

• 心房颤动 •

心房颤动: 目前认识和治疗建议

陈新 张澍 胡大一 马长生 黄从新 王方正 杨廷宗 张奎俊 李莉 杨新春 曹克将
马坚 江洪 吴书林 华伟, 代表中华医学会心电生理和起搏分会房性快速心律失常专家工作组

【摘要】 心房颤动(房颤)是临床最常见的持续性心律失常。尽管房颤本身并不直接危及生命,房颤时快速的心室率可引起血流动力学恶化,产生明显症状,尤其使患者有发生脑血管栓塞的危险。大多数房颤发生在器质性心脏病尤其二尖瓣病变的患者。发生在无可察觉的心血管病和其它病因的孤立性房颤也不少见,约占 30%。除了病因治疗外,房颤的处理有 3 个策略,包括(1)转复和维持窦性心律;(2)控制心室率;和(3)预防栓塞性事件,尤其脑卒中。有些患者需要 1 个以上的治疗策略。尽管有一些前瞻性随机对照试验的资料有助于临床医师作出治疗决策,但只有抗凝治疗能裨益患者有较多的证据。但是,由于种族差异,在白种人群中进行的随机临床试验所获得的资料是否适合中国人尚难定论。本文就房颤的目前认识和治疗方法提出建议,供广大临床医师参考,包括(1)控制心室率的病例选择及具体方法;(2)药物和非药物方法转复窦性心律;(3)抗心律失常药维持窦性心律;(4)经胸和心内直流电转复心律;(5)心脏起搏预防房颤复发;(6)Cox 迷宫手术预防房颤复发;和(7)导管射频消融治疗房颤。

【关键词】 心房颤动; 治疗策略; 药物治疗; 非药物干预

Current knowledge and management recommendations of atrial fibrillation CHEN Xin, ZHANG Shu, HU Dayi, et al, on behalf of the Working Group on Atrial Tachyarrhythmias of the Chinese Society of Pacing and Electrophysiology, 167 Beilishi Road, Beijing 100037, China

【Abstract】 Atrial fibrillation(AF) is the most common sustained tachyarrhythmia seen in clinical practice. Although it is not immediately life threatening, AF with rapid ventricular responses can cause hemodynamic deterioration and troublesome symptoms, and poses a risk of stroke in particular. Most AF occurred in patients with organic heart disease especially mitral valvular disease and hypertension. The so called lone AF which occurred in patients with no detectable cardiovascular disease and no other etiology (such as hyperthyroidism) is not uncommon(about 30%). As a result, management of the patient with AF involves many questions and choices, all of which must be individualized. Except the treatment of various etiologies, there are 3 general strategies for the management of patients with AF, including (1) restoration and maintenance of sinus rhythm, (2) control of ventricular rate, and (3) prevention of stroke. More than 1 strategy may be appropriate in some patients. Despite some data from prospective randomized controlled clinical trials are available to aid in clinical decision-making, only the benefits of anticoagulation are supported by substantial evidence. But most randomized clinical trials are made in Caucasians, the data obtained may not be appropriate for Chinese patients due to the racial difference. This article dealing with current knowledge and recommendations for management of AF, explores practical approaches to several management issues and scenarios for which there are limited relevant clinical data. These include: (1) patient selection for ventricular rate control and assessment of treatment, (2) pharmacologic and nonpharmacologic conversion to sinus rhythm, (3) antiarrhythmic drug maintenance of sinus rhythm, (4) methods of transthoracic and internal direct current cardioversion, (5) pacing for preventing AF recurrence, (6) Cox Maze procedure for secondary prevention of AF, and (7) radiofrequency catheter ablation as a potential method of choice for the management of AF.

【Key words】 Atrial fibrillation; Management strategy; Pharmacologic therapy; Nonpharmacologic intervention

作者单位: 100037 北京, 中华医学会心电生理和起搏分会, 阜外医院内

心房颤动(atrial fibrillation, AF, 房颤)是临床最常见的持续性心律失常,大多发生于器质性心脏病患者,少数患者无可发现的心脏病^[1,2],且其发生率随年龄增高^[3]。房颤是缺血性脑卒中的主要原因之一,尤其老年人^[4,5]。房颤很容易由心电图作出诊断。房颤时快速心室率未能控制的患者,偶可发生心动过速引起的心肌病^[3]。除了对基础心脏病和其他病因的治疗外,房颤的治疗有 3 个主要策略:控制心室率、转复和维持窦性心律、以及预防栓塞性事件。每项治疗措施的裨益和风险,必须具体患者具体考虑。

心房颤动的流行病学和病因

国内尚无大系列关于房颤的流行病学资料,国外资料也很少。目前主要参考 Framingham 研究的资料^[6-9]。但应注意 Framingham 研究的人群不能代表不同人种和其他国家的人群。1982 年发表的资料表明,50~59 岁人群中慢性房颤的发生率是 0.5%,而 80~89 岁组上升为 8.8%。经过 22 年的随访,房颤的累积发生率在男性为 2.2%,女性为 1.7%^[6]。1994 年发表的一项横断面人群流行病学调查结果显示,24 h 动态心电图发现的房颤发生率近 5%^[10]。房颤患者的病死率是对照组的 2 倍,而缺血性脑卒中是病死率的最主要原因,其发生率在 50~59 岁组为 1.5%,而在 80~89 岁组为 30%;在孤立性房颤缺血性脑卒中的危险增加仅发生在 60 岁以上的患者^[11]。

在 20 岁以前,房颤罕见。胎儿、新生儿和儿童若发生房颤,几乎总是伴有房室旁路存在,可能由于快速的房室折返激动蜕变为房颤^[12,13]。

70%左右的房颤发生在器质性心脏病患者,包括瓣膜性心脏病(尤其二尖瓣病变)、高血压病(尤其发生了左心室肥厚)、冠状动脉病(冠心病)、肥厚型或扩张型心肌病、以及先天性心脏病。房颤也可以见于限制型心肌病、心脏肿瘤、缩窄性心包炎、二尖瓣脱垂、慢性肺源性心脏病、二尖瓣环钙化、特发性右心房扩张以及充血性心力衰竭^[14-17]。

房颤可能与一些急性原因有关,例如过量饮酒、急性心肌梗死、急性心包炎、急性心肌炎、肺动脉栓塞、急性肺疾病、以及甲状腺功能亢进等。如果这些原因消失或被治愈,房颤可能不再发作。房颤也是心脏外科手术或胸腔手术常见的并发症^[1]。

迄今为止,大约 30%的房颤无任何可发现的病

因,包括器质性心脏病、甲状腺功能亢进、慢性阻塞性肺疾病、显性窦房结功能异常、嗜铬细胞瘤和心室预激综合征等,称为孤立性房颤(lone AF)或特发性房颤(idiopathic AF)。有学者报道 60 岁以上的特发性房颤患者,发生缺血性脑卒中的危险增加^[1,15]。对每一例新近发现的房颤病例,必须排除甲状腺功能亢进^[1,3]。

房颤可能与一些心律失常并存,包括房室折返性心动过速(AVRT)、房室交界区折返性心动过速(AVJRT)或房性心动过速。在有些病例,这些伴随的心律失常触发房颤^[1],如果治愈了 AVJRT 或 AVRT,房颤不再发作。

建议

1. 对房颤患者应详细询问病史,以了解有无症状和症状的性质,房颤在什么情况下发作,房颤的类型(例如阵发性、持续性、慢性,或新近发作),有症状房颤的发作频度和持续时间,第 1 次发作的日期,当前发作或最后 1 次发作的持续时间,以往的药物治疗包括剂量和应用的时间长短,药物的效果,以及症状复发的频度等。
2. 如果患者申诉心绞痛,则应仔细地辨别心绞痛是否仅在房颤发作时发生,或与此心律失常无关,后者强烈提示冠心病的存在。
3. 对新近发现的房颤,至少应描记 12 导联心电图,测定血清 T₃、T₄ 和电解质水平。通过体格检查有无基础心脏病,做超声心电图检查评定左心室功能、左心房大小以及有无心腔内血栓。
4. 对有些病例需要做 24 h 动态心电图或运动试验来确定有无房颤。这些试验也有助于评定房颤起始时自主神经系统的作用。

病理生理和电生理机制

房性快速心律失常(尤其房颤)发生于 3 种不同的临床情况:(1)无可识别的器质性心脏病者,房颤是原发性心律失常;(2)虽无可识别的器质性心脏病,但有促使房颤发生倾向的非心脏性疾病(例如甲状腺功能亢进),房颤是继发性心律失常;(3)器质性心脏病患者,房颤是继发性心律失常。目前尚不清楚在这 3 种情况下房颤发生以后维持房颤的有关病理生理因素是否一样,但房颤的起始或诱发因素很可能是不同的^[3]。

继发于心脏病的房颤与其他情况下的房颤的病理学改变明显不同。伴有器质性心脏病的房颤,常见心房扩张和不均匀分布的纤维化^[3]。纤维化的程度不等,自散在的灶性纤维化至弥漫性纤维化,包括窦

房结结构的破坏^[18]。纤维化可能是对炎症或退行性变过程的反应。心房肌纤维肥大也是房颤患者主要的组织学改变,有时是唯一的组织学改变^[3,19]。此外还可以有坏死、脂肪变性、淀粉样变性和炎症性改变^[13]。与之相反,继发于全身性疾病,例如甲状腺功能亢进或电解质紊乱的房颤,通常不伴有病理学异常,或至多有非特异的散在纤维化。根据有限的资料看来,发生于健康人的阵发性房颤(孤立性房颤),心脏一般无病理改变,房颤的发生或是由于心房肌细胞离子通道的功能异常,心房肌的功能性异常,或是由于未识别的非病理性结构性异常。在某些病例,房颤是病态窦房结综合征的最早的表现,往往是一种全心房病变^[3]。有学者最近报道,孤立性房颤患者的活体组织检查发现,66%有心肌炎的组织学改变^[20]。

在有器质性心脏病的患者,当心脏病发展到临床显著程度时,开始发生房颤,起初往往是阵发性的。阵发性房颤随着时间有进展为慢性的倾向,而不是保持阵发性不变。反之,全身性情况伴发的房颤,在这个全身性异常持续存在时,房颤也持续存在,而于这个全身性异常得到有效治疗后,房颤自行转复为窦性心律,或在药物或电转复后,能够维持窦性心律。在无心脏病和非心脏性病变存在的情况下发生的孤立性房颤,通常是阵发性或反复发作的,仅偶尔是持续性的^[21]。

关于房颤的发生机制,几十年来许多学者进行了大量实验研究和临床观察,提出了这种或那种假说,来说明房颤是如何发生(或称起始,发动),房颤的发生必须具备的条件,房颤发生后又是怎样维持(或持续)的,等等。涉及的两个主要问题是(1)发生房颤的基质(substrate);和(2)诱发房颤的因素,或称触发因素(trigger)。目前较广泛接受的学说是 Moe 等(1959)^[22]提出的多个子波折返激动假设(multiple wavelet hypothesis)和 Scherf 等(1953)^[23,24]的异位局灶自律性增强假设。但是,尽管近年来有些进展,房颤发生机制的许多问题尚未充分阐明。

产生折返激动的前提是(1)缓慢传导;(2)单向阻滞(结构性的或功能性的);和(3)折返波阵面(reentrant wave front)前方的心肌组织已恢复其兴奋性。有关人的研究^[25-27]显示,房颤患者心房肌的不应性离散和传导速度离散增加,这些改变是与房颤的发生和持续有关的重要因素^[28]。传导延缓也与房

颤的发生有关,尤其在有病的心脏^[27]。心房组织的结构性和/或功能性改变可能是房颤患者心房不应性离散和传导延缓的重要基础原因^[3]。心房肌的不应性离散导致心房的某些部位发生传导阻滞,传导延缓使激动波阵面前方的心房组织有足够时间恢复其兴奋性,这样,便满足了产生折返激动的前提条件。有器质性心脏病的患者,心房组织的结构性原因(例如纤维化)和功能性原因(不应性离散和不均一的复极化),导致心房内有多条折返径路存在,在多条(5~6条以上)大小不等、方向互异的心房内折返径路上产生折返激动,便可能形成房颤^[3,22]。这是可能发生房颤的心房电生理基质。与房颤的发生和维持有关的其他因素还有房性早搏、与自主神经系统的相互作用、心房牵张(atrial stretch)、各向异性传导(anisotropic conduction)和老化过程等^[3,29-31]。

房颤能够发生和持续,必须要有足够大小的心房组织块,这是另一个重要的概念^[1]。Cox 倡导的迷宫手术^[1,3,31]能够成功地治疗房颤,支持这一概念。迷宫手术通过多条线性切割(消融)损伤心房肌,隔离肺静脉与左心房肌,并使接连的心房组织块被减小,打断房颤维持所必需的多个子波折返,从而房颤不再持续和复发。

近几年来,Haïssaguerre 等^[32]首先采用导管射频消融异位局灶和/或其冲动引起的房性早搏来治疗阵发性房颤取得了成功。嗣后美国、法国、意大利、英国、德国、日本以及中国(包括大陆和台湾)等的多组学者也取得了成功^[33-39]。这样,便重新引起学者们对当年 Scherf 等^[24]的异位局灶学说的极大关注,形成了局灶起源的房颤(focal AF)的概念^[37]。现已清楚,在许多阵发性房颤和一部分慢性房颤患者,可以发现1个或2个以上快速冲动发放的局灶组织,而绝大多数(90%以上)局灶在肺静脉内,尤其左、右上肺静脉。心房的其他部位也被发现有这种可以诱发房颤的局灶存在,包括界嵴(crista terminalis)、上、下腔静脉、冠状静脉窦、房室交界区、房间隔、Marshall 韧带、和心房游离壁^[37,40]。肺静脉、腔静脉和冠状静脉窦在胚胎发育过程中,有肌袖(muscular sleeve)伸展至其开口处及不同的长度,有的长达20~40 mm。Marshall 韧带在胚胎时期是1条静脉。对人的心脏的病理学检查发现,Marshall 韧带内含有交感神经纤维、小血管、和多条肌束(muscular tract),并为纤维脂肪组织包裹,1条或多条肌束伸展至左心房游离壁和冠状静脉窦^[41,42]。Marshall 韧

带在局灶性房颤的发生上是否有重要作用,尚需更多的研究。

异位局灶快速冲动发放引起单个或成对、成串房性早搏,后者诱发房颤。看来,异位局灶性房性早搏是房颤最常见的一个触发因素,房性早搏引起心房内多个子波折返而发生房颤。假若没有形成多条折返径路的心房基质,即使有触发因素,也不能发生房颤;另一方面,有形成多个子波折返激动的异常基质存在,若没有触发因素,房颤较少发生或复发。迷宫手术或导管线性射频消融(仿迷宫术)^[31]能够治愈房颤,是由于治疗措施使异常基质发生了改变,而点状射频消融(discrete ablation)局灶性房性早搏^[32,37,39]或环状消融(circumferential ablation)肺静脉开口处周围^[36,43],使局灶性冲动与左心房隔离,亦能达到治愈房颤的目的,这是由于消除了触发因素。除房性早搏外,房颤的其他触发因素还有房性心动过速、心房扑动、房室折返性心动过速、房室交界区折返性心动过速、交感神经或迷走神经能力的变化、急性心房扩张等^[12,13,44-48]。

房颤有自我保持的趋势。短于 24 h 的房颤,药物和电转复的成功率较高^[49]。持续较长时间的房颤,转复和维持窦性心律的能力受到损害。Wijffels 等^[50,51]的山羊模型实验研究发现(1)人工电刺激引起的房颤可自行终止,但经反复诱发房颤,房颤发作的持续时间进行性延长(房颤导致房颤,“atrial fibrillation begets atrial fibrillation”);(2)房颤的头 24 h 内心房不应性显著缩短,房颤发作持续长时间的倾向与有效不应期进行性缩短有关,这个现象称为电生理重构(electrophysiologic remodelling);(3)房颤时,心房不应期的生理性频率适应性缺如,或反而于较慢的频率起搏时有效不应期缩短。这些发现与先前的临床观察吻合^[1]。在阵发性房颤患者心房有效不应期短并且心房有效不应期缺乏生理性频率适应,这至少部分地解释曾有持续性房颤的患者较难保持窦性心律。

已有的研究表明,心房不应期和传导速度的不均一性增加^[1,3,26]。不应性离散被认为是与房颤的诱发和维持有关的一个重要因素^[27]。传导延缓也与房颤的发生有关,尤其在有病的心脏^[28]。心房组织的结构性改变可能是房颤患者不应性离散的基础原因之一。房颤时发生的解剖学和组织学改变中的交感神经纤维和副交感神经纤维的断裂,可能引起对儿茶酚胺和乙酰胆碱的过度敏感,从而增加不应性离

散。

波长(wave length),即传导速度与有效不应期的乘积,是房颤维持的决定因素^[1,3]。使心房冲动的波长增大的影响有助于预防或终止房颤,反之,那些倾向于缩短波长的影响有利于发生和维持折返激动,从而促成房颤的起始和维持。抗心律失常药物使波长增大,而迷走神经张力增高、快速心房起搏或心房内传导障碍,使波长减短^[3,29]。

自主神经系统的作用对房颤的发生有重要作用^[32]。迷走神经张力增高可引起房颤(迷走性活动引起的房颤),发生在夜间或餐后,尤其在无器质性心脏病的男性患者。反之,有些患者由于运动、情绪激动和异丙肾上腺素静脉滴注而发生房颤(儿茶酚胺引起的房颤)。在某些患者,上述两个因素中的一个为主导的。同一患者在不同时间,其房颤发生的方式也可以不同。房性早搏在大多数患者的房颤发生上起重要的触发作用^[1]。

建议

较好地了解房颤发生机制对采用适当治疗措施是十分重要的。房颤时心房不应期短,这个发现促使采用延长心房不应期的抗心律失常药物。为了延长心房不应期,可选用钠通道阻滞剂和钾通道阻滞剂。延长动作电位时限的药物如胺碘酮或索他洛尔,是适当的抗心律失常药物。ibutilide 防止外向慢钠电流,也可选用。

房颤发生后 24 h 内,心房的电生理发生改变,解剖学结构也有可能发生改变,导致电重构。为了防止或逆转这些改变,应对房颤进行尽早的心律转复,其结果是恢复窦性心律以及防止房颤复发的成功率较高。

房颤的分类和临床表现

房颤的分类繁简不一,迄今尚无普遍满意的命名和分类方法。一般说来,房颤分为阵发性(paroxysmal)和慢性(chronic)两大类^[1]。慢性房颤指房颤发作持续了几天(≥ 7 d)或几年,也称为永久性房颤(permanent AF);阵发性房颤(发作持续 < 7 d)大多可以自行转复,并可反复发作。如果房颤发作持续了 48 h 以上未能自行转复而需要药物或非药物干预后才能转复的,称为持续性房颤(persistent AF)^[1,3]。48 h 这个时间框架表示,超过 48 h 的房颤在转复心律前必须先用正规的抗凝治疗。在有些房颤患者,不能得到房颤的病史,尤其无症状或症状轻

微的患者,可采用新近发生的(recent onset)或新近发现的(recent discovered)命名,后者对房颤持续时间不明的患者尤为适用。新近发生的房颤也可指房颤持续时间 $<24\text{ h}$ 者^[1]。

房颤的症状取决于几个因素包括心室率、心功能、伴随的疾病以及患者感知症状的敏感性。大多数患者有心悸症状,但头晕、疲乏、气短和晕厥前症状(黑矇)也不少见。少数房颤患者无任何症状,而在偶然的机会被发现^[1]。有些患者有左心室功能不全的症状,可能继发于房颤时持续的快速心室率^[50]。下述的是 3 个较少见但较特异的临床表现。

1. 心动过速引起的心动过速

心动过速引起的心动过速(tachycardia induced tachycardia)是指一个心动过速蜕变为另一个的现象^[44]。举例来说,心房扑动和某些房性心动过速往往蜕变为房颤。非房性快速心律失常,例如房室折返性或房室交界区折返性心动过速,也可引起房颤^[44-47]。甚至室性心动过速,伴有或不伴有室房传导,也能诱发房颤^[44]。非房性心律失常引起房颤的机制不清楚,可能是多因素的,可能与心动过速的频率、房室旁路的电生理特性、内在的心房易损性、以及收缩—兴奋反馈等有关^[53]。急性心房扩张可引起房颤发生^[45,48]。不论心动过速引起的心动过速的确切机制是什么,重要的是要想到这种可能性。在房颤发生前有规则心跳的患者,房室或房室交界区折返激动有可能是房颤的原因。消除这些原发性心律失常能够防止以后的房颤发作^[44]。

2. 预激综合征患者的房颤

房室折返激动能够诱发房颤,如果房颤冲动经由房室旁路前传心室,引起十分快速的预激的心室反应,将产生十分严重的后果。快速的心室率能引起晕厥,更有甚者,房颤可能引起心室颤动和心脏性猝死^[53-55]。对这类患者应当积极治疗,最常用的方法是射频消融房室旁路,或积极的抗心律失常药物治疗以防止经由房室旁路的传导^[5]。

3. 神经源性阵发性房颤

Coumel^[56]描述了迷走神经原性和肾上腺素原性房颤。迷走神经原性房颤的临床特征是(1)男性患者多于女性(约为 4:1);(2)大约在 40 至 50 岁时发病;(3)大多数是孤立性房颤,很少转为慢性房颤;(4)在夜间、静息时、进食后或饮酒后发生;和(5)房颤发生前有进行性心动过缓。 β 受体阻滞剂和洋地黄类药物可增加房颤发作。肾上腺素原性房颤的临

床特征是(1)比迷走神经原性房颤少;(2)几乎总在白昼发生;(3)常为运动或情绪激动诱发;(4)多尿常见;和(5)往往在特定的窦性频率时(接近 90 次/min)发作。与迷走神经原性房颤相反, β 受体阻滞剂是可选用的治疗药物。

控制心室率

若无房室传导障碍也未用影响房室传导的药物,房颤时的心室反应(心室率)是快速和不规则的。房颤时最常见的症状,几乎都由于快速和不规则的心室率所引起^[37,58]。有的房颤患者可以无任何症状,而在常规体检时发现。控制心室率肯定会减轻或消除症状。

控制心室率作为一线治疗

在以下情况,控制心室率作为房颤患者的一线治疗:(1)无特殊理由必须转复为窦性心律的无症状患者;(2)有证据表明房颤已持续几年的患者,即使转复为窦性心律后,也很难维持窦性心律,尽管应用了抗心律失常药物治疗;和(3)用抗心律失常药物转复心律的风险大于房颤症状本身风险的患者。后者的一个例子是由房颤引起的症状轻微但伴有充血性心力衰竭,而心力衰竭使得抗心律失常药物易于发生致室性心律失常作用,并且限制了抗心律失常药物的选择^[58]。

控制心室率的优点和缺点

优点是(1)仅采用控制心室率一项治疗措施,就能显著减轻症状,在部分患者可消除症状;(2)与心律转复相比,控制心室率较易达到;和(3)很少或不会引起致室性心律失常作用。控制心室率的缺点是(1)仍有室率不规则,在不少患者因此仍有症状;(2)快速心室率被控制(减慢)后,血流动力学状态肯定得到改善,但不规则心室率与规则(窦性)心室率相比,后者的血流动力学状态肯定更好些;(3)少数患者为维持适当心室率所需用的药物,可能引起很慢的心室率,而需永久性起搏器植入^[59];和(4)房颤持续存在,有脑卒中高危的患者仍需华法林抗凝治疗^[58]。

心室率控制的标准

房颤时心室率的控制尚无满意的明确标准。可以从患者的临床症状和心电图来考虑。血流动力学资料(例如根据超声心动图指标的)很少^[59]。房颤患者静息时“控制的心室率”,并非患者运动时也适当的心室率^[1,60]。房颤患者轻微活动时也可有快速心

室率,即使其静息时的心室率是得到控制的^[61]。心室率控制的标准也随年龄而异^[1]。静息时心室率 60 次/min 至 80 次/min,而运动时 90 次/min 至 115 次/min,可大致认为是心室率已得到较好的控制^[3]。根据 24 h 动态心电图监测记录的频率趋势图来评定心室率控制是一个有用的方法,也可采用运动试验来分析极量和次极量运动时的心室率,并评定患者最好的运动耐量^[1,61]。

房颤时快速心室率对心功能有不良作用,可致心动过速引起的心肌病,心室率得到控制后,可以逆转^[62]。当然,房颤时丧失心房对心室充盈的辅助作用,也对血流动力学产生不良影响。

控制心室率的治疗措施

药物治疗或射频消融房室交界区,可达到控制心室率的目的。若无前传的房室旁路存在,采用抑制房室传导的药物。在房颤时房室结的有效不应期与心室率相关甚好,延长房室结有效不应期的药物是有效的^[1]。阵发性房颤患者在某些情况下会发生窦性心动过缓和房室阻滞,尤其在老年患者是药物治疗(特别是洋地黄制剂和钙通道拮抗剂)引起的并发症^[1]。

药物治疗

房颤时一般采用抑制房室结内传导和延长其不应期的药物,以减慢心室率、缓解症状和改善血流动力学。这些药物包括洋地黄类药物、钙通道拮抗剂、 β 受体阻滞剂、和某些抗心律失常药物^[1,1,35]。

长期以来,洋地黄制剂是用来控制房颤时心室率的药物,实际上是当时唯一可得到的药物^[58]。洋地黄控制静息时的心室率是有效的,但不能控制患者运动时的心室率^[1,3,58,63]。并且,洋地黄发挥其治疗作用较迟缓。一项随机双盲试验结果表明,地高辛静脉注射后至少 60 min 才出现作用,最大作用迟达 6 h 后才出现^[64]。洋地黄类药物减低心室率的作用是通过增高迷走神经张力^[1,3]。因此,洋地黄类药物仅在伴有心力衰竭的房颤患者作为一线治疗,对活动量很小的患者也较为适当,而对其他房颤患者不单独作为一线药物^[4,58]。

钙拮抗剂例如维拉帕米和地尔硫草是常用的一线药物,急症情况下静脉注射是迅速有效的^[58,65]。有心力衰竭的房颤患者口服钙拮抗剂需要小心观察,注意这类药物的负性变力性作用^[1]。最近的资料提示,维拉帕米有防止心房重构的有益作用,有助于维持窦性心律^[66]。

β 受体阻滞剂也是房颤时控制心室率的一线药物^[58,67]。普萘洛尔(propranolol)、阿替洛尔(atenolol)和美托洛尔(metoprolol)在特定情况都可经静脉给药。长期口服 β 受体阻滞剂是安全的治疗,可以防止过度的交感神经张力的作用。阿替洛尔对运动引起的心动过速的控制效果比地高辛好^[67]。在有心力衰竭的患者, β 受体阻滞剂要慎用^[1]。

其它药物如胺碘酮,由于其抗交感神经和钙拮抗剂的性质,抑制房室传导,能够控制心室率。但这方面的研究尚不充分,胺碘酮不宜用为一线药物^[1]。有一个研究的资料显示,索他洛尔(sotalol)控制心室率的效果优于胺碘酮^[68]。

若没有与房颤时快速心室率有关的明显症状,不要采用经静脉给药,因为有可能发生低血压或促发心力衰竭。症状较轻的患者口服药物通常能控制心室率^[3]。

合并有预激综合征的房颤患者,应予特殊关注。减慢房室结传导的药物尤其钙通道拮抗剂是禁忌的,因为房颤冲动经房室结前传受到抑制,促使其经房室旁路前传,导致十分快速的心室率,产生明显的症状和血流动力学异常,甚或诱发室性心动过速和/或心室颤动,引起猝死^[69]。对这类患者,立即进行直流电心律转复。心室率不十分快或血流动力学无明显异常的患者,可考虑采用普罗帕酮、普鲁卡因胺(procainamide)或胺碘酮静脉注射治疗^[3]。

建议

控制房颤时的心室率十分重要,以减轻症状和改善血流动力学,也为了预防心动过速引起的心肌病。所有房颤患者都需要适当的心室率控制。由于快速心室率限制了运动能力和影响心功能,有必要控制静息时和运动时的心室率。为迅速地控制心室率,可选用经静脉应用维拉帕米、地尔硫草或 β 受体阻滞剂(一线药物治疗)。仅当房颤患者伴有充血性心力衰竭时,洋地黄(例如地高辛)可作为一线药物。有些患者可能需要地高辛、钙通道拮抗剂和 β 受体阻滞剂联合治疗。对伴有房室旁路前传的患者,抑制房室结传导功能的药物(例如钙通道拮抗剂、洋地黄和 β 受体阻滞剂)是禁忌的。对有房室旁路前传并伴有血流动力学恶化的患者,直流电转复心律是首选治疗,对血流动力学异常不明显的患者,可考虑静脉注射普罗帕酮、普鲁卡因胺或胺碘酮。

房室交界区消融和永久性心脏起搏

对有显著症状而心室率控制不好的房颤患者,

有意地造成房室阻滞是房颤的最有效治疗方法之一^[70]。射频消融房室交界区造成房室阻滞,然后植入单腔或双腔起搏器。

有几个研究的结果表明了这个治疗方法的效果^[71-76]。一个较大的多中心试验,消融和起搏试验(Ablate and Pace Trial, APT),有 16 个医院参加,用消融和起搏方法治疗 157 例患者^[72]。这些患者的临床特点是(1)年龄较大,平均年龄 66 岁;(2)伴有器质性心脏病者较多,有冠心病(43%)、高血压病(48%)和心肌病(8%);和(3)不能耐受药物治疗。这些房颤患者中包括阵发性房颤(55%)和慢性房颤(45%)。经过消融和起搏治疗后 1 年的生存率是 84%,其中治疗前左心室射血分数(EF) > 0.45 者治疗 1 年后的存活率为 93%,EF < 0.45 者为 74.5%。1 年生存率的数字低,可能与患者基础心脏病有关^[70-72]。在消融和起搏后 3 个月,46 例患者中的 14 例的平均 EF 显著增高,自治疗前的 0.33 ± 0.09 增加至 0.61 ± 0.01 。大多数 EF 改善发生在非药物治疗后头几个月而嗣后不再有明显增高,这是一个常见的现象^[72]。

其他一些学者的研究肯定了 APT 经验。例如 Kay 等^[74]发现房颤患者于房室交界区射频消融治疗后,活动平板运动试验表明运动耐量明显增加,自我感觉和生活质量显著改善。Rodriguez 等^[75]的较大系列孤立性房颤患者经射频消融房室交界区后,EF 明显改善,自治疗前的 0.43 ± 0.08 增加至 0.54 ± 0.07 。Brignole 等^[76]报告 1 组合并明显充血性心力衰竭伴有“不能耐受”的症状的慢性房颤患者,经房室交界区射频消融和 VVIR 起搏器植入后,1~12 个月评定的生活质量显著改善,症状(例如心悸和气短)、心功能(NYHA 分级)、活动能量等都有显著改善。

Mark 等^[77]荟萃分析了已发表的文献中的 21 个研究,总共 1 181 例患者经射频消融房室交界区和心脏起搏器治疗后的临床结局。这些患者都是药物治疗无效的房性快速心律失常,其中 97% 是房颤患者。应用评定结局的 19 个指标,包括生活质量、心室功能、能持续运动的时间和就医次数等。荟萃分析结果表明经过消融和起搏治疗后,除 1 个指标外,其余 18 个指标都有所改善,其中 EF 显著改善,计算的 1 年总病死率和猝死率分别为 6.3% 和 2.0%。

有的学者^[73]观察到房颤患者经过射频消融房室交界区和植入起搏器后头 2 d,需要较快的起搏频

率(≥ 90 次/min),而在较慢起搏频率(< 70 次/min)的患者组,发生尖端扭转性室性心动过速和心脏性猝死的危险增加。Geelen 等^[78]的 235 例药物无效的有症状的房性快速心律失常(其中 84% 为房颤)患者,接受了房室交界区消融和起搏器治疗。起搏频率 < 70 次/min 的 100 例患者中,6 例(6%)发生了心室颤动和心脏骤停(其中 5 例复苏成功,1 例死亡),而起搏频率 > 90 次/min 的 135 例患者,无 1 例有心室颤动或心脏骤停。发生尖端扭转性室性心动过速和心室颤动的原因可能与心室对快频率的“复极化记忆”(repolarization memory)有关。这种记忆消失需要时间^[70]。

有些患者尤其那些有基础肺疾病的患者,由于房室结的方位发生了改变,房室交界区消融技术上可能发生困难。如果在心脏右侧的射频消融失败,可采用心脏左侧插入消融导管,在主动脉瓣下方记录到希氏束电位,就在该处消融,可以获得成功^[70]。

房室交界区消融和永久性起搏在经选择的房颤患者是一项有效的治疗措施,目前未得到充分利用。房室交界区消融术和适当的起搏器程控,使绝大部分接受这项治疗的患者得到实实在在的改善^[70]。

也有学者试用射频消融房室结改良(AV node modification)来控制房颤时的心室率^[1],但病例数较少,也存在发生房室阻滞的风险,目前尚难定论。

建议

对有严重症状而药物治疗无效或不能耐受药物治疗的阵发性或慢性房颤患者,有基础器质性心脏病和高龄,可以采用射频消融房室交界区和永久性起搏器治疗。这是一项有效、安全和实惠的治疗措施。我国仅几家大医院开展这项治疗,希望今后选择适当的病例进行这项治疗,裨益患者。

预防栓塞性事件

预防房颤引起的栓塞性事件,主要是脑栓塞(缺血性脑卒中),是房颤治疗策略中重要的一环,也是进行了前瞻性随机(多中心)试验较多、结果比较肯定的课题^[1,2]。脑卒中是房颤患者致死率最高的并发症。栓塞的危险与基础心脏病的存在和性质有关,风湿性瓣膜病和人工瓣膜置换术后的患者有较高的危险^[5,9]。根据 Framingham 研究资料,非风湿性房颤引起的缺血性脑卒中发生的危险是对照组的 5.6 倍,风湿性瓣膜病合并的房颤是 17.6 倍^[6]。非风湿性房颤在缺血性脑血管意外(脑卒中)所占的比例为

15%~20%^[79]。非风湿性房颤发生栓塞事件的危险为每年 5% 左右。至于阵发性房颤和慢性房颤哪个并发脑栓塞的百分率高些,尚无一致的意见,尽管有的资料表明慢性房颤的危险(每年 6%)比阵发性房颤(每年 2%~3%)高些^[5]。5 个随机对照试验资料的荟萃分析表明,房颤的类型(阵发性或慢性以及患者房颤的持续时间),对脑卒中的发生率没有什么影响。房颤发生后早期、房颤发生后 1 年内、和转复为窦性心律后早期,发生栓塞的危险最高^[1]。老年房颤患者的脑血管意外的发生率较高,在 50~59 岁组占脑血管意外总数的 6.7%,而在 80~89 岁组占 36.2%^[8]。有栓塞性脑卒中病史的患者脑栓塞复发的危险较高,增高栓塞事件的其它一些临床因素有高血压病史、冠心病、充血性心力衰竭、心脏扩大、和房颤持续时间超过 1 年^[79]。荟萃资料的多因素分析表明,缺血性脑卒中的独立危险因素包括高龄、以往有过脑卒中或短暂脑缺血(transient ischemic attack, TIA)发作、左心房大小、高血压病和糖尿病史^[3]。经食管超声心动图发现,诸如左心房血栓、左心房自发超声密度增大(“烟雾”)、左心耳血流速度减慢和左心室功能异常、提示伴随栓塞性事件危险增高^[80-82]。

伴随房颤的脑卒中,大多由于左心房的血栓脱落引起脑动脉栓塞所致。房颤时左心房收缩功能丧失,左心房尤其其附件(左心耳)内血流滞缓形成血栓,新形成的血栓容易脱落,随血流流入体循环动脉,形成动脉栓塞,其中绝大部分是脑动脉栓塞,造成脑梗死^[3]。此外,房颤患者并发的脑梗死,少数尚可由于伴随的其他情况引起,包括脑动脉粥样硬化、左心室附壁血栓、风湿性二尖瓣病变、左心房粘液瘤或主动脉弓的粥样硬化等^[83]。

预防栓塞性事件的随机对照试验

近年的多个一级预防试验结果一致表明,对房颤患者用华法林抗凝治疗作为脑血管栓塞的一级预防,使脑梗死的危险显著降低(降低 44% 至 81%)^[84-86]。Benavento 等^[87]对 5 个抗凝药对脑卒中一级预防的规模较大的前瞻性随机对照研究已发表的结果作了综述。分别参加这些试验的患者都是非风湿性慢性房颤且先前并无脑梗死或短暂脑缺血发作(TIA)的患者,总共 2 313 例,约半数(1 154 例)随机接受口服抗凝药(华法林)预防性治疗,其余半数患者为安慰剂对照组。在平均 18 个月的随访期内,抗凝组患者的凝血酶原时间的国际标准化比值

(international normalized ratio, INR)保持在 2.0~2.6 之间。试验结果表明,口服抗凝药使非风湿性慢性房颤患者脑卒中的发生率自每年 4% 降低至每年 2.5%。然而,应用华法林伴随以出血的危险增高,若 INR ≥ 4,出血危险更高。波士顿地区抗凝试验(Boston Area Anticoagulation Trial, BAAT)^[85]表明,INR 为 2~3 时华法林的抗凝效果是肯定的,不伴以增高的出血危险,并且病死率也降低。Benavento 等归纳的 5 个抗凝治疗预防脑卒中的随机对照试验结果也表明,INR 为 2.0~2.6 之间出血并发症也无明显增加^[87]。

阿司匹林(抗血小板制剂)对非风湿性房颤患者脑卒中中的一级预防也有效,但其疗效逊于华法林^[84-88]。Benavento 等^[89]对可收集到的未发表的 2 个一级预防试验的资料作了综合分析,总共 1 680 例患者被选入,均无脑卒中或 TIA 病史,随机分入阿司匹林治疗组(838 例),其余患者为安慰剂对照组。分析结果表明阿司匹林轻度降低缺血性脑卒中的发生率(差异无统计学显著性)。

有几个比较华法林与阿司匹林疗效的随机试验。房颤阿司匹林和抗凝试验(Atrial fibrillation Aspirin and Anticoagulation, AFASAK)^[90]中,用小剂量阿司匹林(75 mg/d)与用安慰剂的患者相比,无任何好处;而在房颤患者脑卒中预防(Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, SPAF)试验中,用较大剂量阿司匹林(325 mg/d)获得一定的好处^[84]。SPAF II 试验中^[1,89],华法林和阿司匹林在 75 岁以下的房颤患者均使脑卒中的发生率减低(分别为 1.3% 和 1.9%)。在 75 岁以上的高龄患者,轻度出血事件华法林组(20%)高于阿司匹林组(11%),而大出血事件在这两组分别为 5% 和 1.6%。

根据在有脑卒中高风险的 SPAF III 试验^[89],小剂量华法林(INR 1.2~1.5)和阿司匹林(325 mg/d)联合治疗组的病死率和脑卒中发生率均高于单用华法林组(INR 2~3)。因此,不建议采用这样的联合治疗。

抗凝治疗是预防栓塞事件的最后一个有用的治疗策略,可以使栓塞事件(主要是脑梗死)的危险减少 68%,但伴随着严重出血的危险(约每年 1%)。对非风湿性房颤,疗效与出血危险之间最好的折中办法是 INR 维持在 2.0 和 3.0 之间^[1]。当然转复并维持窦性心律应当是理想的,尽管也有不少问题尤其抗心律失常药物可能带来的危险尚未能较好地解

决。

日本的一个非瓣膜性房颤患者服用华法林二级预防脑卒中的前瞻性多中心随机试验的结果^[91],值得引起我国学者注意。研究的人群包括非风湿性房颤患者 115 例,年龄 <80 岁,平均 (66.7 ± 6.5) 岁,曾经有过脑卒中或 TIA。随机分为两个组,传统华法林抗凝组(INR 2.2 至 3.5)55 例,低强度华法林抗凝组(INR 1.5 至 2.1)60 例。这两组患者均仔细地随访。在平均随访 (658 ± 432) d 后这个试验终止,因为那时传统抗凝组中 6 例发生了大出血并发症,且出血并发症(1 年 6.6%)显著高于低强度抗凝组(1 年 0%, $P=0.01$)。发生大出血并发症的患者平均年龄 74 岁,大出血并发症前的平均 INR 是 2.8。两组患者的缺血性脑卒中年发生率均低(传统抗凝组 1.1%,低强度抗凝组 1.7%),两组间统计学差异不显著。

左心耳切除术

对房颤患者的治疗中,也许“保护大脑”是头等重要的治疗措施^[4,58],因此所有具有脑卒中高危的患者都需要以华法林作长期抗凝治疗^[58]。左心耳(左心房附件)切除术,一个非药物治疗措施,很可能是有用的。经食管超声心动图已发现,左心房血栓的 95%发生在左心耳内^[92,93]。从体循环内去除左心耳,或是在其他心脏外科手术中顺便进行,或是采用创伤小的手术单独进行,可以明显减少栓塞性脑卒中。尽管当前支持这个看法的资料不多,但若将来的研究能证实左心耳切除术预防脑卒中确实有效和安全,那么长期华法林治疗就可能避免使用。

建议

随机对照的试验已表明用华法林抗凝治疗显著降低缺血性脑卒中的发生率,然而增高出血性事件的危险。应当对每例患者评估风险-效益比例,对非风湿性房颤的靶点 INR 应是 2.0~3.0 之间。对有脑梗死高危的患者,诸如有风湿性瓣膜病或人工瓣膜,可能需要较高的 INR(3~4),此结果是否适用于我国患者,尚待研究。

有 TIA 或栓塞性事件的患者有较高的复发危险,应当给予抗凝治疗。慢性房颤患者,若心律转复失败或不宜进行,尤其有脑卒中的促发因素存在,应该进行抗凝治疗。发现左心腔内有血栓或左心房内有自发的超声密度增加(“云雾”),是抗凝治疗的另一个适应证。阵发性房颤进行抗凝治疗的适应证,也应当基于有无基础心脏病及其类型以及有无其他促

发因素存在,并应当用个体化考虑的原则。

现有关于房颤患者抗凝治疗的多个前瞻性随机对照试验都是在欧美国家进行的,绝大部分参加试验的患者是欧洲国家和美国人,属于高加索人种。中国和日本属于蒙古人种。人种的不同很可能凝血机制也有所差异。我国尚未开展房颤患者抗凝治疗预防血栓栓塞性事件的大系列前瞻性随机对照试验。中华医学会心电生理和起搏分会(CSPE)拟在近年内组织多个医院开展多中心研究。目前,上述日本学者所做的试验结果 INR 维持在 1.5~2.1 的范围,值得借鉴,中国房颤患者华法林抗凝治疗的目标 INR 尚待研究。

用阿司匹林的试验结果与剂量明显有关,325 mg/d 有明显的抗凝作用。因此,推荐阿司匹林可作为房颤抗凝的药物,可用于(1)对华法林有禁忌证;或(2)脑卒中的危险性低的房颤患者,例如小于 60 岁又无器质性心脏病证据的房颤患者。其他的抗凝药或抗血小板制剂尚未在大系列患者进行细致的评价。

转复心房颤动为窦性心律

房颤患者若能转复并能长期保持窦性心律,是最理想的治疗结果。许多房颤患者,心室率控制(伴以抗凝)已足以显著减轻甚或消除症状,并明显改善生活质量。因此,对这样的患者多次努力试图转复和保持窦性心律也许并不值得。然而如果前瞻性试验证明保持窦性心律能够延长生命和/或减少栓塞性事件,那就更有意义了^[94]。

保持窦性心律的好处有(1)消除症状;(2)改善血流动力学;(3)减少血栓栓塞性事件;和(4)消除或减轻心房电重构^[58,95]。转复和保持窦性心律的治疗过程中的风险主要是药物的不良作用,尤其致心律失常作用(proarrhythmia)。阵发性房颤和新近(24 h 内)发生的房颤,近半数(48%)能够自行转复为窦性心律^[1,53,94]。房颤持续的时间长短是能否自行转复窦性心律的最重要因素,持续时间愈长,转复的机会愈小^[58]。

需要注意的是有些房颤患者,尽管控制了心率但仍有症状(尤其不规则的心悸和疲乏),那么治疗的重点就应当是转复和保持窦性心律^[94]。

抗心律失常药物转复心律

对房颤患者抗心律失常药物的用途有(1)转复

心律(对新近发生的房颤静脉注射 ibutilide 或口服 IC 类药效果好);(2)通过降低除颤阈值(defibrillation threshold, DFT)使房颤较易被电转复成功(Ⅲ类抗心律失常药物);(3)防止体外电转复成功后房颤早期复发;(4)长期药物治疗以保持窦性心律;和/或(5)使房颤容易转复为心房扑动(房扑),而房扑比较容易以抗心动过速起搏或消融技术来终止或预防^[3,95,96]。

药物转复心律

新近发生的房颤用药物转复为窦性心律的成功率可达 70% 以上,但持续时间较长的房颤转复成功率低得多^[94,97]。如果转复成功,就可以避免直流电击治疗。静脉注射 ibutilide(此药已为美国 FDA 批准临床应用,国内目前尚未上市)转复为窦性心律的速度最快,用 2 mg 使房颤或房扑在 30 min 内或嗣后的 30~40 min 内转复为窦性心律^[98,99],比静脉注射普鲁卡因胺或索他洛尔的疗效更好^[100,101]。ibutilide 的主要不良作用是发生尖端扭转性室性心动过速的危险,但这个不良作用可以采用静脉注射硫酸镁来治疗或预防。对高危患者(诸如伴有心动过缓、低钾血症、低镁血症、心室肥厚、或心力衰竭的患者以及女性患者)避免使用 ibutilide^[94]。

静脉应用普罗帕酮、普鲁卡因胺、或胺碘酮也可用来转复心律,近年来多用胺碘酮^[94,102]。前两者有发生低血压和尖端扭转性室性心动过速的危险,而胺碘酮可能引起低血压和心动过缓。胺碘酮转复心律的速度较慢,剂量 ≥ 1 g 静脉给药大致需要 24 h 才能转复为窦性心律,虽然控制心室率的效果在静脉给予 300~400 mg 时就已经达到^[102]。

也可口服抗心律失常药进行心律转复,如有心功能不全,首选胺碘酮,如心功能正常,可首先用普罗帕酮,也可用氟卡尼或索他洛尔。新近经美国 FDA 批准并已投放市场的Ⅲ类药 dofetilide,在 1999 年发表的 EMERALD 对照研究结果表明^[103],能有效地使房颤转复为窦性心律,但是 dofetilide 没有与 I 类药直接对比,其转复心律的疗效有待进一步确定。

如果用 I 类药进行心律转复,口服 1 次负荷剂量(普罗帕酮 600 mg 或氟卡尼 300 mg)可使 70%~80% 的房颤患者在平均 ≤ 4 h 内转复为窦性心律^[97,104,105]。这些剂量是美国和欧洲国家常用的,对我国患者是否适当尚不能定论,需对患者作个体化考虑。有些学者建议^[97,104,105]在使用转复心律的药物

之前,先给予控制心室率的药物,因为房颤有可能先转为房扑伴 1:1 房室传导而引起快速的心室率。这种治疗方案最好在住院患者进行,以便于观察,当治疗有效且患者能够耐受,则在嗣后复发的房颤可以用这个方法^[105,106]。

最适宜用上述口服药物心律转复方法的患者是那些发作不频繁的阵发性房颤或房扑患者,因为他们能耐受几个小时的发作而不致引起筋疲力尽或危险。这样的患者不必采用每天服药的预防措施,而只在“需要”时才服药,1 年服用少数几次药物就可以了^[94]。但采用这种治疗的房颤患者必须(1)没有对 I 类药物的禁忌证(诸如心肌缺血、严重的器质性心脏病、窦房结功能低下、或束支阻滞);(2)若 24 h 后仍未转复为窦性心律,而改用别的方法来转复时,需用华法林抗凝治疗。

抗心律失常药促使电复律容易成功

目前用的经胸(体外)电转复心律并不总能成功^[97]。若失败,可采用心内电转复(internal electrical conversion)或在应用一种抗心律失常药物降低除颤阈值(DFT)后再次使用体外电复律技术^[97,107,108]。一般说来,Ⅰ类药物和胺碘酮使 DFT 增高,而 ibutilide、索他洛尔、纯的Ⅲ类药(例如 dofetilide 和 azimilide)和洋地黄降低 DFT^[109]。大多数关于 DFT 的资料来自心室阈值有关的研究,其中有的研究涉及 ibutilide 和索他洛尔对心房 DFT 的影响,与他们对室性心律失常的研究结果相似。在进行直流电复律前不久,先用 ibutilide 静脉滴注,或先口服负荷量 ibutilide。继发于甲状腺功能亢进的房颤、心律转复应延迟到甲状腺功能恢复正常后才进行。

建议

对新近发生的房颤采用药物转复心律,需要仔细考虑具体患者的临床情况,对拟用的抗心律失常药物的药理性质要有充分了解。无器质性心脏病的房颤患者,静脉应用或口服普罗帕酮是有效和安全的,而对有缺血性心脏病、左心室 EF 降低、心力衰竭或严重传导障碍的患者,应该避免用 IC 类药物来转复心律。胺碘酮、索他洛尔和新的Ⅲ类药物如 ibutilide 和 dofetilide,转复房颤为窦性心律是有效的,但有少数患者(1%至 4%)可能并发尖端扭转性室性心动过速,因此在住院期间进行心律转复较为妥当。胺碘酮并发尖端扭转性室性心动过速的机会极小。对房颤持续时间 ≥ 48 h 或持续时间不明的患

者,在心律转复之前和之后都应当按照常规用华法林作抗凝治疗。

直流电转复心律

体外直流电转复

体外(经胸)直流电转复作为对持续性(非自行转复的)房颤发作时伴有血流动力学恶化且经药物治疗失败后的患者的治疗,或作为一线治疗^[110-112]。体外直流电转复快速心律失常的方法自 1962 年 Lown^[113]首先临床应用以来,至今仍然是使慢性房颤患者转复为窦性心律的有效措施。1 次直流电转复过程中,可能发放 1 次或几次电击。有关体外直流电转复心律的技术方面^[110]应予注意,包括电极片大小、电极片的位置(前-心尖或前-后位置)、经胸阻抗(可被电极片上的压力、电极导电胶、和先前的电击所影响)、输出的电脉冲波形(现有大多数体外除颤器采用的是单相截平指数波形)和存储的电量(50~400 J)。第 1 次电击所用的能量以 150~200 J 为宜,因为这个能量可以使 75% 以上患者的心律转复成功^[49]。如果用 200 J 电击除颤失败,可用更高的能量(例如 360 J)。发放电脉冲必须与 R 波同步以避免电击引起的心室颤动。

如果房颤患者经过适当的准备并在适当的抗凝治疗下,并且电脉冲发放与 R 波同步良好,体外电转复心律(电击除颤)是一项简便、有效和安全的治疗技术。并发症很少,但可以发生,包括体循环栓塞形成、室性早搏、非持续性或持续性室性心律失常、窦性心动过缓、低血压、肺水肿以及暂时性 ST 段抬高^[58]。恢复了窦性心律可能揭示窦房结功能低下或严重的房室阻滞。如果患者疑有房室阻滞或窦房结功能低下,电击除颤前应有预防性心室起搏的准备。

心内直流电转复

高能量直流电(200 J 或 300 J)心内电击方法曾用来对经药物或体外直流电转复心律失败的慢性房颤患者进行治疗,取得了成功^[114]。这个技术对肥胖的或有慢性阻塞性肺疾病的房颤患者很有用。方法是把 1 个导管电极置于右心房(作为负极),而另 1 个电极片置于后背部(作为正极)。这个方法现在已不在临床使用。1993 年以来,转复房颤的低能量(<20 J)心内电击技术用于临床^[115]。这个技术采用两个表面面积大的导管电极,分别置于右心房(负极)和冠状静脉窦(正极)。1 根电极导管也可置于左肺

动脉作为正极,或者因冠状静脉窦插管失败而作为替代(正极)。对房颤的各种亚组患者,包括体外直流电转复失败的房颤患者,转复心律的成功率可达 70%~89%^[94]。这个技术也可用于对诊断性电生理检查或导管消融技术过程中发生的房颤进行除颤^[116],使电生理或导管术得以继续进行。这个技术不需要麻醉,但放电必需与 R 波准确地同步^[116]。

转复心律需要的抗凝治疗

一般说来,进行心律转复的对象是那些有合适的理由可能转复并维持窦性心律,并且窦性心律对他很有好处的房颤患者。什么时候进行心律转复取决于症状的严重程度和抗凝的状态^[58]。如果 1 个患者在房颤时有可能危及生命的症状,那么不论抗凝状态是否已经适当,立即进行心律转复是最安全的措施^[58]。

当房颤持续的时间不明或 ≥ 48 h,有两个选择^[5]。一个是传统的选择,先开始华法林抗凝治疗 3 个星期,INR 达到 2.0~3.0 时,就可以进行心律转复。这些患者的心律转复可以在门诊进行,除非患者因抗心律失常药物治疗或其它原因需要住院。在我国目前的情况下,房颤的心律转复,尤其用直流电击转复,一般还是住院观察为好。另一个方法是房颤住院患者做经食管超声心动图检查(transesophageal echocardiogram, TEE)并静脉注射肝素(heparin)。如果 TEE 没有发现心房血栓,就可以进行心律转复,肝素以及华法林继续应用直到 INR ≥ 2.0 。在转复为窦性心律后几个星期,患者仍然有脑卒中的高危险,不论房颤是自行转复为窦性心律的或是经药物或直流电转复的。因此,在抗凝治疗到达满意的时期之前,不要开始抗心律失常药物治疗^[58]。

成功地转复为窦性心律后,仍然需要用华法林作抗凝治疗至少 4 周,因为心房功能的恢复可能延迟至窦性心律恢复后 3 个星期。

建议

体外直流电击技术对房颤转复为窦性心律十分有效和简便,只要操作适当也是安全的。进行导管介入性诊断或治疗过程中,都必需准备好随时可用。对伴有经房室旁路前传并有血流动力学恶化的房颤患者,体外直流电复律常作为一线治疗措施。低能量心内直流电击技术,不但对心脏介入性诊断或治疗过程中发生的房颤可立即成功地转复为窦性心律,也可对植入型心房除颤器(AID)治疗作预试验。持续时间 ≥ 48 h 或持续时间不明的患者,必须有抗凝治

疗的准备,并于恢复窦性心律后继续抗凝治疗 4 周。

对持续性(不能自行转复的)阵发性房颤和经选择的慢性房颤患者,转复为窦性心律是所希望的终点。如果没有暂时性禁忌证存在,诸如洋地黄毒性反应、低钾血症、急性感染性或炎性疾病、以及未代偿的心力衰竭等,体外电转复是首选的治疗措施^[1]。体外电转复对左心室功能严重损害的患者要十分谨慎,因为有发生肺水肿的可能。房颤持续时间 ≥ 48 h 或持续时间不明的患者,在转复心律之前 3 个星期和转复后至少 4 个星期应继续抗凝治疗。体外电转复需要全身麻醉,对全身麻醉有禁忌证的患者不宜进行。TEE 检查心房(尤其左心房)有无血栓是有用的。若 TEE 未发现心房血栓,静脉注射肝素后进行心律转复,转复后继续用肝素和华法林抗凝,是另一种可行的方法。对血栓栓塞形成有特别高危的患者,例如有脑血管意外病史、左心室功能异常或瓣膜性心脏病者,也应作 TEE 检查。经体外电转复失败的房颤患者,TEE 和肝素结合的方法,对采用心内电转复方法很有帮助。择期电转复心律之前,应作实验室检查包括甲状腺功能、血清肌酐和血清钾等。至于中国的患者有效抗凝治疗所需的 INR 是多少,前面已作了讨论。

心律转复后维持窦性心律

近年不断增多的抗心律失常药物可用于房颤转复为窦性心律后(自行转复的或经药物和/或电击转复的)患者长期维持窦性心律,亦即防止房颤复发的目的^[94]。在选择现有的抗心律失常药物时,有几个用药法则愈来愈被广泛采用^[1,96]。没有 1 个药物在维持窦性心律方面是完美无缺的,而房颤复发本身极少是直接危及生命的事件,因此,维持窦性心律成功的定义是房颤发作的次数和每次发作持续的时间减少,以及发作的严重性(症状,血流动力学)减轻,从而生活质量得到提高。药物的选择应当是(1)患者最易顺从(应用方便,价格合理,停止用药的概率低);(2)严重的风险(对脏器的毒性和致心律失常作用)尽可能的小。首先要估计到每个用药法则的安全性和可耐受性^[94]。

有些房颤(例如餐后发生的或夜间发生的)是迷走神经张力增高触发的,用抗迷走神经性药物可奏效(例如丙吡胺)。另一些患者因运动、情绪紧张或喝咖啡、饮浓茶诱发房颤,用 β 阻滞剂有助于防止房颤发作,而不仅仅是控制房颤时的心室率^[94]。关于心

脏外科手术后的房颤,一般不会是慢性的,这在后面将作讨论。

对大多数患者,需用较为综合的较安全的用药法则,根据房颤的严重程度和是否有基础心脏病而定^[95,116]。这些用药法则的主要根据是^[115](1)避免脏器的毒性反应(例如红斑狼疮,颗粒性白细胞减少,肺纤维化,肝炎),普罗帕酮、氟卡尼、索他洛尔、dofetilide、丙吡胺对脏器的毒性反应最低;(2)避免致室性心律失常的作用。致室性心律失常作用取决于抗心律失常药物与心室肌的电生理背景之间的相互作用。一般说来,在结构正常的心脏,I C 类和 III 类药物实际上不诱发室性心动过速和心室颤动,虽然 II 类药偶尔(0.1%~3%)产生尖端扭转性室性心动过速,I A 类药物也是这样^[94]。反之,在有器质性心脏病的患者,致心律失常作用的发生率增高,发生率和所致的心律失常的类型与所选的抗心律失常药物和器质性心脏病的性质有关^[1,3,94,96,117,118]。I 类药一般应当避免在心肌缺血和细胞间连接减少的情况下使用(例如心肌梗死后,重度心室肥厚,心肌病);而 II 类药尽可能避免用于重度心室肥厚(同心的或偏心的)^[1,3,94,96,117-119]。

按照上述以及几个大系列心肌梗死后包括 I 类药、索他洛尔、dofetilide 和胺碘酮的研究资料^[1,94,96,117,119],大多数已发表的用药法则的共同特点如下:

1. 若无器质性心脏病,I C 类药物最安全,索他洛尔、dofetilide 和丙吡胺可作为第二选择。azimilide 也可作为第二选择^[120]。上述这些药物,除索他洛尔外,都需要同时服用控制心室率的制剂,因此从方便的角度来看,索他洛尔很好。

2. 若患者有高血压(房颤最常伴有的情况),药物的选择与(1)相同,只是若有左心室肥厚存在,可能引起尖端扭转性室性心动过速,胺碘酮可作为第二选择,但对有重度心室肥厚的患者不适宜。

3. 若房颤患者有心肌缺血,避免使用 I 类药物。第一选择是索他洛尔或 dofenilide 和 β 受体阻滞剂合用。也可用 azimilide。如果考虑脏器毒性反应是可以接受的,也可使用胺碘酮。

4. 若患者伴有心力衰竭,胺碘酮(或 dofenilide 加 1 个适当的 β 受体阻滞剂)是首选药物,因为患者对其他药物的不能耐受性和致心律失常作用很高。

心脏外科手术后的房颤

心脏外科手术后的房颤的发生率约为 25%~

35%^[58,121]。由于房颤本身以及与之直接有关的并发症,患者住院时间往往延长^[122]。在房颤期间,患者所受的影响一般不大,而房颤持续时间一般不很长^[123]。若房颤需要治疗,抗心律失常药物的选择与上述的药物法则相似^[94]。有些患者于手术后有发生房颤的高危险(例如以前有过房颤,心力衰竭,左心房扩大,高龄等)^[96]。对这些患者,可以考虑预防性抗心律失常药物治疗,具体方法包括手术前给予负荷量胺碘酮^[124],手术后静脉给予胺碘酮负荷量或普鲁卡因胺,或手术后口服抗心律失常药物,愈早愈好^[100,125,126]。对非高危患者,应采用 β 受体阻滞剂(它也可减少房颤的发生),也需要静脉给予抗心律失常药物继随以口服^[94]。如果尽管用了 β 受体阻滞剂仍发生房颤,有资料提示加用洋地黄可以减少房颤的发生率并且进一步减慢心室率^[127]。值得注意的是冠状动脉搭桥手术(CABG)后的几个研究中发现,用索他洛尔都可降低房颤的发生率^[128-132]。对那些先前没有房颤病史的患者,通常在手术后2个月可以停药^[94]。

预防房颤复发

预防房颤复发也就是在心律转复后维持窦性心律,有药物预防性治疗和非药物预防性治疗两类方法,后者包括心脏起搏、植入型心房除颤器、Cox 迷宫手术、以及新近发展起来的导管射频消融术等。

用药物维持窦性心律

抗心律失常药物

房颤经治疗或自行转复为窦性心律后,若无抗心律失常药物预防性治疗,房颤的复发率很高(12个月后44%至85%)。接受了预防性治疗,复发率有所降低但仍很高(17%至89%)^[94,114]。几个评定氟卡尼或普罗帕酮预防房颤复发的试验、显示两者预防房颤复发的效果相似(复发率仍很高),但由于这两个药的剂量有关的负性肌力(negative inotropic)性质,对有心力衰竭和EF低的患者要特别小心。

对比索他洛尔与奎尼丁的随机对照研究^[69]显示两者在维持窦性心律上的功效相近,但患者对索他洛尔的耐受性较好。用索他洛尔的患者复发房颤时,心室率较快,若同时用洋地黄,心室率就不那么快了;而用奎尼丁的患者,不论是否与洋地黄合用,心室率均较快。前瞻性对比研究表明^[133,134]胺碘酮的功效较好,当其他抗心律失常药物都失败时,用胺

碘酮维持窦性心律仍然有效。但胺碘酮有其严重的不良副作用,若用小剂量(100~200 mg/d)维持治疗较为安全,患者也能较好地耐受^[134]。有一个试验的设计是第1次心律转复后,患者不接受任何药物治疗,而在每次房颤复发后便尽早直流电转复心律,并先后应用索他洛尔、氟卡尼、最后用胺碘酮来预防房颤复发^[135]。尽管采用这样积极的预防性治疗方案,随访1年和4年时仍能保持窦性心律的患者的百分率分别为42%和27%。

什么时候停用抗心律失常药物

很多患者房颤尤其孤立性房颤的自然史是不清楚的^[58]。有些患者在房颤转复并维持窦性心律1年或更长时间后,要求停止抗心律失常药,对此很难有一个普遍正确的回答。不论在药物帮助下窦性心律维持了多长时间,如果房颤的发生机制是可逆的(例如发生在酗酒或心脏手术后),若这些诱发因素不再存在时,停药是合理的。如果患者的心功能好或仅有轻度损害,而药物治疗前的房颤是阵发性的也无明显的血流动力学恶化,停用抗心律失常药物观察一段时间是可以的。但是这些患者仍有房颤复发的可能,华法林(如果需要用的)不要停用。如果在房颤发作时有过血流动力学恶化或其每次房颤发作总是需要直流电击转复,对这样的患者不要停用抗心律失常药物^[58]。

什么时候停用抗凝治疗

没有关于房颤转复为窦性心律并维持了相当一段时间(例如1年)是否可以停用抗凝治疗的随机对照研究。但有两点是明确的:(1)脑卒中可能是房颤复发的第1个临床表现^[58];(2)对有脑卒中高危的患者,如果又无对华法林的禁忌证,尽管目前维持了窦性心律,不要停止抗凝治疗。

建议

房颤经转复心律后,设法维持窦性心律、防止房颤复发,对保护心功能、减少并发症和改善生活质量有重要意义。以目前有的抗心律失常药物来防止房颤复发,有一定效果,但不尽人意。如果患者有基础心脏病存在,心功能受损较明显,房颤发作时有血流动力学恶化的倾向,或虽在药物预防性治疗下房颤复发次数较多且每次发作持续时间较长,可以考虑采用非药物方法来防止房颤复发。另一途径是等待新药问世,尤其新的Ⅲ类抗心律失常药物。采用抗心律失常药物预防房颤复发过程中,要密切注意和妥善处理其致心律失常作用;对用胺碘酮治疗的患者

则需注意和尽可能防止其对脏器的毒性作用。

植入型心房除颤器

体外直流电转复房颤是一项有效和安全的技術,已被广泛接受。但是这个技術需要全身麻醉或深度镇静。心内电流电转复的研究已近 20 年,为了便于重复多次尽早转复房颤,90 年代初期已研制出 1 种类似植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)那样的植入型心房除颤器(implantable atrial defibrillator, IAD)^[136]。IAD 发放低能量(<6 J)电击,设计目的是尽早有效地消除房颤,恢复窦性心律,尽可能减少患者的不适感觉以及使促发室性快速心律失常的危险最小^[1]。在绵羊的试验^[137]和临床经验^[115, 116, 138, 139]都表明,低能量心房内除颤对阵发性房颤、新近发生的房颤或慢性房颤患者都有较好的疗效(75%~80%)。

有两种 IAD 产品已进入临床。Metrix(3000 型和 3020 型)是美国 InControl 公司产品,是专为房颤的除颤设计的。临床应用中发放的脉冲一般程控为 2~3 J(<6 J),是指数双相波,脉宽 3 ms。1 根电极导线置于右心房(主动固定方式),另 1 根电极导线置入冠状静脉窦。还有第 3 根导线置于右心室心尖部,为了感知心室波,使 IAD 放电与 R 波同步,也为了电击后可能需要的心室起搏。心房导线电极的表面积大。另 1 个产品是美国 Medtronic 公司在其双腔 ICD(Jewel 系列)的基础上加上识别房颤并放电治疗的植入性器械(Jewel AF),能够识别和放电治疗室性以及房性快速心律失常^[140, 141],1996 年开始的 1 个多中心临床试验^[140]共为 51 例患者植入了 Metrix 系统,2000 年发表的初步资料显示识别准确性良好(特异性 100%,灵敏性 92.3%),没有发生放电与 R 波非同步。总共 3 700 次电击,从未发生致心律失常作用。Metrix 成功终止了 96%的房颤自身发作,在 27%的发作中,由于房颤复发早而需要几次电击。5 例患者的 IAD 被迫取出,由于感染(2 例)、心包填塞(1 例)、遥测功能丧失(1 例)、以及 1 例因房颤发作时心室反应太快而需进行希氏束消融。我国香港地区刘柱柏等报告了 11 例阵发性或持续性房颤患者植入了 Metrix 的经验,随访 6 个月 IAD 发放了 226 次电击,成功地使 93.4%的房颤转复为窦性心律。另 1 个 1997 年开始尚未结束的多中心试验中,已有 6 例房颤反复发作、药物治疗无效的患者进入了试验,Metrix 共发放了 350 次电击,放电与

R 波同步化以及终止房颤的功能都好(100%)。另 1 组学者报告了为 211 例植入了 Jewel AF 的观察结果^[142],植入的适应证是有室速/室颤发作史,或既有室速/室颤又有房速/房颤的病史。Jewel AF 在治疗室性以及房性快速心律失常方面都是有效的。分层治疗(tiered therapy)中的抗心动过速心房起搏终止了 85%的房速。

建议

IAD 对反复发作、药物治疗无效而症状明显的房颤患者,是一种有效和安全的治療措施,初步的临床应用说明了这点。我国大陆尚未使用这种方法。主要原因是房颤并非一种直接危及生命的心律失常,房颤时快速的心室率可以通过上述药物和非药物方法加以适当控制,从而不致于发生严重血流动力学恶化,也不致于因房颤引起十分快速的心室率而蜕变为室性心动过速和/或心室颤动。我国的医疗保障制度正在进行改革和不断完善,有限的医疗费用与 IAD 价格昂贵也是限制临床使用的一个因素。

心房颤动的外科治疗

十多年来,不少外科医师热衷探索外科技术治疗房颤,其目标是:(1)消除房颤;(2)保持窦房结功能;(3)保持房室传导功能;和(4)恢复心房收缩功能^[1]。

Moe 等^[22]提出的多个子波折返激动假设是被较广泛接受的房颤发生电生理机制,而发生折返激动必须有可能形成的解剖学或功能性折返径路(尤其后者)的异常基质(substrate)存在,并且要有足够大小的心房组织块^[1]。Cox 等^[143, 144]进行关于房颤发生机制的电生理学的实验和临床研究,试验了多种外科手术方式(术式)和原则,于 1987 年成功地施行了第 1 例迷宫术。迷宫术是一种心脏直视手术。经过不长时间,Cox 迷宫术经过 2 次改进,1993 年起应用的是迷宫术-Ⅲ,效果好而创伤较小^[144]。迄止 2000 年,Cox 等共为 346 例患者进行了迷宫术,手术病死率保持在 2%~3%,其中包括了部分患者是在进行伴随的高危心脏手术(心脏瓣膜置换术,冠状动脉搭桥术,先天性心血管病矫正术等)时进行的迷宫术。房颤的治愈率(恢复并保持窦性心律)为 99%。迷宫术本身没有造成窦房结的永久性损害,93%的患者于迷宫术后左心房功能恢复,99%右心房功能恢复^[144]。Cox 等^[145]还报告,对伴有心脏瓣膜病的 83 例房颤患者进行了 96 个瓣膜置换手术,并

作了迷宫术,其结果与对孤立性房颤的迷宫术同样有效同样安全。

Arcidi 等^[146]1993 年起在心脏瓣膜置换术中对慢性房颤进行迷宫-Ⅲ术式,78 例患者中的 97% 的房颤被治愈,恢复了窦性心律,无手术病死率,6% 的患者术后由于病态窦房结综合征而植入了心脏起搏器。Schaff 等^[147]在 2000 年 1 月回顾了 Mayo 中心(Mayo Clinic)自 1993 年起对 221 例 Cox 迷宫术治疗房颤的效果,其中 75% 的患者同时进行了伴随的心脏病的外科手术。90% 患者的房颤被纠正,手术后早期病死率 1.4%,需要植入心脏起搏器 3.2%。

McCarthy 等^[148]报道了克利夫兰中心(Cleveland Clinic)1991 年至 1999 年 6 月 100 例患者(平均年龄 58 岁)进行了 Cox 迷宫术。起初采用迷宫-I 术式治疗孤立性房颤,自 1993 年起在瓣膜置换术、冠状动脉搭桥术或房间隔缺损修补术的同时进行迷宫-Ⅲ术式治疗房颤。这 100 例患者中平均持续了 8.9 年的慢性房颤占 78%。围术期病死率 1%,而晚期病死率 5%。6 例患者需要早期植入心脏起搏器。平均随访了 3 年,90.4% 的患者保持窦性心律(或心房起搏心律)。24% 的患者迷宫术前有晕厥发作,术后均无发作。14% 的患者在迷宫术前有脑动脉栓塞或体动脉栓塞,而术后无 1 例发生围术期或晚期栓塞性事件。

Izumoto^[149]等报道了自 1995 年期间为连续 104 例伴有其它心脏病的慢性房颤患者同时进行了心脏病的手术和 Cox 迷宫-Ⅲ的中期观察结果。其中长期生存的患者 100 例,男性 45 例,女性 55 例,平均年龄 59.7 岁,平均随访了 44.6 个月。在迷宫术后即刻,73 例患者恢复了窦性心律(窦性心律组),21 例仍然为房颤(房颤组),另 6 例植入了心脏起搏器(由于病态窦房结综合征)。1 年和 5 年生存率为 95.1% 和 87.8%,术前心功能(NYHA)平均为(2.5 ± 0.7)级,中期(5 年)平均为(1.5 ± 0.5)级($P < 0.001$)。随访期间窦性心律组中 72% 仍维持窦性心律,22% 转回为房颤,另有 6 例患者新发病态窦房结综合征。5 例患者在随访期内发生了中枢神经系统的并发症(窦性心律组中 2 例和房颤组的 2 例发生了大脑/小脑梗死,窦性心律组的 1 例发生了小量脑出血)。不少其他学者也先后开展了 Cox 迷宫-Ⅲ或略加改变的迷宫术-Ⅲ对孤立性房颤或慢性房颤进行了治疗,其中大多数是在为有慢性房颤的其它心脏病进行心脏直视术(二尖瓣置换术最多)时进行

的,都取得了较满意的结果^[37,38,149-156]。

除了 Cox 迷宫术外,预防性治疗房颤的其它外科术式也在不断探索。其中左心房隔离术(left atrial isolation)或完全性左心房分离术(compartmentarization of the left atrium)^[157,158]也呈现较好的初步结果。这些外科术式也能有效地减少电活动连续的心房组织块,从而降低房颤发生的可能性。

建议

外科手术治疗是预防房颤复发的有效治疗手段,其中以 Cox 迷宫术的疗效好,安全,围术期及随访期内的并发症和病死率较低,较长的随访期内仍保持窦性心律的百分率较高,以及术后左、右心房收缩功能恢复,左心室功能有明显改善。发生房室传导障碍而需心脏起搏器植入者很少,尽管病例数目尚不够多,能开展这种手术的医院尚为数较少,Cox 迷宫术预防房颤复发的效果是肯定的。通过外科手术切割使互相电活动连续的心房组织块减小,从而减少发生多个子波折返激动的可能性,理论上针对较广泛接受的多个子波学说,实践效果比较好。但是创伤性较大是限制外科手术作为预防房颤复发的常规或首选治疗方法,而对药物治疗失败的房颤,尤其器质性心脏病患者进行心脏外科手术治疗的同时进行迷宫术是适宜的,特别是那些需要人工心脏瓣膜置换术的患者。

心脏起搏预防心房颤动

房颤的发生机制和维持,正如前面已述及的,需要异常的电生理基质和触发因素,绝大多数房颤的发生机制大致是多个子波折返激动。室上性早搏(主要是房性早搏)是常见的触发因素之一,它诱发房性快速心律失常,后者蜕变为房颤^[32,159]。与房颤发生有关的因素包括显著的心动过缓^[160]、房内传导障碍、QT 离散度增加和周长变异(cycle length variability)^[161,162]。有些学者发现房颤发生前 2 min 内,房性早搏数目增加^[163]。这些发现提示起搏治疗可能预防房颤的发生。

起搏预防心房颤动的机制

可能的机制有:(1)心房起搏减少心房复极的离散,而它是发生房颤的异常基质的电生理特点之一;(2)超速抑制房性早搏和短阵房性心动过速,消除房颤的触发因素;(3)如果发生房性早搏,某些心房起搏方式可以改变心房激动的顺序,从而防止心房内折返激动的发生^[159]。

右心房单部位起搏

Andersen 等^[164]前瞻性地比较了对 225 例窦房结病变患者以 AAI 与 VVI 起搏对病死率的影响,发现接受 AAI 起搏的患者组的房颤发生率远低于 VVI 起搏组,但用起搏预防房颤是时间依赖的,对房颤的预防作用在起搏 3 年后才出现。加拿大生理性起搏试验(Canadian Trial of Physiologic Pacing)^[165],比较了慢-快综合征患者 DDDR 与 VVIR 起搏对预防房性快速心律失常的作用。100 例患者中,随机分配的两组患者的房性快速心律失常的发生率相似(DDDR 组 48%, VVIR 组 52%)。

多部位心房起搏

Daubert 等^[166]叙述了高位右心房和冠状静脉窦远段的双心房起搏,而 Saksena 等^[167]提出右心房双部位(高位右心房和冠状静脉窦口)起搏来预防房颤的发生。初步研究结果提示这样的起搏方式与高位右心房起搏相比,对预防房颤的作用较大^[167]。Delfaut 等^[168]对 30 例药物无效的房扑和房颤患者,进行了右心房单部位和右心房双部位起搏预防房颤的观察,每例患者并都加用了先前无效的抗心律失常药物治疗。心房起搏器植入前的无房颤发作时间是 (9 ± 10) d,而植入右心房单部位起搏器后,无房颤发作时间是 (143 ± 110) d ($P < 0.001$),在右心房双部位起搏组为 (195 ± 96) d。与右心房单部位起搏相比 $P < 0.005$,与起搏前的对照组相比 $P < 0.0001$ 。右心房双部位起搏组,8% 的患者有房颤复发,而右心房单部位起搏组的房颤复发率为 38%。高位右心房起搏与单纯冠状静脉窦口起搏相比,房颤复发率相似^[168]。Delfaut 和 Saksena^[169]在 2000 年发表的 1 篇综述中指出,多部位心房起搏的近期观察结果显示,预防房颤复发的效果较好。最近的 2 个临床试验表明了多部位心房起搏的 3 年随访结果,右心房双部位起搏的患者中,56% 在随访期内无房颤复发,双心房同步起搏的结果相似^[169]。作者认为不必一定根据 P 波时限和房间传导时间延长来选择患者,因为与没有这些特征的患者相比,临床结局相似。

Daoud 等^[170]的一项双盲随机试验中,118 例进行了心脏直视手术后的患者,随机分为 3 组:(1)右心房 AAI 起搏,起搏频率 45 次/min ($n=39$);(2)右心房 AAT 起搏,起搏频率 ≥ 85 次/min ($n=38$);和(3)双心房同步触发性起搏(AAT 方式),起搏频率 ≥ 85 次/min。双心房 AAT 起搏组的心脏手术后房

颤复发率(10%)明显低于其他两组(分别为 28% 和 32%, $P=0.03$ 和 $P=0.01$)。Levy 等^[171]对进行冠状动脉搭桥术的 130 例患者,在手术过程中于右心房侧壁和左心房 Bachmann 束部位分别置放 1 个临时起搏电极以便进行临时双极起搏。手术后进行连续随机地分为双心房起搏 4 d 组(频率 80 次/min)和对照组(起搏频率 30 次/min)。观察终点是 24 h 动态心电图监测发现和临床发现的房颤发作。双心房起搏组的监测发现和临床发现的房颤发作(13.8% 和 10.8%),都显著低于对照组(33.8% 和 38.5%)。Fan 等^[172]进行了类似的临床观察,也发现双心房超速起搏对冠状动脉搭桥术后预防房颤发生的作用,显著比心房单部位起搏好。郭继鸿等也对双心房起搏预防房颤发生作了临床研究,初步结果表明双心房起搏与高位右心房起搏相比,在随访期(平均 1 年)内房颤的发生率较低^[173]。

房室交界区消融后适当的起搏方式

两组学者^[174,175]报道了房颤患者经射频消融房室交界区后,67 例患者有药物治疗无效的房颤。67 例患者随机植入了 DDDR 和 VDD 起搏器。房颤第 1 次复发至房室交界区消融后的时间,在 DDDR 组与 VDD 组相似。房颤的复发随时间而增加。消融术后 6 个月时,28% 的患者复发房颤;术后 12 个月时 48% 复发房颤,这在 DDDR 组与 VDD 组没有什么差别。对消融后药物治疗无效的房颤患者,植入 VVIR 起搏器就可以了,没有必要应用昂贵的以心房为基础的起搏器。

建议

右心房双部位起搏和双心房起搏预防房颤复发的效果是比较肯定的,尽管积累的病例数量还不够多;而单心房起搏,不论左或右心房起搏,以及双腔(DDD)起搏,预防房颤发作的效果不好,不论是在窦房结病变的患者、心脏直视手术后或冠状动脉搭桥术后的患者。有房间阻滞表现的(体表心动图上 P 波宽大和/或 P 波有切迹)和有较多房性早搏的患者是适宜双心房或右心房双部位起搏的患者,可能在多数患者可以达到消除或减少房颤发作或复发的目的。在有条件的医院和财力可以承受心房起搏的患者,不妨多进行这方面的实践,或组织前瞻性多中心随机试验,以期明确这个问题,使患者获益。传统的双腔(DDD)起搏,预防房颤的作用小。

心房颤动的导管消融治疗

以导管消融技术治疗房颤,是 90 年代临床电生

理学最受关注的问题之一。Swartz 等^[176](1994)报告了 28 例慢性房颤以导管射频消融的结果,是临床上线性消融(linear ablation)的开端。嗣后不久,Haïssaguerre 等^[177]发现阵发性房颤常可由起源于心房某些部位尤其肺静脉的局灶(focus)不规则发放的快速脉冲所引起,通过导管消融局灶或其冲动引起的房性早搏来消除房颤。包括中国在内的少数国家的临床医师和科技人员,分别进行了临床实践和实验研究,逐渐形成了局灶起源的房颤的概念,简称为局灶性房颤(focal, AF)^[170,141,177]。

线性消融

根据 Cox 迷宫术的原理,采用导管射频消融技术在心房内造成多条线性(连续的)损伤,减小相互连接的心房组织块,从而减少可能发生折返激动的折返径路的数目,防止多个子波折返激动从而防止房颤的发生^[34,70]。Cox 迷宫术和导管射频线性消融都是针对房颤发生机制中的异常电生理基质,通过改变基质而达到防止房颤的发生和维持。线性消融目前包括单纯右心房消融、单纯左心房消融和双心房消融 3 种方法。单纯右心房消融的成功率较低,在 15%~33%之间^[70,178-181];单纯左心房和双心房消融的成功率文献报道差异较大(0~87%)^[70,178,182-184]。线性消融左心房是主要的^[178,179]。以 Jais 等^[178]1999 年报道的 1 组 47 例药物治疗无效的慢性房颤患者(平均年龄 54.7 岁)进行线性消融结果为例,通过射频消融在右心房内造成 2 条线性损伤(间隔部 1 条,下腔静脉至三尖瓣环 1 条),经房间隔穿刺送入消融导管,在左心房成功地消融造成 3~4 条线性损伤,其中 2 条分别自左、右上肺静脉至二尖瓣环后部,另 1 条连接他们。对 23 例患者增加了 1 条左心房间隔部线性损伤,自右上肺静脉至卵圆孔。44 例中,25 例(57%)成功地使房颤转复为窦性心律,不用抗心律失常药物。14 例(27%)改善(在以前无效的药物疗法下每季度房颤发作≤6 h),7 例(16%)治疗失败。这组患者需要多次消融的比例较高(平均每例患者 2.7 次),并发症发生率不低(5 例患者并发了肺栓塞同时有心包积液,1 例发生了下壁心肌梗死,另 1 例可逆的脑缺血事件)。尽管这组患者的成功率较高,消融术所花费的时间很长,其安全性和有效性尚待改善。

线性消融目前存在的主要问题是:(1)最佳消融径线尚未确定;(2)亟待开发新的标测系统和消融系统。研究表明^[179,185],消融径线的连续完整和透壁损

伤是决定线性消融效果的最重要因素,而传统的消融及标测系统常难以实现连续透壁损伤,也很难对损伤程度作出准确判断。新型的消融导管(如多极同步放电消融导管)和标测系统(如 CARTO 系统)虽可能具有这方面的优势,但目前的研究尚不充分;(3)安全性亟待提高。左心房或双心房线性消融的并发症包括血栓栓塞(如脑卒中)、肺静脉狭窄、心脏穿孔、急性心包填塞、急性心肌梗死等,亦有个别死亡的报道,其总发生率通常在 10%~30%之间^[70,178]。并发症发生率高的原因与导管操作和放电时间过长(总操作时间在 10 h 左右)、左心房内消融固有的潜在风险(如血栓栓塞)等多方面因素有关。因此房颤的线性消融目前仍处在研究阶段,难以推广。

局灶性消融

窦房结是正常心脏的一级起搏点(primary pacemaker)或称一级冲动发放灶。除窦房结外,心脏的其它部位和大血管近段也可能存在有冲动发放能力的细胞群,称为异位灶(ectopic focus)或局灶(local focus)。局灶发放的冲动一般较快,但常存在不同程度的传出阻滞^[70,186],因而异位冲动往往不规则,并不总能夺获心房。局灶性房颤在所有房颤中所占的比例尚不清楚。根据现有资料,绝大多数阵发性房颤和一部分持续性和慢性房颤为局灶性机制^[40,186]。局灶性房颤异位灶的分布呈高度集中的趋势,其最主要的分布部位为肺静脉(见于 90%以上的患者),其中又以左上肺静脉居多。局灶性房颤肺静脉起源的解剖学基础可能与肺静脉外有心房肌包绕组成的心肌袖有关^[187],腔静脉、界嵴、冠状静脉窦、和心房其他部位也存在异位灶发放冲动,夺获心房形成单个房性早搏或短阵房性心动过速,诱发房颤^[188]。

局灶性房颤发生前大多先有 1 个或多个房性早搏,房性早搏作为触发因素引起房颤。进行导管射频消融时,一般需常规放置高位右心房、冠状静脉窦和 1~2 根肺静脉标测电极导管。由于多数患者术中自发性的房性早搏/房颤过少及出于消融后对消融效果进行评价的考虑,在电生理检查时常需进行房性早搏/房颤的诱发。常用的诱发方法包括静脉滴注异丙肾上腺素、心房起搏(200~300 次/min)、Valsalva 动作、电复律后等待房性早搏/房颤复发等多种方案^[37,49]。消融靶点的确定有赖于对自发/诱发房性早搏起源部位的识别,一般对于肺静脉起源的房性早搏,无论其是否夺获心房,该肺静脉均被视为需消

融的肺静脉(靶点肺静脉);而对于起源于肺静脉之外的房性早搏,除非有其引发房颤的证据,否则房性早搏起源部位不作为消融靶点^[37,189]。肺静脉消融时,靶点既可以是异位灶本身(常难精确定位),又可以是其在肺静脉内的传导途径,对于后者是需在肺静脉开口部进行环状消融。需要说明的是,应用 X 线影像和传统的标测/消融系统,常难以在肺静脉开口部实现连续透壁的损伤;而在新型标测系统(如 CARTO 标测系统和非接触标测系统)或影像设备(如胸腔内超声)指引下进行消融或使用新型的消融器械(如肺静脉超声球囊导管)则可望达到这一目标^[36,190]。最近有作者报道,心房冲动在向肺静脉传导过程中,在肺静脉开口处存在优势激动部位或称为突破口(breakthrough),即此处的激动较开口部的其它部位领先^[43]。基于这一发现,在应用 X 线影像和传统的标测系统行肺静脉开口部的环状消融时,目前一般主张首先消融优势传导部位(需在肺静脉环状电极标测下进行)。

肺静脉局灶性消融的终点目前尚无一致意见,但最近多数学者主张,除消融后自发性房性早搏/房颤消失,且重复消融前诱发方案不能再次诱发房性早搏/房颤之外,更应强调将靶点肺静脉电学隔离作为一项重要的消融终点,后者指消融后肺静脉电位(pulmonary vein potential, PVP; 以前曾称之为尖峰电位, spike)完全消失,或者虽然存在但其活动已与心房电活动无关^[189],因肺静脉内高功率、长时间的放电有导致肺静脉狭窄的危险,故若直接消融异位灶,靶点的确定应尽可能精确,如消融异位兴奋在肺静脉内的传导途径,则应尽量在近开口部消融。放电时应选用温控消融,常用预设温度 50℃,功率 20~30 W,每次放电 60~120 s。消融过程中应根据需要反复行靶肺静脉的选择性造影,观察是否已发生肺静脉狭窄。

局灶性消融的成功率各家报道差异较大,在 28%~86% 之间,但多数为 40%~50%^[37,43]。对消融成功具有预测价值的临床特征包括较少的异位灶数目(有报道单异位灶起源的阵发性房颤的消融成功率达 93%)、消融前有频发房性早搏以及每次房颤发作的持续时间较短等^[70]。在术后复发的患者当中一部分(20%左右)尚可用药物维持窦性心律。局灶性消融的严重并发症包括:心房穿孔或合并心包填塞、肺静脉狭窄及血栓栓塞等。心房穿孔的发生多与房间隔穿刺和肺静脉电极导线的放置有关,房间

隔穿刺前常规行肺动脉造影显示肺静脉的走行及与左心房(特别是左心耳)的关系,有助于减少置放肺静脉电极导线所致的心房穿孔。文献报道的肺静脉狭窄发生率在 5%~42% 之间,但通常仅有 1%~3% 的患者具有症状(绝大多数 ≥2 根的肺静脉狭窄),其远期预后尚不清楚。尽量避免在肺静脉深部消融,采用低功率(<25 W)、低温度(50℃)放电或使用其他的消融能量(如超声波),有助于减少肺静脉狭窄发生。因目前尚无缓解消融所致的静脉狭窄的药物问世,故对于有症状的肺静脉狭窄可通过经皮球囊肺静脉成形术加以治疗^[191]。血栓栓塞并发症可发生于术中或术后,故术中应注意充分抗凝,术后还应继续抗凝 1~2 个月。

建议

房颤非药物治疗的目的是:(1)改变可能产生房颤的心房肌异常的电生理基质;(2)消除触发因素;(3)既改变基质又消除触发因素。Cox 迷宫术和根据迷宫术原则而设计的导管射频线性消融术,针对的是前者;而局灶性消融术针对触发因素。

局灶性消融术和线性消融术是很有希望的非药物治疗方法。国际上不少知名学者对此抱有信心。我国学者也是如此,已经和并正在努力进行临床实践和实验性研究。但是必须认识到,射频消融术的方法学、标测系统和消融器材进一步改进和完善,对房颤的电生理机制更深入准确的了解,对有效治疗是必需的,远期疗效更有待观察,有无其他更好的消融能源也需探索。消融术中和术后并发症尤其严重并发症必须减少,最适当的适应证有待制定和不断完善,等等,这些都是今后努力的方面。因此当前对适应证选择需较严格,目前病例选择标准为:发作频繁、症状明显、药物无效的非心脏瓣膜病的阵发性房颤患者。从患者的利益和安全出发,对导管射频消融术应持慎重态度。

参考文献

- 1 Levy S, Breithardt G, Campbell RWF, et al. On behalf of the Working Group on Arrhythmial of the European Society of Cardiology. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Eur Heart J, 1998, 19: 1294-1320.
- 2 Zipes D. Cardiac arrhythmias. In: Braunwald W, ed. Heart Disease. Philadelphia: W. B. Saunders, 1984. 669-670.
- 3 Prystowsky EN, Benson JD, Woodrow MD, et al. Man-

- agement of patients with atrial fibrillation; a statement for healthcare professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology. American Heart Association. *Circulation*, 1996, 93: 1262-1277.
- 4 Cabin HS, Clubb KS, Hall C, et al. Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis. *Am J Cardiol*, 1990, 61: 714-717.
 - 5 Petersen P, Godtfredsen J. Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke*, 1986, 17: 622-626.
 - 6 Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*, 1982, 306: 1018-1022.
 - 7 Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, et al. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA*, 1985, 254: 3449-3453.
 - 8 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. A major contributor to stroke in the elderly. *Arch Int Med*, 1987, 147: 1561-1564.
 - 9 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*, 1991, 22: 983-988.
 - 10 Manoli TA, Furberg CD, Rautaharju PM, et al. Cardiac arrhythmias on 24-hour ambulatory electrocardiography in older women and men: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23: 916-925.
 - 11 Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med*, 1987, 317: 669-674.
 - 12 Radford DJ, Izukawa T. Atrial fibrillation in children. *Pediatrics*, 1977, 59: 250-256.
 - 13 Till J, Wren C. Atrial flutter in the fetus and young infant: an association with accessory connections. *Br Heart J*, 1992, 67: 80-83.
 - 14 Clementy J, Safar M, Vrancea F. Cardiac arrhythmias in hypertension. Prospective study including 251 patients (Abstr). *Eur Heart J*, 1989, 10: 201.
 - 15 Nunez BD, Messerli FH, Garavoglia GE, et al. Exaggerated atrial and ventricular excitability in hypertensive patients with isolated septal hypertrophy (Abstr). *J Am Coll Cardiol*, 1987, 9: 225A.
 - 16 Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 15: 1279-1285.
 - 17 Haïssaguerre M, Bonnet J, Billes MA, et al. Prevalence, signification et pronostic des arythmies auriculaires dans les myocardiopathies dilatées. À propos de 236 cas. *Arch Mal Coeur*, 1985, 4: 536-541.
 - 18 Hudson REB. The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia. *Br Heart J*, 1960, 22: 153-167.
 - 19 Guiraudon CM, Ernst EM, Guiraudon GM, et al. The pathology of drug resistant lone atrial fibrillation in eleven surgically treated patients. In: Kingma JH, Van Hemel EM, Lie KI, eds. *Atrial fibrillation a treatable disease?* Dordrecht: Kluwer academic Publishers, 1992. 41-57.
 - 20 Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*, 1997, 9: 1180-1184.
 - 21 Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Recognition, clinical assessment, and management of arrhythmias and conduction disturbances. In: Schlant RC, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, Sonnenblick EH, eds. *Hurst's: The Heart*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1994. 705-758.
 - 22 Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*, 1959, 58: 59-70.
 - 23 Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJ, et al. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmia in normal conscious dogs. *Circ Res*, 1988, 62: 395-410.
 - 24 Scherf D, Schaffer AI, Blumenfeld S. Mechanism of flutter and fibrillation. *Arch Intern Med*, 1953, 91: 333-352.
 - 25 Michelucci A, Padeletti L, Porciani MC, et al. Dispersion of refractoriness in atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allesie MA, Campbell RWF, eds. *Atrial fibrillation: mechanisms and therapeutic strategies*. Armonk NY: Futura Publishing Company, 1994. 81-107.
 - 26 Ramdat Missier AR, Opthof T, Van Hemel NM, et al. Increased dispersion of refractoriness in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 19: 1531-1535.
 - 27 Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, et al. Electrophysiological studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol*, 1983, 51: 122-130.
 - 28 Yue L, Feng J, Gaspo R, et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res*, 1997, 81: 512-525.
 - 29 Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, et al. Atrial

- stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res*, 1988, 62 : 191-195.
- 30 Spach MS. Non uniform anisotropic cellular coupling as a basis for reentrant arrhythmias. In: Di Marco JP, Prystowsky JP, eds. *Atrial arrhythmias. State of the art*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 1995. 123-147.
 - 31 Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation I. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, 101 : 406-426.
 - 32 Jais P, Haïssaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*, 1997, 95 : 572-576.
 - 33 Saksena S, Shankar A, Prakash A, et al. Catheter mapping of spontaneous and induced atrial fibrillation in man. *J Interv Card Electrophysiol*, 2000, 4 : 21-28.
 - 34 Benditt DG, Samnash N, Fahy GL, et al. Atrial fibrillation: defining potential curative ablation targets. *J Interv Card Electrophysiol*, 2000, 4 : 141-147.
 - 35 Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava; electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation*, 2000, 102 : 67-74.
 - 36 Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia; a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*, 2000, 102 : 2619-2628.
 - 37 马长生, 刘兴鹏, 王勇, 等. 起源于肺静脉的局灶性心房颤动的电生理特征与射频消融治疗. *中华心律失常学杂志*, 2000, 4 : 18-22.
 - 38 商丽华, 胡大一, 杨新春, 等. 导管射频消融治疗阵发性心房颤动 26 例初步结果. *中华心律失常学杂志*, 2000, 4 : 23-28.
 - 39 Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins; electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*, 1999, 100 : 1879-1886.
 - 40 Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000, 11 : 2-10.
 - 41 Kim DT, Lia AC, Hwang C, et al. The ligament of Marshall; a structure analysis in human hearts with implication for atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36 : 1324-1327.
 - 42 Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, et al. Vein of Marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. *Circulation*, 2000, 101 : 1503-1505.
 - 43 Haïssaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthrough from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*, 2000, 102 : 2463-2465.
 - 44 Prystowsky EN. Tachycardia-induced tachycardia; a mechanism of initiation of atrial fibrillation. In: Dimarco JP, Prystowsky EN, eds. *Atrial arrhythmias; state of the art*. Armonk, NY: Futura Publishing Co, 1995. 81-95.
 - 45 Campbell RWF, Smith RA, Gallagher JJ, et al. Atrial fibrillation in the preexcitation syndrome. *Am J Cardiol*, 1977, 40 : 514-520.
 - 46 Chen PS, Pressley JC, Tang ASL, et al. New observations on atrial fibrillation before and after surgical treatment in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 19 : 974-981.
 - 47 Hurwitz JL, German LD, Packer DL, et al. Occurrence of atrial fibrillation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry. *PACE*, 1990, 13 : 705-710.
 - 48 Fujimura O, Klein GJ, Yee R, et al. Mode of onset of atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome: how important is the accessory pathway? *J Am Coll Cardiol*, 1990, 15 : 1082-1086.
 - 49 Ricard Ph, Levy S, Trigano J, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 1997, 70 : 815-816.
 - 50 Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 1995, 92 : 1954-1968.
 - 51 Attuel P, Pellerin D, Gaston J, et al. Latent atrial vulnerability; new means of electrophysiologic investigations in paroxysmal atrial arrhythmias. In: Attuel P, Coumel P, Janse MJ, eds. *The atrium in health and disease*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company, 1989. 159-200.
 - 52 Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, et al. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am*

- J Cardiol, 1992, 69 : 1570-1573.
- 53 Lab MJ. Contraction-excitation feedback in myocardium: physiological basis and clinical relevance. *Circ Res*, 1982, 590 : 757-766.
 - 54 Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*, 1979, 301 : 1080-1085.
 - 55 Dreifus LS, Haïat R, Watanabe Y, et al. Ventricular fibrillation: a possible mechanism of sudden death in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*, 1971, 43 : 520-527.
 - 56 Coumel P. Neurogenic and humoral influences of the autonomic nervous system in the determination of paroxysmal atrial fibrillation. In: Attoul P, Coumel P, Janse MJ, eds. *The atrium in health and disease*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co, 1989. 213-232.
 - 57 Capucci A, Biffi M, Boriani G, et al. Dynamic electrophysiologic behavior of human atria during paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 1995, 92 : 1193-1202.
 - 58 Prystowsky EN. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol*, 2000, 85 : 3D-11D.
 - 59 Resnekov L, Mckonald L. Electroversion of lone atrial fibrillation and flutter including hemodynamic studies at rest and on exercise. *Br Heart J*, 1971, 33 : 339-350.
 - 60 Rawls JM. What is meant by a 'controlled' ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J*, 1990, 63 : 157-161.
 - 61 Atwood JE, Myers J, Sandhu S, et al. Optimal sampling interval to estimate heart rate at rest and during exercise in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 1989, 63 : 45-48.
 - 62 Lemery R, Brugada P, Cheriex E, et al. Reversibility of tachycardia-induced dysfunction after closed chest ablation of the atrioventricular junction for intractable atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 1987, 60 : 1406-1408.
 - 63 David G, Segne ED, Klein HO, et al. Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation: beneficial effect of an added beta-adrenergic blocking agent. *Am J Cardiol*, 1979, 44 : 1378-1382.
 - 64 Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, et al. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a randomized, double-blinded trial. *Ann Intern Med*, 1987, 106 : 503-506.
 - 65 Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ, et al. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter. A multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 1991, 18 : 891-897.
 - 66 Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ, et al. Electrical remodeling in atrial fibrillation: time course and mechanisms. *Circulation*, 1996, 94 : 2968-2974.
 - 67 Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989, 13 : 1-6.
 - 68 Juul MS, Edvardsson N, Rehnqvist AN. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation*, 1990, 82 : 1932-1939.
 - 69 McGovern B, Garan H, Ruskin JN. Precipitation of cardiac arrest by verapamil in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J*, 1983, 106 : 145-147.
 - 70 Cannom DS. Atrial fibrillation: nonpharmacologic approaches. *Am J Cardiol*, 2000, 85 : 25D-35D.
 - 71 Chandramouli BV, Kotler MN. Atrial fibrillation: preventing thromboembolism and choosing nondrug therapies. *Geriatrics*, 1998, 53 : 53-60.
 - 72 Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *J Intervent Cardiac Electrophysiol*, 1998, 2 : 121-135.
 - 73 Narasimhan C, Blanck Z, Akhtar M. Atrioventricular nodal modification and atrioventricular junctional ablation for control of ventricular rate in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998, 9 : S146-S150.
 - 74 Kay GN, Bubien RS, Epstein AE, et al. Effect of catheter ablation of the atrioventricular junction on quality of life and exercise tolerance in paroxysmal and atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 1988, 62 : 741-744.
 - 75 Rodriguez LM, Smeets JLRM, Xie B, et al. Improvement in left ventricular function by ablation of atrioventricular nodal conduction in selected patients with lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 1993, 72 : 1137-1141.
 - 76 Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a ran-

- domized, controlled study. *Circulation*, 1998, 98 : 953-960.
- 77 Wood MA, Mahaoney BC, Kay GN, et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta analysis. *Circulation*, 2000, 101 : 1138-1144.
 - 78 Geelen P, Brugada J, Andries E, et al. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *PACE*, 1997, 20 : 343-348.
 - 79 Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet*, 1987, 1 : 526-529.
 - 80 Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, et al. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transoesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25 : 452-459.
 - 81 Shively BK, Gelgand EA, Crawford MH. Regional left atrial stasis during atrial fibrillation and flutter: determinants and relation to stroke. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23 : 599-607.
 - 82 Van LJC, Koudstaal PJ, Venables GS, et al. Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or minor ischemic stroke with non-rheumatic atrial fibrillation. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. *Stroke*, 1995, 25 : 801-806.
 - 83 Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Stroke Prevention Investigators*. *Neurology*, 1993, 43 : 32-36.
 - 84 Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet*, 1989, 1 : 175-179.
 - 85 The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-theumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 1990, 323 : 1505-1511.
 - 86 Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study: Final results. *Circulation*, 1991, 84 : 527-539.
 - 87 Benavente O, Hart R, Koudstaal P, et al. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, CD 001927.
 - 88 Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation study II. *Lancet*, 1994, 343 : 687-691.
 - 89 Benavente O, Hart R, Koudstaal P, et al. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, CD 001925.
 - 90 Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23 : 599-607.
 - 91 Yamaguchi T, for Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation, a multicenter prospective randomized trial. *Stroke*, 2000, 21 : 817-821.
 - 92 Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, et al. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion for atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25 : 1354-1361.
 - 93 Klein AL, Grimm RA, Black IW, et al, for the ACUTE Investigators. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: the ACUTE Pilot Study. *Ann Intern Med*, 1997, 126 : 200-209.
 - 94 Reiffel JA. Drug choices in the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2000, 85 : 12D-19D.
 - 95 Prystowsky EN. Proarrhythmia during drug treatment of supraventricular tachycardia: paradoxical risk of sinus rhythm for sudden death. *Am J Cardiol*, 1996, 78 : 35-41.
 - 96 Kassotis J, Costeas C, Blitzer M, et al. Rhythm management in atrial fibrillation with a primary emphasis on pharmacological therapy: part 3. *PACE*, 1998, 21 : 1133-1145.
 - 97 Costeas C, Kassotis J, Blitzer M, et al. Rhythm management in atrial fibrillation with a primary emphasis on

- pharmacological therapy; part 2. PACE, 1998, 21 : 742-752.
- 98 Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter, a dose-response study. J Am Coll Cardiol, 1996, 28 : 130-136.
 - 99 Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al, and the Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Circulation, 1996, 94 : 1613-1621.
 - 100 Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, et al, for the Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. Heart, 1998, 79 : 568-575.
 - 101 Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. J Am Coll Cardiol, 1998, 31 : 1414-1419.
 - 102 Reiffel JA. Intravenous amiodarone in the management of atrial fibrillation. Pharmacol Ther, 1999, 4 : 199-204.
 - 103 Lehman R, Greenbaum RA, Campbell TJ, et al, for the EMERALD Study Group. Patients with longer QT (QTc) interval are more likely to remain in sinus rhythm after one year treatment on dofetilide, the EMERALD study. J Am Coll Cardiol, 1999, (suppl) : 132A.
 - 104 Capucci A, Lenzi T, Boriani G, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. Am J Cardiol, 1992, 70 : 69-72.
 - 105 Capucci A, Villani GQ, Piepoli MF, et al. The role of oral IC antiarrhythmic drugs in terminating atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol, 1999, 14 : 4-8.
 - 106 Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, et al. Safety of oral propafenone in the conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo-controlled multicenter study. Int J Cardiol, 1999, 68 : 187-196.
 - 107 Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. N Engl J Med, 1999, 340 : 1849-1854.
 - 108 Lau CP, Lok NS. A comparison of transvenous atrial defibrillation of acute and chronic atrial fibrillation and the effect of intravenous sotalol on human atrial defibrillation threshold. PACE, 1997, 20 : 2442-2452.
 - 109 Kowey PR, Reiffel JA. Pharmacokinetics, Antiarrhythmic Drugs, Proarrhythmia. Bethesda, MD: American College of Cardiology/North American Society of Electrophysiology, 1996. Electrophysiology Self-Assessment Program (EPSAP) series, NO. 5.
 - 110 Eway GA. Effectiveness of direct current defibrillation. Role of paddle electrode size. Am Heart J, 1977, 93 : 674-675.
 - 111 Bjerkelund C, Orning OM. An evaluation of DC shock treatment of atrial arrhythmias. Acta Med Scand, 1968, 184 : 481-491.
 - 112 Van GIC, Crijns HJGM, Hillege H, et al. Value and limitations of DC electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation. PACE, 1995, 18 : 798.
 - 113 Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. Br Heart J, 1962, 29 : 469-489.
 - 114 Levy S, Lauribe P, Dolla E, et al. A randomized comparison of external and internal cardioversion of chronic atrial fibrillation. Circulation, 1992, 86 : 1415-1420.
 - 115 Levy S, Ricard Ph, Gueunoun M, et al. Low-energy cardioversion of spontaneous atrial fibrillation. Circulation, 1997, 96 : 253-259.
 - 116 Schmitt C, Alt E, Plevan A, et al. Low-energy intracardiac cardioversion after failed conventional external cardioversion of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol, 1996, 28 : 994-999.
 - 117 Prystowsky EN. Perspectives and controversies in atrial fibrillation. Am J Cardiol, 1998, 82 : 31-61.
 - 118 Waldo AL, Prystowsky EN. Drug treatment of atrial fibrillation in the managed care era. Am J Cardiol, 1998, 81(suppl) : 23C-29C.
 - 119 Reiffel JA, Correia J. "In the absence of structural heart disease..." What is it and why does it matter in antiarrhythmic drug therapy? Am Heart J, 1994, 128 : 626-629.
 - 120 Camm AJ, Karam R, Pratt CM. The azimilide post-infarct survival evaluation (ALIVE) trial. Am J Cardiol, 1998, 81(suppl) : 35D-39D.

- 121 Kowey PR, Bharucha DB. Management and prevention of atrial fibrillation after cardiovascular surgery. *Am J Cardiol*, 2000, 85 : 20D-24D.
- 122 Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al, for the Multi-center Study of Perioperative Ischemia Research Group. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. *JAMA*, 1996, 276 : 300-306.
- 123 Stebbins D, Iqbalbhashian L, Goldman SM, et al. Clinical outcome of patients who develop atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *PACE*, 1995, 18 : 798.
- 124 Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med*, 1997, 337 : 1785-1791.
- 125 Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb SO, et al. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the Amiodarone Reduction in Coronary Heart (ARCH) trial. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34 : 343-347.
- 126 Reiffel JA. The ARCH study: commentary. *Arrhythmia clinic. Cardiol Rev*, 2000, 17 : 45.
- 127 David D, Segni ED, Kocin HO, et al. Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation; beneficial effect of an added beta adrenergic blocking agent. *Am J Cardiol*, 1979, 44 : 1378-1382.
- 128 Weber UD, Osswald S, Baser P, et al. Significance of supraventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass graft surgery and their prevention by low-dose amiodarone: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 1998, 3 : 209-216.
- 129 Ip J, Grimes D, Etikerentse T, et al. A prospective randomized placebo-controlled double-blinded trial of sotalol for the prevention of atrial fibrillation following cardiac surgery. *PACE*, 1998, 21 : 812.
- 130 Parikka H, Toivonen L, Heikkilä L, et al. Comparison of sotalol versus propranolol in the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, 31 : 67-73.
- 131 Weber UD, Osswald S, Huber M, et al. Selective versus non-selective antiarrhythmic approach for prevention of atrial fibrillation after coronary surgery: Is there a need for preoperative risk stratification? A prospective placebo-controlled study using low-dose sotalol. *Eur Heart J*, 1998, 19 : 794-800.
- 132 Pfisterer ME, Kloter WUC, Huber M, et al. Prevention of supraventricular tachyarrhythmias after open heart operation by low-dose sotalol; a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg*, 1997, 64 : 1113-1119.
- 133 Zehender M, Hohnloser S, Luller B, et al. Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: results of a comparative study and a 2-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 19 : 1054-1059.
- 134 Gosselink ATM, Crijns HJGM, Van GIC, et al. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA*, 1992, 267 : 3289-3293.
- 135 Crijns HJ, Van GIC, Van GWH, et al. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*, 1991, 68 : 335-341.
- 136 Levy S, Camm AJ. An implantable atrial defibrillator; an impossible dream? *Circulation*, 1993, 87 : 1769-1772.
- 137 Cooper RAS, Alferness CA, Smith WN, et al. Internal cardioversion of atrial fibrillation in sheep. *Circulation*, 1993, 87 : 1673-1686.
- 138 王琼, 刘柱柏, 谢鸿发, 等. 植入型心房除颤器治疗心房颤动的临床应用. *中华心律失常学杂志*, 2000, 4 : 11-17.
- 139 Saksena S, Prakash A, Mangeon L, et al. Clinical efficacy and safety of atrial defibrillation using biphasic shocks and current nonthoracotomy endocardial lead configurations. *Am J Cardiol*, 1995, 76 : 913-921.
- 140 Jung W, Luderitz B. Atrial defibrillator. *Z Kardiol*, 2000, 89(Suppl 3) : 206-214.
- 141 陈新, 陈柯萍, 田青, 等. 植入型心律转复除颤器治疗. 见: 陈新, 主编. *临床心律失常学*. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 1973-2096.
- 142 Jung W, Wolpert C, Esmailzadeh B, et al. Clinical experience with implantable atrial and combined atrioventricular defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol*, 2000, 4(Suppl 1) : 185-195.
- 143 Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fib-

- rillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 12(1) : 2-14.
- 144 Cox JL, Ad N, Palazzo T, et al. Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 12(1) : 15-19.
- 145 Cox JL, Ad N, Palazzo T, et al. The Maze-III procedure combined with valve surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 12 : 53-55.
- 146 Arcidi JMJ, Doty DB, Millar RC. The Maze procedure: the LDS hospital experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 12 : 38-43.
- 147 Schaff HV, Dearani JA, Daly RC, et al. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: mayo clinic experience. *Semin thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 12 : 30-37.
- 148 McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, et al. The Cox-Maze procedure: the cleveland clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 12 : 25-29.
- 149 Izumoto H, Kawazoe K, Eisbi K, et al. Medium-term results after the modified Cox/Maze procedure combined with other cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2000, 17 : 25-29.
- 150 李莉, 张宝仁, 朱家麟, 等. 风湿性心脏病慢性心房颤动左侧迷宫术的电生理观察. *中华心律失常学杂志*, 1999, 3 : 8-11.
- 151 Kosaka Y. Treatment of atrial fibrillation using the Maze procedure: the Japanese experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 12 : 44-52.
- 152 Muir KW, Roberts M. Thrombolytic therapy for stroke: a review with particular reference to elderly patients. *Drugs Aging*, 2000, 16 : 41-54.
- 153 Harada A, Konishi T, Fukata M, et al. Intraoperative map guided operation for atrial fibrillation due to mitral valve disease. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69 : 446-450.
- 154 Jatene MB, Marcial MB, Tarasoutchi F, et al. Influence of the Maze procedure on the treatment of rheumatic atrial fibrillation-evaluation of rhythm control and clinical outcome in a comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2000, 17 : 117-124.
- 155 Takami Y, Yasuura K, Takagi Y, et al. Partial Maze procedure is effective treatment for chronic atrial fibrillation associated with valve disease. *J Card Surg*, 1999, 14 : 103-108.
- 156 单其俊, 曹克将, 邹建刚, 等. 阵发性心房颤动的电生理机制及导管射频消融的初步研究. *中华心律失常学杂志*, 2000, 4 : 29-33.
- 157 Graffigna A, Pagani F, Minzioni G, et al. Left atrial isolation associated with mitral valve operations. *Ann Thorac Surg*, 1992, 54 : 1093-1098.
- 158 Ernst S, Ouyang F, Schneider B, et al. Prevention of atrial fibrillation by complete compartmentalization of the left atrium using a catheter technique. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000, 11 : 686-690.
- 159 Gillis AM. Pacing to prevent atrial fibrillation. *Cardiol Clin*, 2000, 18 : 25-36.
- 160 Hill MS, Dinsmoor DA, Kleckner K, et al. Impact of atrial pacing on atrial fibrillation onsets in the PA3 Trial. *Circulation*, 1998, (suppl 17) : I-711.
- 161 Papageorgiou P, Monahan K, Boyle NG, et al. Site dependent intra-atrial conduction delay: relationship to initiation of atrial fibrillation. *Circulation*, 1996, 94 : 384-389.
- 162 Han J, Millet D, Chizzonitti B, et al. Temporal dispersion of recovery of excitability in atrium and ventricle as a function of heart rate. *Am Heart J*, 1996, 71 : 481-487.
- 163 Hnatkova K, Waktare JE, Murgatroyd FD, et al. Analysis of the cardiac rhythm preceding episodes of atrial fibrillation. *Am Heart J*, 1998, 135 : 1010-1019.
- 164 Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, et al. Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet*, 1997, 350 : 1210-1216.
- 165 Skanes AC, Krahn AD, Yee R, et al. Physiologic pacing reduces progression to chronic atrial fibrillation. *PACE*, 1999, 22 : 728.
- 166 Daubert C, Mabo P, Berder V, et al. Atrial tachyarrhythmias associated with a high degree of intra-atrial block: prevention by permanent atrial resynchronization. *J Cardiovasc Pacing Electrophysiol*, 1994, 4 : 35-44. *
- 167 Saksena S, Prakash A, Hill M, et al. Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28 : 687-694.
- 168 Delfaut P, Prakash A, Giorgberidze I, et al. Continuous overdrive pacing prevents recurrent atrial fibrillation during single and dual site right atrial pacing. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32 : 1900-1908.
- 169 Delfaut P, Saksena S. Electrophysiologic assessment in

- selecting patients for multisite atrial pacing. *J Interv Card Electrophysiol*, 2000, 4(Suppl 1): 81-85.
- 170 Daoud EG, Dabir R, Archambeau M, et al. Randomized, double-blind trial of simultaneous right and left atrial epicardial pacing for prevention of post-open heart surgery atrial fibrillation. *Circulation*, 2000, 102: 761-765.
 - 171 Levy T, Fotopoulos G, Walker S, et al. Randomized controlled study investigating the effect of biatrial pacing in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Circulation*, 2000, 102: 755-760.
 - 172 Fan K, Lee KL, Chiu CS, et al. Effects of biatrial pacing in prevention of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Circulation*, 2000, 102: 755-760.
 - 173 郭继鸿, 许原, 李学斌, 等. 双房同步起搏技术的临床应用. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 1999, 13: 73-77.
 - 174 Charles RF, McComb JM. Systematic trial of pacing to prevent atrial fibrillation. *Heart*, 1997, 78: 224-225.
 - 175 Gillis AM, Connolly SJ, Dubuc M, et al, for the PA³ Investigators. Comparison of DDDR versus VDD pacing post total AV node ablation for prevention of atrial fibrillation. *PACE*, 1999, 22: 801.
 - 176 Swartz JF, Pellersels G, Slovers J, et al. A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 1994, 90(suppl 1): 1-335.
 - 177 Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats origination in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998, 339: 659-666.
 - 178 Jais P, Shah DC, Haïssaguerre M, et al. Efficacy and safety of septal and left atrial linear ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 1999, 84 (9A): 139R-146R.
 - 179 Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Long-term follow-up after linear catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation in the right atrium. *PACE*, 1998, 21: 984.
 - 180 Gaita F, Riccardi R, Calo L, et al. Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation: electrophysiological findings and ablation results. *Circulation*, 1998, 97: 2136-2145.
 - 181 Schwartzman D, Wackowski C, Scharfenberg C. Outcome of right atrial linear radiofrequency ablation for suppression of atrial fibrillation. *PACE*, 1999, 22: 904.
 - 182 Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1996, 7: 1132-1144.
 - 183 Alfieri O, Benussi S, Nascimbene S, et al. The ablation of chronic atrial fibrillation during mitral surgery: a realistic prospect. *G Ital Cardiol*, 1998, 28: 1317-1321.
 - 184 Katritsis D, Iliodromitis E, Fragakis N, et al. Ablation therapy of type I atrial flutter may eradicate paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 1996, 78: 345-347.
 - 185 Chen SA, Tai CT, Tsai CF, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation initiated by spontaneous ectopic beats. *Curr Cardiol Rep*, 2000, 2 (4): 322-328.
 - 186 Tse HF, Lau CP, Kou W, et al. Prevalence and significance of exit block during arrhythmias arising pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000, 11: 379-386.
 - 187 Nathan H, Eliakin M. The junction between the left atrium and pulmonary veins: an anatomic study of human hearts. *Circulation*, 1966, 34: 412-422.
 - 188 Jais P, Shah DC, Haïssaguerre M, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Rev Med*, 2000, 51: 431-441.
 - 189 Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*, 2000, 101: 1409-1417.
 - 190 Natale A, Pisano E, Shewchik J, et al. First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation. *Circulation*, 2000, 102: 1879-1882.
 - 191 Robbins J, Colvin EV, Doyle TP, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*, 1998, 98: 1769-1775.

(收稿日期: 2001-03-26)

(本文编辑: 樊颖捷、朱燕婧)