

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.31.049

射频消融术治疗房颤后并发血栓栓塞形成的机制*

徐孟媛 刘述川 张彦 杨雪 周晋[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:心房颤动是临床上常见的心律失常之一,可因心房丧失收缩功能及长期心率增快而导致心房内血栓形成,并脱落至身体各处形成栓塞,严重时甚至可导致心力衰竭,增加患者的死亡率。射频消融术是目前可治愈心房颤动的有效的治疗手段,且在老年患者中具有较高的成功率和安全性。但血栓形成和栓塞仍是其主要并发症之一,发生率甚至可高达7%,一旦栓塞事件发生,将严重影响患者术后生存质量。目前研究结果表明,射频消融术治疗心房颤动后发生血栓及栓塞是一种多因素参与的系统性改变。

关键词:心房颤动;射频消融术;血栓;栓塞

中图分类号:R541.75 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)31-6183-03

The Mechanism in Thromboembolism Formation after Radiofrequency Catheter Ablation Treatment of Atrial Fibrillation*

XU Meng-yuan, LIU Shu-chuan, ZHANG Yan, YANG Xue, ZHOU Jin[△]

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia in clinical, which can result in atrial thrombosis which is caused by atrial loss of systolic function and long-term heart rate faster. The thrombus fall off to throughout the body and form embolism. Severe cases can lead to heart failure, increasing the mortality in AF patients. Radiofrequency catheter ablation (RFCA) is an effective treatment currently, which can cure atrial fibrillation, and has a higher security and efficacy. However, thrombosis and embolism is still one of the major complications, the incidence is even up to 7%. Once the embolic events happen, it will affect the quality of life of patients. Recent research shows that, thromboembolism formation after RFCA of atrial fibrillation is a kind of system changes that involve multi-factors.

Key words: Atrial Fibrillation; Radiofrequency Catheter Ablation; Thrombus; Embolism.

Chinese Library Classification(CLC): R541.75 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)31-6183-03

前言

心房颤动(atrial fibrillation, AF),简称房颤,是一种十分常见的心律失常,发病率随着年龄的增加而逐渐增加,80岁以上患者的房颤患病率可高达7.5%。其中慢性房颤患者的栓塞发生率较高,多因心房失去收缩力、血液形成湍流淤滞于心房所致,使房颤患者心力衰竭的发生率和病死率显著增加,危险性甚大,需积极治疗。射频消融术(radiofrequency catheter ablation, RFCA)作为近年来开展的一种可根治房颤的介入治疗方法,目前已被广泛使用并取得显著效果,尤其是在老年房颤患者中也具有较高的安全性和有效性^[1]。常用的手术方式包括:(1)环肺静脉电隔离消融;(2)解剖指导下的左房线性消融术或左房基质改良术;(3)复杂碎裂电位消融等^[2]。血栓形成和栓塞是房颤RFCA后的主要并发症之一^[3],可发生于肺部、心房、下肢深静脉等处,已有多个中心报导其发生率较高,在0-7%之间不等^[4]。尽管围手术期应用抗凝剂,如华法林、肝素等^[5],血栓栓塞并发症仍然存在^[6]。目前大多数学者认为RFCA引起的血栓栓塞并发症是一种多机制共同参与的系统性、全身性改变,既可形成于局部消融部位也可形成于外周动静脉。

1 RFCA 引起血栓栓塞并发症的相关因素

RFCA导致血栓形成和栓塞与很多因素有关,是一种多因素参与的系统性、全身性改变。现代理论认为血小板激活是其中的重要因素之一。血小板的主要生理功能是参与凝血和止血。血小板活化后不仅形态发生改变使血小板易于聚集,同时还可释放多种生物活性物质,如血管性血友病因子(vWF)、ADP等,促进血小板黏附、聚集,导致血栓形成。

其他因素还包括消融过程中放电时产生的局部温度过热,造成心肌局部组织损伤并发生炎症反应,受损的内皮细胞暴露出胶原纤维。胶原纤维具有较强的促血小板聚集作用,从而激活凝血过程;导管操作过程中使左房内原有的附壁血栓脱落^[7-9],随血液循环栓塞于外周动静脉;术后压迫止血过重、卧床时间过长,均可使血液流动缓慢、处于高凝状态^[10]。

2 血小板激活

血小板激活的可能原因是:(1)导管穿刺进入血管并到达心内膜时使血管内膜与心内膜受到损伤,而内皮细胞受损后可激活血小板;(2)导管置入或手术时间过长可在心腔内形成局部血

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81270589)

作者简介:徐孟媛(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:白血病的诊治, E-mail: windrune@163.com

[△] 通讯作者:周晋, E-mail: zhoujin1111@126.com

(收稿日期:2013-12-28 接受日期:2014-01-26)

液湍流,也可使血小板及凝血系统激活。导管的数量越多,血栓就越容易形成。如果在射频消融中采用单导管操作,则几乎无血栓栓塞的发生^[1]。(3)RFCA 时导管发出射频电流,使局部温度升高导致靶点处心肌组织细胞干燥性坏死,暴露出胶原纤维黏附血小板,同时产生急性炎症反应,释放 ADP、儿茶酚胺、细胞凝血活素等生物活性物质,一些热不稳定性血小板因子被激活,最终使血小板激活,进而触发凝血系统;(4)心脏电生理检查可诱发室上性心动过速,使机体处于应激状态、分泌儿茶酚胺增多,激活磷脂酶 A₂ 后可使血栓烷 A₂ 生成增加,最终也导致了血小板的激活;(5)RFCA 中迷走神经反射、血容量不足及肾上腺素分泌增多等因素也可激活血小板^[12]。

2.1 内皮细胞受损与血小板激活

内皮细胞受损时可使 vWF、内皮素(ET)释放增多,使组织纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)活性升高。vWF 可促进血小板活化,有助于血小板的黏附及聚集,是反映内皮功能受损的特异性指标。vWF 与血小板膜糖蛋白受体 GPII b 和内皮下胶原结合后可促进血小板黏附,另外,vWF 还可与纤维连接蛋白 GPII b/III a 结合从而诱导血小板聚集,利于血栓形成^[13]。而 ET 具有促进血管收缩的作用,是迄今所知最强的缩血管物质,且作用时间持久。PAI-1 可与纤溶酶原激活物结合形成复合物,并特异性的抑制纤溶酶的活性,参与血栓形成^[14]。由此可见血浆内 vWF、ET 及组织纤溶酶原激活物的含量增高有利于血栓形成。

2.2 血小板激活与血栓形成和栓塞

血小板激活后,血栓烷 A₂(TXA₂)的生成增加;血小板 α-颗粒上分布的血小板 α 颗粒膜糖蛋白 140(GMP-140)也迅速与质膜融合表达于血小板膜表面;同时,血小板中储存的血小板活化因子(PAF)释放入血浆中,均能使血小板的释放反应增加,并导致血小板发生不可逆性聚集和血栓形成。TXA₂ 是目前发现的体内最强的血小板聚集素之一。由于 TXA₂ 非常不稳定,常在 30 秒内水解为无活性的产物——血栓烷 B₂ (TXB₂),因此 TXB₂ 的含量通常可反映体内 TXA₂ 的水平。GMP-140 是黏附蛋白 P-选择素家族的一员,可介导活化血小板的黏附,是参与血小板不可逆性聚集的重要因素之一^[15]。PAF 是强效生物活性磷脂,与质膜上受体结合后可引起血小板聚集及炎症介质释放。RFCA 后血浆中 TXB₂、GMP-140 及 PAF 的水平升高可特异性地和敏感地反映血小板激活的程度,是反映血小板活化的特异性分子标志物^[16,17]。血管内皮和心肌组织损伤也可激活凝血因子,通过内、外源途径形成凝血酶,进而降解纤维蛋白原形成纤维蛋白多聚体,促进血栓形成。这两个过程可相互影响、协同作用。

2.3 磷脂酰丝氨酸和微粒的作用

近年来的研究还发现,内皮细胞受损后,组织因子(tissue factor,TF)表达增加,通过与凝血因子 VII a 结合形成复合物,从而激活凝血因子 IX 和 X 启动凝血级联反应^[18]。当血小板活化后,位于血小板膜内表面的磷脂成分磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine,PS)可翻转至细胞膜外表面,为凝血因子 V a 和 X a 提供了活性催化表面,形成血小板因子 3,加速了凝血酶的生成。此外,受损的内皮和活化的血小板还形成膜囊泡释放入血

液循环,形成促凝微粒(microparticles,MPs)^[19]。MPs 具有很强的促凝作用,其膜表面含有大量 PS,可进一步加剧凝血反应。这些研究表明,PS 暴露和微粒释放是血栓形成的重要原因之一^[20]。

3 其他可能参与的机制

此外,在 RFCA 后还可检测到以下分子标志物均有不同水平的增加。D-二聚体(DD)是纤维蛋白单体的一种特异性降解产物,是体内纤溶过程的特异性分子标记物,是血栓形成及栓塞的较好的监测指标。其水平的升高较特异地反映了介入治疗过程中凝血和纤溶系统的双重激活,提示了患者处于血液高凝状态,易发生血栓^[21]。纤维蛋白原受体(FIB-R)是血小板活化的早期标志物,可以特异和敏感的反映血小板激活程度、精确判断血小板的功能状态,在内皮细胞受损、胶原暴露后,促使活化血小板膜表面暴露出 FIB-R 结合位点,血小板与纤维蛋白桥联,血小板黏附、发生不可逆性聚集^[22]。

4 小结及展望

AF 患者的生存质量下降,尤其是各种并发症的发生,严重影响患者的日常生活,这就迫切要求一种快速、安全、有效的治疗方法来改善患者的症状、提高患者的生活质量。RFCA 因具有较高的安全性和有效性,目前已成为 AF 患者的主要治疗手段之一。由于 RFCA 后引起栓塞事件发生的报道较多,关于围手术期预防血栓形成及抗凝治疗的问题也变得尤为重要。RFCA 治疗 AF 后并发血栓栓塞的具体机制尚不清楚,常规围手术期应用肝素等抗凝并不能完全避免这类并发症的发生。因而对 RFCA 治疗 AF 后血栓形成机制的研究,有助于为栓塞事件的预防和治疗提供理论依据,并有望最大限度减少此类并发症的发生,从而显著改善患者的生存质量。

参考文献(References)

- [1] Santangeli P, Di Biase L, Mohanty P. Catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians: safety and outcomes [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012, 23(7): 687-693
- [2] 章绍明. 心房颤动导管消融治疗的研究进展 [J]. 微创医学, 2011, 6(6): 551-554
Qin Shao-ming. Research Progress of atrial fibrillation catheter ablation [J]. Journal of Minimally Invasive Medicine, 2011, 6(6): 551-554
- [3] Takahashi A, Kuwahara T, Takahashi Y. Complications in the catheter ablation of atrial fibrillation: incidence and management [J]. Circ J, 2009, 73(2): 221-226
- [4] 江洪, 吴钢. 经导管消融治疗心房颤动的临床进展 [J]. 临床内科杂志, 2008, 25(1): 17-20
Jiang Hong, Wu Gang. The clinical progression of catheter ablation for atrial fibrillation [J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2008, 25(1): 17-20
- [5] 刘艳霞, 王祖禄. 射频消融术治疗非瓣膜性心房颤动患者围术期的抗凝治疗 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2009, 23(3): 255-257
Liu Yan-xia, Wang Zu-lu. Radiofrequency ablation in the treatment of perioperative anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. Chinese Journal of Cardiac Pacing and Electrophysiology, 2009, 23(3): 255-257

- [6] Scherr D, Dalal D, Chilukuri K, et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009, 20(4): 379-384
- [7] 周京敏, 刘少稳, 聂振宁, 等. 持续性与阵发性心房颤动导管射频消融肺静脉电隔离的抗凝治疗 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2007, 21(2): 116-118
- Zhou Jing-min, Liu Shao-wen, Nie Zhen-ning, et al. Anticoagulation therapy in patients with persistent and paroxysmal atrial fibrillation who undergo circumferential pulmonary vein isolation [J]. Chinese Journal of Cardiac Pacing and Electrophysiology, 2007, 21(2): 116-118
- [8] Maleki K, Mohammadi R, Hart D, et al. Intracardiac ultrasound detection of thrombus on transseptal sheath: incidence, treatment, and prevention[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2005, 16(6): 561-565
- [9] Wazni OM, Rossillo A, Marrouche NF, et al. Embolic events and char formation during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact of different anticoagulation regimens and importance of intracardiac echo imaging [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2005, 16(6): 576-581
- [10] 彭永权, 周锡平. 68 例射频消融术对血栓前状态的影响及阿司匹林的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2007, 17(24): 3028-3030
- Peng-Yong-quan, Zhou Xi-ping. 68 cases of RF ablation prothrombotic state and the role of aspirin [J]. China Journal of Modern Medicine, 2007, 17(24): 3028-3030
- [11] Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(2): 185-197
- [12] 温淑珍, 丁会霞, 范作文, 等. 射频消融对血小板活性的影响[J]. 齐鲁医学杂志, 2002, 17(3): 227-228
- Wen Shu-zhen, Ding Hui-xia, Fang Zuo-wen, et al. Influence of radiofrequency catheter ablation on blood platelets [J]. Medical Journal of Qilu, 2002, 17(3): 227-228
- [13] 任凌, 彭永权, 魏宗德. 射频消融术对血栓前状态的影响及其拉西地平防治的观察[J]. 临床内科杂志, 2008, 25(9): 609-610
- Ren Ling, Peng Yong-quan, Wei De-zong. Radiofrequency ablation observed prothrombotic state lacidipine prevention [J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2008, 25(9): 609-610
- [14] Parizek P, Haman L, Pleskot M, et al. Hemostatic changes before and during electrophysiologic study and radiofrequency catheter ablation [J]. Int J Hematol, 2011, 93(4): 452-457
- [15] 宁婧, 王海明, 孙晓斐, 等. 导管射频消融术对凝血功能影响的研究[J]. 中国医学创新, 2012, 9(12): 13-15
- Ning Jing, Wang Hai-ming, Sun Xiao-fei, et al. Effects of Radiofrequency Catheter Ablation in Coagulation System [J]. Medical Innovation of China, 2012, 9(12): 13-15
- [16] Goli VD, Prasad R, Hamilton K, et al. Transesophageal echocardiographic evaluation for mural thrombus following radiofrequency catheter ablation of accessory pathways [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 1991, 14(11): 1992-1997
- [17] 孙泽刚, 侯子龙, 王涛, 等. 氯吡格雷对射频导管消融术血栓前状态的临床干预[J]. 山东医药, 2007, 47(25): 52-53
- Sun Ze-gang, Hou Zi-long, Wang Tao, et al. Clopidogrel radiofrequency catheter ablation surgery prothrombotic state clinical intervention [J]. Shandong Medical Journal, 2007, 47(25): 52-53
- [18] Herkert O, Diebold I, Brandes RP, et al. NADPH oxidase mediates tissue factor-dependent surface procoagulant activity by thrombin in human vascular smooth muscle cells [J]. Circulation, 2002, 105(17): 2030-2036
- [19] Burnier L, Fontana P, Kwak BR, et al. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine [J]. Thromb Haemost, 2009, 101(3): 439-451
- [20] Ramaeciotti E, Hawley AE, Farris DM, et al. Leukocyte- and platelet-derived microparticles correlate with thrombus weight and tissue factor activity in an experimental mouse model of venous thrombosis [J]. Thromb Haemost, 2009, 101(4): 748-754
- [21] 陈宁, 柴志勇, 杨守忠. 射频消融术对血栓前状态的影响及氨氯地平防治的研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2010, 2(4): 237-239
- Chen Ning, Chai Zhi-yong, Yang Shou-zhong. Influence of radiofrequency catheter ablation on prethrombotic state and preventive and curative effect of amlodipine [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2010, 2(4): 237-239
- [22] 陈国锋, 陈君柱, 郑良荣, 等. 射频消融对循环活化血小板的影响及噻氯匹定的作用[J]. 浙江临床医学, 2005, 7(12): 1281-1282
- Chen Guo-feng, Chen Jun-zhu, Zheng Liang-rong, et al. Radiofrequency ablation of circulating activated platelets and ticlopidine's role [J]. Zhejiang Clinical Medical Journal, 2005, 7(12): 1281-1282