、胸痛等症状,易被误诊为肺栓塞或肺部感染。本研究 8 例患者入院复查时 B 超检查示肺静脉血流频谱异常、肺静脉口血流速度增快。5 例患者 X 线片见肺淤血或肺部斑片状浸润影,复查 CTA 证实 8 例患者均为肺静脉严重狭窄。因此应对房颤患者行 RFA 后半年应常规行 CTA

复查,尤其是出现上述症状的患者,应高度警惕有肺静脉狭窄的可能。

肺静脉狭窄的治疗方式包括介入治疗和心包补片扩大术,轻度或无症状中度患者可考虑药物保守治疗,使用抗凝药物预防血栓形成及狭窄的进一步加重。对于临床症状明显或重度血管狭窄病变支数大于或等于 2 支的患者应通过手术或介入方法消除狭窄或缓解肺静脉梗阻程度^[8]。单纯球囊扩张虽可以缓解患者临床症状、减轻肺静脉狭窄程度,但对于重度狭窄作用往往有限,且术后再狭窄发生率较高。支架植入术在治疗房颤 RFA 后严重肺静脉方面较单纯球囊扩张更为安全,手术并发症相对较少。Balasubramanian 等^[9]对 47 例 74 支房颤 RFA 后严重肺静脉狭窄患者的研究发现,支架植入术在治疗房颤 RFA 后严重肺静脉狭窄方面短期疗效与单纯球囊扩张术相比未见明显差异,但支架植入术术后并发症的发生率更低,再狭窄发生率也明显低于单纯球囊扩张术,并主张将支架植入术作为房颤 RFA 后严重肺静脉狭窄的一线治疗手段。

目前,国内支架植入治疗房颤 RFA 后严重肺静脉狭窄仍处于探索阶段^[10]。本研究中 8 例患者 19 支严重狭窄肺静脉均在球囊扩张后植入支架,术后患者血管狭窄程度、最窄处肺静脉内径、跨狭窄压力阶差、平均肺动脉压及血浆 BNP 水平与支架植入术前相比均显著改善,患者临床症状得到明显改善,效果满意。术后再狭窄是支架植入术后常见的并发症。本研究中术后半年随访,2 例患者 4 支血管出现轻-中度再狭窄,与文献报道基本一致^[11-12]。给予高压球囊扩张后狭窄消失,扩张术后 3 个月复查 CTA,均未见明显狭窄出现。

总之,本研究为单中心数据,其远期疗效有待进一步扩大样本量并进行多中心评估。

参考文献

- [1] Kaba RA, Cannie D, Ahmed O. RAAFT-2: radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation[J]. Glob Cardiol Sci Pract, 2014(2):53-55.
- [2] Bhat T, Baydoun H, Asti D, et al. Major complications of cryoballoon catheter ablation for atrial fibrillation and their management[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(9):1111-1118.
- [3] Prieto LR, Kawai Y, Worley SE. Total pulmonary vein occlusion complicating pulmonary vein isolation: diagnosis and treatment[J]. Heart Rhythm, 2010, 7(9):1233-1239.
- [4] Velotta JB, Vasquez CR, Bolman RM, et al. Left atrial-esophageal fistula repair after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation[J]. Thorac Cardiovasc Surg Rep, 2013, 2(1):13-15.
- [5] 庄燕, 陈明龙. 房颤的射频消融治疗[J]. 东南大学学报: 医学版, 2014, 33(4):531-536.
- [6] Peyrat E, Mondoly P, Chabbert V, et al. Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation for atrial fibrillation[J]. Rev Mal Respir, 2008, 25(1):73-77.
- [7] Yang HM, Lai CK, Patel J, et al. Irreversible intrapulmonary vascular changes after pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation for atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Pathol, 2007, 16(1):51-55.
- [8] Barrett CD, Di Biase L, Natale A. How (下转第 3369 页)

要原因是残癌问题和血管内皮增殖问题^[6]。

替吉奥是一种复方制剂,主要成分为替加氟(FT)、CDHP 和 Oxo。FT 是 5-氟尿嘧啶(5-Fu)的前体,口服后在体内逐渐转化成 5-Fu 起到抗肿瘤作用,且在血液和组织内有效浓度维持 12 h 以上。CDHP 选择性可逆抑制存在于肝脏的 5-Fu 分解代谢酶 DPD,抑制 5-Fu 的分解,从而提高来自 FT 的 5-Fu 的浓度,增加抗肿瘤疗效。Oxo 在胃肠道组织中具有很高的分布浓度,可选择性可逆抑制乳清酸磷酸核糖转移酶,从而选择性抑制 5-Fu 转化为 5-氟核苷酸,从而在不影响 5-Fu 抗肿瘤活性的同时减轻化疗胃肠道不良反应。口服替吉奥与静脉用 5-Fu 相比具有以下优势:能维持较高的血药浓度并提高抗癌活性,明显减少药物毒性,给药方便^[7]。近年来实验研究报道显示,低剂量化疗药可以特异性地靶向于肿瘤内皮细胞。低剂量的化疗药物长期持续使用,避免了常规化疗方案中内皮细胞在化疗间歇期的回复,增加其抗血管生成效果,起到长期抑制肿瘤的作用^[8-9]。有研究证实替吉奥持续低剂量口服能抑制肿瘤血管内皮生长因子表达,促进肿瘤血管生成抑制因子凝血酶敏感蛋白的生成,起到抑制肿瘤血管生成,加速肿瘤细胞凋亡的作用^[10]。低剂量化疗还可以抑制肿瘤诱导的自身免疫功能耐受,增强 NK 细胞增殖,提高肿瘤患者的免疫功能,间接杀灭肿瘤细胞^[11]。替吉奥主要用于胃肠道肿瘤,但也有研究将替吉奥用来治疗肝癌,也取得了较好疗效^[12-13]。张呈等^[14]用替吉奥联合 TACE 治疗中晚期 PHC 取得阳性结果,与对照组相比,1 年及 2 年生存率均增加($P < 0.05$)。基于替吉奥持续低剂量口服的特点,本研究选择替吉奥持续低剂量口服联合小剂量 TACE 治疗肝癌,2 次 TACE 后的 CT 及 DSA 提示治疗组肿瘤新生血管的生成较对照组少,说明该方法抑制了肿瘤血管内皮生长;治疗后 DSA 提示肿瘤染色治疗组少于对照组,说明该方法对 TACE 后的残癌有效;PFS 治疗组高于对照组,1 年及 2 年生存率治疗组较对照组高,说明患者更能从治疗中受益,治疗组的远期疗效优于对照组。治疗组和对照组治疗前后的 KPS 情况、术后的不良反应及并发症两组差异无统计学意义,是因为替吉奥是复方制剂,含有减少自身不良反应的成分,持续低剂量口服的用药方式也减少了替吉奥不良反应。小剂量 TACE 中用的吡柔比星剂量很小,且与碘油混合沉积在肝脏肿瘤中,对患者正常组织影响小,患者能耐受。

参考文献

[1] 胡道予,李震,王南,等.小剂量与常规剂量化疗药物经动脉化疗栓塞术治疗肝癌的对照研究[J].临床放射学杂志,2004,23(6):502-506.

- [2] 卢伟,李彦豪,李祖国,等.小剂量和常规剂量化疗药物经导管动脉内化疗栓塞后肝癌细胞坏死及凋亡的比较研究[J].中华放射学杂志,2003,37(3):232-237.
- [3] 姚卫华,路平,杨瑞民,等.不同药物剂量 TACE 术治疗中晚期原发性肝癌疗效观察[J].世界华人消化杂志,2005,13(6):808-810.
- [4] 吴孟超,孙燕.中国临床肿瘤学进展[M].北京:人民卫生出版社,2010:446-447.
- [5] 刘纪营,金洁,管生,等.肝功能状态对晚期肝癌介入治疗生存期的影响[J].介入放射学杂志,2013,22(3):247-250.
- [6] 汤钊猷.现代肿瘤学[M].上海:上海医科大学出版社,2000:916.
- [7] 刘莉,郑盈,张智勇,等.替吉奥单药口服治疗老年晚期胃癌的临床观察[J].实用癌症杂志,2011,26(3):294-296.
- [8] 何学红,李蓉芬.TACE 联合抗血管生成治疗 HCC 的进展[J].西部医学,2013,25(4):637-638,641.
- [9] 尹晓东,嵇晓艳,张海滨,等.节拍性化疗联合 TACE 治疗原发性肝癌的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2009,14(6):557-559.
- [10] Iwamoto H, Torimura T, Nakamura T, et al. Metronomic S-1 chemotherapy and vandetanib: an efficacious and non-toxic treatment for hepatocellular carcinoma[J]. Neoplasia, 2011, 13(3):187-197.
- [11] Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+ CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients[J]. Cancer Immunol Immunother, 2007, 56(5):641-648.
- [12] 刘淑红.奥沙利铂联合替吉奥胶囊治疗晚期原发性肝癌的临床研究[J].实用医技杂志,2012,19(4):350-351.
- [13] 丘恺,李明,裴晓宁,等.替吉奥胶囊联合沙利度胺治疗晚期原发性肝癌 24 例[J].医药导报,2014,33(2):221-223.
- [14] 张呈,陈昌南,林云笑,等.替吉奥联合经肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝细胞癌的疗效观察[J].临床肝胆病杂志,2014,30(1):55-57.

(收稿日期:2015-02-15 修回日期:2015-08-09)

(上接第 3366 页)

to identify and treat patient with pulmonary vein stenosis post atrial fibrillation ablation [J]. Curr Opin Cardiol, 2009, 24(1):42-49.

- [9] Balasubramanian S, Marshall AC, Gauvreau K, et al. Outcomes after stent implantation for the treatment of congenital and postoperative pulmonary vein stenosis in children[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5(1):109-117.
- [10] 王承,潘欣,方唯一.介入治疗房颤消融术后严重肺静脉狭窄 7 例临床分析[J].上海交通大学学报:医学版, 2014, 34(7):1096-1099.

[11] Guadagnoli AF, Contreras AE, Leonardi CR, et al. Treatment of symptomatic pulmonary vein stenosis secondary to radiofrequency ablation [J]. Medicina-Buenos Aires, 2014, 74(4):303-306.

[12] Libretti L, Ciriaco P, Zannini P. Pulmonary vein stenosis requiring lobectomy after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation [J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2012, 53(6):821-823.

(收稿日期:2015-02-08 修回日期:2015-08-05)