

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.18.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210623.0849.002.html\(2021-06-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210623.0849.002.html(2021-06-23))

## 导管消融联合左心耳封堵一站式治疗心房颤动 相关用药的研究进展\*

周 涛<sup>1</sup>综述,冉肇力<sup>2</sup>,李国熊<sup>2△</sup>审校

(1. 重庆医药高等专科学校附属第一医院,重庆 400060;2. 中国科学院大学重庆医院,重庆 401147)

**[摘要]** 导管消融联合左心耳封堵一站式手术是治疗心房颤动的热点之一,除了手术操作,相关用药也是保证手术成功、降低并发症的重要环节。该文结合国内外文献,就一站式治疗过程中涉及的药物治疗方案,如抗凝或抗血小板药物、质子泵抑制剂、抗菌药物、麻醉药物、抗心律失常药物的选择、使用时机、疗程等进行综述,供临床参考与借鉴。

**[关键词]** 心房颤动;导管消融;左心耳封堵;药物;综述

**[中图分类号]** R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)18-3219-06

## Advances in related medication progress of one-stop operation of catheter ablation combined with left atrial appendage occlusion for atrial fibrillation\*

ZHOU Tao<sup>1</sup>, RAN Boli<sup>2</sup>, LI Guoxiong<sup>2△</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 400060, China; 2. Chongqing General Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Chongqing 401147, China)

**[Abstract]** One-stop operation of catheter ablation combined with left atrial appendage closure is one of the hot spots in the treatment of atrial fibrillation. Related medication is also an important link to ensure the success of operation and reduce complications. Combined with the domestic and foreign literature, this article reviews the drug treatment schemes, selection of drug, the time and course of treatment involved in the process of one-stop treatment, including anticoagulants or antiplatelet drugs, proton pump inhibitors, antibiotics, narcotic drugs and antiarrhythmic drugs.

**[Key words]** atrial fibrillation; catheter ablation; left atrial appendage occlusion; medicine; reviews

心房颤动是常见的一种心律失常,明显增加了患者的血栓栓塞事件的发生,以及心力衰竭和死亡的风险<sup>[1]</sup>。目前,心房颤动治疗策略主要包括:预防系统性栓塞、节律的控制和心室率的控制<sup>[2]</sup>。近年来,导管消融联合左心耳封堵一站式手术成为心房颤动治疗的热点。一站式治疗策略的合理性基于导管消融和左心耳封堵共同操作步骤,如股静脉穿刺、房间隔穿刺和围术期抗凝等,达到既可恢复窦性心律,又可预防血栓栓塞一站式治疗的目的,其有效性和安全性得到了初步验证。除了手术操作,合理用药也是保证手术成功、降低并发症的重要环节。一站式治疗涉及的药物包括抗凝或抗血小板药物、质子泵抑制剂、抗

菌药物、麻醉药物、预防心房颤动复发的药物等。

### 1 抗凝或抗血小板药物

2012 年荷兰 SWAANS 等<sup>[3]</sup>首次评估了一站式治疗的可行性和安全性。该研究纳入了 CHADS2 评分大于或等于 1 分或对维生素 K 拮抗剂有禁忌的 30 例心房颤动患者,其中 28 例使用华法林,2 例使用阿司匹林。术前降低华法林用量使国际标准化比值(international normalized ratio, INR) < 2;术中穿刺后,首次静脉推注 10 000 U 肝素;1 h 后,每隔 0.5 h 重复给予 5 000 U 的肝素,未监测激活全血凝固时间(activated clotting time of whole blood, ACT)。术后第 2 天启动抗凝治疗,术前使用华法林的患者继续使用华

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(32000805);重庆市南岸区科学技术局项目(2019NAKJ11)。 作者简介:周涛(1985—),主管药师,硕士,主要从事医院药学研究。 △ 通信作者, E-mail: liguoxiong@ucas.ac.cn。

法林, INR 未达标则使用低分子量肝素桥接。术前使用抗血小板药物者则继续使用阿司匹林或氯吡格雷单联或双联抗血小板治疗。术后 90 d 通过经食道超声心动图评估左心耳封堵情况, 封堵成功者终身服用阿司匹林, 对阿司匹林不能耐受则使用氯吡格雷(75 mg)维持 6 个月。结果显示: 在术后 60 d 的随访中, 30 例患者中有 17 例停用华法林, 改用阿司匹林; 12 个月的随访中共 23 例停用华法林。

2015 年澳大利亚 PHILLIPS 等<sup>[4]</sup> 回顾性分析了 98 例患者的一站式治疗, 其中术前 37 例使用华法林, 34 例使用达比加群酯, 27 例使用利伐沙班。术中 37 例使用华法林, 14 例达比加群酯及 22 例利伐沙班均未中断。12 例达比加群酯和 13 例利伐沙班在术前 1 d 停用, 术后 4 h 恢复。术中肝素化, 同时监测 ACT $\geq$ 350 s。术后继续维持原抗凝方案 3 个月, 随访复查经食道超声心动图, 左心耳封堵成功则调整抗栓治疗方案为双联抗血小板治疗 3 个月, 即阿司匹林 100 mg+氯吡格雷 75 mg。术后 6 个月的随访结果显示, 90 例患者使用单一的阿司匹林, 8 例合并冠状动脉粥样硬化性心脏病患者继续使用双联抗血小板。研究探索了一站式治疗的可行性, 验证了术中不中断华法林的安全性, 还尝试了一站式治疗不中断直接口服抗凝剂的可能。

2015 年西班牙 NAIARA 等<sup>[5]</sup> 报道了 35 例一站式治疗的病例, 其中 24 例使用华法林, 7 例使用直接口服抗凝剂, 3 例使用肝素, 1 例未抗凝。术前 3 d 停用华法林, 使用低分子量肝素桥接至术前 1 d 晚上, 直接口服抗凝剂在术前 1 d 停药。术中肝素化, 监测 ACT $>$ 250 s。术后恢复低分子量肝素(1 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ 12 h<sup>-1</sup>), 重叠使用华法林直至 INR 为 2~3, 同时给予阿司匹林 100 mg。3 个月后随访, 封堵成功则停用华法林, 启动双联抗血小板治疗 3 个月, 然后使用单一的阿司匹林。对于封堵未成功者, 则持续使用华法林, 并随访封堵情况。平均随访 13 个月, 27 例(78%)心房颤动未复发, 34 例(97%)停用口服抗凝药, 1 例术后 17 d 死于脑血肿, 使用的药物包括华法林和阿司匹林, 死亡原因可能与华法林过量导致 INR 过高有关。

2018 年 PHILLIPS 等<sup>[6]</sup> 分析了 2013—2015 年 EWOLUTION(覆盖欧洲、中东、俄罗斯)和 WASP(覆盖亚洲、澳大利亚)两大 WATCHMAN 左心耳封堵器真实数据的注册中心数据。在 1 140 例左心耳封堵病例中, 共 139 例进行了一站式治疗, 其抗栓治疗方案为: 围术期的抗凝是否中断由医生决定, 术中肝素化并监测 ACT, 术后抗凝药物的选择由医生决定,

术后第 6 周随访, 封堵成功则继续抗凝到第 6 个月, 然后调整为双联抗血小板。结果显示 139 例全部封堵成功, 术后 129 例(92.8%)使用了抗凝治疗, 其中 76 例(54.7%)使用直接口服抗凝剂, 53 例(38.1%)使用华法林; 8 例(5.8%)使用抗血小板治疗, 5 例(3.6%)双联抗血小板, 3 例(2.2%)单一抗血小板; 2 例(1.4%)未使用抗栓治疗。76 例直接口服抗凝剂患者中, 40 例使用达比加群酯, 31 例使用利伐沙班, 5 例使用阿哌沙班。

2019 年 LIU 等<sup>[7]</sup> 报道了在中国临床试验注册中心登记的前瞻性、多中心探索性研究。其抗凝治疗策略是术前使用口服抗凝药物华法林或直接口服抗凝剂, 不耐受者给予低分子量肝素, 术中穿堵刺后肝素化, 同时监测 ACT 达到 250~300 s。抗凝不中断, 术后当天继续术前的抗凝治疗。该研究根据不同封堵器制订不同的术后抗栓方案: (1) 若使用 WATCHMAN 封堵器, 术后口服抗凝 2 个月后停用口服抗凝改为双联抗血小板 6 个月, 然后终身服用阿司匹林; (2) 若使用 Aamplatzer Cardiac Plug 封堵器, 则术后口服抗凝 2 个月后, 改成终身服用阿司匹林; (3) 对于不能耐受口服抗凝者, 使用低分子量肝素 3 周后改成终身服用双联抗血小板。结果纳入的 50 例患者, 平均随访(20.2 $\pm$ 11.5)个月, 45 例完全封闭, 在口服抗凝的情况下 2 例发生了短暂性脑缺血发作, 1 例发生了缺血性卒中。总结上述报道, 术前均对患者进行卒中风险评分和抗凝出血危险评估。对于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分大于或等于 2 分者, 只要具备抗凝治疗的适应证仍应进行抗凝治疗, 不耐受或存在禁忌, 则选择抗血小板药物代替。术中抗栓方案不一致, 有的中断原来抗凝治疗方案, 有的不中断。但术中均肝素化, 大部分监测 ACT $>$ 250 s。术后的抗凝方案大部分为恢复术前的抗凝方案或由临床医生根据患者个体化制订, 待随访经食道超声心动图确定左心耳封堵成功后, 停用口服抗凝药物, 改用抗血小板药物。这些报道在术后抗凝、抗血小板方案和治疗时间上并无统一标准。因为一站式治疗的大部分患者是高危出血风险的患者, 抗凝、抗血小板药物受到一定限制。目前国内外指南对一站式治疗均未给予具体推荐, 往往需要结合患者卒中风险、出血风险评分, 以及患者本身的病理生理状态和封堵器的情况进行综合评估, 制订个体化的给药方案。

## 2 质子泵抑制剂

由于食道和心内膜消融区域的解剖部位非常靠近, 射频消融产生的传导热可直接损伤食道黏膜, 损伤食道供血的小血管, 造成食道黏膜缺血, 进而损伤

黏膜。射频消融还通过损伤迷走神经,导致食道括约肌松弛,均可造成胃食管反流加重,引起食道损伤;一站式治疗中特别是全身麻醉可能导致食道运动障碍<sup>[8]</sup>。此外,一站式治疗往往需要多次行经食道超声心动图检查,也会加重食道损伤<sup>[9]</sup>。因此,一站式术中易发生食管黏膜损伤、应激性消化道溃疡,甚至导致心房食管瘘。尽管心房食管瘘的发生率低,但死亡率高<sup>[10]</sup>。

一站式治疗很少提及质子泵抑制剂,但其已广泛用于导管消融术<sup>[11]</sup>和左心耳封堵术<sup>[12]</sup>。预防使用质子泵抑制剂潜在的获益包括:减少胃酸分泌,有效治疗食管炎和胃食管返流,以及缩小医源性溃疡<sup>[8]</sup>。尽管心房颤动消融术后预防性使用质子泵抑制剂的有效性缺乏大型随机研究,但目前国内外指南<sup>[13]</sup>和专家共识<sup>[14-15]</sup>均认为消融术和左心耳封堵术后短期内预防性使用质子泵抑制剂是合理的,建议术后常规静脉使用直至出院,出院后口服 2~4 周。

临床上与质子泵抑制剂发生明显相互作用的药物很少,但质子泵抑制剂通过肝细胞色素 P450 酶进行代谢可能导致某些个体发生特定的药物相互作用,如一些质子泵抑制剂可以使服用华法林患者的凝血酶原时间缩短 10%<sup>[16]</sup>。大部分质子泵抑制剂代谢主要经过 CYP2C19 和 CYP3C4 代谢,这与一站式治疗可能用到的药物如氯吡格雷、胺碘酮、华法林、他汀类、硝苯地平等发生潜在的药物相互作用。雷贝拉唑主要以非酶途径代谢成硫醚,仅有少部分通过 CYP2C19 和 CYP3A4 途径代谢。因此,雷贝拉唑对肝药酶介导的药物相互作用影响最小<sup>[17]</sup>。尽管泮托拉唑主要通过 CYP2C19 代谢,其次是 CYP3A,但泮托拉唑对 CYP2C19 抑制作用较弱<sup>[18]</sup>,临床上很少与其他药物发生相互作用<sup>[19]</sup>。因此,一站式预防使用质子泵抑制剂优先选择雷贝拉唑和泮托拉唑,避免选择奥美拉唑、艾司奥美拉唑和兰索拉唑。

### 3 抗菌药物

与植入设备有关的感染是罕见但严重的并发症,永久性心脏起搏器和植入设备的感染风险约为 2%<sup>[20]</sup>。2008 年 KHUMRI 等<sup>[21]</sup>首次报道了左心耳封堵术后封堵器感染金黄色葡萄球菌 1 例。2016 年 BOERSMA 等<sup>[22]</sup>分析了 WATCHMAN 装置的 EWOLUTION 注册研究数据,发现 30 d 内出现全身感染 1 例。2018 年 PHILLIPS 等<sup>[6]</sup>报道一站式治疗后尿路感染 1 例。NAIARA 等<sup>[5]</sup>报道在一站式治疗过程中,消融结束后可立即给予头孢曲松作为预防性抗菌药物,然后行左心耳封堵术。2019 年 LIU 等<sup>[7]</sup>报道国内一站式治疗在消融结束后给予头孢呋辛作为预防性抗菌药物。

一站式治疗是否需要预防使用抗菌药物,目前缺乏高质量的证据。但《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》<sup>[23]</sup>附录 3 建议:射频消融术使用 1 次预防用药,推荐在术前 0.5~2.0 h 使用一代头孢菌素。一站式治疗在消融基础上不仅延长了手术时间,而装置的植入还增加了感染的风险。因此,在一站式治疗中预防使用 1 次抗菌药物是合理的,尤其是感染高风险者,如有高龄、合并糖尿病、终末期肾病、心力衰竭等<sup>[24-26]</sup>。有一站式治疗报道使用头孢曲松也是可行的:一方面其能有效覆盖革兰阳性菌;另一方面头孢曲松半衰期长,更适宜手术时间特别长的手术<sup>[5]</sup>。此外,快速静脉注射抗菌药物可能引起低血压,特别是诱导麻醉期非常危险,因此,可降低抗菌药物静脉给药速度,还可以使用苯海拉明。

### 4 麻醉药物

已报道的一站式手术均在全身麻醉下由经食道超声心动图引导进行房间隔穿刺和封堵<sup>[3-7]</sup>。尽管有人尝试在局部麻醉下由心脏内超声心动图引导单纯的左心耳下封堵,但其有效性和安全性有待进一步研究<sup>[27]</sup>。国内专家共识<sup>[15]</sup>也建议在全身麻醉下行左心耳封堵。HEEGER 等<sup>[12]</sup>报道了一站式治疗的全身麻醉给药方案,即使用咪达唑仑、芬太尼且连续输注丙泊酚的深度镇静进行。而其余一站式治疗未提及具体全身麻醉药物方案,仅建议经验丰富的麻醉师根据患者个体情况制订相应的麻醉方案。

### 5 预防心房颤动复发的药物

心房颤动在消融后 2~3 个月的“空白期”容易复发,复发率高达 50%<sup>[28]</sup>。早期复发的病理生理机制包括肺静脉隔离不彻底,消融导致的急性炎症,之前沉默的肺静脉传导恢复,自主神经系统的调节,心房基质的改变,以及病灶的固化等<sup>[14]</sup>。预防心房颤动复发可考虑使用抗心律失常药物、糖皮质激素和秋水仙碱等。

#### 5.1 抗心律失常药

具有负传导作用的  $\beta$  受体阻滞剂和二氢吡啶钙离子拮抗剂通常在消融术后第 1 个月使用,其他抗心律失常药——普罗帕酮、胺碘酮、索他洛尔、多非利特、氟卡尼、决奈达隆,通常在术后 1~3 个月使用。抗心律失常药可以减少房性心律失常的早期复发,还可以减少住院率或复律的次数<sup>[14]</sup>。2020 年《欧洲心脏病学会心房颤动诊断和管理指南》<sup>[29]</sup>指出:术前使用  $\beta$  受体阻滞剂(普萘洛尔或卡维地洛联合乙酰半胱氨酸)能降低术后心房颤动的复发率,但终点事件并未获益。 $\beta$  受体阻滞剂联合胺碘酮不仅优于单独使用  $\beta$  受体阻滞剂,还能减少胺碘酮的用量,不良事件更

少。因此,该指南推荐消融患者围术期使用胺碘酮或 $\beta$ 受体阻滞剂来降低术后心房颤动的复发。

### 5.2 糖皮质激素

炎症与心房颤动关系密切,一方面心房颤动消融后可能产生炎症反应,另一方面糖皮质激素可以降低冠状动脉搭桥手术的患者围术期心房颤动发生的风险。一项 meta 分析纳入 2 项随机对照试验和 2 项队列研究共计 846 例病例,结果表明糖皮质激素只能减少消融后心房颤动的早期复发,不能减少心房颤动的后期复发<sup>[30]</sup>。

### 5.3 秋水仙碱

秋水仙碱是一种具有强效抗炎活性的生物碱,其抗炎机制与非甾体抗炎药和糖皮质激素不同。秋水仙碱通过抑制微管解聚发挥其抗炎作用,还能调节钙通道的磷酸化,可能通过减少交感神经刺激对自主神经活动的影响,从而降低了钙超载引起的快速性心律失常<sup>[31]</sup>。DEFTEREOS 等<sup>[32]</sup>首次进行随机对照试验,评估秋水仙碱对阵发性心房颤动患者肺静脉隔离后心房颤动复发的影响,试验组给予秋水仙碱(0.5 mg,每天 2 次),对照组给予安慰剂,3 个月后心房颤动的复发率分别为 16.0% 和 33.5%(OR = 0.38, 95%CI:0.18~0.80)。2017 年欧洲心律协会《关于导管和外科心房颤动消融的专家共识》<sup>[14]</sup>提及仅有 6% 撰写小组使用了秋水仙碱,目前尚缺乏大样本量、多中心的研究数据,但有一项研究正在进行(NCT03310125)。

### 5.4 其他药物

血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)能否有效降低导管消融手术后心房颤动的复发率,目前尚无定论。KLEMM 等<sup>[33]</sup>观察到 ACEI 和 ARB 能有效维持消融后的窦性心律,并降低再次消融概率,但其他研究却得出相反结论<sup>[34-35]</sup>。尽管 ACEI、ARB、他汀类和醛固酮受体拮抗剂对心房颤动有积极影响,间接改善心房颤动,但限于现有的数据,这些药物不能降低术后心房颤动的复发率,是否使用这些药物应根据患者本身的心血管疾病风险因素和靶器官损害程度及合并症来选择。

## 6 总 结

一站式治疗通过一次性手术可达到卒中预防和症状治疗联合干预的目的。尤其适合那些有心房颤动症状,较高栓塞风险,且对口服抗凝药有禁忌证的心房颤动患者。一站式治疗的相关用药涉及多种,基于现有证据,推荐在全身麻醉下进行手术。术前抗凝方案应该依据患者的血栓栓塞风险和出血风险等因素来选择药物,术中肝素化,术后恢复抗凝,待封堵器

内皮化稳定后停用抗凝药改成抗血小板治疗。术前推荐使用 1 次抗菌药物预防感染。术后推荐使用 2~4 周的质子泵抑制剂预防食管瘘,以及 1~3 个月的抗心律失常药物减少心房颤动的复发。尽管如此,一站式治疗目前仍然处于探索阶段,相关用药的临床收益和安全性仍需进一步研究加以验证,期待更多高证据等级的研究数据。

## 参考文献

- [1] LOZANO-VELASCO E,FRANCO D,ARANE GA A, et al. Genetics and epigenetics of atrial fibrillation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16): 5717.
- [2] DAGRES N,CHAO T F,FENELON G, et al. EHRA/HRS/APHS/LAHS expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? [J]. EP Europace 2018, 20(9):1399-1421.
- [3] SWAANS M J,POST M C,RENSING B J, et al. Ablation for atrial fibrillation in combination with left atrial appendage closure: first results of a feasibility study[J]. J Am Heart Assoc. 2012, 1(5): e002212.
- [4] PHILLIPS K P,WALKER D T,HUMPHRIES J A. Combined catheter ablation for atrial fibrillation and Watchman<sup>®</sup> left atrial appendage occlusion procedures: five-year experience [J]. J Arrhythm, 2016, 32(2): 119-126.
- [5] NAIARA C,NAHIKARI S,HUGO A, et al. Combined catheter ablation and left atrial appendage closure as a hybrid procedure for the treatment of atrial fibrillation [J]. EP Europace, 2015, 17(10): 1533-1540.
- [6] PHILLIPS K P,POKUSHALOV E,ROMANOV A, et al. Combining watchman left atrial appendage closure and catheter ablation for atrial fibrillation: multicentre registry results of feasibility and safety during implant and 30 days follow-up [J]. Europace, 2018, 20(6): 949-955.
- [7] LIU F Z,LIN W D,LIAO H T, et al. Mid-term outcomes of concomitant left atrial appendage closure and catheter ablation for non-valvular atrial fibrillation: a multicenter registry [J]. eart Vessels, 2019, 34(5): 860-867.

- [8] KAPUR S, BARBHAIYA C, DENEKE T, et al. Esophageal injury and atri-esophageal fistula caused by ablation for atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2017, 136(13):1247-1255.
- [9] FREITAS-FERRAZ A B, BERNIER M, VAILLANCOURT R, et al. Safety of transesophageal echocardiography to guide structural cardiac interventions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(25):3164-3173.
- [10] ASSIS F R, SHAH R, NARASIMHAN B, et al. Esophageal injury associated with catheter ablation for atrial fibrillation: determinants of risk and protective strategies[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(6):1364-1376.
- [11] CORDES F, ELLERMANN C, DECHERING D G, et al. Pre-procedural proton pump inhibition is associated with fewer peri-oesophageal lesions after cryoballoon pulmonary vein isolation[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):4728.
- [12] HEEGER C H, RILLIG A, LIN T, et al. Feasibility and clinical efficacy of left atrial ablation for the treatment of atrial tachyarrhythmias in patients with left atrial appendage closure devices[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(7):1524-1531.
- [13] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议-2018[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2018, 32(4):315-368.
- [14] CALKINS H, HINDRICKS G, CAPPATO R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2018, 20(1):e1-160.
- [15] 中华医学会心血管病学分会. 中国左心耳封堵预防心房颤动卒中专家共识(2019)[J]. *中华心血管病志*, 2019, 47(12):937-955.
- [16] AGRAWAL S, HEISS M S, FENTER R B, et al. Impact of CYP2C9-interacting drugs on warfarin pharmacogenomics[J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13(5):941-949.
- [17] DASH R P, RAIS R, SRINIVAS N R. Stereoselective and nonstereoselective pharmacokinetics of rabeprazole-an overview[J]. *Xenobiotica*, 2018, 48(4):422-432.
- [18] DEODHARM, AL RIHANI S B, ARWOOD M J, et al. Mechanisms of CYP450 inhibition: understanding drug-drug interactions due to mechanism-based inhibition in clinical practice[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(9):846.
- [19] BARDOU M, MARTIN J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(4):471-483.
- [20] JOY P S, KUMAR G, POOLE J E, et al. Cardiac implantable electronic device infections: who is at greatest risk? [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(6):839-845.
- [21] KHUMRI T M, THIBODEAU J B, MAIN M L. Transesophageal echocardiographic diagnosis of left atrial appendage occluder device infection[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2008, 9(4):565-566.
- [22] BOERSMA L V, SCHMIDT B, BETTS T R, et al. EWOLUTION investigators. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(31):2465-2474.
- [23] 国家卫生计生委办公厅. 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)[EB/OL]. [2020-12-08]. <http://www.nhc.gov.cn/zyzgj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.shtml>.
- [24] BALLA C, BRIEDA A, RIGHETTO A, et al. Predictors of infection after “de novo” cardiac electronic device implantation[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 77:73-78.
- [25] BAMAN J R, MEDHEKAR A N, JAIN S K, et al. Management of systemic fungal infections in the presence of a cardiac implantable electronic device: a systematic review[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2021, 44(1):159-166.
- [26] BRATZLER D W, DELLINGER E P, OLSEN K M, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery[J]. *Surg Infect*, 2013, 14(1):73-156.
- [27] KORSHOLM K, JENSEN J M, NIELSEN-KUDSK J E. Intracardiac echocardiography from the left atrium for procedural guidance of transcatheter left atrial appendage occlusion[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(21):2198-2206.
- [28] WILLEMS S, KHAIRY P, ANDRADE J G, et al.

- al. Redefining the blanking period after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: insights from the advice trial [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(8): e003909.
- [29] 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.
- [30] JAISWAL S, LIU X B, WEI Q C, et al. Effect of corticosteroids on atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2018, 19(1): 57-64.
- [31] DEFTEREOS S G, VRACHATIS D A, ANGE-LIDIS C, et al. The role of colchicine in treating postoperative and post-catheter ablation atrial fibrillation [J]. *Clin Ther*, 2019, 41(1): 21-29.
- [32] DEFTEREOS S, GIANOPOULOS G, KOSSY-VAKIS C, et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(18): 1790-1796.
- [33] KLEMM H U, HEITZER T, RUPRECHT U, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the long-term outcome after pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Cardiology*, 2010, 117(1): 14-20.
- [34] RICHTER B, DERNTL M, MARX M, et al. Therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and statins: no effect on ablation outcome after ablation of atrial fibrillation [J]. *Am Heart J*, 2007, 153(1): 113-119.
- [35] AL CHEKAKIE M O, AKAR J G, WANG F, et al. The effects of statins and renin-angiotensin system blockers on atrial fibrillation recurrence following antral pulmonary vein isolation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18(9): 942-946.
- (收稿日期: 2021-01-13 修回日期: 2021-05-13)
- 
- (上接第 3218 页)
- [33] SILVA A M, SOUZA W M, KOIVISTO M B, et al. Miniplate fixation for the repair of segmental mandibular defects filled with autogenous bone in cats [J]. *Acta Cir Bras*, 2011, 26(3): 174-180.
- [34] 金光辉, 张馨雯, 孙晓飞, 等. 组织工程化纳米羟基磷灰石/聚己内酯人工骨支架修复兔桡骨大段骨缺损的实验研究 [J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2014, 10(1): 43-49.
- [35] CUI Y, ZHU T, LI A, et al. Porous particle-reinforced bioactive gelatin scaffold for large segmental bone defect repairing [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(8): 6956-6964.
- [36] 周芳, 李静, 余磊, 等. 兔桡骨临界骨缺损模型的制备 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(50): 9385-9388.
- [37] 张红芳, 赵超勇, 范红松, 等. 多孔钛修复兔桡骨骨缺损的组织学和力学研究 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2011, 43(5): 724-729.
- [38] 郝春波, 王周凯欣. 纳米钽种植体对兔胫骨修复部位微环境影响 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2019, 35(4): 505-508.
- [39] 朱留洋, 李琪佳. 金属钽在骨损伤康复治疗中的应用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2013, 21(6): 578-581.
- [40] WANG H, LI Q, WANG Q, et al. Enhanced repair of segmental bone defects in rabbit radius by porous tantalum scaffolds modified with the RGD peptide [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2017, 28(3): 50.
- [41] 王辉, 王茜, 张辉, 等. 带蒂筋膜瓣包裹国产多孔钽修复兔桡骨节段性骨缺损实验研究 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2017, 31(10): 1200-1207.
- [42] 史伟. 多孔钽修复兔节段性骨缺损“钽-骨”界面成骨的组织形态学变化 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2016.
- [43] LACHIEWICZ P F, WATTERS T S. Porous metal metaphyseal cones for severe bone loss: when only metal will do [J]. *Bone Joint J*, 2014, 96(11): 118-121.
- (收稿日期: 2020-12-28 修回日期: 2021-05-08)