

关于房间隔缺损与心房颤动之间关系的研究

骆儒光 赵继义

摘要 房间隔缺损为常见的先天性心脏病,由于血液分流易引起房性心律失常、心力衰竭等并发症,而且房间隔缺损合并心房颤动会使脑卒中风险增高,需要更为积极的抗凝治疗。行介入封堵或外科修补术后,可以减少心律失常等并发症的发生。本文就房间隔缺损与心房颤动之间关系、病理生理机制以及房间隔缺损合并心房颤动脑卒中风险与治疗等方面进行探讨。

关键词 房间隔缺损 心房颤动 房间隔缺损修补术 心房重构 脑卒中

中图分类号 R541.1;R541.7+5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.08.002

心房颤动(以下简称房颤)为临床常见的心律失常且易复发,并需要抗凝治疗,房间隔缺损(以下简称房缺)患者房颤发生率明显增加,并且增加梗死风险。很多房颤合并房缺患者在尝试药物转复、电转复等治疗方式失败后而成为永久性房颤,影响生活质量,而临床上发现很多房缺封堵术后患者房颤更容易转复并维持窦性心率。

一、房缺与房颤

房缺为临床上常见的先天性心脏畸形,Ozcelik等^[1]发现新生儿房间隔缺损总发生率为78.6%,在出生后第1年末总体自发性闭合率为96%,这主要是原始房间隔在胚胎发育过程中出现异常,左心房与右心房之间留有缺损。由于早起左心房压力大于右心房,可出现心房水平存在左向右分流,继而引起相应的血流动力学改变,随着时间的延长,右心房压力增加,出现右向左分流,并有紫绀等症状,称为艾森曼格综合征,儿童时期可没有症状,活动亦不受限制,一般直到青年时期才表现有气短、心悸、四肢无力等。

房颤是最常见的持续性心律失常,能使心血管疾病的发生率与病死率增加,且随着年龄增长房颤的发生率不断增加。房颤发生时心房因无序电活动而使心房收缩能力下降,快速房颤时,心室率增快且不规则,导致心脏泵血功能下降,长期房颤也可使心脏结构发生重构。房颤还与冠心病、高血压病和心力衰竭等疾病有密切关系。

临床上未行房间隔缺损修补术的患者,随着时间

的延长绝大多数患者症状加重,并常出现房颤、心房扑动等心律失常。年龄、高血压、肥胖、心力衰竭等都是房颤发生的危险因素,其中年龄尤为突出,普通人群中房颤的发生率约为1%~2%,随着年龄的增加,50年后的发生率增加1倍^[2,3]。而对于房缺患者来说,房颤的发生率更高,小于30岁的患者发生率为2%,50岁为15%,70岁>60%^[4]。由此可见,房缺患者相对于正常人来说,房颤的发生年龄更加年轻,发生率也明显增加。

二、房缺修补术对房颤发生率的影响

房缺修补术可以降低房颤的发生率,对于那些合并阵发性房颤的房缺患者来说,房间隔缺损修补对于术后维持窦性心律起着至关重要的作用,很多患者甚至可以长期保持窦性心律^[5]。除了阵发性房颤患者之外,对于一些合并永久性房颤的患者,房间隔缺损修补术也能起到很大的作用。Giardini等^[6]发现,房间隔缺损修补不仅可以使有阵发性房颤的患者在术后未抗心律失常治疗的情况下维持窦性心率,而对于那些封堵术之前患有永久性房颤的患者来说,在封堵术之后行电复律或者药物复律也有可能在这段时间内保持窦性心率。

然而也有研究指出,房缺修补术后房颤发生率增加。任静等^[7]研究发现房缺外科修补术后,可引起快速房性心律失常,这可能与手术瘢痕引起的折返环有关。Kyoung-Min等^[8]研究发现以前有房颤病史或者年龄超过48岁会增加封堵术后房颤的发生率。

由此可见,修补术或许不能完全杜绝房颤的发生,而且与修补方式相比,年龄以及既往房颤病史对术后房颤的发生起更大的作用,因此应该尽早对房缺

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(81300134)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科

通讯作者:赵继义,副主任医师,电子信箱:vinzhao@126.com

进行封堵治疗,以减少房颤的发生率。

三、房缺患者并发房颤及封堵术后房颤发生率减少的病理生理机制探讨

对于房颤发生机制的研究从未停止,也提出过很多学说,而目前尚无明确的定论。现在主流的学说主要有 3 种,包括多发子波折返假说、主导折返环伴颤动样传导理论、局灶激动学说。没有哪一种学说能够完全解释房颤发生的机制,因此很多人认为房颤的产生是由多种机制共同作用的结果。无论哪种学说,都伴随着心房结构重构及电重构,这也是房颤维持的基质,而房缺本身也会引起心房重构及电重构。

1. 房缺患者心房重构:随着年龄的增加,房缺患者的心脏结构及功能都会发生改变。陈勇等^[9]发现房缺患者心脏机械功能减低,作者选取 40 例房缺患者为病例组,30 例健康志愿者为对照组,通过超声心动图按照指南要求进行检查和测量,结果发现左心房及右心房前后径和左右径都增加。房缺患者早期由于左心房较右心房压力大,血液由左向右分流,右心容量负荷增加,随着时间的延长,右心房压力超过左心房,可使血液由右向左分流,发展到艾森曼格综合征。另外由于右心房的容量负荷增加,使肺循环血量增加,从而导致左心的容量负荷也增加,进而全心增大。心脏结构的改变也影响窦性心律的维持。吕品等^[10]选取 80 例行射频消融术的房颤患者,应用心脏彩超测量左心房及左室内径等指标,以此来分析心脏机械功能指标与房颤射频消融术后复发的关系,结果显示复发组左心室收缩末期内径、左心房最大容积指数均显著高于未复发组。Osmanagic 等^[11]也发现对于左心房球形指数与房颤电复律后复发有明显的相关性。除了左心房结构的改变以外,闻松男等^[12]研究发现,对于房颤合并左心房增大并行射频消融术后的患者,右心房增大,房颤复发率增高。可见左右心房对房颤的复发都有影响。

心房结构重构主要表现为心肌细胞的变化和心肌间质的变化。心房肌细胞超微结构的改变和心肌间质纤维化都可能会引起局部心肌电活动传导异常,减慢激动传导速度,改变传导路径,使房颤启动和持续的可能性增加。心肌动作电位的传导是由缝隙连接蛋白介导的,而缝隙连接蛋白也可发生结构重构,研究表明 Cx40(连接蛋白 40)表达会影响心房组织的传导性,并使房颤易于发生,可形成微小传导阻滞区的产生,形成微小折返环路,诱发房颤发生^[13]。

2. 房缺患者电重构:房缺患者随着心脏结构重

构,心房机械功能减低,心房电机械延迟(AMED)值升高,随着左心房的内径和容积增大,进而导致窦房结传到时间延长和不均匀性扩布,AMED 延长和窦房结冲动不均一传导是房颤的电生理特征^[9]。Morton 等^[14]选取 13 例患有房缺(右心房增大)的患者为病例组,17 例(右心房正常)为对照组,结果发现病例组 P 波时限较对照组更长,窦房结恢复时间更长,并且诱发房颤的比例更大,房颤持续时间更长。长期较重的右心负荷使右心房重构,进而引起电重构。

电重构的主要表现是心房肌有效不应期(ERP)缩短,ERP 不均一性和 ERP 频率适应不良。Pandozi 等^[15]发现房颤患者右心侧壁的 ERP 缩短较顶部、间隔部明显,说明心房各部位发生电重构的程度不一,导致 ERP 不均一性的形成。心房有效不应期和动作电位时限缩短,不应期离散度的增加等都有利于房颤的持续。

3. 房缺患者行房间隔缺损修补术后心脏重构:房缺患者修补术后,心房水平血液分流被阻断,心脏结构也发生改变。有研究发现房缺合并肺动脉高压的患者在行封堵治疗后,左心房前后径变小,射血分数增加^[16]。除了左心结构改变以为,Yilmazer 等^[17]通过对 25 例行封堵治疗的房缺患者随访发现,在封堵后 24h~6 个月内,右心室直径就一直在缩小。Fang 等^[18]选取了 44 例患有房间隔缺损并行封堵术的患者,通过术前与术后 3 个月的对比,右心房的内径有了显著的减小,房间隔缺损经过封堵治疗之后,左心房间向右心房分流途径被阻断,使得右心房容量负荷下降,进而使右心房回缩,心房重构。另有研究表明,在房缺患者封堵术 3 个月后,心电图示 P 波离散度(Pd)及 P 波最大时限(Pmax)较术前都有所减小^[19]。心脏结构重构及电重构或许与房缺并永久性房颤患者封堵术后,经转复治疗后可维持窦性心律有一定的相关性。

四、房缺患者并发房颤的诱发因素

Oliver 等^[4]选取 286 例年龄为 39.5 ± 19.0 岁的患者,将其分为两组,其中一组 94 例患者未行房间隔修补术,另一组 192 例患者在本次研究之前就已进行房间隔修补术,而且年龄相比第 1 组更加年轻,随后经过追踪调查,患有房颤的患者年龄更大($P = 0.000$)、肺动脉压力更高($P = 0.001$),右心室($P = 0.003$)与左心房($P = 0.000$)更大。

从此项研究来看,年龄与房缺患者发生房颤的相关性最高,随着年龄的增加,房颤的发生率也相应的

增高,而且对于年龄 >40 岁的患者,手术治疗相对于药物保守治疗所取得的效果更为显著。另外左心房内径与房颤也有较高的相关性,由于缺损的存在,并且左心房的压力大造成左向右血液分流,肺循环的血流量增加,使心房的负荷增加,随着时间的延长,左心房容积变大,而房颤的发生率也随之增加,但长期的房颤也会导致心房增大,所以两者可以互为因果。房室瓣反流也是房颤发病的一大助因, Oliver 等^[4]发现近 1/3 的患者有中度或重度三尖瓣反流,这可能与房缺引起左向右分流,右心房压力增大有关。

五、房缺合并房颤患者脑卒中风险

长期房颤患者由于心脏收缩功能减低,心房内极易形成附壁血栓,而血栓脱落易导致体循环栓塞。除了房颤患者,先天性心脏病患者脑卒中事件发生率相对于普通患者来说更高。而且 Pujol 等^[20]研究发现抗凝治疗在先心病患者中使用是安全和有效的。那么如果房缺合并有房颤,脑卒中发生率会增高吗? Masuda 等^[21]研究发现,房缺合并房颤患者梗死事件增加,甚至一些 CHA2DS2-VASc 评分较低的患者仍有很高的梗死风险。因此对于房缺合并房颤患者,即使 CHA2DS2-VASc 评分不高,也应该积极抗凝治疗。

六、房缺合并房颤患者的治疗

Ozcelik 等^[17]发现新生儿房间隔缺损直径 <5mm 的自然闭合率非常高,而对于一些不能自然闭合的患者就要通过手术的方式来对房间隔进行修补。房间隔缺损的介入治疗的基本原理是经导管在房间隔缺损的部位送入一个双盘结构的堵闭器,双盘中的一个盘在左心房而另一个在右心房,两个盘由一腰相连,而该腰正好通过房间隔缺口,双盘夹住房间隔,一方面关闭房间隔缺损,一方面固定住堵闭器。外科治疗有房间隔缺损直接缝合术、房间隔缺损补片修复术等治疗方法。

对于房缺合并有房颤的患者是先行封堵治疗还是先行射频治疗的问题,从上述文章看,房缺是患者并发房颤的一个重要因素,并且房颤射频消融术相对于其他心律失常射频术后复发率更高^[22]。而房缺作为一个重要危险因素也会促进房颤复发,所以首先应该将房缺这个危险因素解决掉。其次,房缺封堵术后一部分人的房颤可在药物转复或电转复的情况下维持窦性心率,从而避免行射频消融术。综上所述,对于此类患者更倾向于先行封堵治疗。

七、展望

房缺由于血液分流可使心脏产生结构重构并增加房颤的发生率,而这种情况与年龄有很密切的相关

性,长时间持续性的房颤不仅使心脏射血功能降低,还会促进心脏结构的改变,因此对于房缺患者建议早期行封堵术治疗。对于已经合并房颤的患者来说,封堵治疗也有一定的意义,在进行完封堵治疗之后,房颤更容易转复,可以采取更加积极的手段来治疗房颤,包括药物转复、电转复、射频手术等。

房颤患者极易导致心房内血栓形成,因此抗凝治疗被认为是房颤治疗的重要一环,而房缺合并有房颤的患者卒中事件发生率明显增高,需要积极的抗凝治疗。在临床工作中,常用的抗凝药物包括华法林及新型抗凝药,由于华法林引起的出血风险及不稳定性,需要定期到医院监测国际标准化比值(INR),而新型抗凝药价格较高,因此患者依从性不高,有很大一部分患者都未行正规抗凝治疗。面对目前我国房颤患者抗凝不足的现状,应该提高医生及患者的抗凝意识,并简化 INR 监测流程,研究表明现场即时检测(POCT)血凝仪与常规检验科全自动凝血分析仪有检验结果有较好的相关性,可以推广应用 POCT 血凝仪进行 INR 监测,使患者在社区医院甚至家中即可进行检测,增加患者的依从性^[23]。

参考文献

- 1 Ozcelik N, Atalay S, Tutar E, *et al.* The prevalence of interatrial septal openings in newborns and predictive factors for spontaneous closure [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 108(2): 207-211
- 2 Association EHR, Camm AJ, Kirchhof P, *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(19): 2369
- 3 January CT, Wann LS, Alpert JS, *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, 130(23): 2071-2104
- 4 Oliver JM, Gallego P, González A, *et al.* Predisposing conditions for atrial fibrillation in atrial septal defect with and without operative closure [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89: 39-43
- 5 Wi J, Choi JY, Shim JM, *et al.* Fate of preoperative atrial fibrillation after correction of atrial septal defect [J]. *Circ J*, 2013, 77: 109-115
- 6 Giardini A, Danti A, Sciarra F, *et al.* Long-term incidence of atrial fibrillation and flutter after transcatheter atrial septal defect closure in adults [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 134: 47-51
- 7 任静, 马薇, 卢凤民, 等. 房间隔缺损外科修补术后房性心律失常电解剖机制和射频消融 [J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 11: 1129-1134
- 8 Kyoung-Min P, Kyung HJ, Jin CK, *et al.* Prediction of early-onset atrial tachyarrhythmia after successful trans-catheter device closure of atrial septal defect [J]. *Medicine*, 2016, 95(35): e4706

(转第3页)

from polyps in a large multiethnic series[J]. *Eur J Surg Oncol*,2009, 35(1):48-51

- 11 Choi SB, Han HJ, Kim CY, *et al.* Incidental gallbladder cancer diagnosed following laparoscopic cholecystectomy [J]. *World J Surg*, 2009,33(12):2657-2663
- 12 Irie H, Kamochi N, Nojiri J, *et al.* High b-value diffusion-weighted MRI in differentiation between benign and malignant polypoid gallbladder lesions[J]. *Acta Radiol*, 2011,52(3):236-240
- 13 Liu LN, Xu H, Lu MD, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of gallbladder diseases: a muhi-center experience [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e48371
- 14 Mainprize KS, Gould SW, Gilbert JM. Surgical management of polypoid lesions of the gallbladder[J]. *Br J Surg*,2000,87(4):414-417
- 15 Terzi C, Sokmen S, Seckin S, *et al.* Polypoid lesions of the gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications [J]. *Surgery*, 2000,127(6):622-627
- 16 Koga A, Watanabe K, Fukuyama T, *et al.* Diagnosis and operative indications for polypoid lesions of the gallbladder[J]. *Arch Surg*, 1988. 123(1): 26-29
- 17 Zielinski MD, Atwell TD, Davis PW, *et al.* Comparison of surgically resected polypoid lesions of the gallbladder to their pre-operative ultrasound characteristics[J]. *J Gastrointest Surg*,2009,13(1):19-25
- 18 Kozuka S, Tsubone N, Yasui A, *et al.* Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder[J]. *Cancer*,1982,50(10):2226-2234
- 19 Kubota K, Bandai Y, Noie T, *et al.* How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy?

(接第 6 页)

- 9 陈勇,马勇,邓敏,等.超声评价继发孔型房间隔缺损对心房电机机械延迟和左心房功能的影响[J]. *中国循环杂志*,2013,7:523-527
- 10 吕品,李培英,张菊侠.心脏超声参数对房颤导管射频消融术后复发的评估价值[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(5): 594-596
- 11 Osmanagic A, Möller S, Osmanagic A, *et al.* Left atrial sphericity index predicts early recurrence of atrial fibrillation after direct-current cardioversion: an echocardiographic study[J]. *Clin Cardio*, 2016, 39(7):406
- 12 闻松男,刘念,孙鹏瑜,等.右心房大小预测阵发性心房颤动合并左心房增大导管射频消融术后的复发[J]. *临床心血管病杂志*, 2016,8:794-798
- 13 Dupont E, Ko Y S, Rothery S, *et al.* The Gap-Junctional protein connexin40 is elevated in patients susceptible to postoperative atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2001, 103(6):842
- 14 Morton JB, Sanders P, Vohra JK, *et al.* Effect of chronic right atrial stretch on atrial electrical remodeling in patients with an atrial septal defect[J]. *Circulation*, 2003,107:1775-1782
- 15 Pandozi C, Bianconic L, Villani M, *et al.* Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 1998, 98: 2860-2865
- 16 夏曦.房间隔缺损合并肺动脉高压患儿导管封堵术后左房结构

- [J]. *Surgery*,1995,117(5):481-487
- 20 Sugiyama M, Xie XY, Atomi Y, *et al.* Differential diagnosis of small polypoid lesions of the gallbladder: the value of endoscopic ultrasonography[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(4): 498-504
- 21 Chou SC, Chen SC, Shyr YM, *et al.* Polypoid lesions of the gallbladder: analysis of 1204 patients with long-term follow-up [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(7): 2776-2782
- 22 Pedersen MR, Dam C, Rafaelsen SR. Ultrasound follow-up for gallbladder polyps less than 6 mm may not be necessary[J]. *Dan Med J*, 2012, 59(10): A4503
- 23 Lamasery M, Lindop D, Dunne DF, *et al.* The risk of malignancy in ultrasound detected gallbladder polyps: a systematic review[J]. *Int J Surg*,2016,33:28-35
- 24 Aldouri AQ, Malik HZ, Waytt J, *et al.* The risk of gallbladder cancer from polyps in a large multiethnic series [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009,35(1):48-51
- 25 Wiles R, Thoeni RF, Barbu ST, *et al.* Management and follow-up of gallbladder polyps: Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery-European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) [J]. *Eur Radiol*, 2017,27(9): 3856-3866

(收稿日期:2018-04-12)

(修回日期:2018-04-18)

及功能的变化[J]. *临床心血管病杂志*, 2015,1:54-56

- 17 Yilmazer MM, Güven B, Vupa-Çilengiroglu Ö, *et al.* Improvement in cardiac structure and functions early after transcatheter closure of secundum atrial septal defect in children and adolescents. [J]. *Turkish J Pediatr*, 2013, 55(55):401-410
- 18 Fang F, Yu CM, Sanderson JE, *et al.* Prevalence and determinants of incomplete right atrial reverse remodeling after device closure of atrial septal defects[J]. *Am J Cardiol*,2011,108:114-119
- 19 Fang F, Luo XX, Lin QS, *et al.* Characterization of mid-term atrial geometrical and electrical remodeling following device closure of atrial septal defects in adults. [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(1):467-471
- 20 Pujol C, Niesert AC, Engelhardt A, *et al.* Usefulness of direct oral anticoagulants in adult congenital heart disease [J]. *A J Cardiol*, 2016, 117(3):450
- 21 Masuda K, Ishizu T, Niwa K, *et al.* Increased risk of thromboembolic events in adult congenital heart disease patients with atrial tachyarrhythmias[J]. *Int J Cardiol*, 2017,234:69-75
- 22 Parwani AS, Morris DA, Blaschke F, *et al.* Left atrial strain predicts recurrence of atrial arrhythmias after catheter ablation of persistent atrial fibrillation[J]. *Open Heart*,2017, 4(1):e000572
- 23 李玲玲,都丽萍,梅丹.床旁即时凝血检测仪在华法林用药管理中的临床应用[J]. *中国卫生检验杂志*, 2016,1:72-73

(收稿日期:2017-09-28)

(修回日期:2017-10-30)