

合并窦房结病变的房颤患者射频消融术后应用益气复脉颗粒疗效探讨

胡继强¹ 崔晓云¹ 李岩¹ 王轩¹ 林谦¹ 匡武¹ 张保栋²

(1 北京中医药大学东方医院心内科,北京,100078; 2 北京中医药大学房山医院心内科,北京,102400)

摘要 目的:探讨合并窦房结病变(SND)的房颤患者射频消融(RFCA)术后应用益气复脉颗粒的疗效。方法:回顾性分析2015年1月至2017年6月北京中医药大学东方医院收治的合并SND的阵发性房颤成功行RFCA,且合并器质性心脏病患者22例。窦性心动过缓18例,其中合并窦性停搏6例;单纯窦性停搏4例。术后应用益气复脉颗粒8周,随访1年,评价房颤复发率、窦房结功能及中医证候。结果:早期复发4例,其中2个月后方颤自行消失3例。术后平均心率增加21例,且持续至1年。仍为严重窦性心动过缓而植入心脏起搏器1例。所有患者无 ≥ 3 s窦性停搏。所有患者术后中医证候积分减少 $\geq 70\%$ 。结论:合并SND的房颤患者RFCA术后应用益气复脉颗粒,能减少房颤复发,改善窦房结功能,改善临床症状。

关键词 窦房结病变;心房颤动;导管射频消融;益气复脉颗粒

Discussion on Efficacy of Yiqi Fumai Granule after Radiofrequency Catheter Ablation in the Patients with Concomitant Sinus Node Dysfunction and Atrial Fibrillation

Hu Jiqiang¹, Cui Xiaoyun¹, Li Yan¹, Wang Xuan¹, Lin Qian¹, Kuang Wu¹, Zhang Baodong²

(1 Department of Cardiology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;

2 Department of Cardiology, Fangshan Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China)

Abstract Objective: To evaluate the efficacy of Yiqi Fumai granule after radiofrequency catheter ablation (RFCA) in the patients who had concomitant sinus node dysfunction (SND) and atrial fibrillation (AF). **Methods:** Twenty-two patients with SND after successful RFCA for AF in our hospital from January 2015 to June 2017 were retrospectively analyzed. 18 patients had sinus bradycardia and 6 of them had concomitant sinus pauses. Only sinus pauses occurred in 4 patients. After RFCA, all patients were treated with Yiqi Fumai granule for 8 weeks. After 1-year follow up, recurrence of AF, sinus node function and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome were assessed. **Results:** Early recurrence of AF was occurred in 4 patients, and 3 of them were free of recurrent AF at 2 months after RFCA. 21 patients had a significant increase in mean heart rate during 1-year follow-up time. One patient had pacemakers implanted due to serious sinus bradycardia during follow-up time. None patient had sinus pauses ≥ 3 s. All 22 patients had a drastic reduction of $\geq 70\%$ in TCM syndrome score during 1-year follow-up time. **Conclusion:** After RFCA of AF in patients who had concomitant SND and AF, the application of Yiqi Fumai granule can reduce the recurrence of AF, improve sinus node function and improve clinical symptoms.

Key Words Sinus node dysfunction; Atrial fibrillation; Radiofrequency catheter ablation; Yiqi Fumai granule

中图分类号:R242;R256;R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.08.003

研究显示,窦房结病变(Sinus Node Dysfunction, SND)患者中约50%合并心房颤动(Atrial Fibrillation, AF),而AF人群中约20%合并SND^[1]。这类患者在AF转复为窦性心律瞬间,通常伴有窦性停搏,临床称之为快-慢综合征(Tachycardia-bradycardia Syndrome, TBS)。抗心律失常药物会加重心动过缓,因此通常需要植入心脏起搏器^[2]。随着介入技术的

发展,越来越多的患者通过导管射频消融(Radiofrequency Catheter Ablation, RFCA)根除AF,延缓甚至避免了SND合并AF患者的起搏器植入。然而,RFCA术后仍有部分患者会复发,特别是术后3个月内,国内外AF指南均建议短期应用抗心律失常药物来防治^[3-5]。显然,这不适用于SND合并AF患者。

基金项目:北京市中医药科技项目(JJ2014-62)——益气复脉合剂抗室性期前收缩的临床疗效研究

作者简介:胡继强(1976.09—),男,医学博士,副主任医师,研究方向:心律失常的中西医结合临床治疗及研究, E-mail: hujiqiang0923@163.com

通信作者:张保栋(1987.02—),男,医学硕士,主治医师,研究方向:心血管疾病的中西医结合临床治疗及研究, E-mail: gzyzhangbaodong@163.com

益气复脉颗粒是我院心内科协定处方,前期基础试验证实有抗心律失常作用^[6-8]。临床上针对气虚血瘀、痰热扰心证型的 AF 也有较好的疗效,并获得国家发明专利。而 AF 射频消融术后患者,是中医新的领域,目前相关研究很少。笔者近年对于合并 SND 的 AF 患者 RFCA 后应用益气复脉颗粒,获得良好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 1 月至 2017 年 6 月北京中医药大学东方医院收治的合并 SND 的阵发性 AF 成功行 RFCA 患者 22 例,不合并器质性心脏病。22 例患者男 9 例,女 13 例,年龄 49 ~ 83 岁,平均年龄(71 ± 8)岁。SND 类型:窦性心动过缓 18 例,心率 48 ~ 52 次/分,平均心率(50.0 ± 1.4)次/分,其中 6 例合并 TBS,停搏 3.2 ~ 4.6 s,平均最长停搏(4.0 ± 0.4) s;单纯 TBS 4 例,停搏 3.0 ~ 5.5 s,平均最长停搏(4.1 ± 0.9) s。

表 1 患者基线资料

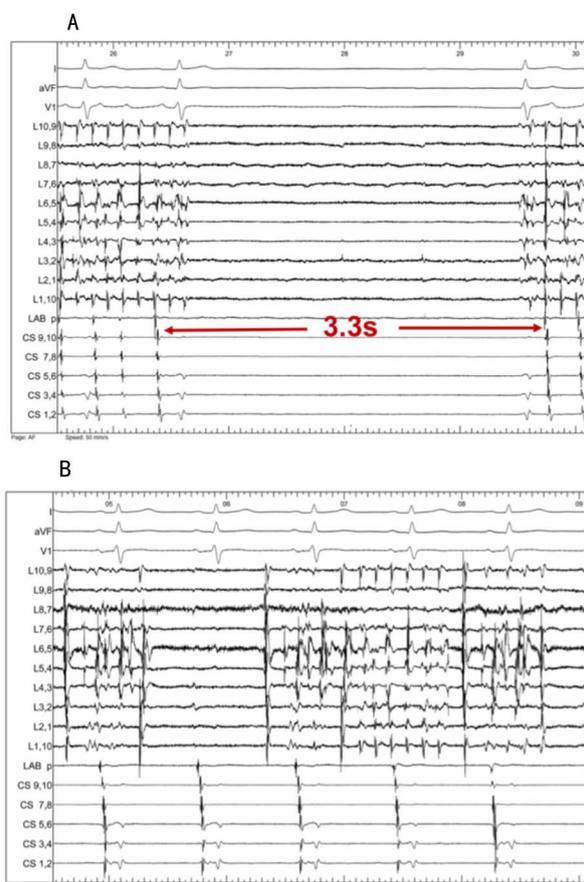
项目	数据
患者例数(例)	22
女性[例(%)]	13(59.1)
年龄(岁)	71.0 ± 7.9
左心房前后径(mm)	38.8 ± 3.3
射血分数(%)	61.8 ± 3.9
AF 病史(年)	3.3 ± 1.4
CHAS2DS2-VASC 评分(分)	2.3 ± 1.2
高血压[例(%)]	14(63.6)
糖尿病[例(%)]	4(18.2)
呼吸睡眠暂停综合征[例(%)]	1(4.5)
脑卒中[例(%)]	2(9.0)
高脂血症[例(%)]	8(36.4)

所有 22 例患者均达到双侧肺静脉电隔离。其中 1 例患者术中自发右上肺静脉快速电活动,终止时出现 3.3 s 心室停搏伴交界区逸搏,隔离右侧肺静脉后,肺静脉内快速电活动不能传至心房,体表心电图仍为窦性心律。见图 1。

1.2 诊断标准 AF 类型定义和导管消融参照 2015 年“心房颤动:目前的认识和治疗建议”^[3]。SND 定义为:窦房结及其邻近组织病变引起窦房结起搏或传导功能障碍的一组临床综合征,包括窦性静止、窦性心动过缓、窦房阻滞和 TBS^[9]。TBS 定义为:AF 转复为窦性心律时,心室停搏超过 3 s,并伴有头晕或晕厥^[10-11]。

1.3 纳入标准 1)符合阵发性 AF、SND 的诊断标准并且成功行射频消融术治疗;2)中医辨证符合气虚血瘀、痰热扰心证型;3)年龄 18 ~ 80 岁。

1.4 排除标准 1)随访过程中出现严重器质性心脏病、甲状腺疾病、严重肝肾疾病及精神病者;2)使用其他抗心律失常中成药及其制剂患者。



A 图为消融右上肺静脉起源 AF,AF 转复时伴 3.3 s 心脏停搏;B 图为右侧肺静脉大环电隔离后,肺静脉内快速电活动不能传至心房,心电图仍提示窦性心律

注:L 表示 Lasso 电极,放置于右上肺静脉;CS:coronary sinus,冠状静脉窦

1.5 脱落与剔除标准 1)病例入选后,发现不符合病例入选标准或符合排除标准者;2)病例入选后未曾按方案用药者;3)观察中自然脱落而无任何可利用数据者。

1.6 治疗方法

1.6.1 RFCA 术前食道超声除外左心房血栓,经胸超声测量左心房、左心室内径及心脏功能;术中芬太尼镇静。经右颈内或锁骨下静脉放置十极冠状窦电极,经右股静脉两次穿刺房间隔,分别放置环状电极导管(Lasso, Biosense Webster)及盐水灌注消融导管(Navistar ThermoCool, Biosense Webster, Johnson)于左心房,静脉注射肝素维持活化凝血时间(ACT)250 ~ 350 s。三维电解剖标测系统(Carto, Biosense Webster, Johnson)重建左心房及肺静脉结构,环左右两侧肺静脉前庭行大环消融至肺静脉电位消失,起

搏验证肺静脉-心房传出阻滞,观察半小时心房-肺静脉双向阻滞,如临床存在或术中出现典型心房扑动,则行三尖瓣峡部消融并达消融线双向阻滞。见图2。

1.6.2 药物治疗 术后除抗凝及质子泵抑制剂外,同时益气复脉合剂(君药:党参 15 g、丹参 30 g;臣药:黄连 10 g、远志 10 g、鬼箭羽 15 g、赤芍 15 g;佐药:法半夏 9 g、酸枣仁 30 g、川芎 15 g、白芍 15 g;使药:炙甘草 10 g),1 剂/d,疗程 8 周。

1.7 观察指标

1.7.1 快速房性心律失常复发率 术后 1 个月、3 个月、6 个月及 1 年的 24 h Holter 记录及症状发作时心电图检查明确是否复发;复发的病例数/22 即为复发率。

1.7.2 窦房结功能评价 根据 24 h Holter 记录及症状发作时心电图检查,计算平均心率和最大 PP 间期,评价窦房结功能。

1.7.3 中医证候评价 填写 AF(心悸)中医证候调查表,按照中医证候积分量表进行积分评价。

1.8 疗效判定标准 持续时间超过 30 s 的快速房

性心律失常视为复发;无显著窦性心动过缓或 ≥ 3 s 的 TBS 视为窦房结功能改善;中医证候疗效评价判定标准参照 2002 年中国中医药科技出版社《中药新药临床研究指导原则》:显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件,主要指标复发率计数资料表示为百分比形式,平均窦性心率、窦性停搏时间及中医证候积分等计量资料表示为均数 \pm 标准差形式。

2 结果

2.1 AF 复发率 4 例患者术后 2 个月内间断发作 AF,持续半小时至 2 h 不等,每天发作 2~3 次,但转复为窦性心律时均未见 ≥ 3 s 窦性停搏,2 个月后,3 例患者再未发作 AF,1 例患者偶发 AF,因发作次数少,持续时间短,症状不明显,患者拒绝接受 2 次消融。

2.2 RFCA 术后窦房结功能的变化 所有患者无

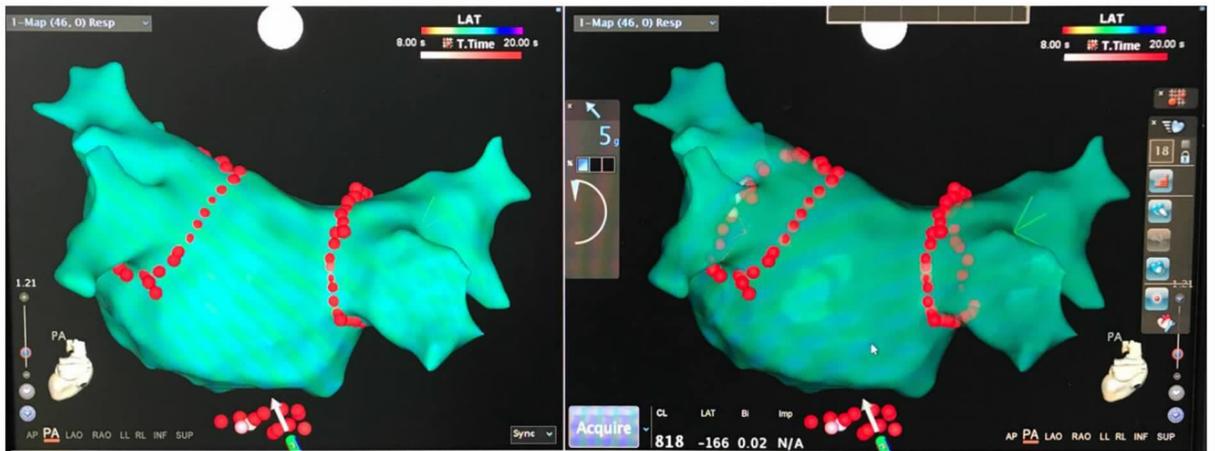


图2 一病窦合并 AF 患者,同时存在典型心房扑动,行肺静脉前庭大环隔离和三尖瓣峡部消融 Carto 图

注:绿色为三维重建左心房和肺静脉结构,红色圆点代表 Visitag 消融点

表2 RFCA 对窦房结功能的影响

组别	平均心率	最低心率	最高心率		最长停搏时间
窦性心动过缓(n=18)					
RFCA 前	50.0 \pm 1.4	41.2 \pm 4.6	97.7 \pm 6.9		4.0 \pm 0.4
RFCA 后 3 月	60.8 \pm 3.6*	53.7 \pm 4.7*	100.9 \pm 5.1*	伴窦性停搏	0*
RFCA 后 6 月	60.2 \pm 4.4*	53.2 \pm 5.1*	100.4 \pm 5.0*	(n=6)	0*
RFCA 后 12 月	58.9 \pm 3.7*	52.5 \pm 4.6*	99.4 \pm 5.3*		0*
单纯窦性停搏 > 3 s(n=4)					
RFCA 前					4.1 \pm 0.9
RFCA 后 3 月					0*
RFCA 后 6 月					0*
RFCA 后 12 月					0*

注:RFCA:Radiofrequency Catheter Ablation,射频消融;与 RFCA 前比较,*P<0.05

≥3 s 窦性停搏。18 例术前严重窦性心动过缓患者,术后 17 例窦性心律显著增加。见表 2。1 例窦性心律无增加,因严重心动过缓伴头晕,而植入心脏起搏器。

2.3 中医证候 所有患者中医证候积分均减少 ≥70%。见表 3。

表 3 中医证候积分

组别	中医证候积分
窦性心动过缓(n=18)	
RFCA 前	29.6 ± 3.4
RFCA 后 3 月	5.6 ± 3.1*
RFCA 后 6 月	4.7 ± 2.6*
RFCA 后 12 月	4.8 ± 2.8*
单纯窦性停搏 > 3 s(n=4)	
RFCA 前	26.8 ± 0.8
RFCA 后 3 月	3.3 ± 0.8*
RFCA 后 6 月	2.3 ± 0.4*
RFCA 后 12 月	2.3 ± 0.4*

注:RFCA:Radiofrequency Catheter Ablation,射频消融;与 RFCA 前比较,*P<0.05

3 讨论

当前,越来越多的 AF 患者通过 RFCA 获益。而对于合并 SND 的 AF 患者,成功的 RFCA 则能够使其获益更加明显,既治愈了 AF,又去除了因“快”节律而导致的“慢”节律,延缓甚至避免了心脏起搏器植入。对于术前存在窦性心动过缓患者,由于手术的去迷走神经效应,术后其缓慢节律也会得到改善。2003 年,Hocini 等^[12]报道了 20 例阵发性 AF 伴窦性停搏 ≥3 s 的患者,RFCA 后随访 2 年,17 例患者无复发,未发生 ≥3 s 的停搏;3 例复发,1 例因窦性停搏植入起搏器。2004 年,Khaykin 等^[13]报道了 31 例患者,19 例消融术前已植入起搏器,12 例未植入起搏器者,消融后随访 1 年,无窦性停搏发生。2014 年,Chen 等^[14]回顾性分析了 100 例 AF 伴窦性停搏 ≥3 s 的患者,非随机分为 2 组:单纯 AF 消融组 43 例,起搏器植入组 57 例。随访 20 个月,消融组 41 例患者无 ≥3 s 的窦性停搏,心动过速相关的住院率也显著低于起搏器组。同年,Inada 等^[15]报道,37 例 SND 合并 AF 的患者,消融后随访 5.8 年,32 例无 AF 和心动过缓,3 例植入起搏器,其中 2 例窦性停搏,1 例为窦性心动过缓。基于上述研究,2017HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE 专家共识对于 AF 伴窦性停搏者,导管消融为 IIa 类推荐^[16]。本研究也得到类似结果,22 例患者消融术后随访 1 年,1 例患者复发 AF,1 例患者仍为严重窦性心动过缓而植入心脏起搏器。

然而,这些研究均没有提及 AF 消融术后“空白期”(Blanking Period)房性心律失常及窦性停搏的发生情况。AF 消融术后 3 个月内常出现多种快速房性心律失常的“电风暴”现象,称之为早期复发(Early Recurrence),发生率可高达 33%~47%,但约 60%会在 3 个月内自行消失,故国内外 AF 指南统一将术后最初 3 个月称为“空白期”^[3-5]。空白期内的早期复发不代表 AF 消融的远期疗效,也不计入总复发率,但仍会导致患者生命质量降低、增加脑卒中风险、延长住院时间,加重患者经济及心理负担。为减少空白期复发,通常会选择抗心律失常药物,但对于 SND 合并 AF 患者,抗心律失常西药因其致心动过缓的作用显然并不合适。

现代医家多数主张 AF 主要病机为心气虚,气虚不能载血行,血脉运行失畅,属本虚标实之证。针对“本虚标实”的病因病机,本着“治病必求其本”的宗旨,益气养阴,通脉活血,宁心安神,清热除烦为其治疗根本。AF 消融术后患者是中医新的领域,中医辨证不同于普通 AF 患者,中医病机也应有所不同,中医治疗此类 AF 可能会另辟蹊径,将发挥独特优势。该类患者气虚血瘀合并痰热的整体病机以及气虚血瘀、痰热互结的局部病机更加突出,从精准辨证角度,益气复脉颗粒的益气活血、清心化痰功效会更加适用于这类人群。

益气复脉颗粒是我院心内科协定处方,以党参、丹参、黄连、远志、鬼箭羽、赤芍等组成。党参能补中、益气、生津;炙甘草补脾和胃,益气复脉,二者合用增强益气之功效;黄连入肺脾二经,兼入心经,有清热燥湿,泻火解毒的功效;白芍、酸枣仁、远志合用养血柔肝,宁心安神,兼有祛痰之功效;诸药合用,不但能从根本上益气,还能解决痰饮、瘀血等标实之证,益气活血,祛瘀化痰作用显著。方中黄连、丹参、炙甘草均经现代药理研究、临床实践证明其具有抗炎、抗氧化及抗心律失常作用,能减轻 AF 术后的炎症反应及氧化应激反应。本团队前期实验采用膜片钳技术,证实益气复脉颗粒较空白对照组的动作电位时程显著缩短,并推断其可能是通过抑制 Na⁺、Ca²⁺ 和 K⁺ 电流而起到抗心律失常作用^[6-8]。本组患者空白期内房性心律失常发生率明显低于其他研究,即使 AF 复发,伴随症状也不明显,且在转复为窦性心律时也未见 ≥3 s 的窦性停搏,由此可见,益气复脉颗粒能显著减少空白期内复发。随访 1 年,仅 1 例患者复发 AF,这提示益气复脉颗粒对于消融后的中远期效果也良好,推测其可能通过抗炎、抗氧

化、改善心房肌重构、延缓或逆转纤维化进程而发挥作用,但需要进一步研究证实。

AF 射频消融会使支配窦房结的自主神经发生改变,部分患者术后窦性心律轻度升高^[17]。但对于 SND 合并 AF 患者,研究结果虽然不尽相同,但总体心率的增加程度要低于无 SND 者。Miyanaga 等^[18]报道,所有 26 例患者消融术后心率均未增加。Kim 等^[19]报道 121 例患者,随访 21 个月,11 例患者植入心脏起搏器,其中 9 例为窦性心动过缓。究其原因,主要可能潜在窦房结病变削弱了 AF 术后的去迷走神经效应。本研究 22 例患者中,21 例患者术后平均心率明显增加,且这种现象持续至 1 年后。术后心率增加程度和持续时间要高于其他研究,这表明益气复脉颗粒能改善 SND 合并 AF 患者消融术后的窦房结功能、延缓窦房结病变进展,从而发挥对心律失常的双向调节作用。

AF 消融术中热损伤导致心房肌水肿、炎症反应及坏死,因局部损伤产生的系统性炎症反应从中医病因病机为气血凝滞,气滞血瘀,瘀而生热化痰,因而其实际病机可能以痰瘀热互结为主,而气血阴阳虚损的本虚病机贯穿始终,患者通常会自觉乏力、心悸、胸闷、胸痛、气短、痰多等不适。但本研究中,患者术后上述症状均不显著,且术后 3 个月、6 个月及 1 年的中医证候积分较术前均显著减低,因此益气复脉颗粒对于改善患者临床症状也有良好的作用。

4 结论

合并 SND 的 AF 患者射频消融术后应用益气复脉颗粒,能减少 AF 复发,改善窦房结功能,改善临床症状,延缓甚至避免心脏起搏器植入。

参考文献

[1] Jackson LR, Rathakrishnan B, Campbell K, et al. Sinus Node Dysfunction and Atrial Fibrillation: A Reversible Phenomenon? [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2017, 40(4):442-450.

[2] Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(3):e6-75.

[3] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议-2015[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2015, 29(5):377-434.

[4] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation 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):e199-267.

[5] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. Eur Heart J, 2016, 37(38):2893-2962.

[6] 李昊娟, 武乾, 林谦, 等. 益气复脉颗粒抗心律失常作用机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(2):132-134.

[7] 李敬, 李颖, 姜瑞博, 等. 脑心综合征心律失常类型与血浆儿茶酚胺浓度的相关性研究[J]. 中国医药, 2016, 11(11):1612-1616.

[8] 于妍, 王硕仁, 聂波, 等. 黄芪注射液在逆转心肌细胞肥大过程中对心肌细胞线粒体结构和功能的影响[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(7):979.

[9] Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM, et al. Clinical spectrum of the sick sinus syndrome[J]. Circulation, 1972, 46:5-13.

[10] Ferrer MI. The sick sinus syndrome in atrial disease[J]. JAMA, 1968, 206(3):645-6. 12.

[11] Kaplan BM. The tachycardia-bradycardia syndrome[J]. The Medical clinics of North America, 1976, 60(1):81-99.

[12] Hocini M, Sanders P, Deisenhofer I, et al. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses[J]. Circulation, 2003, 108:1172-1175.

[13] Khaykin Y, Marrouche NF, Martin DO, et al. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with symptomatic sinus bradycardia or pauses[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2004, 15:784-789.

[14] Chen YW, Bai R, Lin T, et al. Pacing or ablation: Which is better for paroxysmal atrial fibrillation-related tachycardia-bradycardia syndrome? [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2014, 37:403-411.

[15] Inada K, Yamane T, Tokutake K, et al. The role of successful catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses: Outcome during a 5-year follow-up [J]. Europace, 2014, 16:208-213.

[16] Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRs/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary [J]. Europace, 2018, 20:157-208.

[17] Bauer A, Deisenhofer I, Schneider R, et al. Effects of circumferential or segmental pulmonary vein ablation for paroxysmal atrial fibrillation on cardiac autonomic[J]. Heart Rhythm, 2006, 3(12):1428-1435.

[18] Miyanaga S, Yamane T, Date T, et al. Impact of pulmonary vein isolation on the autonomic modulation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses[J]. Europace, 2009, 11(5):576-581.

[19] Kim D-H, Choi J-I, Lee KN, et al. Long-term clinical outcomes of catheter ablation in patients with atrial fibrillation predisposing to tachycardia-bradycardia syndrome: a long pause predicts implantation of a permanent pacemaker [J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2018, 18:106.