

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.11.019

食管癌切除术后房颤的临床研究进展

刘旭阳,王小文 综述,黄 春[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院胸心外科,重庆 400016)

[摘要] 术后房颤(POAF)是食管癌切除术后常见的并发症之一。POAF 导致患者术后并发症发生率和病死率的风险增加、住院时间延长和住院费增加等一系列不良后果。目前,有关 POAF 的病因及具体发病机制尚未完全阐明。现针对食管癌切除术后 POAF 发生的相关危险因素、围术期防治等研究进展进行综述。

[关键词] 食管癌切除术;心房颤动;防治

[中图分类号] R541.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)11-1505-04

术后房颤(postoperative atrial fibrillation, POAF)指无房颤病史的患者,术前未发生任何类型的房颤,而在术后新发生的房颤。研究报道食管癌切除术后 POAF 的发生率为 10%~30%^[1]。POAF 使心房收缩功能下降,心输出量减少,而导致患者术后脑卒中、肺栓塞、心力衰竭等并发症发生风险增加,死亡风险增加,住院时间延长及住院费增加等一系列不良后果^[2-4]。目前有关 POAF 的确切病因及发病机制尚未完全阐明,相关临床防治措施也未完全达成共识,本文现就食管癌切除术后 POAF 发生的危险因素及围术期防治等研究进展进行综述如下。

1 POAF 的危险因素

食管癌切除术后 POAF 的发病相关重要危险因素目前尚无确切定论,一般认为是多种因素共同作用的结果,术前、术中及术后的各种因素均可导致 POAF 的发生。

1.1 术前因素 高龄是最早发现并得到广泛认同的危险因素^[2,5]。此外,一些术前存在的基础疾病,如高血压、心脏病、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病等也增加了食管癌患者 POAF 的发生率^[6]。高血压、心脏病患者在术后创伤应激及缺血的情况下,心排血量减少,异位自律细胞的兴奋性相对增强,导致了 POAF。慢性阻塞性肺疾病患者术后的肺泡毛细血管膜弥散量减少,供氧不足,心肌缺氧加重,引起 POAF。高血糖患者术后切口愈合慢,感染概率高,长期血糖异常导致血管病变,易发生术后脏器功能障碍。此外,还有一些术前危险因素,在此进行进一步讨论。

1.1.1 性别 有研究显示性别是 POAF 的独立危险因素,男性患者具有更高的 POAF 发生率^[2,7-8],研究者认为男性心房体积更大,对炎症的免疫反应更强,更易导致 POAF。但性别因素在一些研究结果与 POAF 的发生率未表现出明显的相关性^[9],可能是因为食管癌在男性患者中发病率更高,研究者搜集的样本中男女比例差距较大,对研究结果的差异造成一定影响。

1.1.2 新辅助化疗 术前行新辅助化疗的患者

POAF 发病率更高^[2],其可能机制为:(1)行术前化疗的患者,癌症分期偏晚,手术范围通常更大。(2)食管癌患者营养情况差,术前化疗对患者是二次打击,增加了吻合口瘘、感染等术后并发症的发生率。(3)相关研究发现炎症反应在化疗组中程度更强,持续时间更长^[10]。(4)化疗药物本身可具有心脏毒性,如 5-氟尿嘧啶可引起冠状动脉及全身血管痉挛。

1.1.3 电解质和酸碱平衡 食管癌患者吞咽困难,进食减少,常伴术前电解质紊乱和酸碱平衡失调^[1]。钾与心肌细胞自律性、传导性、兴奋性密切相关,低钾可导致心率加快、节律不齐,高钾引起传导阻滞、心室颤动,低镁促进肾脏对钾的重吸收,酸碱失衡也对钾为主的电解质紊乱有着重要影响。体液中钾、钠、钙、镁等离子相互影响,共同作用于心肌的膜电位及动作电位,导致 POAF^[3,11]。

1.1.4 B 型利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和 N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal proatriuretic peptide, NT-proBNP) BNP 是心室分泌的一种激素,术前无心力衰竭患者 BNP 升高提示了亚临床的左心功能紊乱,可引起术后炎症及迷走-交感神经系统平衡的破坏,诱发 POAF。有研究显示术前 BNP ≥ 30 pg/mL 的患者出现 POAF 的概率是术前 BNP < 30 pg/mL 患者的 4 倍^[12],且术前 BNP 水平比术后 BNP 水平更能预测 POAF 的发生^[7,13]。HOU 等^[9]认为 NT-proBNP 半衰期比 BNP 要长,具有更好的灵敏性和稳定性,NT-proBNP 升高是发生 POAF 的独立预测因素。

1.1.5 心脏超声 超声心动图可直接观察心脏,对心功能进行术前评估,有利于预测 POAF。研究显示,与未发生 POAF 患者相比,POAF 患者具有更大的左心房容积(left atrial volume, LAV),更低的左心房射血分数(left atrial ejection fraction, LAEF)^[7,14-15]。RAMAN 等^[14]发现 LAV ≥ 32 mL/m² 的患者 POAF 的发生率可达 37%,比 LAV < 32 mL/m² 的患者具有更高的 POAF 发生率。增大的 LAV 和降低的 LAEF 意味着心肌细胞拉伸和心肌纤

维化,导致心房不应期延长,使 POAF 发病率增加。

1.2 手术因素 不同的手术方式可能对 POAF 发生率造成影响,OJIMA 等^[16]认为结肠代食管术是 POAF 的危险因素;MURTHY 等^[10]认为经胸食管癌手术中 POAF 的发生率比经膈肌手术更高;耿青等^[17]认为食管癌三切口手术 POAF 发生率较高。有研究表明,颈部及弓上吻合更易导致 POAF 的发生,可能由于此种吻合方式的位置较高,对心脏迷走神经丛及呼吸功能的影响更大^[11]。然而在许多研究中,POAF 的发生率与具体的手术方式并无明显关系^[9],手术方式是否对 POAF 的发生率造成影响有待进一步研究。关于微创与常规手术对 POAF 发生率的影响,XUE 等^[11]认为微创手术切口小,出血少,疼痛轻,对腹肌运动几乎没有影响,患者术后功能恢复快,POAF 发生率更低;但也有研究发现微创手术中,包括 AF 在内的心律失常发生率并未降低^[9]。微创手术能否预防 POAF 还存在争论。

食管癌手术对心肺影响大,术中对肺组织的牵拉,对心包、血管及迷走神经的损害,胸胃占据胸腔造成的挤压,食管解剖分离过程对胸导管的损伤,术中失血失液及炎性反应等均为 POAF 的危险因素。减少手术创伤、减少出血量、减少手术时间、对术中输血输液(晶体和胶体)进行合理管理可降低 POAF 的发生率。

1.3 术后因素 POAF 多在术后 1~2 d 发生^[16-17],气管插管时间、炎性反应、术后并发症、术后补液、疼痛等因素与 POAF 的发生密切相关,术后管理对预防 POAF 十分重要。

1.3.1 拔管时间 有报道显示,术后机械通气时间超过 6 h,POAF 的发生率为 6 h 以内的 1.69 倍^[18]。机械通气可造成肺泡炎性反应,手术麻醉的合理控制、严格掌握早期拔气管插管指征以减少机械通气时间有助于预防 POAF。

1.3.2 炎性反应 大量的研究证明炎症与 POAF 有关^[5-6,16],炎症参与 POAF 的各种病理过程,炎症因子可以改变心房的电生理特性,形成 POAF 的触发因素;炎症还可以激活纤维化通路,使心脏产生结构重构,形成 POAF 维持的基质。炎症对心脏电重构和结构重构的影响诱发 POAF,手术打击、感染、疼痛等都会造成炎症因子增加,加剧炎性反应。

1.3.3 术后并发症 CORMACK 等^[4]在对发生 POAF 的食管癌患者的研究中,发现超过 80% 的 POAF 患者合并有其他并发症;OJIMA 等^[16]认为肺部并发症为导致 POAF 的主要原因;LOHANI 等^[3]认为术后并发症主要导致迟发性 POAF(术后第 3 天后)的发生。POAF 与术后并发症可能互为因果,并发症导致的缺氧缺血状态可诱发 POAF 的发生,而 POAF 则进一步加剧并发症的发生和发展。与 POAF 可能相关的并发症主要为肺炎、肺不张、胸腔积液、呼吸衰竭、窦性心动过速^[16]、房性早搏^[19]、脓毒

血症、吻合口漏、乳糜胸等,伴随 POAF 的并发症常提示患者预后更差^[2]。

1.3.4 术后补液 食管癌手术所致的术中失血过多及术后输血等因素影响血容量的稳定,使交感神经兴奋,心肌细胞自律性升高。术后胃肠减压、呕吐、禁食等因素可造成水电解质和酸碱失衡^[11]。术后过量的液体输入或输注速度过快,加重心肺负担。这些因素共同作用,均可增加 POAF 的发生风险。

1.3.5 疼痛 食管癌切除术创伤大,疼痛强烈,造成手术后患者精神上的痛苦,也对心肺功能恢复产生不利影响。有研究表明食管癌术后疼痛强度由高至低依次是咳嗽、床上活动、深呼吸、下床步行、卧床休息^[20],咳嗽及深呼吸带来的疼痛使患者呼吸浅快,咳嗽咳痰差,增加肺部感染可能,导致 POAF 发生率增加。此外,疼痛加剧应激反应,患者体内儿茶酚胺释放增加,交感兴奋增加使心脏自律性增加,也会诱发 POAF。

2 POAF 治疗

2.1 一般治疗 POAF 通常具有短暂性和自限性^[19],发现 POAF 时首先寻找相关病因。血容量不足、缺氧、疼痛、感染、电解质紊乱、酸碱失衡、胸引管刺激等均为可能因素,根据病因可采取强心、利尿、抗感染、止痛及使用降低肺动脉压及心脏负荷的药物等综合治疗措施。通过积极治疗,大多数 POAF 可以恢复正常。

2.2 药物治疗 房颤的药物治疗主要目的为恢复窦性心律、控制心室率、预防血栓栓塞并发症,2014 年美国胸心外科协会(AATS)指南^[21]提出对于血流动力学稳定的患者,主要针对心率控制,目标心率为低于 110 次/分钟,节律控制则作为次要策略,而对于血流动力学不稳定的患者,应紧急电复律。

2.2.1 控制心率 由于 POAF 所致的快速心率可导致心肌做功和耗氧量增加,并影响心肌供血,因此对心率的控制十分重要。美国房颤患者管理指南对心胸手术后 POAF 治疗的 I 类推荐为:除禁忌证外,应使用 β -受体阻滞剂,如 β -受体阻滞剂效果不佳,可使用非二氢吡啶类钙通道拮抗剂^[6]。对突发的快速型房颤应联合使用胺碘酮^[4]。有报道称胺碘酮联合心律平对控制食管癌术后 POAF 的疗效较好^[22],但需警惕胺碘酮诱导的肺毒性, β -受体阻滞剂导致的低血压,心动过缓和肺水肿。

2.2.2 转复心律 POAF 患者心排量可降低 20%~30%,对血流动力学不稳定的患者需积极转复心律。POAF 转复心律的首选药物为胺碘酮^[22],但胺碘酮可导致低血压、静脉炎、肝功能异常、胃肠道不适等不良反应,应用过程中需注意剂量及相关指标检测^[23]。氟卡尼比胺碘酮起效迅速,但禁用于任何结构性心脏病患者,伊布利特、索他洛尔、维纳卡兰也可用于 POAF 的心律转复,其中维纳卡兰起效快,效果显著,不良反应发生率低,有可能成为替代胺碘酮的有效药物^[24]。

当患者出现血流动力学不稳定且药物复律无效时,可采取同步电复律,需注意检测电复律过程中生命体征,防止发生意外。

2.2.3 预防血栓栓塞并发症 房颤增加血栓栓塞的风险,抗凝治疗需权衡术后出血和血栓栓塞之间的风险。由于 POAF 持续时间常不超过 24 h,一般不需要治疗剂量的肝素,对超过 24 h 频繁发作的房颤,有建议提出维持大约 4 周的抗凝治疗^[24]。控制术后患者血压、血糖、血脂位于正常范围^[25],术后早期床上活动及下肢气压治疗等均有利于降低血栓栓塞的风险。对 POAF 的抗凝治疗,需结合患者具体情况,加强术后个体化管理,从而降低血栓栓塞并发症的发生率。

3 POAF 预防

3.1 危险因素预防 针对可能诱发 POAF 的各种危险因素,可在围术期采取相关措施进行预防。术前进行全面的风险评估,对患者进行心肺功能的锻炼,提前使用极化液(如葡萄糖-胰岛素-钾盐),早期进行雾化治疗,术前及术中预防性使用抗生素,术中小心操作,减少出血量和手术时间,均有利于降低 POAF 发生率。术后早期的心电监护,术后镇痛治疗,以及对血氧饱和度、血糖、血压、炎症因子、血常规、肝肾功的监测有利于尽早发现并治疗 POAF^[1]。术后控制液体入量,以输注胶体为主,补充清蛋白(使浓度维持在 38 g/L 以上),早期补足血容量及增加氨溴索用量均有利于预防 POAF^[22]。

3.2 预防性治疗 针对 POAF 预防性治疗,目前常用的药物主要有:β受体阻滞剂、胺碘酮、镁、钙通道阻滞剂、他汀类等。一项大型的 Meta 研究显示,β受体阻滞剂是无明显呼吸道疾病(如慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘)患者预防 POAF 的首选用药,对β受体阻滞剂有使用禁忌的患者,可使用胺碘酮作为替代药物^[26]。围术期补充硫酸镁有利于降低 POAF 的发生率,且没有不良反应,这与心脏手术的发现一致^[26]。钙通道阻滞剂与上述药物相比,作用不明显,且存在心动过缓和低血压等不良反应^[5,26]。他汀类药物的预防效果尚不明确,最近的大型随机对照试验显示,围术期使用罗苏伐他汀对预防心脏术后 POAF 并无益处^[27]。

是否对 POAF 的进行预防性治疗目前意见不一,有研究认为 POAF 在针对病因进行治疗后多能恢复正常,而预防性用药会增加治疗成本,带来相关药物的不良反应,因此不推荐预防用药^[2]。也有学者研究报道显示,对高风险的患者进行早期预防性治疗是有必要的^[8,16],并提出了风险评分^[8]:男性性别和心率大于或等于 72 次/分钟各计 1 分,55~<75 岁和 ≥75 岁分别为 3 分和 4 分,POAF 的风险分布表现为从 0%(0 分)到 54.6%(6 分),但该研究并未提出针对不同评分后分层的具体预防措施。

4 小 结

综上所述,对食管癌术后 POAF 的早期发现和积

极有效的治疗有利于减少术后并发症的发生,减轻患者术后死亡风险和经济负担,并改善预后。对 POAF 是否采取预防性治疗尚存在争议,较为普遍的认识是需对食管癌手术患者设立有效的风险评价标准,对高风险患者进行预防性用药,从而降低 POAF 发生率。食管癌术后 POAF 的有关危险因素及有效防治措施还需进一步研究。

参考文献

- [1] 王蓉. 473 例食管癌患者术后心律失常相关因素分析[J]. 江苏实用心电学杂志, 2014, 23(6): 429-432.
- [2] RAO V P, ADDAE-BOATENG E, BARUA A, et al. Age and neo-adjuvant chemotherapy increase the risk of atrial fibrillation following oesophagectomy[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2012, 42(3): 438-443.
- [3] LOHANI K R, NANDIPATI K C, ROLLINS S E, et al. Transthoracic approach is associated with increased incidence of atrial fibrillation after esophageal resection[J]. Surg Endosc, 2015, 29(7): 2039-2045.
- [4] CORMACK O, ZABOROWSKI A, KING S, et al. New-onset atrial fibrillation post-surgery for esophageal and junctional cancer: incidence, management, and impact on short- and long-term outcomes[J]. Ann Surg, 2014, 260(5): 772-778.
- [5] CHIN J H, MOON Y J, JO J Y, et al. Association between postoperatively developed atrial fibrillation and long-term mortality after esophagectomy in esophageal cancer patients: an observational study[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154931.
- [6] JANUARY C T, WANN L S, ALPERT J S, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society[J]. Circulation, 2014, 64(21): 1-76.
- [7] AMAR D, ZHANG H, SHI W, et al. Brain natriuretic peptide and risk of atrial fibrillation after thoracic surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 144(5): 1249-1253.
- [8] Passman R S, Gingold D S, Amar D, et al. Prediction rule for atrial fibrillation after major noncardiac thoracic surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2005, 79(5): 1698-1703.
- [9] HOU J L, GAO K, LI M, et al. Increased N-terminal pro-brain natriuretic peptide level predicts atrial fibrillation after surgery for esophageal carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(16): 2582-2585.
- [10] MURTHY S C, LAW S, WHOOLEY B P, et al. Atrial fibrillation after esophagectomy is a marker for postoperative morbidity and mortality[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 126(4): 1162-1167.
- [11] XUE L, PAN T, XU Z, et al. Multi-factor investigation of early postoperative cardiac arrhythmia for elderly patients with esophageal or cardiac carcinoma[J]. World J Surg, 2009, 33(12): 2615-2619.
- [12] XING S Y, WANG H L, DONG P S, et al. Clinical signif-

- icance and levels of blood brain natriuretic peptides in patients with persistent atrial fibrillation before and after catheter ablation[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 6953-6959.
- [13] TOUFEKTZIAN L, ZISIS C, BALAKA C, et al. Effectiveness of brain natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation in patients undergoing non-cardiac thoracic surgery[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2015, 20(5): 654-657.
- [14] RAMAN T, ROISTACHER N, LIU J, et al. Preoperative left atrial dysfunction and risk of postoperative atrial fibrillation complicating thoracic surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143(2): 482-487.
- [15] BRECHER O, GULATI H, ROISTACHER N, et al. Preoperative echocardiographic indices of diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery[J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(4): 1099-1104.
- [16] OJIMA T, IWAHASHI M, NAKAMORI M, et al. Atrial fibrillation after esophageal cancer surgery: an analysis of 207 consecutive patients[J]. *Surg Today*, 2014, 44(5): 839-847.
- [17] 耿青, 刘艺. 食管癌术后早期心律失常高危危险因素分析[J]. *江苏医药*, 2015, 41(22): 2750-2751.
- [18] ERDIL N, GEDIK E, DONMEZ K, et al. Predictors of postoperative atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass grafting: is duration of mechanical ventilation time a risk factor? [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 20(2): 135-142.
- [19] MAESEN B, NIJS J, MAESSEN J, et al. Post-operative atrial fibrillation; a maze of mechanisms [J]. *Europace*, 2012, 14(2): 159-174.
- [20] 陈雯, 吴兰笛, 王远东, 等. 食管癌病人术后急性疼痛强度分析[J]. *护理研究*, 2014, 28(4): 481-482.
- [21] FRENDEL G, SODICKSON A C, CHUNG M K, et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(3): 772-791.
- [22] 杨建江. 食管癌术后频发房颤原因分析及复律治疗[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(28): 3-5.
- [23] 谢芸. 胺碘酮致严重不良反应的临床分析[J]. *临床医学*, 2014(5): 113-114.
- [24] 王鹤, 王文法. 围术期房颤管理策略的研究现状[J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(11): 1130-1133.
- [25] VALLURUPALLI S, SHANBHAG A, MEHTA J L. Controversies in postoperative atrial fibrillation after noncardiothoracic surgery: clinical and research implications[J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(8): 329-332.
- [26] ZHAO B C, HUANG T Y, DENG Q W, et al. Prophylaxis against atrial fibrillation after general thoracic surgery: trial sequential analysis and network Meta-Analysis[J]. *Chest*, 2017, 151(1): 149-159.
- [27] ELGENDY I Y, MAHMOUD A N, BAVRY A A. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 901.
- (收稿日期: 2017-09-12 修回日期: 2017-11-21)
-
- (上接第 1494 页)
- [7] SHI Y J, ZHANG J, TAN C, et al. Genetic association studies reporting on variants in the C-reactive protein gene and coronary artery disease a Meta-Analysis [J]. *Medicine*, 2015, 94(32): 191-193.
- [8] MEGA J L, STITZEL N O, SMITH J G, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials[J]. *Lancet*, 2015, 385(9984): 2264-2271.
- [9] IMAMURA T, DOI Y, NINOMIYA T, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population; the Hisayama Study[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 343-348.
- [10] AULCHENKO Y S, RIPATTI S, LINDQVIST I, et al. Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 47-55.
- [11] GUARDAMAGNA O, ABELLO F, ANFOSSI G A. Lipoprotein(a) and family history of cardiovascular disease in children with familial dyslipidemias [J]. *J Pediatr*, 2011, 159(2): 314-319.
- [12] ZHU H J, LU S, SU W, et al. Effect of liandouqingmai recipe on life quality and vascular endothelial injury in patients with coronary heart disease[J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 32(4): 529-533.
- [13] KALLEL A, ABDESSALEM S, SEDIRI Y, et al. Polymorphisms in the CC-chemokine receptor-2(CCR2) and-5(CCR5) genes and risk of myocardial infarction among Tunisian male patients[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(6): 420-424.
- [14] LI M, CAI R L, SUN X, et al. Effects of electroacupuncture intervention on blood lipid levels and expression of CD 40 L and MMP-9 in the coronary artery tissue in coronary heart disease rats[J]. *Acupunct Res*, 2013, 38(1): 123-128.
- [15] MÜLLER I I, MÜLLER K A, KARATHANOS A, et al. Impact of counterbalance between macrophage migration inhibitory factor and its inhibitor Gremlin-1 in patients with coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(2): 426-432.
- (收稿日期: 2017-08-19 修回日期: 2017-11-27)