

· 建议和指南 ·

心房颤动：目前的认识和治疗建议—2015

Current knowledge and management recommendations of atrial fibrillation—2015

黄从新 张澍 黄德嘉等代表中华医学会心电生理和起搏分会、中国医师协会心律学专业委员会心房颤动防治专家工作委员会

专家工作委员会（按姓氏汉语拼音首字母排序） 曹克将 陈柯萍 陈明龙 董建增 华伟 黄从新 黄德嘉 黄鹤 江洪 蒋晨阳 李莉 刘少稳 刘兴鹏 刘旭 刘育 马长生 马坚 孟旭 商丽华 苏晞 唐其柱 王祖禄 吴立群 吴书林 夏云龙 杨杰孚 杨新春 杨延宗 杨艳敏 姚焰 张澍 郑哲

前言 2012 年中华医学会心电生理和起搏分会 (China Society of Pacing and Electrophysiology, CSPE) 发表《心房颤动：目前的认识和治疗建议—2012》以来的 3 年间，有关心房颤动（房颤）新的基础与临床研究结果不断问世，有些刷新了对房颤发生机制的认识，如转子 (Rotor) 学说、自主神经调节学说等；有些新的循证医学证据催生了新的治疗观点，完善了以前的治疗策略，如新型口服抗凝药 (NOAC) 的应用、左心耳干预预防房颤患者血栓栓塞事件等。2014 年 *J Am Coll Cardiol* 发表了《2014AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation》，提供了大量新的学术信息和专家们的新认识。与此同时，国内学者们在房颤的基础与临床研究中亦有新发现、新体会、新认识。为荟萃新的学术信息形成共识，以丰富、更新《心房颤动：目前的认识和治疗建议—2012》，CSPE、中华医学会心血管病学分会、中国医师协会心律学专业委员会会同《中华心律失常学杂志》编辑部、《中国心脏起搏与心电生理杂志》编辑部组织国内相关专家对《心房颤动：目前的认识和治疗建议—2012》予以修订，形成了《心房颤动：目前的认识和治疗建议—2015》，供广大医务工作者在基础研究与临床工作中参考。

一、心房颤动的分类及机制

1. 房颤的分类：房颤是一种以快速、无序心房电活动为特征的室上性快速性心律失常。房颤在心电图上主要表现为：P 波消失，代之以不规则的心房颤动波；RR 间期绝对不规则（房室传导存在时）。心房因无序电活动而失去有效收缩，且房室结对快速心房激动呈现递减传导，造成极不规则心室律以及快速或缓慢心室率，导致心脏泵血功能下降，心房内附壁血栓形成。

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。本文主要根据房颤发作的持续时间将房颤分为阵发性房颤 (paroxysmal AF)、持续性房颤 (persistent AF)、长程持续性房颤 (long-standing persistent AF) 和永久性房颤 (permanent AF)^[1]。此外，基于临床诊疗的需要，对首诊房颤 (first diagnosed AF) 和非瓣膜性房颤 (non-valvular AF) 的定义亦加以介绍 (表 1)。阵发性房颤：发作后 7 d 内能够自行或干预后终止的房颤，其发作频率不固定。持续性房颤：持续时间超过 7 d 的房颤。长程持续性房颤：持续时间超过 12 个月的房颤。永久性房颤：特指医生和患者共同决定放弃恢复或维持窦性心律 (窦律) 的一种房颤类型，主要反映了患者和医生对于房颤的一种治疗态度，而不是房颤自身的病理生理特征，可在患者和医生的治疗倾向性、治疗方法的有效性和患者症状发生变化时改变其分类。首诊房颤：首次检测到的房颤，不论其是否首次发作、有无症状、是何种类型、持续多长时间、有无并发症等。非瓣膜性房颤：指无风湿性二尖瓣狭窄、机械/生物瓣膜、二尖瓣修复情况下发生的房颤^[1]。

2. 房颤的机制

(1) 电生理机制：房颤的发生需触发因素和维持基质。迄今为止，学者们已提出多种假说来解释

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-6638.2015.05.001

作者单位：430060 武汉大学人民医院心内科 (黄从新、黄鹤、江洪、刘育、唐其柱)；中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 心血管疾病国家重点实验室 阜外医院心律失常中心 (张澍、陈柯萍、华伟、马坚、姚焰、)，急重症中心 (杨艳敏)，成人外科中心 (郑哲)；四川大学华西医院心内科 (黄德嘉)；南京医科大学附属第一医院心内科 (曹克将、陈明龙)；北京安贞医院心内科 (董建增、马长生)、心外科 (孟旭)；浙江大学医学院附属邵逸夫医院心内科 (蒋晨阳)；上海第二军医大学长海医院胸心外科 (李莉)；上海交通大学附属第一人民医院心内科 (刘少稳)；北京朝阳医院心内科 (刘兴鹏、杨新春)；上海胸科医院心内科 (刘旭)；清华大学附属第一医院心内科 (商丽华)；武汉亚洲心脏病医院心内科 (苏晞)；沈阳军区总医院心内科 (王祖禄)；上海第二医科大学瑞金医院心内科 (吴立群)；广东省人民医院心研所 (吴书林)；大连医科大学附属第一医院心内科 (夏云龙、杨延宗)；北京医院心内科 (杨杰孚)

表 1 心房颤动的临床分类和定义

分类	定义
阵发性房颤	发作后 7 d 内能够自行或干预后终止的房颤, 发作频率不固定
持续性房颤	持续时间超过 7 d 的房颤
长程持续性房颤	持续时间超过 12 个月的房颤
永久性房颤*	医生和患者共同决定放弃恢复或维持窦性心律的一种房颤类型, 反映了患者和医生对于房颤的一种治疗态度, 而不是房颤自身的病理生理特征

注: * 可在患者和医生的治疗倾向性、治疗方法的有效性和患者症状发生变化时改变其分类。房颤=心房颤动

房颤发生和维持的电生理机制, 然而没有一种假说能够完全解释房颤的电生理机制, 同一个患者中可能多种电生理机制并存。

触发机制: 心房及肺静脉内的异位兴奋灶发放的快速冲动可以导致房颤的发生^[2]。除了肺静脉以外, 触发房颤的异位兴奋灶也可以存在于心房的其他部位。国内黄从新等^[3-8]通过大量的基础和临床研究, 完整地论证了人心大静脉(包括肺静脉、腔静脉、心脏静脉, Marshall 韧带等)在房颤发生中的作用: 发现人心大静脉肌袖内具有异常自律性细胞, 在某些特定情况下, 可自发产生快速电活动, 传入心房触发/驱动房颤的发生。肺静脉异常电活动触发/驱动房颤是房颤的重要发生机制, 奠定了肺静脉电隔离是导管消融治疗房颤基石的理论基础。

维持机制: 对于房颤的维持机制, 已有多个理论假说, 主要包括①多发子波折返^[9]: 房颤时心房内存在多个折返形成的子波, 这些子波并不固定, 而是相互间不停碰撞、湮灭、融合, 新的子波不断形成。②局灶激动^[10]: 激动以驱动灶为中心向四周放射状传导, 但周围组织因传导的不均一性和各相异性而不能产生与驱动灶 1:1 的传导, 进而形成颤动样传导。肺静脉前庭是最常产生局灶激动的部位。③转子(Rotor)学说^[11]: 房颤可能由多个折返环参与, 但仅有一个或数个被称为主导折返环或称母环, 以转子的形式在心房内传播, 在传播过程中遇到各种功能或解剖障碍碎裂为更多的子波, 产生颤动样传导。

(2) 病理生理学机制

心房重构: 房颤的自然病程是一种进行性疾病, 常由阵发性向持续性转变, 房颤的发生能改变心房原有的电学和组织学特性, 使颤动波维持稳定或终止后很快复发, 称为心房重构。心房重构早期表现为以电生理及离子通道特征发生变化的电重构, 晚期则表现为心房纤维化、淀粉沉积、细胞凋亡等组织

结构改变的结构重构。电重构主要包括心房有效不应期和动作电位时限缩短、动作电位传导速度减慢、不应期离散度增加等电生理特征的改变, 有利于房颤的发生和持续。电重构的基础是心房肌细胞跨膜离子流的改变, 主要表现为: L 型钙通道离子流密度减小, 失活后恢复减慢; 瞬时外向钾通道离子流密度减小, 激活和失活均减慢, 失活后恢复也减慢; 快钠通道离子流密度无显著变化, 但失活减慢; 延迟整流性钾通道离子流密度减小, 内向整流性钾通道离子流密度增大; ATP 敏感性钾通道离子流密度增大^[12]。结构重构主要表现为心房肌细胞超微结构的改变, 包括心房肌细胞退行性变, 内质网的局部聚集、线粒体堆积、闰盘非特化区增宽以及糖原颗粒替代肌原纤维。除心肌细胞改变外, 房颤患者的心房肌间质也有明显变化, 可导致间质纤维增生, 心房增大^[13]。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统的作用: 房颤时心房肌组织肾素-血管紧张素-醛固酮系统表达增高^[14]。刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统引起细胞内钙浓度升高、细胞肥大、凋亡、细胞因子释放、炎症、氧化应激, 并对离子通道和缝隙连接蛋白产生调节作用, 促进心房结构重构和电重构, 导致心律失常发生^[15]。基础和临床研究证实, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂可通过减轻心房重构, 降低部分患者的房颤发生风险^[16]。

炎症因子和氧化应激: 研究发现, 房颤时心房肌组织存在炎性细胞浸润, 提示炎症与房颤之间可能存在相关性^[17]。房颤患者血清炎症因子水平升高。增加的血清 C 反应蛋白水平可预测房颤进展以及房颤消融和电复律后复发^[18]。白细胞介素(IL)-6 受体基因多态性与房颤的发生及导管消融后房颤复发密切相关^[19]。

房颤患者心房肌组织中存在明显的氧化应激损伤改变, 其与产生活性氧族的基因表达上调有关。有报道显示, 房颤患者和房性心动过速(房速)动物心房肌 NADPH 氧化酶激活, 导致过氧化物增加^[20]。抗氧化剂可改善房速模型犬心房电重构, 降低临床患者术后房颤的发生^[21]。

自主神经系统的作用: 心房的电生理特性受自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)调节。迷走神经和交感神经刺激均可激发房颤。迷走神经刺激主要通过释放乙酰胆碱, 激活乙酰胆碱敏感性钾电流, 缩短心房肌动作电位时限和不应期, 增大离散度, 利于折返的形成; 交感神经刺激主要通过增加细胞内钙浓度, 增加自律性和触发活动^[22]。美国 Po 研究组通过基础和临床研究证实, 低强度迷走神经刺激可有

效抑制房颤的发生^[23-24]。国内黄从新团队在动物上研究发现,肾动脉交感神经消融可改善心房电重构和结构重构,降低房颤的易感性^[25-28]。

支配心脏的自主神经元分布于心外膜的脂肪垫和 Marshall 韧带内,这种聚集在一起的神经细胞团称为神经节丛(ganglionated plexuses, GP)。GP 包含了交感神经和迷走神经,左心房 GP 主要分为右前、右下、左上、左下和 Marshall 韧带 5 组。心房的 GP 组成了内在心脏自主神经系统。针对 GP 与房颤的关系, Po 等提出“章鱼假说”:在心脏自主神经内部,有一个高度整合的心房神经网络,其中高度激活的 GP(章鱼头)可由近至远梯度性地释放神经递质,并引发房颤;而自 GP 发出的轴突(章鱼触须)的激活又可逆性地激活远处的 GP,导致神经递质释放诱发房颤^[29]。据此,位于肺静脉-左心房交界处的 GP 兴奋后可以激活远处的神经轴突,导致异位兴奋灶发放的快速冲动。这些异位兴奋灶可能来自于肺静脉、房间隔、冠状静脉窦及 Marshall 韧带等神经轴突分布密集的部位,尤其是肺静脉。临床研究显示,以心房去迷走神经治疗的 GP 消融在一定程度上可改善肺静脉电隔离的临床效果^[30]。

3. 房颤的危险因素及相关疾病:研究显示,多个临床危险因素[老年、高血压、糖尿病、心肌梗死、心脏瓣膜疾病、心力衰竭(心衰)、肥胖、呼吸睡眠暂停、心胸外科手术、吸烟、运动、饮酒、甲状腺功能亢进(甲亢)、脉压增大、家族史、基因变异等]、心电图和超声心动图指标(左心室肥厚、左心房增大、左心室短轴缩短率降低、左心室壁厚度增加)、血清生物标志物[C 反应蛋白、血浆脑钠肽(BNP)]与房颤发生风险增加有关^[1]。流行病学研究发现,56% 的房颤人群的成因可被 1 个以上的常见危险因素解释^[31]。这些危险因素通过影响心房结构重构和电重构,增加房颤的发生风险。因此,有效处理这些危险因素可在一定程度上预防房颤的发生。例如,阻塞性睡眠呼吸暂停显著增加房颤的发生风险和导管消融术后复发风险,有效处理阻塞性睡眠呼吸暂停可减少导管消融后房颤复发^[32]。房颤还可与其他心律失常合并存在,如预激综合征、房室结折返性心动过速、心房异位心动过速等,导管消融这些心律失常后房颤可能消失^[33]。然而,由于缺乏长期的随访数据,且房颤存在复发可能,控制房颤的危险因素对房颤的远期影响仍需长时间的严格随访研究明确。

二、心房颤动的病理生理及预后

1. 房颤的病理生理变化:房颤发作时,由于心房

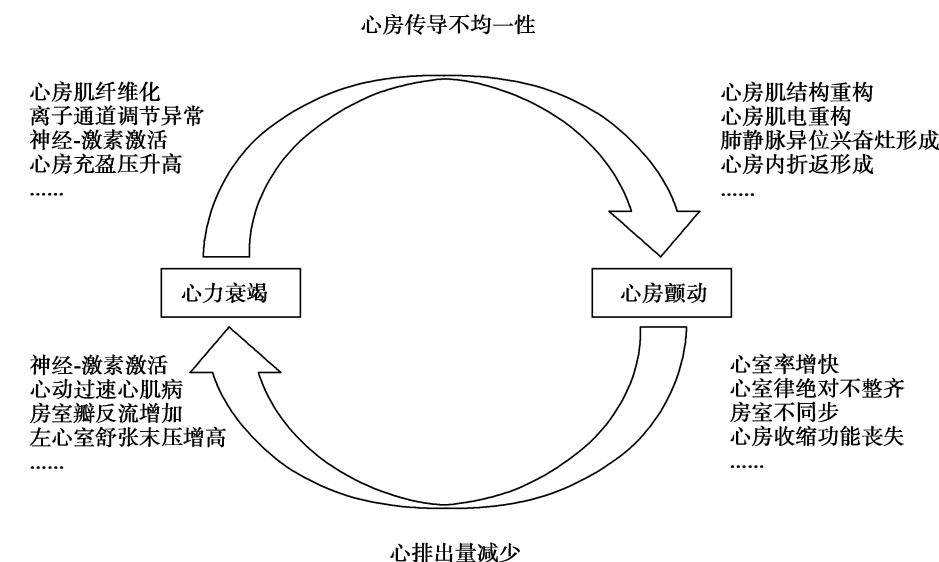
泵血功能基本丧失,可导致心排出量显著降低(可达 25% 甚至更多)^[34]。对于已经存在心室舒张功能降低的患者,由于其心室充盈更加依赖心房收缩,故一旦房颤发作,心排出量降低会更为明显,心功能的恶化也会更为显著。此外,房颤时绝对不规则的心室律亦对血流动力学和冠状动脉血流量有不良影响。当房颤的心室率持续>130 次/min 时,可能导致心动过速性心肌病,其发生与心肌的能量耗竭、重构、缺血等因素有关^[35]。除心功能容易受损外,房颤患者的心房,特别是左心耳内还易形成血栓。其机制主要包括①左心房血流速度减慢甚至淤滞,致使凝血因子的局部浓度增高,激活的凝血因子不能及时清除,红细胞及血小板的聚集性也随之增高,导致血液黏稠度增加;②随着心房扩大和血液淤滞,心房血液形成涡流,从而损伤心房壁的内皮细胞,导致内皮裸露、细胞外基质水肿及纤维浸润,血小板性血栓易于形成;③内皮下结缔组织中的胶原激活因子 XII,启动内源性凝血系统。心房壁受损所释放的组织凝血活酶,又可启动外源性凝血系统,最后通过共同途径使纤维蛋白原转化为纤维蛋白^[36]。

2. 房颤与栓塞:房颤持续 48 h 即可形成左心房附壁血栓,左心耳是最常见的血栓附着部位。左心房附壁血栓脱落可导致动脉栓塞,其中 90% 是脑动脉栓塞(缺血性脑卒中),10% 是外周动脉栓塞或者肠系膜动脉栓塞等。持续性房颤患者恢复窦律后其左心房机械功能的恢复至少需 4 周,因此在复律后早期仍有形成左心房附壁血栓和引起栓塞的风险。根据 Framingham 研究的数据,非心脏瓣膜病房颤引起脑栓塞发生率是对照组的 5.6 倍,而心脏瓣膜病合并的房颤则是对照组的 17.6 倍;非心脏瓣膜病房颤患者每年栓塞事件发生率为 5% 左右,是非房颤患者的 2~7 倍,占有脑栓塞事件的 15%~20%^[37]。老年房颤患者血栓栓塞的发生率高于年轻患者。在 50~59 岁的患者中,房颤所致脑卒中的发生率为 1.5%/年,占脑卒中总数的 6.7%;而在 80~89 岁的患者中,房颤所致脑卒中的发生率则升高到 23.5%/年,约占脑卒中总数的 36.2%^[38]。荟萃分析研究表明,房颤患者发生缺血性脑卒中的独立危险因素包括高龄、有过脑卒中或短暂脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、左心房增大、高血压和糖尿病史。年龄<65 岁且无危险因素的患者脑卒中发生率<1%,而既往有脑卒中、TIA 或血栓栓塞史的患者年发生率可达 12% 以上。2010 年欧洲房颤指南在 CHADS₂ 评分的基础上提出了新的房颤患者脑卒中

风险分级方法,即 CHA₂DS₂-VASc 评分系统(详见“抗栓治疗”章节),该评分越高,其罹患脑卒中的可能性越大。

3. 房颤与心衰:心衰和房颤有共同的危险因素和复杂的内在关系,因而这两种疾病过程常同时存在,相互促进,互为因果。房颤是心衰强烈的独立危险因素。有报道显示,15.6%~24.0%的初诊房颤患者随后会被诊断为心衰^[39]。左心室射血分数(LVEF)在正常范围的舒张期心衰也是房颤的危险因素。相比而言,心衰所致房颤的预后更差^[40],房

颤通过以下机制促进心衰的发生:不规则的心动过速导致心功能不良、心肌纤维化、神经体液激活、血管收缩因子活性增加。房颤会加重心衰的症状,而严重的心衰也会升高房颤的心室率^[1]。Framingham 研究的资料显示,在 1 470 例新发的房颤或心衰患者中,两种情况并存者占 2%^[41]。心功能 I 级(NYHA 分级)的患者中,房颤发生率为 4%,随着心功能恶化,房颤的发生率亦显著增加,在心功能 IV 级的患者中,有高达 40% 的患者合并房颤^[42]。房颤和心衰相互转化示意(图 1)。



心力衰竭(心衰)患者在出现心房颤动(房颤)后临床表现和血流动力学都会恶化,血栓栓塞风险升高且预后变得更差。因此,心衰患者新发房颤可能是病情恶化的标志。SLOVD 研究显示房颤可使心衰患者的 4 年内死亡风险增加 52%^[43]。即使对于轻、中度心衰患者,合并房颤也意味着预后不良

图 1 心房颤动和心力衰竭相互转化示意图^[44]

4. 房颤的其他后果:房颤发作时会严重影响患者的生活质量(quality of life, QoL),而生活质量已成为房颤临床试验及医疗实践过程中的一项重要评价指标。AFFIRM、RACE 等临床研究证实,房颤患者的生活质量较健康人群显著受损,且节律控制并不优于心室率控制,不能降低病死率和脑卒中率^[45-46]。房颤对生活质量的量表(atrial fibrillation effect on quality-of-life, AFEQT)中的“治疗担心维度”包括患者担心房颤有可能随时发生、担心房颤对健康造成长远的不良影响,以及担心治疗中抗凝药的不良反应等 6 项。这些与患者的心理健康联系密切^[47]。其他影响房颤患者生活质量的因素还包括性别、症状负荷、近 1 年因房颤发作而急诊的次数、医保类型及是否正接受华法林治疗等^[48]。因此,在对房颤患者的治疗管理中,需以改善患者的生活质量为目标综合制定治疗方案,重视疾病及其治

疗对患者心理健康方面所造成的影响。

房颤还是导致认知功能障碍及痴呆的危险因素。认知是指人脑接受外界信息,经过加工处理,转换成内在的心理活动,从而获取知识或应用知识的过程,包括记忆、语言、视空间、执行、计算和理解判断等方面。认知障碍即上述几项认知功能中的一项或多项受损,当上述认知域有 2 项或以上受累,并影响个体的日常或社会能力时,可诊断为痴呆。Bunch 等^[49]的研究发现房颤是老年痴呆症的独立危险因素之一,对于老年房颤患者尤其如此。脑卒中是导致痴呆及认知功能障碍的一个重要因素,而房颤会增加脑卒中的发病率。最新的一项荟萃分析发现,即使没有脑卒中,房颤也是认知功能障碍的显著危险因素。ONTARGET 和 TRANSCEND 这两项多中心随机对照研究的结果显示:房颤和新发痴呆有显著相关性^[50],但二者间相互关系的机制尚不清

楚。此外,越来越多的研究显示,房颤并非一种良性心律失常,会增加病死率。Framingham 研究显示,房颤患者病死率约为健康人群的 2 倍^[51]。另有研究显示,新发心衰与房颤患者病死率相关^[41]。因此,积极预防与及早治疗房颤非常重要。

三、心房颤动的临床评估

1. 病史采集与体格检查:心悸、胸闷、运动耐力下降是房颤最常见的临床症状。房颤引起的心室率(律)异常是出现症状的重要原因,心脏结构和功能正常的初发和阵发性房颤,心室率(律)异常所引起的心悸可能是主要表现,持续性房颤则多为运动耐力降低。器质性心脏病发生房颤的症状较重,当心室率 >150 次/min 时还可诱发冠心病患者的心绞痛、二尖瓣狭窄患者发生急性肺水肿、心功能受损患者发生急性心衰。房颤引起心房功能下降,每搏量可下降 $\geq 25\%$,心脏结构和功能正常者这一影响不明显,但已有心功能损害的患者,如心室肥厚和扩张、心脏瓣膜损害、陈旧性心肌梗死等,房颤对心功能的影响甚为明显,常是诱发和加重心衰的主要原因。心衰并存房颤,则房颤是引起心脏性死亡和全因死亡的重要危险因素。

房颤引起心室停搏可导致脑供血不足而发生黑矇、晕厥。快-慢综合征患者,阵发性房颤反复发作和终止引起窦性静止是心室停搏的重要原因,心室停搏达 3 s 或以上常引起黑矇、晕厥,部分老年人因晕倒而发生脑外伤或骨折。持续性房颤常伴发心室停搏,多在夜间发生,与迷走神经张力改变或使用抑制房室传导的药物有关,如果清醒状态出现 3 s 或以上的心室停搏,可能与房室阻滞有关,多伴有明显的症状。

房颤并发左心房附壁血栓易引起动脉栓塞,其中脑栓塞最常见,是致残和致死的重要原因。瓣膜性心脏病合并房颤的患者,其脑栓塞的风险高出正常人 17 倍;非瓣膜性心脏病合并房颤的患者高出 6 倍;80~90 岁人群中,房颤导致脑栓塞的比率高达 23.5%。房颤持续 48 h 以上即可发生左心房附壁血栓,左心耳是最常见的血栓附着部位。持续性房颤恢复窦律后左心房的功能需 4 周以上才能恢复,在此期间仍有形成左心房附壁血栓和引起栓塞的危险。

房颤患者的体征包括脉律不齐、脉搏短绌、颈静脉搏动不规则、第一心音强弱不等、节律绝对不规整等。还可能发现瓣膜性心脏病、心肌疾病的相关体征。使用抗心律失常药物治疗过程中,心室律突然规整应考虑:①恢复窦律(尤其是急性房颤患者);②演变为房速或心房扑动(房扑)呈 2:1 或 4:1 下

传;③发生完全性房室阻滞或非阵发性交界区性心动过速;如果使用了洋地黄类药物,应考虑洋地黄中毒。

2. 实验室检查:房颤初始评估时应检测血清电解质、肝功能、肾功能、血细胞计数、甲状腺功能等。甲亢是房颤的重要原因之一。无器质性心脏病的年轻患者,尤其是房颤心室率快、药物不易控制者,应疑及甲状腺功能异常。老年人甲亢其代谢异常的表现可能不明显,部分患者房颤是重要的临床表现。无心衰症状的阵发性房颤或持续房颤患者都可能存在 BNP 升高,一旦恢复窦律,BNP 可迅速降至正常。

3. 影像学检查:所有房颤患者初始评估时都应常规行超声心动图检查,以明确有无心脏结构和功能异常、心房大小及有附壁血栓等,对房颤的远期预后评估、血栓栓塞危险度判断、指导复律治疗和疗效评估具有重要的意义。检测左心房血栓敏感性和特异性最高的检查是经食管超声心电图,常用于指导房颤复律和射频消融。其还可发现血栓形成的高危因素,包括左心房血流速度降低、自发左心房显影、主动脉粥样硬化等。据报道,5%~15% 的房颤患者于复律前通过经食管彩超发现了左心房或左心耳血栓^[52-53]。心腔内超声在房颤的介入治疗方面有重要的应用前景,可以指导房间隔穿刺、评估导管位置、标测病变的形态学改变以及识别或减少潜在的并发症等^[54]。

X 线胸片可用于评估心影大小和形态、心功能及肺部疾病等,有助于发现可能与房颤相关的器质性心肺疾病。多排 CT 心房成像可观察整体心脏结构的相关性,明确心房、心耳的大小、形态,与肺静脉的解剖关系等,对指导房颤的消融治疗有重要意义。心脏磁共振(MRI)检查可以用来检测心房纤维化的程度并预测房颤消融成功率。一项多中心、前瞻性、观察性队列研究^[55]表明,于消融前行延迟强化 MRI 检查,可以预测房颤复发率,独立于操作者、有经验的中心以及病变类型等因素。

4. 心电图学检查

(1) 心电图:心电图或其他心电记录是确诊房颤的重要依据。P 波消失,代之 f 波,频率 350~600 次/min, V₁ 导联较清楚。房颤波的大小与房颤类型、持续时间、病因、左心房大小等有关,左心房扩大不明显的阵发性房颤、瓣膜性房颤,其房颤波较为粗大,而持续时间较长、左心房明显扩大的慢心室率房颤,其房颤波较为细小。部分房颤可与房扑相互转换,称为不纯性房颤。

QRS 波节律绝对不规则,表现为 RR 间期不匀齐,QRS 波形态多正常。如伴室内差异性传导(易出现在长 RR 间期之后)时,则可致 QRS 波宽大畸形。房颤伴 RR 间期规则应考虑并存房室阻滞(心室率 <60 次/min)或非阵发性房室交界性心动过速,如果使用了洋地黄类药物,应考虑洋地黄中毒。房颤并存左、右束支阻滞,或房室旁路前向传导,QRS 波可出现宽大畸形,但 RR 间期仍然绝对不匀齐。

(2)动态心电图、心电事件记录仪等:动态心电图适用于发作间隔 <24 h 的情况,有助于发现短阵房颤及无症状性房颤,后者常表现为频发房性早搏、短阵房速、阵发性房扑和房颤。同时,动态心电图对制定治疗方案(心室率控制的用药方法和时间等)和评价治疗效果(药物和非药物治疗)也有重要意义。持续性房颤常表现为白天心室率较快、夜间心室率较慢或出现心室停搏,多与迷走神经张力改变或与使用抑制房室传导的药物有关。阵发性房颤终止时可伴随长停搏,即快-慢综合征。上述情况均可反映在动态心电图中,对临床治疗有重要的指导意义。心电事件记录仪适用于发作间隔超过 24 h 的情况,其中患者激活的心电事件记录仪可用于判断心电异常的类型及其是否与症状相关,自触发式事件记录仪则可用于记录无症状性房颤事件。

(3)心脏电生理检查:当房颤是由房室结折返性心动过速、旁路相关的房室折返或房早诱发时,心脏电生理检查有助于明确上述诱因,行室上速射频消融可能防止或减少房颤发生。对于心电图有预激波的患者应建议其行心脏电生理检查。合并房扑的房颤患者亦可从射频消融治疗获益。房颤合并快心室率或宽 QRS 波时可能被误认为室性心动过速(室速),行心脏电生理检查有助于鉴别。

(4)运动试验:运动试验可用于评估心室率控制的效果,指导药物治疗。

5. 其他检查:睡眠呼吸暂停是房颤的一个高危因素,对于可疑患者可行睡眠呼吸监测。

6. 临床诊断与评价:根据临床表现、体格检查和心电图特点可以明确房颤的诊断。部分阵发性房颤,因发作次数少或发作持续时间短暂,临床难以确诊者可考虑多次动态心电图检查,或使用心电事件记录仪获取症状相关的心电变化协助诊断。已确诊房颤的患者,应进一步明确房颤的病因和诱因、房颤的类型(阵发性、持续性、长程持续性或永久性)、房颤血栓栓塞的风险或高危因素、是否并存器质性心脏病和心功能状态。建议重视房颤的类型和持续时

间,以便更合理地制定治疗策略。重视房颤脑卒中的高危因素,确定和实施有效的抗栓治疗方法,进一步减少栓塞事件。重视房颤对生存率的影响,明确恢复窦律是最理想的治疗效果^[43,56]。

四、心房颤动的抗栓治疗

1. 房颤患者血栓栓塞及出血风险评估:房颤是脑卒中的独立危险因素^[38,57],与房颤相关的脑卒中和无房颤者相比,其病死率、病残率以及住院天数均显著升高^[58]。因此,预防房颤引起的血栓栓塞事件,是房颤治疗策略中重要的一环。在有血栓栓塞危险因素的房颤患者中,应用华法林抗凝可明显减少血栓栓塞事件,并改善患者的预后^[59-60]。近来 NOAC 也被证实可明显减少脑卒中和血栓栓塞并发症,同时显著降低颅内出血的风险^[61-64]。

(1)血栓栓塞危险评估(CHADS₂ 和 CHA₂DS₂-VASc 评分):脑卒中的独立危险因素有:风湿性二尖瓣狭窄、既往有血栓栓塞病史(脑卒中、TIA 或非中枢性血栓栓塞)、年龄 >65 岁、高血压、心衰、左心室收缩功能受损(LVEF ≤ 0.35)、糖尿病、女性和血管疾病等,血管疾病是指心肌梗死、复合型动脉斑块以及外周动脉疾病。其中,风湿性二尖瓣狭窄、既往有血栓栓塞病史、年龄 ≥ 75 岁可成倍增加患者血栓栓塞的风险,是房颤患者血栓栓塞的主要危险因素^[39,65]。年龄与房颤患者脑血管意外的发生率密切相关,50~59 岁组占脑卒中总数的 6.7%,而在 80~89 岁组占 36.2%^[66]。年龄 <65 岁且无其他血栓栓塞危险因素的患者脑卒中的年发生率 $<1\%$,而既往有脑卒中、TIA 或血栓栓塞史的患者年发生率可高达 12% 以上。风湿性瓣膜病和人工瓣膜置换术后的患者有较高的血栓栓塞危险^[38]。根据 Framingham 研究资料,非风湿性瓣膜病房颤引起的缺血性脑卒中发生率是对照组的 5.6 倍,风湿性瓣膜病合并房颤是对照组的 17.6 倍^[37]。非风湿性瓣膜病房颤栓塞事件的发生率为每年 5% 左右,其在脑卒中中所占的比例为 15%~33%^[67]。肥厚型心肌病是房颤患者血栓栓塞的独立危险因素,应行抗凝治疗^[68-69];心腔内有血栓或有自发超声回声现象,也是抗凝治疗的适应证^[52,70]。

房颤患者的血栓栓塞风险是连续的和不断变化的,对于房颤患者应定期评估其血栓栓塞风险。CHADS₂ 评分法是根据患者是否有近期心衰(cardiac failure, 1 分)、高血压(hypertension, 1 分)、年龄 ≥ 75 岁(age, 1 分)、糖尿病(diabetes, 1 分)和血栓栓塞病史(stroke, 2 分)确定房颤患者的危险分层,

CHADS₂ 评分≥2 的患者血栓栓塞危险因素较高,应接受抗凝治疗^[66]。CHADS₂ 评分相对简单,便于应用,但其不足是对脑卒中低危患者的评估不够细致。CHA₂DS₂-VASc 评分是在 CHADS₂ 评分基础上将年龄≥75 岁由 1 分改为了 2 分,增加了血管疾病、年龄 65~74 岁和性别(女性)3 个危险因素,最高评分为 9 分(表 2)^[71]。CHA₂DS₂-VASc 评分≥2 者需服抗凝药物;评分为 1 分者,口服抗凝药物或阿司匹林或不进行抗栓治疗均可;无危险因素,即评分 0 分者不需抗栓治疗。与 CHADS₂ 评分比较,CHA₂DS₂-VASc 评分对脑卒中低危患者具有较好的血栓栓塞预测价值(表 3)^[71-73]。国人的数据也提示,与 CHADS₂ 评分相比,CHA₂DS₂-VASc 评分可更准确地预测栓塞事件;房颤患者的生存曲线也与 CHA₂DS₂-VASc 评分相关,但与 CHADS₂ 评分不相关^[72]。

表 2 非瓣膜病性心房颤动患者脑卒中危险
CHA₂DS₂-VASc 评分^[71]

危险因素	积分(分)
充血性心力衰竭/左心室功能障碍(C)	1
高血压(H)	1
年龄≥75 岁(A)	2
糖尿病(D)	1
脑卒中/TIA/血栓栓塞病史(S)	2
血管疾病(V)	1
年龄 65~74 岁(A)	1
性别(女性,Sc)	1
总积分	9

注:TIA=短暂性脑缺血发作

表 3 心房颤动 CHA₂DS₂-VASc 评分与脑卒中发生率^[73]

CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分	校正的脑卒中发生率(%)
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2

(2)抗凝出血危险评估(HAS-BLED 评分):在抗凝治疗开始前应对房颤患者抗凝出血的风险进行评估,易引起出血的因素包括高血压、肝肾功能损害、脑卒中、出血史、国际标准化比值(INR)易波动、老年(如年龄>65 岁)、药物(如联用抗血小板或非

甾体类抗炎药)或嗜酒。HAS-BLED 评分有助于评价房颤患者抗凝出血风险(表 4),评分≤2 分为出血低风险者,评分≥3 分时提示出血风险增高^[74]。对 SPORTIF III 和 SPORTIF IV 两项临床试验共 7 329 例房颤患者的资料分析显示,HAS-BLED 评分能很好地预测房颤患者的出血风险,HAS-BLED≥3 分较 0 分患者的出血风险比值比为 8.56(3.86~18.98)^[75]。

表 4 HAS-BLED 评分^[74]

临床特点	计分(分)
高血压(H)	1
肝肾功能异常(各 1 分,A)	1 或 2
脑卒中(S)	1
出血(B)	1
INR 值易波动(L)	1
老年(如年龄>65 岁,E)	1
药物或嗜酒(各 1 分,D)	1 或 2
最高值	9

注:高血压定义为收缩压>160 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);肝肾功能异常定义为慢性肝病(如肝纤维化)或胆红素>2 倍正常值上限,丙氨酸转氨酶>3 倍正常值上限;肾功能异常定义为慢性透析或肾移植或血清肌酐≥200 μmol/L;出血指既往出血史和/或出血倾向;国际标准化比值(INR)值易波动指 INR 不稳定,在治疗窗内的时间<60%;药物指合并应用抗血小板药物或非甾体类抗炎药

从房颤患者血栓栓塞危险分层和抗凝出血危险评估可以看出,出血和血栓具有很多相同的危险因素,出血风险增高者发生血栓栓塞事件的风险往往也高,这些患者接受抗凝治疗的临床净获益可能更大^[76]。因此,只要患者具备抗凝治疗的适应证(CHAS-DS₂-VASc 评分≥2)仍应进行抗凝治疗,而不应将 HAS-BLED 评分增高视为抗凝治疗的禁忌证。对于 HAS-BLED 评分≥3 的患者,应注意筛查并纠正增加出血风险的可逆因素,并在开始抗凝治疗之后加强监测。若服用华法林,应尽量保证 INR 在有效治疗窗内的稳定性。

2. 抗栓药物选择:预防房颤患者血栓栓塞事件的药物包括抗凝和抗血小板类。经典的抗凝药物是维生素 K 拮抗剂——华法林,其在房颤患者脑卒中一级与二级预防中的作用已得到多项临床研究肯定。NOAC 有用药方法简单、大出血风险少等特点。口服抗血小板药物有阿司匹林和氯吡格雷。普通肝素或低分子肝素为静脉和皮下用药,一般用于华法林开始前或停用华法林期间的短期替代抗凝治疗。

(1)抗血小板药物:阿司匹林预防房颤患者脑卒中的有效性远不如华法林,虽然荟萃分析提示阿司匹林可使房颤患者发生脑卒中的相对危险度较安慰剂降低 19%,但目前为止只有一项随机对照研究

发现阿司匹林可有效减少房颤患者的脑卒中风险^[59,77]。阿司匹林的优点是服药方法简单,但血栓风险较低的房颤患者应用阿司匹林治疗的获益并不明显,且阿司匹林不能有效预防严重脑卒中^[60,76]。>75 岁的房颤患者服用阿司匹林不能有效减少血栓栓塞事件,而出血的风险与年轻患者相比明显增加^[60]。服用阿司匹林的建议剂量为 75 ~ 150 mg/d,因增加剂量并不增加其疗效,但不良反应增加。不建议阿司匹林与华法林联合应用,因其抗凝作用并不优于华法林单独应用,而出血风险却明显增加^[76,78]。氯吡格雷也可用于预防血栓事件,临床多用 75 mg 每日 1 次顿服,优点是不需监测 INR,但预防脑卒中的效益远不如华法林^[79-80]。氯吡格雷与阿司匹林合用预防脑卒中的作用也不如华法林^[81],虽然与单用阿司匹林(75 ~ 100 mg/d)相比可减少脑卒中 28%,但大出血的风险增加 57%。

(2) 口服抗凝药物

①华法林:对现有随机对照研究进行荟萃分析表明,华法林治疗可使房颤患者发生脑卒中的相对危险度降低 64%,每年发生脑卒中的绝对危险度降低 2.7%,且在脑卒中一级与二级预防中获益幅度相同^[59]。华法林治疗可使全因死亡率降低 26%。虽然华法林的抗凝效果肯定,但该药也存在一些局限性:首先,不同个体的有效剂量变异幅度较大;其次,该药的抗凝作用易受多种食物和药物的影响,在用药过程中需频繁监测凝血功能及 INR,并根据 INR 及时调整药物剂量;服用不当可增加出血风险。

一般而言,如无禁忌证,CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 的房颤患者需华法林或 NOAC 治疗,CHA₂DS₂-VASc 评分为 0 分者不需抗凝和抗血小板治疗,而 CHA₂DS₂-VASc 评分为 1 分者建议选用口服抗凝药物(华法林或 NOAC)或阿司匹林治疗,也可不进行抗栓治疗^[60]。阵发性房颤与持续性或永久性房颤具有同样的危险性,其抗凝治疗的方法均取决于危险分层;房扑的抗凝原则与房颤相同^[60,82]。对阵发性或持续性房颤,如行复律治疗,当房颤持续时间 < 48 h,复律前不需抗凝。当房颤持续时间不明或 ≥ 48 h,临床有 2 种抗凝方案:①先开始华法林抗凝治疗使 INR 达到 2.0 ~ 3.0,3 周后复律^[83]。一般而言,在 3 周有效抗凝治疗之前,不宜使用房颤转复的药物^[84]。有研究提示,复律前应用华法林抗凝,INR 为 1.5 ~ 2.4 与 >2.5 相比仍有较高的血栓栓塞事件,且转复房扑和房速有与转复房颤相近的血栓栓塞风险^[85]。②行经食管超声心动图(TEE)检查,如

无心房血栓,静脉注射肝素后可进行复律。复律后肝素和华法林合用,直到 INR ≥ 2.0 停用肝素,继续应用华法林^[52,86-88]。在房颤转复为窦律后几周,患者仍然有发生全身性血栓栓塞的可能,因复律后短时间内心房的收缩功能恢复不完全,不论房颤是自行转复或是经药物和直流电复律,转复后均需行抗凝治疗至少 4 周^[89]。是否需长期抗凝治疗,取决于房颤患者的血栓危险分层。

华法林抗凝治疗的效益和安全性取决于抗凝治疗的强度和稳定性。临床试验证实抗凝强度为 INR 2.0 ~ 3.0 时,可以有效预防脑卒中事件,并不明显增加脑出血的风险^[59,76]。如 INR < 2.0,出血并发症少,但预防血栓形成的作用显著减弱;INR > 4.0,出血并发症显著增多,而进一步降低脑卒中事件的作用有限。在应用华法林治疗过程中,应定期监测 INR 并据此调整华法林剂量。虽然上述 INR 的目标值主要来自欧美国家的临床研究结果,但目前并无证据显示中国患者需采用较低的 INR 目标值。华法林抗凝治疗的稳定性常用 INR 在治疗目标范围内的时间百分比(time within therapeutic range, TTR)表示,INR 在治疗目标范围内的时间越长,华法林抗凝治疗的稳定性也越好。一般情况下,应尽量使 TTR > 60%^[90]。

华法林始用剂量 2.0 ~ 3.0 mg/d,2 ~ 4 d 起效,5 ~ 7 d 达治疗高峰。因此,在开始治疗时应每周监测 1 ~ 2 次,抗凝强度稳定后(连续 3 次 INR 均在治疗目标内),每月复查 1 ~ 2 次,华法林剂量根据 INR 检测值调整。随机对照研究提示,INR 在 2.0 ~ 3.0 范围内时华法林剂量不变,如超出范围调整每周华法林剂量的 10% ~ 15%;若每 10% 的中心根据上述建议方法调整华法林剂量,与根据自己的经验调整华法林剂量相比,TTR 可以提高 6%,脑卒中、循环性栓塞和大出血复合终点减少 8%^[77]。由于华法林的药代动力学受多种食物、药物、酒精等因素影响,故华法林治疗需长期监测和随访,控制 INR 在目标治疗范围内。

②新型口服抗凝药物:NOAC 可特异性阻断凝血链中某一关键环节,在保证抗凝疗效的同时显著降低出血风险^[61-64],其代表药物包括直接凝血酶抑制剂达比加群酯(dabigatran)以及直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)与艾多沙班(edoxaban)。NOAC 也影响凝血功能,但并不作为调整药物用量的指标,应用过程中勿需常规监测凝血功能更便于患者长期治疗。RE-LY 研究

提示,口服低剂量达比加群酯(110 mg,每日2次)预防房颤患者血栓栓塞事件的有效性与华法林相似,并可降低大出血的发生率,明显降低颅内出血的发生率;而大剂量达比加群酯(150 mg,每日2次)与华法林相比可进一步降低脑卒中和系统性血栓栓塞事件,大出血的发生率与华法林相近;且大剂量达比加群酯和华法林相比是唯一减少缺血性脑卒中的 NOAC^[64]。ROCKET-AF 研究发现,利伐沙班(20 mg,每日1次)在预防非瓣膜性房颤患者血栓栓塞事件方面的疗效不劣于、甚至优于华法林,且具有更好的安全性^[62]。阿哌沙班是另一种直接 Xa 因子抑制剂, AVERROES 研究表明,对于不适于华法林治疗的房颤患者,应用阿哌沙班(5 mg,每日2次)较阿司匹林可更有效地预防脑卒中与全身血栓栓塞事件,且不增加严重出血的风险^[91]。ARISTOLE 研究发现,与调整剂量的华法林治疗组相比,阿哌沙班能够更为有效地降低脑卒中和体循环血栓发生率,并降低出血事件的风险和全因死亡率^[63]。ENGAGE AF-TIMI 48 研究提示,两种剂量的艾多沙班(60 mg 或 30 mg,每日1次)预防房颤患者脑卒中和体循环血栓的疗效不劣于华法林,但大出血和心血管死亡率均低于华法林^[61]。应用脑卒中、体循环血栓和心血管病死率复合终点评估发现,高剂量艾多沙班获益风险比优于华法林,而低剂量艾多沙班与华法林相近^[62]。几种 NOAC 与华法林相比,均明显降低颅内出血的发生率,但消化道出血的风险略有增加^[61-64]。

对于高龄(≥ 75 岁)、中等肾功能受损[内生肌酐清除率(CrCl)0.50~0.85 ml/s]以及存在其他出血高危因素者需减少达比加群酯剂量,避免引起严重出血事件^[86]。伴有肾功能不良的房颤患者脑卒中和出血的风险均增加,研究提示在中度肾功能不良的非瓣膜性房颤患者中,低剂量利伐沙班(15 mg,每日1次)可获得与华法林相近的预防血栓栓塞事件的疗效,并可明显减少致命性出血的风险^[92]。不同肾功能损伤患者使用新型口服抗凝剂

的剂量选择(表5),所有 NOAC 不适用于终末期肾病患者(CrCl <0.25 ml/s)如需抗凝治疗仍应选择华法林。对于已接受 NOAC 的患者,应定期复查肝肾功能,及时调整抗凝治疗方案。NOAC 的半衰期较短,预防房颤患者血栓栓塞事件的有效性与药物的依从性密切相关。

NOAC 的临床应用为房颤患者血栓栓塞并发症的预防提供了安全有效的新选择,但迄今关于新型口服抗凝剂的临床应用研究证据主要来源于非瓣膜性房颤患者,其在瓣膜病房颤患者中的应用价值尚有待探讨。瓣膜性房颤的定义是指与风湿性二尖瓣狭窄、机械性或生物性心脏瓣膜、二尖瓣修补相关的房颤^[60]。瓣膜性房颤患者应接受华法林抗凝治疗,抗凝治疗强度为 INR 在 2.0~3.0;已行机械瓣植入的房颤患者也应接受华法林抗凝治疗,抗凝治疗强度取决于机械瓣膜的类型和植入部位^[60]。

③选择抗凝药物应考虑的事项

A. 特殊房颤人群的抗凝治疗:在一些特殊房颤患者群中,华法林的应用经验相对较多,具体用法要根据情况确定,而其他 NOAC 的作用还有待评估。

i. 老年房颤患者的抗凝治疗:BAFTA 研究显示与阿司匹林(75 mg/d)相比,华法林(INR 2.0~3.0)可降低老年房颤患者致死或致残性脑卒中、颅内出血或症状明显的动脉栓塞的风险 52%,阿司匹林和华法林所致严重颅内出血差异无统计学意义^[93]。鉴于老年房颤患者服用华法林获益,不建议将老年人的抗凝强度调整为 INR <2.0 ,亦不建议阿司匹林替代华法林,因在 ≥ 75 岁的房颤患者,应用阿司匹林带来的风险超过获益^[94]。因为缺乏循证医学证据,中国人服用华法林的抗凝强度一直参考欧美国家的建议。但中国人脑卒中的类型与欧美国家有差异,出血性脑卒中的比例较高;有研究提示亚裔人群服用华法林颅内出血的风险可能较白种人高^[95]。日本房颤指南靶目标建议为 INR 2.0~3.0(I, A),但对于年龄 ≥ 70 岁的患者建议 INR 1.6~2.6(IIa, C)^[96]。

ii. 房颤患者冠状动脉介入治疗(PCI)后的抗

表 5 不同程度肾功能损伤患者使用新型口服抗凝药物的剂量推荐

内生肌酐清除率(ml/s)	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班	艾多沙班
≥ 0.85	150 mg 每日 2 次	20 mg, 每日 1 次	5 mg 或 2.5 mg, 每日 2 次	60 mg 或 30 mg, 每日 1 次
0.50~0.85	110 mg, 每日 2 次	15 mg, 每日 1 次	5 mg 或 2.5 mg, 每日 2 次	30 mg 或 15 mg, 每日 1 次
0.25~0.50	不推荐	15 mg, 每日 1 次	不推荐	不推荐
<0.25 , 透析或不透析	不推荐	不推荐	不推荐	不推荐

栓治疗:为预防支架内血栓形成,双联抗血小板治疗日益受到重视。但是对于冠心病接受 PCI 术的房颤患者,仅进行双联抗血小板治疗可增加患者死亡率和主要心血管不良事件的发生率^[97]。三联抗凝和抗血小板药物[华法林、阿司匹林(75~100 mg)和氯吡格雷(75 mg)]联合应用 30 d 内的严重出血发生率为 2.6%~4.6%,而延长至 12 个月时则增加至 7.4%~10.3%^[98]。多中心随机对照开放性 WOEST 研究提示,对于伴有房颤的 PCI 术后患者,华法林联合氯吡格雷的两联抗栓治疗与三联抗栓治疗相比,出血事件明显减少,但血栓栓塞事件不增多^[99]。丹麦国家注册研究也提示,心肌梗死或 PCI 术后的房颤患者,华法林联合氯吡格雷的两联抗栓治疗,在疗效和安全性方面均不劣于或优于三联抗栓治疗^[100]。因此,对于冠心病行 PCI 术后的房颤患者,应根据患者血栓危险分层、出血危险分层和冠心病的临床类型(稳定型或急性冠脉综合征)决定抗栓治疗的策略和时间,急性冠脉综合征合并房颤时的抗栓治疗(详见特殊类型的心房颤动)。另外,植入支架的类型也影响联合抗栓治疗的时间,在同样情况下植入金属裸支架者三联抗栓时间可少至 4 周,而植入药物洗脱支架者要联合抗栓治疗 3~6 个月。因此,对于房颤伴冠心病需接受 PCI 治疗的患者,应尽量避免应用药物洗脱支架,减少三联抗栓治疗的疗程;亦可优先选用桡动脉途径行 PCI 治疗,减少围术期的出血并发症^[97]。联合抗栓治疗过程中应增加 INR 监测频度,同时适当降低 INR 的目标范围(2.0~2.5);同时可应用质子泵抑制剂,减少消化道出血的并发症发生^[97]。在冠心病稳定期(心肌梗死或 PCI 后 1 年)若无冠状动脉事件发生,可长期单用口服抗凝治疗(华法林或 NOAC)^[97,101]。

iii. 血栓栓塞患者的抗凝治疗:既往有血栓栓塞史的房颤患者是脑卒中的高危人群,需抗凝治疗。迄今关于缺血性脑卒中急性期抗凝治疗的研究尚少。急性脑卒中常作为房颤患者的首发表现,且心源性脑卒中后的最初 2 周内脑卒中复发的风险最高,然而在脑卒中急性期进行抗凝治疗会增加颅内出血或梗死后出血的风险,因此不推荐发病 2 周内的缺血性脑卒中患者进行抗凝治疗。发病 2 周后若无颅内出血或梗死后出血应开始抗凝治疗,其治疗原则与一般房颤患者相同^[60]。对于发生 TIA 的房颤患者,在排除脑梗死或出血后应尽早开始抗凝治疗。NOAC 对脑卒中的二级预防同样有效,其中 ROCKET-AF 研究入选的脑卒中后患者比例最

高^[62]。对所有脑卒中或 TIA 患者在抗凝治疗开始前,均应很好地控制血压。房颤患者在应用华法林抗凝过程中出现中枢性或周围性血栓栓塞事件,如抗凝强度已在治疗范围,增加另外一个抗血小板药物不如提高华法林的抗凝强度,使 INR 最高达到 2.5~3.0;如果服用小剂量的 NOAC 出现血栓栓塞事件,也可改为大剂量。

B. 长期抗凝治疗的风险、并发症及其处理:长期抗凝治疗是指抗凝治疗的时间超过 4 周,在长期用药过程中多种药物和食物会影响华法林的抗凝强度。如果以往 INR 一直很稳定,偶尔出现 INR 增高的情况,不超过 3.5,可暂时不调整剂量,2 d 后复查 INR;或把每周华法林剂量减少 10%~15%^[77]。在抗凝过度(INR>4.0)但不伴有出血的情况下,可停止给药 1 次或数次,一般在停用华法林 3 d INR 会下降至治疗范围。如遇到外伤和轻度出血,包扎止血后观察出血情况,有继续出血者除停用华法林外可以口服维生素 K₁(10~20 mg),一般在 12~24 h 后可终止华法林的抗凝作用。需急诊手术或有大出血者,可考虑静脉注射维生素 K₁(5~10 mg),在 3 h 内可以终止华法林的抗凝作用。如疗效不明显,除可追加维生素 K₁外,尚可输入新鲜冷藏血浆以增加各种凝血因子,应用凝血酶原复合物可以更有效而迅速地逆转抗凝过度引起的出血。过多输入血液制品可促进血栓栓塞的形成,使用大剂量维生素 K₁也有相同的危险,因此,应根据患者的出血情况和 INR 值调整血液制品和维生素 K₁的用量。对非瓣膜性房颤患者,在活动性出血停止后,再根据对患者血栓栓塞和出血风险的评估决定是否重新开始抗凝治疗。发生与华法林相关的颅内出血患者,在随访头颅 CT 扫描确定颅内血肿逐步吸收后,大多数可在颅内出血后 2~4 周重新开始抗凝治疗^[102],因 NOAC 与华法林相比可明显减少颅内出血的风险,这部分患者也可考虑改用 NOAC。对于服用 NOAC 的患者,在出现严重出血并发症时也应首先停用抗凝药物,并根据出血情况对症治疗,必要时可应用凝血酶原复合物,新的特异性止血药也在开发中。静脉应用维生素 K₁,应注意药物变态反应的风险。

在计算华法林抗凝治疗的稳定性 TTR 时,应选择≥6 个月的 INR 监测值进行计算,并排除最初 6 周的 INR 值。TTR<60%、6 个月内有 2 次 INR>5.0、有 1 次 INR>8.0 或 6 个月内有 2 次 INR<1.5,均为 INR 不稳定^[60,90,103],对于这部分患者应寻找引起华法林抗凝强度波动的原因,包括是否按要求剂

量规律服用华法林、是否有饮食变化或加用其他药物等。多个随机对照研究提示,亚洲人服用华法林抗凝强度的稳定性低于非亚洲人,这部分可以解释亚洲人群服用华法林有相对较高的颅内出血风险^[95,104]。亚洲人华法林抗凝强度稳定性较低的可能原因包括亚洲丰富的饮食文化影响、没有找到和/或很好地遵循调整华法林剂量的经验^[78]、患者的教育不到位及人种基因^[103]。荟萃分析也发现,亚洲房颤患者应用 NOAC 尤其是达比加群酯的获益超过非亚洲人^[104]。

抗凝强度的波动影响华法林预防血栓栓塞事件的疗效,频繁监测凝血功能则影响患者长期治疗的依从性。建立健全房颤门诊或抗凝治疗门诊,由经验丰富的专科医师对接接受抗凝治疗的房颤患者进行管理及家庭监测均有助于在一定程度上克服其局限性。

④无症状性房颤和脑卒中:多数房颤患者有不同程度的心悸、胸部不适等症状,但也有约 1/3 的房颤患者完全无症状,称为无症状性房颤(silent AF)。无症状性房颤可在常规体检、术前检查或健康调查时被发现,或者在患者出现脑卒中和心衰并发症后才被发现。流行病学调查提示,症状性与无症状性房颤脑卒中的发生率并无明显区别。Framingham 研究发现,25%~30% 的急性脑卒中患者有未曾诊断的房颤^[105],2005 年至 2010 年瑞典全国注册研究提示,在缺血性脑卒中患者中新发和已诊断房颤的比例高达 33.0%^[67]。

无症状性房颤也可分为阵发性和持续性,后者常规心电图检查即可确诊,而阵发性无症状性房颤的诊断则需长程心电监测。对于原因不明的缺血性脑卒中患者,持续时间不同的体外心电监测可使阵发性无症状性房颤的检出率升高 5%~20%^[106-107],应用可植入心电监测技术,在原因不明缺血性脑卒中患者中无症状性房颤的检出率可达 25%^[108]。在随机对照 CRYSTAL-AF 研究中,应用可植入心电监测在 6、12 和 36 个月时,无症状性房颤的检出率分别是 8.9%、12.8% 和 30.0%;而采用常规体表心电评价技术的对照组,在各随访时间段无症状性房颤的检出率只有 1.4%、2.0% 和 3.0%^[109]。可植入心电监测技术与体外心电监测技术相比可明显提高无症状性房颤的检出率,主要原因是前者可实现连续长时间心电监测。CRYSTAL-AF 研究也发现,原因不明脑卒中患者在应用可植入心电监测确诊无症状性房颤后,通过抗凝治疗可减少脑卒中的复发率^[109]。

瑞典全国注册研究提示,在缺血性脑卒中患者中,CHA₂DS₂-VASc 评分的高低与房颤的检出率成正相关^[67]。其他研究也发现,在社区人群中,CHA₂DS₂-VASc 评分的高低也与房颤的检出率相关^[110]。CHA₂DS₂-VASc 评分较高的患者发生脑卒中或再次脑卒中的风险较高,应用抗凝治疗的获益也较大,因此在 CHA₂DS₂-VASc 评分较高的缺血性脑卒中患者中,积极筛查潜在的无症状性房颤应该是合理的。对于在何种人群采用什么技术筛查无症状性房颤目前还没有共识,在社区人群中筛查无症状性房颤的卫生经济学效益也有待研究。

建议 I 类推荐:①除存在抗凝禁忌证者外,所有房颤患者应根据脑卒中危险因素和出血风险及风险/效益比选择合适的抗凝治疗,个体化抗凝治疗策略的制定和成功实施均需患者参与(证据级别 B);②CHA₂DS₂-VASc 评分≥2 的非瓣膜病房颤患者应长期口服华法林,调整药物剂量使 INR 维持在 2.0~3.0。在抗凝治疗开始阶段,INR 应至少每周监测 1~2 次,抗凝强度稳定后可每月监测 1 次(证据级别 A);③应用华法林适应证的非瓣膜性房颤患者,也可应用 NOAC(证据级别 B);对于应用华法林的患者,如抗凝强度不稳定,在排除可纠正的影响 INR 波动的原因后,可考虑改用 NOAC(证据级别 C);应用 NOAC 前应评价患者肾功能,并根据患者肾功能情况,至少每年评价一次(证据级别 B);④不同类型房颤的抗凝治疗原则一样(证据级别 B);房扑的抗凝治疗原则与房颤相同(证据级别 C);⑤瓣膜性房颤患者应接受华法林抗凝治疗,抗凝治疗强度为 INR 在 2.0~3.0;已行机械瓣植入的房颤患者也应接受华法林抗凝治疗,抗凝治疗强度取决于机械瓣膜的类型和植入部位(证据级别 B);⑥应定期对房颤患者抗凝治疗的必要性进行评估(证据级别 C)。

II a 类推荐:①非瓣膜性房颤患者,如 CHA₂DS₂-VASc 评分为 0 可不予抗栓治疗(证据级别 B);②对于 CHA₂DS₂-VASc ≥2 且合并终末期肾病(CrCl<0.25 ml/s)或在透析的非瓣膜性房颤患者,应用华法林进行抗凝是合理的(INR 2.0~3.0,证据级别 B)。**II b 类推荐:**①非瓣膜性房颤患者,在 CHA₂DS₂-VASc 评分为 1 时,不予抗栓、口服抗凝药物或阿司匹林均可(证据级别 C);②对于合并房颤的冠心病患者,如 CHA₂DS₂-VASc 评分≥2,行 PCI 治疗时应尽量选择金属裸支架,以减少术后联合抗栓治疗的时间(证据级别 C);③接受 PCI 后,可应用氯

吡格雷与华法林联合治疗(证据级别 B);④在冠心病稳定期(心肌梗死或 PCI 后 1 年),可单用华法林(证据级别 B)或 NOAC 治疗(证据级别 C)。

3. 抗栓治疗的中断和桥接:正在接受抗栓治疗的房颤患者发生出血、拟行外科手术或介入操作前,可能需暂时中断抗栓治疗。停用抗栓药物增加血栓栓塞风险,持续应用则可能导致出血风险增加。临床医师应在综合评估患者血栓和出血风险后,决定抗栓治疗中断和恢复时间。桥接治疗是指在停用华法林期间短期应用普通肝素或低分子肝素替代的抗凝治疗方法。

对接受华法林治疗的房颤患者行外科手术或有出血风险的操作时,若非急诊手术,可采取以下治疗方案:①血栓栓塞风险较低或恢复窦律的患者,可不采用桥接治疗,中断华法林 1 周至 INR 恢复到正常范围;在止血充分的情况下重新开始华法林治疗;②具有较高血栓栓塞风险的患者(人工机械心脏瓣膜、脑卒中病史、CHA₂DS₂-VASc 积分≥2)通常采用桥接治疗。多数患者术前 5 d 停用华法林,当 INR<2.0 时(通常为术前 2 d),开始全剂量普通肝素或低分子肝素治疗。术前持续静脉内应用普通肝素,至术前 6 h 停药,或皮下注射普通肝素或低分子肝素,术前 24 h 停用。根据手术出血的情况,在术后 12~24 h 重新开始肝素抗凝治疗,出血风险高的手术,可延迟到术后 48~72 h 再重新开始抗凝治疗,并重新开始华法林治疗;③若 INR>1.5 但患者需及早手术,可予口服小剂量维生素 K(1~2 mg),使 INR 尽快恢复正常。BRUISE CONTROL 研究显示,对于需植入起搏器或植入型心律转复除颤器(ICD)的患者,与肝素桥接治疗相比,不中断华法林治疗显著降低囊袋水肿的发生率,而两组患者的主要手术和血栓栓塞并发症无明显差异^[111]。因此,对中高度血栓栓塞风险的患者植入起搏器或 ICD 时,建议在围术期持续应用华法林,使 INR 维持在治疗水平。

服用 NOAC 的房颤患者若需接受外科手术或有创操作,何时停用 NOAC 应依据患者的临床特点(表 6)和手术的性质进行个体化管理^[112]。外科手术及干预的出血风险分类:①不需停用抗凝药物的手术及干预:A. 口腔科:拔 1~3 颗牙、牙周手术、脓肿切开、种植体定位;B. 眼科:白内障或青光眼手术、无手术的内镜检查;C. 浅表手术:如脓肿切开、皮肤科的小切除等;②出血风险低的手术及干预:内镜活检,前列腺或膀胱活检,室上速电生理检查和射频消融(包含需穿间隔途径进行的左侧消融),血管

造影,起搏器或 ICD 植入(如果不是解剖复杂的情况,如先天性心脏病)等;③出血风险高的手术及干预:复杂的左侧消融(肺静脉隔离、室速消融)、椎管或硬膜外麻醉、诊断性腰穿、胸科手术、腹部手术、骨科大手术、肝脏活检、经尿道前列腺电切术、肾活检等。

表 6 择期手术时根据手术出血风险和肾功能状态确定新型口服抗凝药停药时间

药物	内生肌酐清除率(CrCl, ml/s)			
	>1.50	0.85~1.50	0.50~0.85	0.25~1.50
达比加群酯				
低危	≥24 h	≥36 h	≥48 h	不适用
高危	≥48 h	≥72 h	≥96 h	不适用
利伐沙班				
低危	≥24 h	≥24 h	≥24 h	≥36 h
高危	≥48 h	≥48 h	≥48 h	≥48 h
阿哌沙班				
低危	≥24 h	≥24 h	≥24 h	≥36 h
高危	≥48 h	≥48 h	≥48 h	≥48 h

服用 NOAC 的患者无需在围术期采用肝素桥接。①择期外科手术:出血低危或易于止血的手术(如口腔科、白内障或青光眼手术),建议术前停药后 12~24 h;出血危险较高的手术,术前需至少停药 24 h,还需根据患者的肾功能状态个体化评估停药时间;出血极高危的手术(如脊柱麻醉、硬膜外麻醉和腰椎穿刺等),建议术前停药 48 h 以上。术后严密监测出血情况,通常术后止血充分可于 6~8 h 后重新给药,否则术后 48~72 h 内需根据患者出血风险,再次手术的可能性等决定恢复用药的最佳时间。②对急诊外科手术患者,应停用 NOAC,如果手术可以推迟,至少在末次给药 12 h(最好为 24 h)后进行手术;如果手术不能推迟,术前需评估出血风险与手术紧急性和必要性。

房颤导管消融围术期抗凝传统策略是停用华法林,采取低分子肝素桥接治疗。近年来研究显示不中断华法林维持 INR 在 2.0~3.0 较桥接治疗可降低围术期血栓栓塞事件且不增加严重出血事件^[113-115]。一项随机对照试验显示,低分子肝素桥接治疗组围术期血栓栓塞事件显著高于不中断华法林治疗组,两组间严重出血事件差异无统计学意义,不中断华法林组轻微出血发生率更低^[115]。房颤导管消融术中应用肝素抗凝,为减少穿刺处出血风险,拔鞘前活化凝血时间(ACT)宜低于 250 s,否则可应用鱼精蛋白中和肝素。拔鞘后 4~6 h,开始应用华

法林并联合低分子肝素桥接治疗至 INR 达标,或应用 NOAC。

NOAC 在房颤导管消融围术期应用已有较多报道。但是,由于入选患者基线特征不同、用药方案有差异、术者经验不同等多方面原因,结果并不一致。Lakkireddy 等^[116]开展一项多中心前瞻性研究,达比加群酯组血栓栓塞 3 例,华法林组 1 例,两组间差异无统计学意义。达比加群酯显著增加严重出血事件和总出血事件发生率,血栓栓塞和出血复合事件发生率达比加群酯组显著高于华法林,多因素分析显示达比加群酯是血栓栓塞和出血复合事件的独立危险因素。Lakkireddy 等的研究未交待手术结束时是否中和了术中肝素,如术后不中和肝素而术后 3 h 即开始服用达比加群酯,肝素和达比加群酯的叠加作用将增加出血风险。达比加群酯和华法林在房颤导管消融围术期应用的随机对照试验两组各 45 例,达比加群酯 110 mg,每日 2 次,华法林 INR 1.6 ~ 3.0,手术当日晨停用达比加群酯和华法林,穿刺点止血后 4 h 开始服用两种药物。静脉穿刺点再次出血在达比加群酯组显著低于华法林组,华法林组术后第 6 天,出现 1 例肠系膜动脉栓塞^[117]。一项随机对照研究比较围术期不中断利伐沙班和华法林的安全性和有效性,共入选 248 例患者,结果表明利伐沙班与华法林相似,不桥接同样可行^[118]。以上两项随机对照研究入选样本数较少,由于围术期血栓栓塞和出血并发症发生率低,尚需开展大规模随机对照试验评价 NOAC 在房颤导管消融围术期应用的安全性和有效性。对于房颤导管消融术前未服用抗凝药物需桥接治疗的患者,短半衰期的 NOAC 可即刻起效,缩短住院时间,可以将其做为华法林的替代治疗。

不同抗凝药物转换过程中需在保证抗凝不中断的前提下,尽量减少出血风险。①华法林转换为 NOAC:停用华法林检测 INR,当 INR < 2.0 时,立即启用 NOAC。②NOAC 转换为华法林:从 NOAC 转换为华法林时,两者合用直至 INR 达到目标范围。合用期间监测 INR 的时间应该在下一次 NOAC 给药之前;NOAC 停用 24 h 后检测 INR 以确保华法林达到目标强度;换药后 1 个月内密切监测以确保 INR 稳定(至少 3 次 INR 在 2 ~ 3)。由于达比加群酯主要通过肾脏代谢,应该根据患者肾功能评估给药时间。CrCl $\geq$ 0.85 ml/s 的患者给予华法林 3 d 后停用达比加群酯;CrCl 0.50 ~ 0.85 ml/s 的患者给予华法林 2 d 后停用达比加群酯;CrCl 0.25 ~

0.50 ml/s 的患者给予华法林 1 d 后停用达比加群酯。③NOAC 之间转换:从一种 NOAC 转换为另一种时,在下次服药时,即可开始服用新的 NOAC,肾功能不良的患者可能需延迟给药。④NOAC 与肝素之间的转换:从注射用抗凝药物转换为 NOAC,普通肝素停药后即可服用 NOAC,低分子肝素则在下次注射时服用 NOAC。从 NOAC 转换为注射用抗凝药物时,在下次服药时给予注射用抗凝药物。慢性肾脏疾病患者 NOAC 半衰期延长,需延迟给药。⑤抗血小板药物转换为 NOAC:阿司匹林或氯吡格雷停药后即可服用 NOAC。

建议 ①停用华法林后,推荐低分子肝素或普通肝素用于人工机械心脏瓣膜抗凝的桥接治疗,且需平衡脑卒中和出血风险(证据级别 C);②无人工机械心脏瓣膜的房颤患者需中断华法林或新型抗凝药物治疗,有关桥接治疗(低分子肝素或普通肝素)的决策需权衡脑卒中和出血的风险以及患者停用抗凝治疗持续的时间(证据级别 C);③房颤导管消融围术期不中断华法林,术前 INR 维持 2.0 ~ 3.0,华法林达标者不需桥接治疗(证据级别 A)。II a 类:房颤导管消融围术期可应用 NOAC,为华法林替代治疗(证据级别 B)。II b 类:为减少穿刺处出血风险,房颤导管消融拔鞘前活化凝血时间(ACT)宜低于 250 s,否则可应用鱼精蛋白中和肝素(证据级别 C)。

4. 非药物抗栓治疗

(1)经皮左心耳封堵:左心耳是房颤患者血栓栓塞起源的重要部位,60% 的风湿性心脏病房颤患者心源性血栓来自左心耳,非瓣膜病房颤患者中 90% 以上血栓形成于左心耳^[119]。经皮左心耳封堵是减少房颤患者血栓栓塞事件的策略之一,主要有两种方法:植入装置封堵左心耳以及缝合结扎左心耳。目前临床上使用较多的左心耳封堵装置主要是 WATCHMAN 和 AMPLATZER Cardiac Plug。此外,国产左心耳封堵器 LAmbré(深圳先健科技公司)正在中国、欧洲和东南亚地区开展临床试验。

WATCHMAN 封堵器以镍钛合金作为自膨胀结构的框架,周围有固定倒钩,心房面由聚四氟乙烯多孔渗透膜覆盖。PROTECT-AF 研究早期结果显示,WATCHMAN 封堵器预防脑卒中的有效性不劣于长期华法林抗凝治疗,但封堵组不良事件发生率较华法林组高^[120]。PROTECT-AF 研究之后的注册研究 CAP 提示,随着术者手术经验的积累,植入 WATCHMAN 封堵器的安全性可得到明显提高^[121]。最近公布的 PROTECT-AF 研究长期随访结果显示,

WATCHMAN 封堵器在脑卒中、体循环栓塞和心血管性死亡的复合终点上优于华法林。更为重要的是, WATCHMAN 封堵器在预防心血管性死亡和全因死亡的终点上优于华法林^[122]。AMPLATZER Cardiac Plug 封堵器是一种双碟样左心耳封堵装置, 由置于左心耳的碟形叶片和碟形帽组成, 二者中间由凹陷的腰部连接, 碟形叶片置于左心耳防止封堵器移位, 碟形帽封住左心耳口部。早期的欧洲地区和亚太地区小样本临床研究提示植入 AMPLATZER Cardiac Plug 封堵器预防房颤患者血栓栓塞是安全、有效的^[123-124]。最近, 22 个中心参与, 共入选 1 047 例患者, 平均随访 13 个月的临床试验结果证实, 植入 AMPLATZER Cardiac Plug 封堵器显著降低非瓣膜性房颤患者的栓塞和出血风险^[125]。Lambre 封堵器是中国自主研发的新一代左心耳封堵器, 包含一套镍钛合金管为骨架的固定伞和封堵盘。由武汉大学人民医院牵头、国内 11 家中心参与、共入选 154 例患者的前瞻性、多中心临床研究“Lambre 左心耳封堵系统的安全性和有效性”正在进行随访观察。初期结果提示, 植入 Lambre 封堵器预防房颤患者血栓栓塞事件具有良好的安全性和有效性。经皮缝合结扎左心耳的主要装置是 LARIAT, 其通过经皮心内膜、心外膜联合途径缝合结扎左心耳。2013 年, Bartus 等^[126]报道了 LARIAT 装置的初期临床结果, 89 例房颤患者接受 LARIAT 装置缝合结扎左心耳术, 成功率为 96%。随后的多个研究证实 LARIAT 装置缝合结扎左心耳具有较高的急性期成功率, 但围术期并发症发生率高^[127-128]。LARIAT 装置通过心外膜缝扎左心耳, 容易引起心包炎, 且存在心包粘连时难以实施手术。此外, LARIAT 装置预防房颤患者血栓栓塞事件的安全性和有效性需进一步研究明确。2014 年, CSPE、中华医学会心血管病学分会和中国医师协会心律失常专业委员会联合发布《左心耳干预预防心房颤动患者血栓栓塞事件: 目前的认识和建议》, 明确指出经皮左心耳封堵的适应证: CHA₂DS₂-VASC 评分 ≥ 2 的房颤患者, 同时具有下列情况之一: ①不适合长期口服抗凝者; ②服用华法林, INR 达标的基础上仍发生脑卒中或栓塞事件者; ③HAS-BLED 评分 ≥ 3 分^[129]。

建议 II a 类: 对于 CHA₂DS₂-VASC 评分 ≥ 2 的非瓣膜性房颤患者, 如具有下列情况之一: ①不适合长期规范抗凝治疗; ②长期规范抗凝治疗的基础上仍发生脑卒中或栓塞事件; ③HAS-BLED 评分 ≥ 3 ; 可行经皮左心耳封堵术预防血栓栓塞事件(证

据级别 B)。术前应作相关影像学检查以明确左心耳结构特征, 以便除外左心耳结构不适宜手术者。考虑到经皮左心耳封堵术的初期学习曲线及风险, 建议在心外科条件较好的医院开展此项技术。

(2) 外科封闭/切除左心耳: 左心耳是房颤患者血栓的主要形成部位, 也是房颤触发和形成折返电传导的部位之一, 故 COX 迷宫术中, 切除左心耳是重要组成部分。欧洲心脏病学会 2012 年房颤指南更新摘要^[130]中指出, 左心耳封堵术(包括外科左心耳切除术)可作为不能坚持长期服用任何类型口服抗凝药物同时具有脑卒中高危风险房颤患者的治疗措施(II b 类推荐, 证据级别 C)。2014 AHA/ACC/HRS 心房颤动指南^[60]建议: 进行心脏手术的房颤患者可考虑切除左心耳(II b 类推荐, 证据级别 C)。

外科封闭/切除左心耳常见方法包括切除缝合、结扎、缝合结扎、心内缝闭、切割吻合器切除和左心耳夹闭器夹闭等。具体操作: ①外科切除缝合左心耳是从基底部直接切除左心耳, 然后缝合切口; ②结扎左心耳是一种更简单的技术, 弯钳钳夹左心耳基底部, 然后以双丝线或编织线结扎左心耳, 或者每隔 5 mm 依次分段结扎左心耳; ③缝扎左心耳用缝线直接缝合结扎左心耳; ④心内缝闭左心耳, 是在心脏手术中切开显露左心房后, 在左心耳开口处用聚丙烯缝线荷包缝合左心耳开口, 然后再连续缝合封闭左心耳; ⑤切割吻合器切除左心耳, 是使用一种切割吻合器, 钳夹左心耳基底部, 切割吻合器在切割左心耳同时缝钉呈“B”型吻合左心耳; ⑥左心耳夹闭器, 目前 Atricure 夹闭器已获美国食品药品监督管理局(FDA)批准, 该装置包括 2 个不锈钢片、一个可弯曲、一个不易弯曲, 外面套以涤纶编织的纤维织物, 在左心耳基底部夹闭左心耳。

由于左心耳的解剖变异大, 基底部形态不规则, 且冠状动脉回旋支靠近左心耳基底部, 外科封闭/切除左心耳时因顾虑伤及回旋支动脉, 各种方法的结果存在差异。Kanderian 等^[131]的一项研究回顾性分析了 2 546 例患者中 137 例外科切除/封闭左心耳的成功率。其中, 52 例切除左心耳, 73 例缝合封闭左心耳, 12 例切割吻合器封闭左心耳, 结果显示 50 例(36%)封堵不成功(定义为左心耳残端 >1 cm 或彩色多普勒显示血流进入左心耳), 成功率与采用的技术有关。Katz 等^[132]报道外科缝合结扎常不能完全封闭左心耳, 经食管超声心动图评估 50 例二尖瓣手术患者同期缝合结扎左心耳, 18 例(36%)左心耳和左心房体间存在持续性彩色多普勒信号。Gar-

cia-Fernandez 等^[133]研究表明在二尖瓣置换同期双重缝合结扎左心耳,10.3% 患者封闭左心耳不完全。LAAOS 研究将 77 例患者分为左心耳封闭和对照组,结果显示缝合组左心耳封闭成功率为 45%,切割吻合器组为 72%^[134]。Hernandez-Estefania 等^[135]报道应用心内膜荷包缝合技术封闭 8 例患者左心耳术后通过经食管超声和增强 CT 均显示左心耳完全封闭。在左心耳夹闭器 Atriclip 封闭左心耳的结果报道中,美国一项多中心临床研究显示,70 例患者中 67 例(95.7%)成功夹闭,未出现装置相关的并发症;随访中 61 例经 CT 证实,60 例(98.4%)完全闭合^[136]。Emmert 等^[137]应用 Atriclip 封闭 40 例患者左心耳,平均随访(3.5±0.5)年,增强 CT 显示 36 例存活患者左心耳均无血流,无左心耳残端>1 cm。胸腔镜下切割吻合器封闭左心耳,可以达到预防血栓栓塞事件的目的^[138-139]。Ohtsuka 等^[140]报道 30 例患者经胸腔镜下切割吻合器切除左心耳,术后 3 个月增强 CT 显示左心耳封闭成功率 100%。外科封闭/切除左心耳虽已开展多年,但对于各种外科技术干预左心耳成功率的文献报道有限,有些结果甚至存在明显差异。基于目前的文献结果,尚无法证实何种技术是外科封闭/切除左心耳的首选。

外科封闭/切除左心耳,主要目的是减少房颤患者血栓栓塞事件,目前已有文献对其预防脑卒中的有效性进行报道。一项回顾性研究报道 58 例行左心耳结扎的二尖瓣置换患者,超声心动图判断 6 例左心耳仍有持续血流,平均随访 69.4 个月,结果显示未结扎和未完全结扎左心耳发生血栓栓塞的 OR 值为 11.9^[133]。一项回顾性分析 2 067 例心脏外科手术的研究,基于左心耳结扎应用倾向评分匹配法分为两组,每组 631 例患者,145 例已行左心耳结扎的术后房颤心律患者术后 30 d 无脑血管事件发生,而 115 例未行左心耳结扎的术后房颤患者,7 例(6.1%)术后 30 d 发生脑血管事件,该研究结论为常规结扎左心耳明显减少心脏术后脑血管事件发生率^[141]。尽管如此,Bando 等^[142]报道二尖瓣置换同期行左心耳封闭,随访中 72 例患者发生脑卒中,其中 65 例(90%)患者合并房颤,47 例(65%)曾行左心耳封闭,该研究认为持续性房颤是二尖瓣置换术患者远期脑卒中的高风险因素,左心耳封闭并不能降低此类患者脑卒中的风险。LEE 等回顾性对比分析心脏手术患者切除和保留左心耳的临床结果,其中 187 例切除左心耳,192 例保留左心耳,通过倾向评分匹配法匹配 119 对患者,平均随访(3.1±

2.8)年,两组患者总体生存率和无脑卒中率差异无统计学意义^[143]。根据目前的文献结果,对于封闭/切除左心耳是否能有效预防脑卒中,这些回顾性研究的结果缺乏一致性,除了研究对象不同,左心耳封闭成功率的差异性可能是其中的重要原因。Kanderian 等^[131]曾报道应用缝合或切割吻合器封闭左心耳,超过 25% 的未成功患者发现有血栓形成。

外科封闭左心耳一般和房颤消融同期进行,术后早期应进行监护治疗,包括监测生命体征、血气、中心静脉压、尿量、胸腔积液引流量等。尽管左心耳出血在术中可被及时发现并处理,但不排除出现左心耳迟发型出血。靠近回旋支的局部血肿可能会压迫冠状动脉引起心电图 ST-T 段改变或心律失常。术后早期左心房功能受到消融的影响,无论房颤是否转复,若胸腔积液量不多,建议从术后第 1 天开始口服华法林直至术后 3 个月,以后是否继续服用华法林则根据患者心律、CHA₂DS₂-VASc 评分及左心耳是否存在残端决定。

总之,心脏手术时同期行封闭/切除左心耳的主要目的是预防血栓栓塞事件,尽管有学者认为对于迷宫术后患者左心耳对于左心房收缩功能^[144]、脑钠肽分泌和神经激素调节至关重要^[145-146],但由于非瓣膜性房颤 90% 的血栓来源于左心耳,故推荐在心脏手术同时封闭/切除左心耳是必要的。鉴于有文献报道未成功患者血栓形成的几率大,建议在封闭/切除左心耳时尽可能达到完全封闭标准(左心耳与左心房间无交通血流,左心耳残端<1 cm)。

建议 II a 类:对房颤患者行心脏手术时可考虑同期外科封闭/切除左心耳(证据级别 C)。

五、控制心室率

1. 控制心室率的优缺点及目标:大多数房颤患者的心室率在休息和活动时增快。快而不规则的心室率是引起患者心悸、不适症状的主要原因。过快的心室率使心室充盈时间缩短、心排出量降低、血压下降、冠状动脉血液灌注量减少而诱发或加重心肌缺血。较长时间过快的心室率可导致心动过速性心肌病。控制心室率是房颤治疗的基本目标之一。心室率控制的优点为安全、有效,患者易于接受。药物控制心室率的成功率在 80% 左右^[147]。充分的心室率控制可使 LVEF 明显增加^[148]。β 受体阻滞剂是心衰、冠心病和高血压等疾病控制心室率的一线治疗用药。在 AFFIRM 试验中,5 年后 80% 左右的患

者仍在继续服用 β 受体阻滞剂控制心室率^[149]。心室率控制的缺点:由于房颤仍存在,心房收缩功能丧失,房颤引起的心房电重构和结构重构的过程使阵发性或持续性房颤最终变为永久性房颤;心房将逐步扩大,血栓栓塞风险也可能增加。此外,有少数患者的心室率难以控制,尤其是在运动时。心室率控制后,心律的不规整有时仍可引起症状。控制心室率的药物如 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、胺碘酮及洋地黄等可引起心动过缓和房室阻滞,在阵发性房颤和老年患者中容易发生。

最佳的心室率控制目标值目前仍存争议。在 AFFIRM 试验中,心室率控制目标为:静息时平均心室率 ≤ 80 次/min,动态心电图平均心室率 ≤ 100 次/min,最快心室率不超过根据年龄预测的最大值或 6 min 步行试验中最快心室率 ≤ 110 次/min。在该临床试验中初始的药物治疗可以使 58% 的患者达到上述目标^[149]。前瞻性随机对照试验 RACE-II 评估了宽松的心室率控制和严格的心室率控制对房颤患者预后的影响。该试验入选的 614 例永久性房颤患者随机分为宽松心室率控制组(静息心率 < 110 次/min)和严格心室率控制组(静息心率 < 80 次/min)。经过 3 年随访,两组的主要复合终点包括心血管病死亡、心衰住院、脑卒中、栓塞、出血、恶性心律失常发生率均差异无统计学意义^[150]。因此,严格的心室率控制未必能使房颤患者获益。但这一试验结果是否可外推至所有患者值得商榷。首先参加该试验的绝大多数患者心脏收缩功能是正

常的;其次,该试验是非劣效性设计。这项研究也没有提供充分的依据评价两组在全因死亡率、心衰症状、住院率和生活质量的差异。因而,心室率控制目标仍不能确定,需进一步的研究阐明。在进行心室率控制治疗时,除了参考循证证据以外,则更需个体化,根据患者的症状及合并症包括心脏瓣膜病、心功能状态、是否存在预激综合征等情况决定心室率控制目标。对于心功能相对稳定,无明显房颤相关症状者可以采用宽松的心室率控制策略。总之,控制心室率对于持续性房颤患者具有重要意义。房颤的心室率控制应努力达到以下目标:①足够的舒张期以满足心室充盈;②避免心率过快及严重不规整导致心肌缺血和心动过速性心肌病;③尽量避免出现室内差异性传导而影响心室收缩的同步性;④避免药物不良反应,如影响心脏收缩功能、低血压、致心律失常作用、传导阻滞等抵消药物带来的获益甚至加重病情。

2. 控制心室率的药物:房颤患者控制心室率常用药物和剂量(表 7)。心室率控制是房颤治疗的重要策略,可改善生活质量,减少致残率,降低诱发心动过速性心肌病的风险。常用药物包括 β 受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙离子拮抗剂、洋地黄类及某些抗心律失常药物,例如胺碘酮、索他洛尔。心室率控制的药物选择需考虑房颤症状的严重程度、血流动力学状态、是否伴有心衰和是否有潜在的诱因而进行综合判断。关于这类药物疗效评价的文献证据,

表 7 心房颤动患者控制心室率常用药物和剂量

药物	静脉给药	常规口服剂量
β 受体阻滞剂		
酒石酸美托洛尔	2.5 ~ 5.0 mg, 2 min, 可重复给药 3 次	25 ~ 100 mg, 每日 2 次
琥珀酸美托洛尔	不适用	50 ~ 400 mg, 每日 1 次
阿替洛尔	不适用	25 ~ 100 mg, 每日 1 次
艾司洛尔	0.5 mg/kg, 1 min, 0.05 ~ 0.30 mg $\cdot$ kg ⁻¹ $\cdot$ min ⁻¹	不适用
普萘洛尔	1 mg, 1 min, 可重复 3 剂, 间隔 2 min	10 ~ 40 mg, 每日 3 次/每日 4 次
纳多洛尔	不适用	10 ~ 240 mg, 每日 1 次
卡维地洛	不适用	3.125 ~ 25.000 mg, 每日 2 次
比索洛尔	不适用	2.5 ~ 10.0 mg, 每日 1 次
非二氢吡啶类钙离子拮抗剂		
维拉帕米	0.075 ~ 0.150 mg/kg, 2 min, 30 min 后无效, 可追加 10 mg, 继以 0.005 mg/kg 维持	180 ~ 480 mg, 每日 1 次
地尔硫	0.25 mg/kg, 2 min, 继以 5 ~ 15 mg/h 维持	120 ~ 360 mg, 每日 1 次
洋地黄类		
地高辛	0.25 mg, 可重复剂量, 每日不超过 1.5 mg	0.125 ~ 0.250 mg, 每日 1 次
其他		
胺碘酮	300 mg 1 h, 继以 10 ~ 50 mg 维持 24 h	100 ~ 200 mg, 每日 1 次

多基于 20 世纪 80 年代的临床试验,其设计局限性包括不同的终点事件、小量研究样本、单中心研究、观察性研究等。心室率控制内容包括心室率控制目标值、用药类型、心室率控制范围等。总体而言, β 受体阻滞剂是最广泛应用的心室率控制药物,非二氢吡啶类钙离子拮抗剂、洋地黄类、胺碘酮次之。在用药前需了解患者合并症情况,避免药物不良反应,例如使心衰失代偿,加重阻塞性肺气肿、伴预激综合征患者房室传导加速等。

临床如需紧急控制房颤快心室率,可考虑静脉用药或电复律。心衰失代偿、新发心肌缺血、低血压等情况下首选同步直流电复律。未充分抗凝或持续时间不确定的房颤患者,可能会出现血栓栓塞的潜在风险。血流动力学稳定的快心室率患者,心室率控制可选择口服药物。

(1) 洋地黄类药物:洋地黄类药物非房颤心室率控制一线药物,静脉应用可降低快心室率反应,但其起效时间 >1 h,6 h 后达到疗效峰值,不是快速控制心室率优选药物^[151]。洋地黄类口服给药可降低静息心室率,对活动后快心室率控制效果不佳^[152],可联用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂^[152-154]。因其有正性肌力作用,洋地黄类药物仍作为一种心衰伴房颤患者的治疗药物选择,其不良反应包括房室传导阻滞、室性心律失常,少数情况下可加重窦房结功能不良。老年人、肾功能不良患者在联用胺碘酮、普罗帕酮、非二氢吡啶类钙离子拮抗剂等情况下可抑制药物排泄,需调整剂量,并定期监测血药浓度。在 AFFIRM 试验中洋地黄类药物使用与病死率升高相关^[155-156],与性别及心衰无关^[157]。洋地黄类致心律失常是病死率增加的原因之一,其与剂量相关。DIG 研究中洋地黄血清浓度 >0.9 ng/ml 与病死率增加相关^[158]。然而 AFFIRM 研究亚组分析中与阵发性房颤、持续性房颤进行倾向匹配分析发现研究初始就已接受洋地黄类治疗患者病死率及住院率并不增加^[159]。最近,相继发表的大样本的回顾性研究 TREAT-AF^[160] 和 ATRIA-CVRN^[161] 结果均提示在房颤患者中地高辛使用增加病死率。新近一篇系统评价纳入了地高辛在心衰和/或房颤患者中应用的 19 项大型研究(共 326 426 例患者),其结论是地高辛增加死亡风险,特别是应用于房颤患者^[162]。但这些研究绝大多数为非对照性的回顾性研究或前瞻性观察研究,迄今为止尚无洋地黄类用于房颤患者心室率控制的前瞻性随机对照研究。因此,在随机对照研究结果出来前,洋地黄类应非常谨慎地用于房颤的心室率

控制,且不能单独用于伴预激综合征患者,因其缩短动作电位时限可加剧快心室率反应。

(2) β 受体阻滞剂:通过降低交感神经活性, β 受体阻滞剂可有效控制房颤患者心室率。临床常用 β 受体阻滞剂包括艾司洛尔、普萘洛尔、美托洛尔。房颤急性发作时静脉给药更有效^[163-165]。口服途径给药的 β 受体阻滞剂包括阿替洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔均可有效地控制房颤患者的快心室率反应。AFFIRM 试验中 β 受体阻滞剂是应用最广、效果最佳的药物(70% β 受体阻滞剂使用率,54%钙离子拮抗剂使用率)^[166]。伴有心衰患者,卡维地洛可有效控制心室率,联用洋地黄类可提高左心室射血功能^[167]。 β 受体阻滞剂与其他药物包括洋地黄类联用可达到协同效果。但该类药物需缓慢逐渐加大剂量,以避免显著心动过缓^[152]。

(3) 非二氢吡啶类钙离子拮抗剂:维拉帕米与地尔硫 均直接作用于房室结,阻滞 L 型钙离子通道,用于房颤的心室率控制治疗。静脉使用地尔硫 具有较好安全性和有效性,可使 83% 急性房颤患者的心室率得到控制^[168]。维拉帕米用于急性房颤心室率控制也同样有效^[165, 169-170]。若无紧急情况,不常规静脉使用钙离子拮抗剂,口服给药同样有效。维拉帕米和地尔硫 降低静息及活动后快心室率反应,增加患者运动耐量^[168]。该类非二氢吡啶类钙离子拮抗剂具有负性肌力作用,不用于左心室收缩功能不良及失代偿性心衰,但适用于左心室收缩功能保留的心衰患者。此外,该类药物不用于伴预激综合征的房颤患者,因其可能缩短旁路不应期诱发快心室率反应,导致低血压甚至室颤^[171-172]。

(4) 其他口服控制心室率药物:胺碘酮具有抗交感活性及钙离子拮抗剂效应,可抑制房室结传导。静脉应用胺碘酮可用于危重非预激综合征房颤患者的心室率控制,但其效果劣于非二氢吡啶类钙离子拮抗剂^[173-174],且需更长的时间达到控制心室率。口服胺碘酮控制持续性房颤快心室率反应的证据有限,小样本研究认为其作用类似于洋地黄类^[175]。胺碘酮为脂溶性药物,大剂量负荷给药可加快起效时间,但对于近期失代偿性心衰及低血压患者,可恶化其血流动力学。胺碘酮静脉与口服给药并不具相同的电生理学效应^[176]。房颤伴预激综合征患者,有报道经静脉应用胺碘酮具有潜在加速快心室率反应诱发致死性心律失常风险^[177-178]。胺碘酮具有的诸多潜在器官毒性及药物相互作用,限制了其在心室率控制中的长期应用价值。

决奈达隆是不含碘基的胺碘酮,平均可降低 12 次/min 房颤心室率,亦降低活动后心室率^[179],但因增加心衰、脑卒中、心血管病死亡率及非预期住院事件而不适用于永久性房颤的心室率控制^[180]。决奈达隆也不用于心衰伴左心室收缩功能不良患者的心室率控制,否则很可能增加脑卒中、心肌梗死、体循环栓塞、心血管病死亡等联合终点事件^[180-181]。

房颤伴特殊临床背景的心室率控制(如预激综合征合并房颤、心衰合并房颤等)详见“特殊类型的房颤患者”。

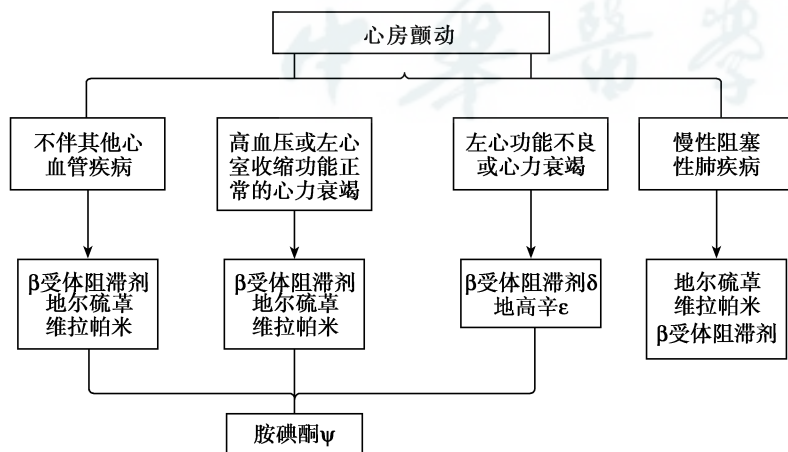
3. 房室结消融+植入永久起搏器:对部分患者行消融房室结并植入永久起搏器,可有效控制节律和心室率,改善症状、心功能和生活质量。特别适用于药物难以控制心室率的心动过速性心肌病患者^[182-186]。因房室结消融后,起搏器终身依赖,一般考虑用于老年患者。消融房室结,植入永久起搏器后不需任何抗心律失常药物,但仍应按照 CHA₂DS₂-VASc 评分进行抗凝。在患者知情同意的情况下,最好在房室结消融前 4~6 周植入永久起搏器且保证起搏器运行正常后再消融房室结。有报道房室结消融后部分患者出现尖端扭转型室速、室颤导致猝死,可能与突然的心率减慢和心室起搏引起心室不应期的离散度增加有关^[187]。因此,在房室结消融后,心室起搏常设置在 90~100 次/min,而后在数月内逐渐降低起搏频率^[188-189]。此外,长期的右心室起搏改变心室激动顺序,可能会导致心衰。对 LVEF<0.35 的心衰患者,建议行双心室起搏。对左心功能下降不严重的患者也

可考虑植入双心室起搏器^[190]。BLOCK HF 研究(对心衰伴房室传导阻滞患者行双心室起搏和右心室起搏的比较研究)表明,在心衰伴高度房室阻滞的患者中,双心室起搏比右心室起搏效果更好^[191]。因此,也应考虑对房室结消融后右心室起搏出现中重度心衰的患者行双心室起搏^[192]。

建议 I 类:①推荐口服 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂(维拉帕米、地尔硫)用于阵发性、持续性和永久性房颤心室率控制^[152,193-194](证据级别 B);②推荐静脉用 β 受体阻滞剂(艾司洛尔、美托洛尔)或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂(维拉帕米、地尔硫)用于急症但不伴有预激综合征房颤患者的心室率控制。若血流动力学不稳定,直接同步电复律^[163,168,173](证据级别 B);③对于活动时症状加剧者,应根据活动时房颤的心室率控制情况来调整药物剂量,使心室率维持在生理范围(证据级别 C)。

II a 类:①对于症状性房颤患者,心室率控制(静息心率<80 次/min)策略是合理、可行的^[150,152](证据级别 B);②对于不伴预激综合征的急症房颤患者,静脉使用胺碘酮是有效的^[193,195-196](证据级别 B);③对于心室率快速、症状明显,且药物治疗效果不佳,同时节律控制策略又不适合的病例可行房室结消融及永久性起搏器植入达到心室率控制^[2,37,51](证据级别 B)。**II b 类:**①对于无症状的房颤,且左心室收缩功能正常的患者,宽松心室率控制(静息心室率<110 次/min)是合理的^[150](证据级别 B);②在其他药物治疗无效或禁忌的情况下,口服胺

碘酮用于心室率控制是合理的(证据级别 C)。**III 类:**①在未尝试药物控制心室率的房颤患者,不推荐直接行房室结消融+心脏永久性起搏器植入达到心室率控制目标(证据级别 C);②不推荐非二氢吡啶类钙离子拮抗剂用于失代偿性心衰,因其可恶化血流动力学状态(证据级别 C);③对于伴预激综合征的房颤患者, β 受体阻滞剂、洋地黄、非二氢吡啶类钙离子拮抗剂可加重快心室率反应,甚或诱发室颤,不建议使用^[171]。(证据级别 B);④不推荐决奈达隆用于永久性房颤患者,因其会增加脑卒中、心肌梗死、体循环栓塞、心血管病死亡风险^[180-181](证据级别 B)。控制心室率药物选择方法(图 2)。



药物按字母顺序列出。 δ : β 受体阻滞剂应在失代偿性心力衰竭的稳定期使用。需根据患者的临床情况选择 β 受体阻滞剂。 ϵ :地高辛为非一线控制心室率药物,但在心室率控制不满意的情况下,可以与 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂联合使用,在心衰衰竭的患者中使用有效。 ψ :因为对胺碘酮的不良反应有所顾忌,胺碘酮仅在 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂心室率控制不佳或不能耐受的情况下用于控制心室率

图 2 控制心室率药物选择方法

六、节律控制

1. 节律控制的优缺点:心房收缩及房室收缩同步性的丧失,以及快速的、不规则的心室率是房颤患者产生症状的两个主要原因。心室率控制和节律控制是改善房颤患者症状的两项主要治疗措施。节律控制是指尝试恢复并且维持窦律,即在适当抗凝和心室率控制的基础上进行包括心脏复律、抗心律失常药物治疗和射频消融的治疗。

窦律是人类的正常心律,理论上采取节律控制可改善患者的心功能状态、提高生活质量、减少血栓栓塞的发生,似乎比心室率控制更具优势。然而,一系列评价节律控制或心室率控制的临床试验(STAF、PI-AF、J-Rhythm、Hot Café、CTAF、café II、RACE、AF-FIRM、AF-CHF)^[197-212]均未发现二者在主要心血管事件(脑卒中/栓塞、住院、心衰)和总体预后(死亡)上存在差别,而节律控制组的住院事件更多。此外,两项横断面研究显示心室率控制是房颤患者最常采用的一种治疗措施,尤其是那些合并有血栓栓塞高风险、心衰、心脏瓣膜病及永久性房颤的患者,而节律控制多用于新发和阵发性房颤患者^[213-214]。

基于上述理论和已有证据,节律控制的优势不能显现的可能原因:①抗心律失常药物用于节律控制有效率低且不良事件较多,包括尖端扭转型室速、心动过缓、血压降低以及出现房扑伴快速心室率等,不能降低甚至可能增加病死率;②节律控制并不能减少脑卒中及栓塞的风险;③并没有为心衰患者带来更多益处;④仅轻微改善患者的症状及生活质量;⑤维持窦律的费用较高;⑥维持窦律的有效率较低,不能真正维持窦律。这些弊端抵消了节律控制带来的益处,使节律控制的优势丧失^[215]。

但是,仍不能完全否定节律控制。几项对比节律控制和心室率控制的研究^[216-219]显示,针对一些房颤患者实施节律控制可显著改善症状和生活质量,逆转心房和心室的电重构,降低全因死亡率、复合终点(死亡、缺血性脑卒中、心肌梗死和因心衰住院)和心血管事件的发生。此外,对经射频消融进行节律控制是否可改善心血管终点事件尚无大系列的随机对照临床研究评价。随着对维持窦律有效率的提高、重视基础疾病的治疗、提高对抗凝的重视,节律控制的益处有望得以显现。房颤为进展性疾病,可由阵发性向持续性房颤进展,继发的电和心肌重构可能随着时间延长变为不可逆,故节律控制对预防房颤进展可能有益^[220-221]。尤其是对年轻的房颤患者尽早采用节律控制,对防止进一步的电重构

及心肌重构有益^[222-223]。

因此,尽管初始的心室率控制对于大多数患者是合理的,但一些患者仍需考虑节律控制。房颤有相关症状是施行节律控制的最强适应证^[45,224]。其他可考虑节律控制的情况包括心室率控制后症状仍不缓解或心室率不易控制、年轻患者、心动过速相关心肌病、初发房颤、急性疾病或一过性诱因导致的房颤。同时也需考虑患者的意愿。

2. 电复律和药物复律:房颤电复律与药物复律比较(表 8)。房颤转复为窦律的方式有自动复律、药物复律、电复律及导管消融。在我国,经导管射频消融房颤技术尚未普及,药物复律和电复律则为主要手段。对于血流动力学稳定患者,药物复律可先于电复律。

表 8 心房颤动电复律与药物复律比较

项目	药物复律	电复律
疗效	稍差	较好
麻醉	不需	需要
血栓栓塞并发症	相似	相似
抗凝适应证	相同	相同
并发症	致心律失常,负性肌力作用,不良反应	皮肤灼伤、短暂心律失常、低血压、呼吸抑制、心肌损伤、肺水肿

药物复律:与电复律比较,药物复律方法简单,患者易于接受,但复律的成功率低于电复律,对发作持续时间 7 d 内的房颤较有效,而对持续时间超过 7 d 的持续性房颤疗效较差。抗心律失常药物有一定的不良反应,偶可导致严重室性心律失常,发生致命的并发症,对于合并心脏明显增大、心衰及电解质紊乱的患者,应特别警惕。此外,某些抗心律失常药物如胺碘酮有增强口服抗凝剂华法林的作用,应注意药物的相互作用。

电复律:复律成功率虽然更高,操作稍复杂,但需镇静或麻醉。电复律可能的并发症包括皮肤灼伤、短暂心律失常、麻醉所致低血压和呼吸抑制、肺水肿、心肌损伤等。

两种复律方式均存在发生血栓栓塞的风险,因此,不管采用何种复律方式,复律前都应依据房颤持续时间而采用恰当的抗凝。

(1)复律时的抗栓治疗:两项观察性研究^[225-226]显示,复律后最初 72 h 发生血栓栓塞的风险最高,且大多数事件发生在 10 d 之内。复律后血栓栓塞

可能由于复律时血栓脱落或复律后心房功能仍处于抑制状态而形成血栓并脱落所致。因此,复律前后适当的抗凝治疗,对减少血栓栓塞至关重要。

对房颤持续时间明确 <48 h 的患者,通常不需行经食管超声心动图检查,预先抗凝即可复律^[227],如果合并脑卒中高风险,例如二尖瓣狭窄或既往有血栓栓塞病史,建议复律前或复律后立即静脉应用肝素或低分子肝素或使用因子 Xa 或直接使用凝血酶抑制剂,而后进行长期抗凝治疗。如果血栓栓塞风险低,复律前可抗凝或不抗凝,复律后无需长期抗凝。房颤复律后是否需长期抗凝应基于 CHA₂DS₂-VASC 风险评分。

当房颤持续时间不明或 ≥ 48 h,临床有两种抗凝方案^[228]。一种是通过使用抗凝药预防栓塞事件的发生。已有证据表明,在实施复律前 ≥ 3 周至复律后 ≥ 4 周采用华法林抗凝可减少栓塞事件发生^[229-230]。现有的资料支持在患者围复律期应用 NOAC 行抗凝治疗,这些资料包括对 RE-LY 研究中的达比加群酯、ROCKET-AF 研究中的利伐沙班和 ARISTOTLE 中的阿哌沙班亚组分析结果^[231-233]。此外,有一项房颤围复律期抗凝治疗的前瞻性随机对照研究比较利伐沙班与华法林的有效性及安全性,研究显示利伐沙班的有效性和安全性与华法林相似^[234]。另一种抗凝方案为经食管超声心动图指导复律,可作为替代复律前 3 周抗凝的一种方法^[52,88]。如果抗凝达标且随后的经食管超声检查未发现血栓(包括左心耳),则可复律,并于复律后继续抗凝治疗 ≥ 4 周。即使经食管超声心动图未发现左心房血栓也应在复律时和复律后进行抗凝治疗。ACUTE(Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography)研究中,住院患者在复律前开始经典的静脉肝素治疗,而门诊患者开始经典的华法林治疗 5 d,并在复律时评估抗凝状态。为达到快速抗凝的效果,可应用普通肝素、低分子量肝素或 NOAC^[235]。如果经食管超声心动图检查证实有血栓,应再进行 ≥ 3 周抗凝之后,经食管超声心动图复查,确保血栓消失^[229]。若仍存在血栓,应考虑其他措施(例如控制心室率的同时进行适当抗凝)。

对血流动力学不稳定需紧急复律的房颤患者,不应因启动抗凝而延误采取稳定血流动力学的干预措施。目前尚无评价此类患者优化抗凝策略的随机临床试验。如无禁忌,应尽早应用肝素或低分子量肝素或 NOAC。对房颤持续时间明确 <48 h 伴有血栓栓塞危险因素的患者,复律后建议长期应用口服抗凝治

疗;不伴有栓塞危险因素者,无需长期抗凝。对于房颤持续时间 ≥ 48 h 或持续时间不确定的患者,建议紧急复律后应用口服抗凝药 ≥ 4 周(类似择期复律患者)。如使用华法林,有适应证与普通肝素或低分子量肝素桥接治疗,直到 INR 达标。对于有血栓栓塞危险因素的房颤患者,建议长期应用口服抗凝治疗。

房扑的复律评价资料有限。然而,房扑与房颤有相似的血栓风险。因此,建议房扑复律的抗凝治疗措施与房颤相同。

建议 I 类:①对房颤或房扑持续 ≥ 48 h 或时间不详的患者,无论 CHA₂DS₂-VASC 评分或选用何种方法复律(电复律或药物复律),均建议至少在复律前 3 周和复律后 4 周应用华法林抗凝(INR 2.0 ~ 3.0,证据级别 B);②对房颤或房扑持续 ≥ 48 h 或时间不详伴血流动力学不稳定者,需立即复律,同时应尽快启动抗凝(证据级别 C);③对房颤或房扑持续 <48 h 的患者,若为脑卒中高危,建议在复律前尽快或复律后立即静脉应用肝素或低分子量肝素,或使用 NOAC,而后长期抗凝治疗(证据级别 C);④所有房颤患者在复律后是否需长期抗凝治疗,取决于血栓栓塞风险的评估结果(证据级别 C)。**II a 类:**①对房颤或房扑持续 ≥ 48 h 或时间不详的患者,若抗凝治疗不足 3 周,可在复律前行食管超声心动图检查,若无左心房血栓且抗凝治疗在经食管超声心动图检查前已达标,则可进行复律,复律后需继续抗凝至少 4 周(证据级别 B);②对房颤或房扑持续 ≥ 48 h 或时间不详的患者,应用达比加群酯、利伐沙班或阿哌沙班在复律前抗凝至少 3 周,复律后抗凝 4 周(证据级别 C)。**II b 类:**对房颤或房扑持续 <48 h 的患者,若血栓栓塞风险为低危,也可考虑复律前抗凝或不抗凝治疗,复律后无需口服抗凝药(证据级别 C)。

(2)电复律:①体外(经胸)直流电复律:A. 适应证及使用方法:持续性房颤伴血流动力学恶化,包括伴进行性心肌缺血加重、症状性低血压、心衰等患者的复律首选电复律^[147,236]。房颤伴预激心室率快且血流动力学不稳定时,应立即行直流电复律。为避免诱发室颤,应采用与 QRS 波同步电复律的方式。起始使用较高能量可提高有效率且减少电击次数和镇静持续时间^[237]。疑有房室阻滞或窦房结功能低下者,电复律前应有预防性心室起搏的准备。如复律不成功,未恢复窦律,可通过增加电量、选择双相波放电方式^[238]、改变电极板位置(前-后电极放置优于前侧放置^[239])、对前胸电极板施加一定压

力提高能量传递、或使用药物(例如伊布利特)降低除颤阈值等方法提高复律成功率。如复律后恢复窦律可选择抗心律失常药物以提高维持窦律的可能性^[240-241]。研究显示胺碘酮可提高电复律的成功率、降低复律后房颤复发比例^[242]。而地尔硫、氟卡尼、普鲁卡因胺、普罗帕酮和维拉帕米对提高复律成功率和预防电复律成功后房颤复发的作用不明确。此外,另一项研究显示在电复律前 28 d 给予胺碘酮或索他洛尔,房颤自发复律和电复律成功率相同^[243]。因此,对房颤复律失败或早期复发的病例,推荐在择期复律前给予胺碘酮、索他洛尔。B. 并发症:房颤患者经适当的准备和抗凝治疗,电复律并发症较少,可能的并发症包括血栓栓塞、镇静相关并发症、室速或室颤、缓慢性心律失常、皮肤灼伤、过敏或肌肉酸痛等。对已有左心功能严重损害的患者有诱发肺水肿的风险。体内植入电子设备后行电复律可改变/损坏其预置功能。此外,洋地黄中毒、低钾血症或其他电解质紊乱、急性感染或炎症疾病、未代偿的心衰及未满意控制的甲亢等情况时,电击可能导致恶性心律失常及全身病情恶化;超声心动图或其他影像检查证实心腔内血栓形成者,直流电复律导致体循环栓塞风险甚高,通常需给予有效抗凝直至血栓溶解;多次电复律及预防性给予抗心律失常药物治疗仍复发房颤,且维持窦律时间较短的患者,再次电复律无助于窦律的维持。②心内直流电复律:自 1993 年以来,低能量(<20 J)心内电复律技术已用于临床^[244]。该技术采用两个大表面积电极导管,分别置于右心房(负极)和冠状静脉窦(正极)。其中一根电极导管也可置于左肺动脉作为正极,或因冠状静脉窦插管失败作为替代(正极)。复律的成功率可达 70%~89%^[245]。有研究表明心内直流电复律转复房颤的效果明显优于体外直流电复律(93%对 67%),在随访的半年期间维持窦律的患者亦以心内直流电复律组高^[246]。该技术主要用于电生理检查或导管消融过程及体外循环心脏手术时的房颤,亦用于胸壁阻力大(如肥胖和严重肺病)的房颤患者,体内电复律仍需与体表心电图 R 波准确同步^[246]。

建议 I 类:①对房颤或房扑的患者应用电复律是节律控制的方法之一。若复律未成功,可尝试调整电极板位置、对电极板施加一定压力或应用抗心律失常药物后重复电复律(证据级别 C);②当药物治疗不能迅速控制房颤或房扑的心室率而导致心肌缺血、低血压或心衰时,应电复律(证据级别 C);

③当房颤或房扑合并预激伴快速心室率导致血流动力学不稳定时,建议电复律(证据级别 C)。II a 类:持续房颤患者在复律后能维持较长时间的窦律,如房颤复发可再次复律。当房颤伴随严重症状或患者有复律意愿时,可考虑重复电复律(证据级别 C)。

(3)药物复律:抗心律失常药物可用于房颤转复窦律,或提高电复律的成功率。大多数阵发房颤在 1~2 d 内可自行转复,药物可加快转复速度。对于房颤发作持续时间 7 d 内的患者,药物复律有效。超过 7 d 很少自行转复,药物复律的有效性下降。目前用于房颤复律的主要药物是 I c 类(氟卡尼、普罗帕酮)和 III 类(胺碘酮、伊布利特、多非利特、维纳卡兰)抗心律失常药物,它们分别通过减慢传导速度和延长有效不应期使折返激动终止而达到房颤复律的目的。目前尚无充分证据证实哪种药物更有效。不同的药物在起效时间、不良反应方面也存在不同。选择药物时需考虑患者是否有基础疾病、药物作用特点及安全性及治疗成本等问题。

对于无器质性心脏病患者,可静脉应用氟卡尼、普罗帕酮、伊布利特、维纳卡兰复律。这些药物耐受性较好,不良反应相对较小。对于既往使用氟卡尼、普罗帕酮药物复律安全有效的阵发性房颤患者,可用氟卡尼、普罗帕酮顿服转复房颤,此法与持续服药预防复发相比可降低药物的不良作用。上述药物无效或出现不良作用,可选用静脉胺碘酮。口服多非利特也可用于房颤的复律治疗。

伴有器质性心脏病患者应根据不同基础病程度选用药物。伴有严重器质性心脏病患者选择静脉胺碘酮;伴有中等程度器质性心脏病患者选择静脉伊布利特、维纳卡兰,上述方法无效可选用胺碘酮。

伴有预激综合征的房颤患者,由于快速的心房激动可通过旁路下传,导致快速心室率,易诱发恶性室性心律失常。而目前尚无安全有效终止这类心律失常的药物。血流动力学不稳定患者应首选同步电复律。稳定血流动力学可用静脉普罗帕酮、伊布利特转律或控制心室率。对于静脉胺碘酮用于预激综合征伴房颤存在争议,静脉应用胺碘酮有心室率加速导致室颤的个案报道,基于此,2014 年 HRS 房颤指南不建议应用。

常用转复抗心律失常药物作用特点、应用方法及注意事项(表 9)。①胺碘酮:静脉胺碘酮能转复节律和控制房颤心室率,短期应用安全性较好,但起效时间较迟。8~24 h 的转复率为 35%~90%。当合

表 9 常用转复心房颤动的药物

药物	给药途径	剂量和用法	不良反应	参考文献
胺碘酮	口服	每日 0.6 ~ 0.8 mg, 分次给药, 达到 10 g 的总负剂量, 然后每日 0.2 g 维持量	静脉炎(静脉); 低血压; 心动过缓; QT 间期延长	[247-248]
	静脉	0.15 g 超过 10 min 静脉注射完毕。1 mg/min 维持 6 h, 然后 0.5 mg/min 维持 18 h 或改为口服给药	尖端扭转型室速(罕见); 胃肠不适; 便秘; INR 升高	
普罗帕酮	口服	(0.45 ~ 0.6) g×1 ^a	低血压; 心房扑动伴 1:1 房室传导致室性心律失常作用; 避免应用于冠心病和明显心脏结构异常患者	[249-250]
氟卡尼	口服	(0.2 ~ 0.3) g×1 ^a	低血压; 心房扑动伴 1:1 房室传导致室性心律失常作用; 避免应用于冠心病和明显心脏结构异常患者	[249]
多非利特	口服	肌酐清除率(ml/s) >1.0 0.65 ~ 1.00 0.35 ~ 0.65 <0.35 剂量(μg, 每日 2 次) 500 250 125 不建议	QT 间期延长; 尖端扭转型室速; 根据肾功能、体重及年龄调整剂量	[250]
伊布利特	静脉	1 mg 超过 10 min 静脉注射; 必要时可重复 1 mg (体重 < 60 kg 使用 0.01 mg/kg)	QT 间期延长; 尖端扭转型室速; 低血压	[251-253]

注: ^a 建议给予 Vaughan Williams Class IC 类药物前 30 min 联合给予 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂; 室速 = 室性心动过速

并器质性心脏病和心衰时, 首选胺碘酮复律。静脉负剂量 0.15 g 不少于 10 min 静脉注射, 继之 1 mg/min 维持 6 h, 此后根据心律失常控制情况酌减至 0.5 mg/min 维持 18 h 或改为口服给药。口服用药每日 0.6 ~ 0.8 g 至总量 10 g 后, 减至每日 0.2 g 维持。静脉用药期间注意低血压、肝损害、心动过缓、静脉炎等不良反应。长期应用时注意甲状腺功能、肺毒性、肝损害等不良反应^[247-248]。②普罗帕酮: 对新近发生的房颤转复有效, 对持续房颤、房扑疗效较差。作用较快, 口服后 2 ~ 6 h 起效, 静脉注射后 0.5 ~ 2.0 h 起效, 转复率 41% ~ 91%。口服每次 450 ~ 600 mg, 静脉注射 1.5 ~ 2.0 mg/kg, 10 ~ 20 min 注射完。普罗帕酮不良反应相对少见, 包括室内阻滞、房扑伴快心室率、室速、低血压、转复后心动过缓等, 可考虑用药前 ≥ 30 min 先予 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂以防止出现 1:1 房室传导所致的快速心室率。对合并器质性心脏病、心衰或严重阻塞性肺病患者应慎用^[249-250]。③氟卡尼: 口服或静脉应用对新近发生的房颤有效, 作用较快, 口服复律时间 3 h, 静脉复律时间 1 h。转复率 55% ~ 85%。剂量: 口服 0.2 ~ 0.3 g, 静脉 1.5 ~ 2.0 mg/kg, 10 ~ 20 min 注射完。不良反应较普罗帕酮稍多, 可引起低血压, 导致 1:1 房室传导加快心室率等, 建议用药前 ≥ 30 min 先予 β 受体阻滞剂或非

二氢吡啶类钙离子拮抗剂以防止出现 1:1 房室传导所致的快速心室率。应避免用于器质性心脏病, 特别是心功能不好的患者。④多非利特: 对持续 1 周以上的房颤效果较好, 转复时间多在用药 30 h 以内, 对房扑转律作用似好于房颤, 125 ~ 500 μg, 每日 2 次口服。不良反应有 QT 间期延长, 需根据肾功能、体重和年龄调节剂量。国内迄今尚无此药^[250]。⑤伊布利特: 起效快, 对近期发生的房颤疗效较好, 转复率 25% ~ 50%, 平均转复时间 < 30 min。转复房扑有效率高于房颤^[252]。电复律前应用伊布利特治疗能提高房颤患者经胸电复律的有效性。对病程较长的持续性房颤转复效果差。对普罗帕酮无效或使用普罗帕酮或氟卡尼后复发的房颤可能有效。剂量: 1 mg, 10 min 静脉注射, 继而观察 10 min, 无效可给第 2 剂 1 mg, 10 min 静脉注射。体重 < 60 kg 者, 按 0.01 mg/kg, 10 min 静脉注射^[241]。主要风险为 QT 间期延长, 导致多形性室速/尖端扭转型室速, 发生率 3% ~ 4%。用药后应持续心电监测 ≥ 4 h, 并应准备好心肺复苏设备。伊布利特应避免用于 QT 间期延长、明显低钾血症、左心室肥厚、LVEF 明显降低 (< 0.30) 者, 以免发生促心律失常作用。有文献报道应用伊布利特前静脉注射硫酸镁可降低促心律失常风险^[254-255]。⑥维纳卡兰: 是目前处于研究阶段的选择性作用于心房肌的新型 III 类抗心律

失常药物。选择性阻滞心房的钠、钾离子通道,抑制心房组织的复极过程,延长心房肌的有效不应期。有静脉和口服两种剂型。临床研究显示房颤转复率 48%~62%。AVRO 研究比较了静脉维纳卡兰和胺碘酮转复新发房颤的有效性,结果显示 90 min 的房颤转复率维纳卡兰组明显优于胺碘酮组。目前公布的临床研究中没有直接导致室颤、室速的报道。不良反应包括低血压、房室阻滞、窦性停搏或长间歇、室上性心律失常、头痛、心衰、乏力、肢体痛等。不建议用于 30 d 内急性冠脉综合征、低血压、中重度心衰、严重主动脉瓣狭窄和 QT 间期延长患者^[256-260]。⑦其他:目前已很少使用奎尼丁和普鲁卡因胺转复房颤。丙吡胺和索他洛尔转复房颤的疗效尚不确定。静脉使用短效类 β 受体阻滞剂对新发房颤的转复有一定疗效,但作用较弱。非二氢吡啶类钙离子拮抗剂和洋地黄类药无转复房颤的作用。

建议 I 类:推荐使用氟卡尼、多非利特、普罗帕酮和伊布利特作为房颤的复律药物(证据级别 A)。II a 类:①房颤复律也可选择胺碘酮(证据级别 A);②对在医院内已经证实应用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂联用普罗帕酮或氟卡尼可以安全终止房颤的患者,则可在院外联合应用上述两种药物转复房颤(证据级别 C)。III 类:①地高辛和索他洛尔不建议用于药物复律(证据级别 A);②不建议在院外应用奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺进行药物复律(证据级别 B);③多非利特有明显延长 QT 间期导致尖端扭转型室速的风险,因此不应在院外使用(证据级别 B)。

3. 复律后维持窦性心律:大多数阵发性或持续性房颤患者,恢复窦律后房颤复发风险仍然很大。房颤复发的危险因素包括:高龄、心衰、高血压、糖尿病、左心房扩大及左心室功能障碍等。控制并干预这些危险因素,有助于预防房颤复发。但是,不少患者仍需长期服用抗心律失常药物来预防房颤复发。在长期抗心律失常药物治疗中,所选药物的安全性至关重要。该治疗策略的根本目的在于降低病死率、心血管事件发生率、住院率和改善生活质量。在长期抗心律失常药物治疗中,房颤的复发并不意味着治疗失败。复发频率降低、每次复发时房颤持续时间缩短、复发时症状减轻、由不能耐受变为可以耐受,都应视为已基本达到治疗目的。大约 80% 的房颤患者合并基础心脏疾病,故不少抗心律失常药物可致心功能恶化或有致心律失常作用;尚有部分抗心律失常药物长期服用具有较大的心脏不良反

应等,此均应密切观察。

(1)维持窦律的药物:国内临床常用于维持窦律的药物有胺碘酮、多非利特、普罗帕酮、索他洛尔、决奈达隆和 β 受体阻滞剂。此外,有研究显示中药参松养心胶囊和稳心颗粒对维持窦律有一定效果(表 10)。①胺碘酮:现有证据显示对阵发性和持续性房颤,胺碘酮维持窦律的疗效优于 I 类抗心律失常药和索他洛尔^[261]。由于胺碘酮心外不良反应发生率较高,且不良反应较大,在很多情况下,将其列为二线用药。但对伴有明显左心室肥大、心衰、冠心病的患者,胺碘酮为首选药物,其致心律失常的风险较低。② β 受体阻滞剂:对阵发性或持续性房颤,不论是否合并器质性心脏病, β 受体阻滞剂均有预防房颤复发的作用^[262]。其维持窦律的疗效弱于 I 类或 III 类抗心律失常药,但长期应用其不良反应也明显少于 I 类和 III 类抗心律失常药。 β 受体阻滞剂是心衰、冠心病和高血压的一线用药,有降低这些患者心血管事件发生率和病死率的作用。此外, β 受体阻滞剂减慢心室率的作用还可减轻房颤复发时的症状。③多非利特:复律后,多非利特减少房颤复发^[263]。对合并心功能减退的患者,多非利特维持窦律的作用明显优于安慰剂^[264]。用药后扭转型室速的发生率约 0.8%,大多发生在用药前 3 d 之内。因此开始用药阶段患者应住院治疗,并根据肾功能和 QT 间期延长的情况调整剂量。④普罗帕酮:能有效预防房颤复发,增加剂量,维持窦律的作用更佳,但不良反应也较多^[236]。应用普罗帕酮预防阵发性房颤或房扑时,可增加房室结 1:1 下传的可能性,房扑可致心室率增快,此时可联用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂等抑制房室结内传导药物。与其他 Ic 类药物一样,普罗帕酮不应用于缺血性心脏病、心功能不良和明显左心室肥厚的患者。⑤索他洛尔:索他洛尔转复房颤的疗效差,但预防房颤复发的作用与普罗帕酮相当。对合并哮喘、心衰、肾功能不良或 QT 间期延长的患者应避免使用。⑥决奈达隆(dronedarone)是一种新的 III 类抗心律失常药,其结构与胺碘酮相似,但不含碘。临床试验结果发现,对阵发性房颤,决奈达隆可降低首次心血管病住院率和心血管病病死率,其抗房颤作用弱于胺碘酮^[261]。该药曾被认为是一种可以改善房颤远期预后、具有良好应用前景的抗心律失常药物。但之后的 Pallas 试验发现,对永久性房颤,决奈达隆可增加心血管病死亡率及脑卒中和心衰住院的风险^[180]。根据这一

表 10 维持窦性心律的药物

药名	每日剂量	不良反应
胺碘酮	100 ~ 400 mg	肺纤维化、多发性神经病变、光敏感、消化道症状、肝毒性、甲状腺功能紊乱、眼并发症
普罗帕酮	300 ~ 900 mg	室性心动过速、心力衰竭、心房扑动伴快速心室率
多非利特	250 ~ 1 000 mg	扭转型室性心动过速
索他洛尔	160 ~ 320 mg	扭转型室性心动过速、心力衰竭、心动过缓、加重慢性阻塞性肺疾病或支气管痉挛
决奈达隆	800 mg	心力衰竭加重、肝功能损害、QT 间期延长
参松养心胶囊	2.4g ~ 4.8g (6 ~ 12 粒)	胃胀
稳心颗粒	3 袋	轻度头晕、恶心

试验结果,欧洲药品局(European Medicines Agency)提出限制其使用的建议:A. 决奈达隆仅用于阵发性和持续性房颤转复为窦律后,当患者心律为房颤时,不应使用;B. 应由专科医生使用并监护;C. 不可用于永久性房颤、心衰和左心室收缩功能障碍的患者;D. 如果房颤复发,应考虑停药;E. 如果过去使用胺碘酮或其他抗心律失常药发生过肝、肺损害,不应使用决奈达隆;F. 应用过程中应定期监测肺、肝功能和心律,开始使用数周内更应密切监测肝功能。⑦中药:随机、双盲、对照、多中心临床试验显示,对于阵发性房颤,参松养心胶囊维持窦律的效果与普罗帕酮相当,且具有更好的安全性^[265]。此外,小样本临床研究提示,稳心颗粒也有助于阵发性房颤的窦律维持^[266]。

由于严重不良反应,现已不推荐普鲁卡因胺和奎尼丁用于维持窦律的治疗。非二氢吡啶类钙离子拮抗剂预防房颤复发的作用尚不确定。但因其具有降低心室率的作用,故可改善阵发性房颤患者的症

状。地高辛无预防房颤复发的作用。

根据临床试验提供的依据,在维持窦律的治疗中选择抗心律药物时应依据患者基础心脏病性质、心功能状态和左心室肥大程度来决定,以减少抗心律失常药物的致心律失常作用和其他不良反应(图 3)。

(2)何时停用抗心律失常药物:在药物治疗过程中,如出现明显不良反应或患者要求停药,则应该停药;如药物治疗无效或效果不确切,应及时停药。

建议 I 类:①抗心律失常药物维持窦律主要是改善症状,不能改善远期预后,不主张长期使用(证据级别 C);②使用抗心律失常药物之前应认真寻找并处理房颤的病因和诱因(证据级别 C);③根据患者所合并的基础心脏病、其他疾病及心功能状况,从下列药物中选择恰当的药物:胺碘酮、多非利特、普罗帕酮、索他洛尔、决奈达隆(证据级别 A);④用药前,应充分评估使用抗心律失常药的风险,包

括致心律失常作用和其他不良反应(证据级别 C);⑤胺碘酮维持窦律的效果较好,但鉴于胺碘酮有较大的不良反应,只有当其他药物无效或为禁忌时,方应考虑用于维持窦律的治疗,并应评估其风险(证据级别 C)。II a 类:对房颤导致的心动过速性心肌病,可采用药物维持窦律(证据级别 C)。II b 类:①对已使用抗心律失常药治疗者,如果房颤复发次数减少,症状改善,并且能耐房颤复发的症状,可继续维持抗心律失常药物治疗(证据级别 C);②对于阵发性房颤,可单独使用中药:参松养心胶囊(证据级别 B)或稳心颗粒(证据级别 C)维持窦律,也可与传统抗心律失常药物联合使用(证据级别 C)。III 类:①当患者为永久性房颤时,应停止

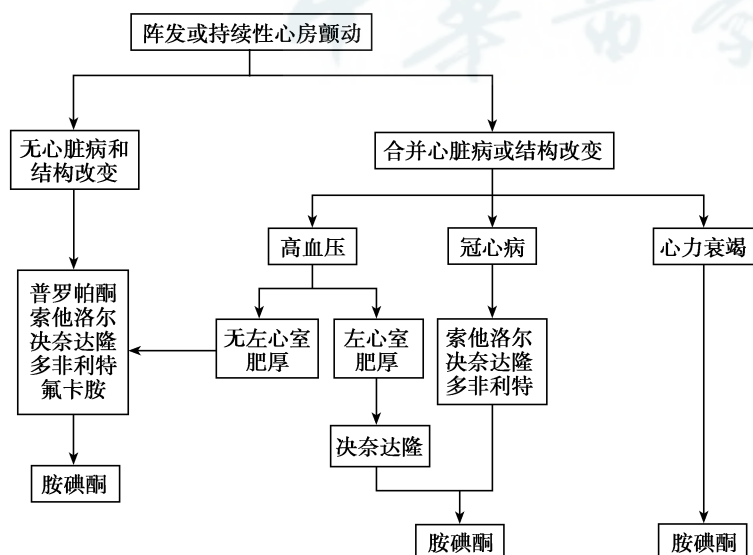


图 3 维持窦性心律的药物选择

以维持窦律为目的的抗心律失常药物治疗(证据级别:决奈达隆 B,其他药物 C);②决奈达隆不能用于心功能Ⅲ或Ⅳ级(NYHA 分级)的心衰患者,也不能用于过去 4 周有心衰失代偿临床事件的患者(证据级别 B);③ Ic 类抗心律失常药物不能应用于缺血性心脏病、心功能不良和明显左心室肥厚的患者(证据级别 C)。

4. 经导管消融心房颤动

(1)导管消融的适应证和禁忌证:2007 年 HRS/EHRA/ECAS“房颤导管和外科消融专家共识”所形成的一致意见是房颤导管消融的基本适应证为“症状性房颤,至少一种 I 类或Ⅲ类抗心律失常药物治疗无效或不能耐受”^[267]。鉴于近年来导管消融治疗房颤优于抗心律失常药物治疗的一致研究结果,且抗心律失常药物维持窦律的效果有限,2010 年至 2012 年,ESC、CSPE、ACCF/AHA/HRS 和 CCS 相继出台或更新房颤治疗指南^[130,268-273],上述指南均将症状性阵发性房颤,不伴或仅伴轻微心脏结构异常,对至少一种抗心律失常药物治疗无效列为导管消融的适应证;但在患者选择上上述指南各有所侧重^[274]。CCS 指南讨论了房颤导管消融前抗心律失常药物治疗无效的数目,认为 ≥ 2 种抗心律失常药物治疗无效时推荐导管消融证据较充分。ACCF/AHA/HRS 指南推荐症状性阵发性房颤,对一种抗心律失常药物治疗无效为导管消融的适应证,但突出强调了导管消融仅在有经验的中心(>50 例/年)开展,患者左心房结构正常或仅轻度扩大,左心室功能正常或轻度减低,无严重肺病时为 I 类适应证(证据级别 A)。而在 CCS 和 ESC 指南中没有将左心房大小列为房颤导管消融适应证判定的指标之一。ACCF/AHA/HRS 和 ESC 指南中区分了阵发性和持续性房颤的导管消融适应证,而 CCS 指南没有区分。ESC 指南推荐症状性房颤,对一种抗心律失常药物治疗无效的阵发性房颤为导管消融的 I 类适应证(证据级别 A),药物治疗无效的持续性房颤为Ⅱa 类适应证(证据级别 B);抗心律失常药物难以控制的有症状的长程持续性房颤患者可以考虑导管消融(Ⅱb 类适应证,证据级别 B);在伴有心衰的患者中,当抗心律失常治疗包括胺碘酮不能控制症状时,可考虑导管消融(Ⅱb 类适应证,证据级别 B)。值得关注的是,上述指南均首次考虑将导管消融列为房颤可能的一线治疗。ESC 指南推荐导管消融在选择性患者中可作为一线治疗,而 CCS 指南建议导管消融在高度选择性的症状性阵发性房颤、无或仅伴轻微结构性心脏病患者中可作为一线治疗。2014

年 AHA/ACC/HRS 指南推荐,对有症状的阵发性房颤患者,权衡药物与导管消融风险及疗效后,导管消融可作为一线治疗^[1]。

阵发性房颤:多中心随机临床试验结果均表明导管消融对于阵发性房颤在维持窦律、减少房颤负荷、改善症状和运动耐量、提高生活质量等方面均明显优于抗心律失常药物^[275-281],对于多个行肺静脉电隔离术式的临床研究所进行的荟萃分析也支持以上结果^[282]。最新研究证实,导管消融作为阵发性房颤的起始治疗也是安全有效的^[283-284],这些结果为导管消融作为阵发性房颤一线治疗提供了依据。目前对于无症状房颤通过导管消融以期改善预后或取代长期服用华法林的做法仍需进一步研究^[267,273]。

持续性房颤:随着一系列临床试验的发布及导管消融经验的积累,导管消融在持续性房颤治疗中的作用得到了肯定^[277,279,285-286],2012 年 ESC 指南及 2014 年 AHA/ACC/HRS 指南中均推荐抗心律失常药物治疗无效的症状性持续性房颤患者作为导管消融Ⅱa 类适应证。通常认为,无心房器质性病变或病变轻微、左心房内径 <45 mm、房颤持续时间较短、年龄 <65 岁、心房波相对“不碎”(f 波较大)、年龄较轻的患者,可能最能从导管消融中获益。

长程持续性房颤:近年来一些有经验的中心已将导管消融用于长程持续性房颤的消融,并取得略低于阵发性房颤和持续时间较短的持续性房颤的导管消融近期成功率,但常需多次消融。消融术式也较复杂,除肺静脉电隔离外,多需结合左心房和/或右心房的线径消融及心房碎裂电位的消融,消融时间通常延长,消融伴随的风险也较单纯肺静脉电隔离高,其晚期复发率和对临床疗效乃至预后的影响尚需进一步研究^[287-292]。

房颤合并心衰:近年来导管消融房颤在治疗房颤合并心衰者中取得明显疗效,房颤合并心衰导管消融的成功率与无心衰房颤者相近,维持窦律术后左心室功能、运动耐量及生活质量明显改善,而围术期并发症的发生率与无心衰者相比差异无统计学意义^[293-298]。需指出的是,上述研究多在 LVEF 为 0.30~0.45 的患者中进行,均由有经验的术者完成。在这些患者中,消融成功更加困难,故导管消融在房颤合并严重心衰患者中的疗效和安全性尚需进一步研究。PABA-CHF 试验比较了合并心衰的房颤患者行导管消融与房室结消融加双心室起搏的疗效,结果显示房颤导管消融组在 LVEF、6 min 步行试验和生活质量评分方面明显优于房室结消融加双

心室起搏组^[182]。需注意的是,由于心脏重构及合并器质性心脏病,心衰患者复发率及并发症发生率更高^[299]。荟萃分析发现,房颤合并收缩功能障碍患者单次导管消融成功率低于收缩功能正常的患者,多次消融后二者成功率相似^[300]。

选择导管消融需考虑的因素:影响患者适应证选择和导管消融结果的因素包括年龄、左心房大小、房颤类型、房颤持续时间、有无二尖瓣反流及其程度、有无基础心血管疾病及其严重程度、术者经验等^[273,301]。对于左心房直径>55 mm、心房肌纤维化、房颤持续时间过长和伴有明确器质性心脏病而未完全纠正者,导管消融术后复发率高于无这些伴随情况的房颤患者。高龄患者由于心肌穿孔和血栓栓塞并发症明显升高和左心房明显扩大,可致成功率降低。导管消融可能导致并发症^[302-304],故在导管消融前,应认真权衡风险和获益。导管消融的禁忌证较少,仅左心房/左心耳存在血栓是绝对禁忌证^[1,268,273]。

建议 I 类:对于症状明显、药物治疗无效的阵发性房颤,导管消融可以作为一线治疗(证据级别 A)。**II a 类:**①对于病史较短、药物治疗无效、无明显器质性心脏病的症状性持续性房颤,导管消融可作为合理选择(证据级别 A);②对反复发作的阵发性房颤,权衡药物与导管消融风险及疗效后,导管消融可以作为一线治疗(证据级别 B);③对于存在心衰和/或 LVEF 减少的症状性房颤患者,导管消融可作为合理选择,但其主要症状和/或心衰应与房颤相关(证据级别 B)。**II b 类:**对于病史较长、不伴有明显器质性心脏病的症状性长程持续性房颤,导管消融可作为维持窦律或预防复发的可选治疗方案之一(证据级别 B)。**III 类:**存在抗凝药物治疗禁忌的房颤患者,不宜选择导管消融(证据级别 C)。

执行上述建议时,需充分考虑到术者及所在中心的经验、患者的风险/获益比、影响房颤成功转复和维持窦律的影响因素、患者的意愿。存在左心房/左心耳血栓是房颤导管消融的绝对禁忌证。

(2)房颤导管消融术式及策略:经过近 20 年的发展,房颤消融方法策略较多,其基于不同房颤类型、不同中心、甚至不同术者经验认识,采取不同策略;但以环肺静脉前庭消融至肺静脉电隔离仍是不同类型房颤导管消融的基础。对于持续性房颤、长程持续性房颤,则在上述肺静脉电隔离基础上,予以心房基质改良。

消融治疗的术式主要包括节段性肺静脉电隔离(SPVI)、环肺静脉电隔离(CPVI)、线性消融、心房

复杂碎裂电位消融(complex fractionated atrial electrograms, CFAE ablation)、神经节丛(GP)消融、转子(Rotor)消融及递进式消融(stepwise ablation)。

①节段性肺静脉电隔离(SPVI):肺静脉肌袖快速紊乱电活动,及肌袖内和肌袖—心房间的多束电连接、多部位折返是房颤、特别是阵发性房颤的解剖和电生理基础^[305-307]。SPVI 是指环状标测电极导管标测指导下,消融肺静脉开口部或开口近端的一个或若干个节段(肌袖),完全阻断肺静脉和左心房之间的电学联系的方法^[308-309]。阵发性房颤在不同时段内可能由不同的肌袖触发或驱动,故节段性肺静脉消融终点为所有肺静脉电隔离,即所有肺静脉电位消失(传出阻滞),通过肺静脉内起搏证实传入阻滞^[308-309]。虽然报道阵发性房颤肺静脉节段性消融术后成功率多在 70%~80%,安全有效^[276,310-311],但肺静脉口节段性消融电隔离仅隔离了触发灶,未涉及肺静脉口外的前庭部,因此无基质改良成分,治疗房颤、特别是慢性房颤成功率仍然较低^[312]。此外,虽然 SPVI 术中已尽量在肺静脉开口心房侧进行,但肺静脉狭窄的发生率仍然偏高^[313-314]。因此,基于目前三维标测技术的快速进展及 SPVI 技术的进步与成熟,单纯的肺静脉节段电隔离已经较少采用。而另一方面,球囊冷冻消融技术的进步,尤其是 2 代冷冻球囊技术的广泛应用,在某种程度上成为肺静脉电隔离技术的革命,加之其对肺静脉前庭的连续性及带状损伤,其治疗已经超越了采用射频能量逐点消融进行的肺静脉节段电隔离技术。但由于冷冻球囊技术的针对性治疗区域仍然局限于肺静脉以及前庭,因此主要在阵发性房颤的治疗中得到愈加广泛的应用^[315-316],而尚不能在持续性房颤中推荐使用。

②环肺静脉电隔离(CPVI):环肺静脉前庭电隔离是指分别对左右两侧上下肺静脉前庭进行大环线性消融(消融线在肺静脉口外 0.5~1.0 cm)至肺静脉电隔离。常联合应用单个或两个环肺静脉标测导管指导和验证肺静脉电隔离,也可根据三维解剖模型和冠状静脉窦起搏,应用消融导管在消融线上逐点验证肺静脉电隔离^[317-319]。肺静脉前庭可根据下述方法确定,包括肺静脉造影、心内超声(ICE)、三维标测系统(Carto 或 NavX),可将 MRI 或 CT 与上述影像融合^[320-322]。国外多采用心内超声联合三维标测方法确定肺静脉口部,国内目前多采用三维标测方法联合 X 线确定肺静脉口部。由于消融靶点为肺静脉前庭,不仅可有效消融肺静脉肌袖,隔离肺静脉,而且可以损伤肺静脉口外的异位灶,包括局部

GP、碎裂电位,阻断潜在的肺静脉前庭部位的微折返和颤动样传导,临床疗效显示优于单纯肺静脉开口节段性隔离,且不会引起肺静脉狭窄^[278,323-326]。同时,压力导管的应用在 CPVI 中体现出较高的价值,在得到压力、时间双重保证的情况下,其显示增加消融损伤的连续性和稳定性,提高导管消融的成功率和安全性。另外,冷冻球囊的临床应用使得肺静脉电隔离的学习曲线大幅缩短,临床研究也显示出与导管射频消融一致的临床效果。初始肺静脉电隔离后一般推荐至少监测 20 min,然后再次验证肺静脉电隔离是否完整;若药物验证(ATP 激发试验)证实肺静脉传导存在恢复点,则应进行补充消融,此可提高导管消融的成功率。

目前 CPVI 已成为不同类型房颤消融的基础。但由于持续性房颤机制复杂,仅依环肺静脉前庭部隔离尚不能获得满意成功率^[327],因此,需采取综合术式以改良心房基质。

③线性消融:单纯肺静脉电隔离对于大多数慢性房颤是不够的,常需联合线性消融。与外科迷宫术原理相似,导管线性消融引起的损伤将心房分割为不同部分,阻断房内折返激动,延长房颤周长,改善心房基质,有助于终止房颤,并且提高远期消融成功率^[328-329]。常用的路径为左心房顶部、左心房峡部、左心房前壁、右心房峡部,及根据心脏电解剖模型和激动标测确定的“峡部”区域等。任何线性消融终点应为双向阻滞,不能达到双向阻滞反而增加患者术后房速和房扑的发生率^[330-331]。

对于短程持续性房颤,目前倾向于个体化消融策略,而非常规对每例患者施行固定路径线性消融。根据消融疗效(房颤是否终止和转复窦律等),对左心房顶部、峡部及心脏电解剖模型和激动标测确定的“峡部”消融,只要房颤终止和消融线达到双向阻滞,可不进行额外消融。

在常规环肺静脉消融隔离基础上,线性消融连接左、右肺静脉消融线顶端和底部可实现左心房后壁电隔离,即盒状(box)消融。有研究报道左心房后壁隔离能提高慢性房颤消融成功率^[332],但还存在争议^[333]。对于阵发性房颤患者,肺静脉电隔离联合线性消融,不能增加成功率,反而可能增加术后左心房房扑发生^[334]。需强调的是,一旦采用线性消融,务必力求彻底的线性阻滞,将有利于提高导管消融的远期成功率。

④心房复杂碎裂电位(CFAE)消融:CFAE 是指房颤中心房连续、低振幅(0.05~0.15 mV)、碎裂的激动电位,特征:A. 由 ≥ 2 个波折组成,和/或连续

10 s 以上无恒定基线、较长的、连续的心房激动波;B. 心房激动平均周长 ≤ 120 ms,伴或不伴有多波折电位^[335]。病理学研究提示 CFAE 区域表现为心肌排列紊乱,富含自主神经^[336-337],从而增加心房肌传导不均性,局部心房肌传导减慢,波的碰撞,从而形成 CFAE 电位,此外该区域心房不应期短,更容易形成折返,是房颤的重要基质。碎裂电位消融终点包括碎裂电位消失;房颤转复窦律或房速/房扑;阵发性房颤不能诱发。Nademanee 等^[335]首先报道单纯消融碎裂电位治疗房颤,95% 患者消融中房颤终止,随访 1 年,91% 患者维持窦律。然而,其他电生理中心未重复出该结果^[290]。CFAE 消融作为辅助消融策略,多数研究报道提示可提高慢性房颤消融成功率^[338-340],但亦有报道显示 CFAE 消融较之单纯不能提高成功^[339-341]。而对于阵发性房颤,多数研究显示 CFAE 消融联合 PVI 未能提高阵发性房颤消融成功率。CFAE 消融是慢性房颤消融的重要辅助策略之一,但 CFAE 的定义、算法、消融终点仍存在较大的争议,目前即使在持续性房颤中也不推荐广泛使用。

⑤神经节丛(GP)消融:自主神经节在房颤发生和维持中起重要作用。尽管有报道单纯自主神经节丛消融治疗房颤可取得较好疗效^[341],但多数研究认为 GP 消融不宜作为独立术式^[342],联合肺静脉电隔离优于单纯肺静脉电隔离或单纯 GP 消融^[343]。Pokushalov 等^[343]将入选的 264 例慢性房颤患者,在肺静脉电隔离基础上,随机分为联合线性消融组或 GP 消融组,术后随访 3 年,无论单次消融,还是二次消融,联合 GP 消融组窦律维持成功率均显著高于联合线性消融组,且术后联合房扑发生率显著降低。左心房自主神经节丛的定位可根据解剖定位,但多数学者倾向于通过左心房的标测导管进行高频刺激定位(周长 50 ms,电压 12 V,脉宽 1~10 ms,房颤平均周长延长 50% 以上,定义为高频刺激阳性反应,视为心脏神经节丛区域),自主神经节丛部分区域与 CFAE 区域重叠。消融中,对每个在高频刺激下产生迷走神经反射的区域进行消融,直到高频刺激下迷走神经反射消失为止^[343]。Scherlag 等^[344]对持续性房颤患者肺静脉电隔离,并通过高频刺激诱发迷走反射定位 GP 消融,可使成功率从 69% 提高到 81%。因此,GP 消融也是慢性房颤消融的重要辅助策略之一。但在 GP 定位临床应用较少、且消融终点仍存争议,消融后神经再生存在致心律失常效应^[344],因此临床应用仍然极少,证据尚不充分。

⑥转子(rotor)消融:房颤存在多个折返波,在波

阵头尾相接中心地带具有极限波前曲率,围绕核心快速向前运动,向周围发出立体波阵,形成多个折返,且波长和可激动间歇高度可变,称为转子 (rotor),与房颤维持密切相关。新近 Narayan^[345-347]报道在房颤术中应用 64 极导管标测对自发或诱发的房颤进行多点同步标测,记录双侧心房电位,通过软件分析,找出呈放射状顺时针或逆时针传导的局灶快速电激动或转子激动 (FIRM),若 FIRM 持续超过 10 min,则被认为是房颤起源。CONFIRM 研究入选 92 例房颤患者 (其中持续性房颤占 72%),进行了 107 次消融^[348],分为对照组 ($n=71$, PVI 和必要的线性消融) 和 FIRM 组 ($n=36$, 首选行 FIRM 消融,房颤终止或房颤周长明显延长后,行 PVI 和必要的线性消融)。结果显示 97% 的患者可以标测到稳定的 FIRM,其中,67% 位于左心房,33% 位于右心房。FIRM 组 86% 的患者消融中房颤终止或房颤周长明显延长,而对照组仅为 20%。平均随访 273 d,单次消融后,FIRM 组 82.4% 的患者无房颤复发,对照组仅为 44.9%。两组在消融时间和并发症上差异无统计学意义。研究者认为 FIRM 是人类房颤维持的主要机制,针对这些局灶激动或转子消融可以终止房颤或延长房颤周长,提高导管消融房颤的疗效。此后多中心研究^[348]也获得了相似的结果,而且学习曲线短,这些都提示 FIRM 消融对慢性房颤可能存在的巨大价值。但由于篮状标测电极导管尚不能均匀与心房稳定接触,FIRM 软件算法也存在争议,其固定转子概念与体表心电图成像技术标测到部分动态转子的结果有所矛盾,因此该方法需更多的临床研究证实。

⑦复合术式消融:持续性房颤和长程持续性房颤机制复杂,上述任何单一的消融方法疗效欠佳,因此目前很多中心采用复合术式消融。Haïssaguerre 等^[328,349-350]首先采取复合术式,即递进式消融慢性房颤——个体化治疗,依序为 PVI、左心房顶部、冠状静脉窦和 CFAE 区域、二尖瓣峡部、右心房消融和上腔静脉隔离,消融终点为房颤转复窦律同时验证 PVI 和消融线双向阻滞;若消融中房颤为房速,则针对房速标测和消融;若上述方法无法终止房颤,则行电复律或药物复律,并验证 PVI 和消融线双向阻滞。术中 87% 患者房颤终止,且房颤周长明显改变。二次消融术后,随访 11 个月,95% 患者维持窦律。后续随访显示末次 [平均消融 (2.1±1.0) 次] 术后 2 年和 5 年窦律维持率 (无需药物) 分别达 79.8% 和 62.9%^[350]。多数研究显示若导管消融可以终止房颤,术后远期窦律成功率较高^[351-352]。消融终止房

颤方式也影响远期疗效,消融术中房颤首先转为房速,然后消融转复窦律,其远期成功率高于消融术中房颤直接转复窦律患者及消融术中需电复律转复患者^[352]。递进式消融已成为目前慢性房颤消融的主要策略。该方法消融范围广泛,其消融顺序、终点仍存在争议,加之碎裂电位的定位,以及术后复杂房速依然是临床挑战^[353]。其后,诸多中心依据各自的经验进行不同策略的复合消融,即肺静脉电隔离联合辅助消融策略,包括线性消融、碎裂电位消融、转子消融等。但其最终的复合术式选择策略目前仍存争议。

此外,对于房颤持续时间较短的慢性房颤患者,术前联合药物或电复律转复窦律,有助于改善心房电学重构,然后再行消融治疗 (肺静脉电隔离或肺静脉电隔离联合辅助消融),可缩短手术时间,减少不必要心房损伤,同时取得较好消融疗效^[354-355]。

(3)房颤导管消融的终点:房颤导管消融应以最少的消融损伤达到消除触发因素和/或改良心房基质为目的。但由于房颤的发生机制仍不完全明了,而各种术式针对的房颤发作机制不同,因此在根据房颤患者的类型采取单一或者复合术式的基础上,除达到上述术式各自的终点之外,还存在以下几种消融终点。

①关于非肺静脉触发灶消融:部分房颤患者存在非肺静脉触发灶。消融过程中若发现该类起源,针对性消融则可相应提高手术成功率。源于肺静脉外的触发灶多源于腔静脉、冠状静脉窦、Mamhall 韧带、界嵴等,其消融终点为触发灶区电活动变规整或局部频率减慢,直至转为窦律。该类型患者消融后异丙肾上腺素的应用诱发是必要的。而来自腔静脉的触发灶主要通过消融实现电隔离,以达到双向阻滞为终点^[309,319]。

②以房颤消融终止为终点:对阵发性房颤患者,消融过程中房颤终止可能并无太大的临床指导意义。然而,对于持续性房颤,尤其是长程持续性房颤,多个研究结果表明,在消融过程中恢复窦律者 (并非使用抗心律失常药或直流电复律),随访中复发率明显降低,故对预后的判定有一定参考价值^[351-352]。但是仍有部分学者对此持不同意见,因为以此为消融终点将可能造成潜在过度消融,而且并非所有患者都能够达到房颤终止这一终点,过度追求这一终点将必然造成心房的过度损伤。另外,部分患者不以此为消融终点,仅进行单一术式然后电复律,长期随访同样没有复发。因此目前以此为消融终点并未被多数中心所采用。只有少部分有经

验的中心根据患者的情况选择性进行。

③关于诱发试验:对于阵发性房颤,采用 SPVI 术式或左心房内环肺静脉消融术式达到肺静脉电隔离后,以房颤不能诱发作为消融终点,房颤消融术后复发率明显降低^[356-357]。而持续性房颤采用消融术后诱发为策略的中心更为稀少。目前来看,尚无有关房颤导管消融后诱发试验、诱发方式和程序的共识,不能诱发房颤作为消融终点在不同消融术式和不同房颤类型中的意义仍有争议。对于诱发房颤后,递进式消融术式的选择也无统一规范。因此,诱发试验仅作为探索性研究在少部分有经验的中心进行。

建议 I 类:①肺静脉/肺静脉前庭电隔离是房颤消融的基石(证据级别 A);②若消融策略将肺静脉或肺静脉前庭作为消融靶点,则肺静脉电隔离应作为消融终点,至少应证实肺静脉传入阻滞(证据级别 B)。初始肺静脉隔离后,应至少监测 20 min,再次验证肺静脉电隔离(证据级别 B)。消融前应通过肺静脉造影和/或三维解剖模型仔细确认肺静脉口部,避免在肺静脉内消融(证据级别 C);③若存在肺静脉以外的触发灶(如上腔静脉、冠状静脉窦、左心耳等),则应同时消融(证据级别 B);④对于大多数阵发性房颤,推荐 CPVI 治疗(证据级别 A)。同时,对于大多数阵发性房颤,可采用球囊冷冻消融 CPVI 治疗(证据级别 B);⑤对于持续性房颤及长程持续性房颤,可在 CPVI 基础上进行复合式消融,即联合辅助消融策略,包括线性消融、CFAE/转子消融(证据级别 B)。若行线性消融,消融线力求连续、完整,彻底实现双向阻滞,可以提高消融成功率(证据级别 B);⑥若合并典型房扑病史或可诱发典型房扑,则术中同时行右心房峡部消融(证据级别 B)。**II a 类:**①肺静脉隔离后,推荐应用隔离后的药物验证(ATP 激发试验,证据级别 B);②导管消融时,推荐应用压力监测导管增加消融疗效,同时避免过高压力引起心脏压塞等风险(证据级别 B);③对于持续时间较短的慢性房颤患者,术前应用抗心律失常药物或电复律转复窦律,然后行导管消融即易化消融是合理的,可减少心房不必要的损伤(证据级别 B)。

(4)非射频能量经导管消融治疗房颤:虽然目前房颤的导管消融以射频能量为主,但也有其他能源的临床研究评价,包括冷冻、超声和激光消融等。尤其是冷冻球囊消融,已和射频消融成为房颤导管消融的两种主要消融系统^[358]。

①冷冻球囊:冷冻球囊消融是房颤消融的一种

较新方法,通过球囊封堵肺静脉,在球囊内释放液态一氧化二氮,使周围组织冷冻、细胞坏死形成瘢痕。与射频消融相比,冷冻球囊用于肺静脉消融具有导管稳定性更好、产生的瘢痕边界连续均匀、瘢痕表面心内膜损伤小、相邻组织完整性好、患者不适感少等优点^[359-360]。

多项研究提示,冷冻球囊消融在肺静脉隔离率及窦律的维持上,与射频消融相似,主要并发症发生率也相似^[315,358]。STOP-AF 是一项前瞻随机对照研究,比较一代冷冻球囊消融与抗心律失常药物治疗阵发性房颤结果,入选 245 例患者,163 例冷冻球囊消融,82 例药物治疗^[361]。12 个月随访结果显示,冷冻球囊消融组无房颤复发率为 69.9%,药物组为 7.3%。STOP AF 研究中,二代冷冻球囊消融阵发性房颤,12 个月随访,无房颤复发率为 89.9%;86.4% 的患者既无房颤,也无房扑、房速^[362]。关于安全性,荟萃分析包含了 1 308 例冷冻球囊消融患者,最常见的并发症是膈神经麻痹,发生率为 4.7%,但绝大多数患者能恢复,消融后 12 个月还存在膈神经麻痹的仅为 0.37%;其他并发症包括血管并发症 1.8%,心脏压塞 1.5%,血栓栓塞 0.6%,显著肺静脉狭窄 0.2%^[359]。FIRE AND ICE 研究将直接比较冷冻球囊消融与冷盐水射频消融治疗阵发性房颤,预期 2016 年发布研究结果^[363]。冷冻球囊消融治疗阵发性房颤已被证实是安全有效的;在持续性房颤中的应用仍处于探索中。

隔离肺静脉时,肺静脉口良好的封堵有利于阻断血流,使组织温度下降,从而形成连续的透壁损伤。为减少膈神经损伤的风险,在右肺静脉消融时,应注意在消融位点以上起搏膈神经,并持续触诊膈肌跳动,一旦有膈肌跳动减弱,应立即停止消融;冷冻球囊应尽可能在前庭部消融,避免在肺静脉内置入过深;此外,还有记录膈肌复合动作电位(compound motor action potential, CMAP)等方法。术后抗凝方面,因考虑到冷冻消融心内膜损伤较少,1 个月内组织可恢复,目前建议术后抗凝 1 个月^[364]。

②其他:**A. 超声消融:**聚焦超声球囊消融系统曾被欧洲批准应用于临床,虽有效,但因心房食管瘘有较高的发生率,甚至导致患者死亡,现已不再应用^[358,365]。**B. 激光消融:**一些小样本激光球囊消融临床研究显示,通过顺应性较好的球囊释放激光能达到一定的治疗目的,但其有效性及安全性仍需进一步评估^[366]。

建议 I 类:经冷冻球囊消融可用于阵发性房颤肺静脉隔离(证据级别 B),但术中应注意监测膈

神经损伤。

(5) 围术期管理: 房颤导管消融的围术期可涵盖术前 3 周、术中至术后 2~3 个月。围术期管理包括评估手术适应证、安全性和基础情况, 抗凝和血栓排查, 抗心律失常药物应用, 术中镇静或麻醉, 以及预防、发现和治疗并发症等方面。

消融术前准备: ①完善术前检查。血液、尿液、粪便常规, 甲状腺功能评估, 生化检查, 肝肾功能和出凝血功能; 记录窦律和心律失常发作时的 12 导联体表心电图, 最好行动态心电图检查, 以便了解伴随的心律失常及窦房结和房室结功能; 消融当天或前 1 d 常规行 TEE 检查, 排查左心房血栓^[367-368]。如有心房血栓证据, 须正规抗凝至少 3 个月, 证实血栓消失后再行消融治疗; X 线胸片了解是否有脊柱畸形及肺部疾患, 如直背综合征、脊柱畸形、肺气肿或肺大泡。此时, 左心房导管操作的难度及风险增加, 锁骨下静脉或颈内静脉穿刺有导致气胸、血肿等并发症的风险, 可考虑选择经股静脉途径放置冠状静脉窦导管; 经超声心动图了解心腔结构和 LVEF; 心脏和肺静脉多排 CT 或 MRI 成像了解肺静脉数量、分支、形态和解剖变异, 以及肺静脉近段的直径及位置情况, 术中可用三维标测融合 MRI 或 CT 影像技术指导消融^[369-370], 还可作为消融术后判断有无肺静脉狭窄的参考资料。②术前抗凝。经 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 的阵发性房颤患者 and 所有持续性房颤患者, 均需口服华法林 (维持 INR 2.0~3.0) 至少 3 周, 术前停用 3 d, 经皮下注射低分子肝素桥接过渡直至术中应用普通肝素抗凝。目前有较多研究证实围术期不间断华法林抗凝, 维持 INR 在 2.0~3.0, 不增加出血风险, 且可降低围术期栓塞风险^[371-372]。此外也有报道使用直接凝血酶抑制剂达比加群酯 (固定剂量 110~150 mg, 每日 2 次) 抗凝, 直至术前至少停用 1~2 剂, 无需低分子肝素进行桥接, 其围术期出血风险和血栓栓塞并发症风险与传统华法林抗凝相似^[116, 373-374]。CHA₂DS₂-VASc 评分 ≤ 1 的阵发性房颤患者, 可采用上述抗凝策略或阿司匹林 75~325 mg/d 口服或不口服抗凝, 若不口服抗凝最好消融前应用低分子肝素皮下注射 3 d。如患者存在抗凝禁忌, 则不应考虑消融治疗。③术前抗心律失常药物。根据治疗需要, 可继续应用与心律失常无关的药物; 为避免抗心律失常药物对消融的影响, 除胺碘酮外, 其他抗心律失常药物至少停用 5 个半衰期。但在心律失常症状严重时, 有效的抗心律失常药物可继续应用。

消融术中管理: ①术中麻醉、镇痛: 一般无需全

身麻醉, 全身麻醉大多用于有睡眠呼吸暂停病史、气道阻塞风险和肺水肿危险者。消融心房壁较薄的部位, 如邻近自主神经分布区和/或食管等, 患者常感明显疼痛, 故大部分患者需接受镇痛治疗, 如使用吗啡或芬太尼。单独使用丙泊酚^[375]、右美托咪啶^[376]或联合应用芬太尼和咪达唑仑^[377]则可以取得较好的深度镇静。麻醉、镇静和镇痛都须在有心律、无创或有创血压、血氧饱和度监测下, 由经过良好培训、经验丰富的医师进行^[378], 导管室应常规准备相应拮抗或急救药品。②术中抗凝: 术中需静脉应用普通肝素抗凝, 维持活化凝血时间 (ACT) 在 250~350 s, 原因在于术中穿房间隔到达左心房的鞘管、电极和消融导管容易形成接触性血栓^[379-381]。采用低分子肝素桥接方案者, 术中推荐静脉内负荷普通肝素 100 U/kg, 之后静脉滴注维持或每小时追加, 以维持 ACT 达标。而采用不间断华法林抗凝方案者, 术中仍需充分的肝素抗凝, 使 ACT 达标^[371]。但值得注意的是, 术中 ACT 达标所需的普通肝素剂量与术前基础 INR、ACT 和患者体重存在相关性, 手术当日 INR 越高者术中达到 ACT 目标值需的普通肝素用量越小^[382]。手术结束移除鞘管后是否给予鱼精蛋白拮抗最后 2 h 内使用的普通肝素, 视穿刺口止血情况而定。

消融术后管理: ①术后观察: 房颤消融过程顺利、无严重并发症的患者可在心内科病房观察。术后应卧床 6~12 h, 穿刺口局部压迫止血。注意观察血压、心率和心电图的变化以及心脏压塞、气胸、血管并发症等的发生。迷走神经反射发生时需通过输液和/或阿托品治疗。术后出现低血压时, 应明确其原因并予以相应处理。术后 3~5 d 内出现的心包炎, 有时可伴有轻度胸痛和自限性低热, 一般用阿司匹林治疗即可; 偶尔在症状持续、心包积液较多时, 应用糖皮质激素。如术后 6~10 d 出现延迟发热状态, 无论是否伴有神经系统相关症状, 都应排除左心房食管瘘, 需立即行螺旋 CT 检查。术后服用胺碘酮的患者应定期复查甲状腺功能。可用超声心动图确定左心室功能、左心房内径的改变。对高度怀疑肺静脉狭窄/闭塞者, 应在消融 3~6 个月后常规 MRI 或 CT 检查。②术后抗凝: 因术后早期是血栓形成的高危期, 应在术后当天或第 2 天继续应用口服抗凝药物治疗至少 2 个月。围术期采用低分子肝素桥接策略者, 术后继续口服华法林治疗, 在 INR 达到 2.0 之前, 应重复低分子肝素皮下注射。若采用不间断华法林策略, 或采用达比加群酯抗凝者, 均不需低分子肝素桥接过渡^[116, 373-374]。2 个月后是否

继续应用口服抗凝药物视患者的血栓栓塞风险、出血风险及患者意愿等具体情况而定,具体推荐参照“口服抗凝药物”章节。③术后抗心律失常药物:阵发性房颤患者术后可使用或不再使用抗心律失常药物;持续性房颤患者建议术后常规应用抗心律失常药物 3 个月,似有利于逆转心房重构和维持窦律。④术后抑酸治疗:有临床观察提示房颤射频消融术后食管内镜检查可能发现不同程度的食管损伤,轻者出现单纯的炎症反应(红斑),重者出现食管溃疡,在经过 2~4 周抑酸剂治疗后病变则逐渐消散^[383];而心房-食管瘘的高发时段又多在术后 2~4 周。因此术后给予消融损伤广泛的高危患者 4 周的质子泵抑制剂抑酸治疗是有根据的。

(6) 随访及复发病例处理^[358]

①消融术后随访及监测:术后仅凭症状不能准确判断房颤是否复发。许多研究表明,心悸等症状可以由房性早搏或室性早搏引起,而复发的房颤许多并无症状^[384-390]。因此加强随访和心律失常监测对于判断治疗效果十分必要,而可靠的监测方法对无症状房颤的判断也十分重要。监测心律失常可用非持续性或持续性的心电监测工具,非持续性心电监测方法包括按规定时间或症状出现时的标准心电图检查、24 h 至 7 d 的动态心电图检查、电话传输心电记录仪(transtelephonic recordings)或体外心电记录仪(external loop recorders)。持续性心电监测指长时间(1、2 年或多年)的持续监测,通常应用可植入性器械完成。具有心房电极导线的起搏器或除颤仪可通过模式转换的次数和时间来评估房颤负荷^[391-392]。近年来,皮下植入型心电记录仪通过 RR 间期分析可用于长达 2 年的房颤监测^[393-394],尽管可明显提高长期房颤负荷评估的特异性^[388],但其存在心肌电位干扰、房性和室性早搏影响、心电图储存容量限制不能回溯以证实诊断等局限性。通常越强化的监测,发现症状性和无症状性房颤以及明确房颤负荷的可能性越大。然而,监测方法越复杂和时间越长,患者的顺应性越差。

对患者随访的频度、方案 and 标准可以由各电生理中心根据具体情况(技术水平、成功率和并发症率)和临床试验的设计要求所决定。导管消融术后 1~3 个月,房颤早期复发非常常见^[395-396],但由于术后 3 个月早期复发的部分房性心律失常可自行消失,故建议在术后设置 3 个月的空白期(除非需评估心律失常症状为房颤复发还是房性早搏、室性早搏等所致,或发现无症状性房颤)。

“2012 HRS/EHRA/ECAS 房颤导管和外科治疗

共识”^[358]建议对所有进行房颤导管消融的患者 3 个月开始随访,以后每 6 个月至少随访 1 次,持续时间至少两年。推荐随访人员与导管消融团队合作,以及时认识潜在的并发症和可能后果;建议患者可自摸脉搏是否规则以初筛无症状性房颤。共识对阵发性、持续性或长程持续性房颤提出了最低限度的随访方案:A. 阵发性房颤:每次随访检查 12 导联体表心电图,随访期结束时行 24 h 动态心电图检查(如 12 个月),3 个月空白期后至随访期满(如 12 个月)按规定时间或症状出现时行心电图检查或心电事件记录。B. 持续性或长程持续性房颤:每次随访检查 12 导联体表心电图,每 6 个月行 24 h 动态心电图检查、症状出现时的心电图检查或心电事件记录。

②成功及复发的判定标准:目前国内外各电生理中心判定经导管消融治疗房颤的成功及复发的标准各异。有的以消融术后停用或不使用抗心律失常药物无房颤发作为成功标准,有的以使用抗心律失常药物的情况下无房颤发作为成功标准,有的则以术前无效的抗心律失常药物消融术后有效作为成功标准,这给统计经导管消融治疗房颤的总体成功率和比较各术式的效果带来混乱。本共识建议成功及复发的标准为 A. 治疗成功:消融 3 个月后,不使用抗心律失常药物而无房颤、房扑、房速发作。如术后使用抗心律失常药物,判断时间应是停用抗心律失常药物 5 个半衰期以后或停用胺碘酮 3 个月后。B. 治疗有效:消融 3 个月后,使用术前无效的抗心律失常药物而无房颤、房扑或房速发作;或消融术后房颤发作负荷明显降低。C. 早期复发:术后 3 个月内发生的房颤、房扑、房速,如持续时间 ≥ 30 s,视为早期复发^[395-396]。观察发现,约 60% 的早期复发会自行消失,故早期复发不应计入总复发率内。术后新发房速的发生率至少占有早期复发房性心律失常的 10%。出现新发规则房速的患者可能由于较术前更快的平均心室率而主诉症状较术前加重^[397],此房速通常对抗心律失常药物无效,应用减慢房室传导药物可能减轻症状。同术后早期房颤复发相似,约 1/3 术后左心房房速在 6 个月内可自行消失。但有研究显示,消融术后早期房颤^[398]或房速发作^[399]是房颤或房速复发的独立预测因子。D. 房颤复发:消融 3 个月后发生的房颤、房扑、房速,如持续时间 ≥ 30 s,视为房颤复发。

③复发病例处理:A. 术后早期复发:尽管房颤早期复发是房颤消融失败的独立危险因素,但由于房颤复发和/或房速的发生在消融术后头 2~3 个月

内常见,部分可自行消失,故再次消融应至少推迟到首次消融术 3 个月以后;但有些患者可出现高度症状性房性心律失常,且不能被抗心律失常药物或心室率控制药物所控制,对于此类患者最好的处理方法可能是在消融术后 1~3 个月内再次消融。术后早期复发的原因包括肺静脉一过性或永久性传导恢复、非肺静脉触发灶、射频消融产生的热损伤和/或心包炎的炎症反应所致的一过性刺激效应、自主神经系统短暂的不平衡等。早期房颤复发的频率不同,约 15% 的患者可能较消融前发作频繁;早期发作持续性房颤或房扑的患者在长期随访中房颤或房扑的复发率较高,对于此类患者消融后 30 d 内复律比更晚复律患者的复发率可能降低。消融术后短期应用抗心律失常药物可降低早期房性心律失常复发,但对预测或预防 6 个月时的复发可能无效^[398]。

B. 术后复发:多数研究表明,初次消融失败而接受再次消融的患者多表现为肺静脉传导的恢复。然而,肺静脉传导的恢复并不能很好地预测房颤复发,部分或延迟的肺静脉传导恢复可能并不伴有房颤复发。肺静脉的再次电隔离多能消除复发的房性心律失常。附加线性消融可能仅在发生大折返性房速的患者中需要。少数情况下,房颤复发机制为肺静脉外的触发灶所致,尤其在肺静脉传导未恢复的患者中可能为主要原因,可在静脉滴注高剂量异丙肾上腺素下标测识别和选择消融靶点。有学者建议对于再次消融术中无肺静脉传导恢复的患者,如无房速发生或不能诱发,但可诱发房颤,则应标测具有持续性心房碎裂电位或具有短的心房周长的部位(可能代表房颤维持的部位)进行消融。持久性房颤消融术后复发的机制复杂,多伴有多种机制或多种类型的房性心律失常,有时再次消融非常困难。

C. 术后远期复发:近年,多个中心报道了房颤导管消融术后 1~5 年的晚期复发率^[400-402]。单次消融后晚期复发率为 11%~29%;重复消融后晚期复发率 7%~24%。晚期复发率的不同可能与心电图监测的强度、在无症状或仅有轻度症状的患者中未检测出早期复发等有关。晚期复发最恒定的预测因素为持续性房颤^[401-402],其他预测因素包括年龄、左心房大小、糖尿病、瓣膜性心脏病、非缺血性扩张型心肌病^[401-402]。在再次消融患者中,绝大多数患者表现为肺静脉传导恢复^[401-402]。然而,非肺静脉触发灶(尤其右心房)和线性消融的“漏点”也可能参与晚期房颤复发^[402]。

D. 消融术后房速:术后新发房速占房颤消融术后所有心律失常的 50% 左右。尽管可见右心房典型房扑(尤其在以前未进行右心房房

扑消融的患者中),但多数起源于左心房。新发规则房速的患者由于快速心室率(常见 2:1 房室传导)可能会主诉比术前恶化的心悸症状,应用抗心律失常药物进行节律控制或心室率控制通常较为困难,对于新发房速具有高度症状性或导致心功能不良,药物治疗无效的患者可考虑在术后 3 个月空白期内进行再次导管消融。术后新发规则房速的机制与所采用的消融术式有关。在采用节段性肺静脉隔离术的患者中,肺静脉内局灶性房速经恢复的传导传出至左心房或肺静脉外(最常见部位为左心房顶部或右肺静脉前部)为其主要机制。在进行左心房内 CPVI 的患者中,规则房速多与肺静脉消融线上的漏点相关,部分为左心房大折返环路。在接受左心房内环绕肺静脉消融和左心房后壁以及二尖瓣环峡部线性消融的患者中,通常可见关键峡部分布在左心房不同部位(左心房顶部、左心耳-左上肺静脉间峡部或二尖瓣环峡部等)并由此形成大折返性房速。在第 2 次消融中,可对房速进行详细地激动和拖带标测,80%~90% 的患者房速可消融成功。

④消融后抗心律失常药物和其他药物治疗:消融后 1~3 个月应用抗心律失常药物^[398]。术后房颤的发生机制可能与术前临床心律失常不同,可能在解除导致房颤复发的暂时诱发因素后消失。有些术者选择对所有消融术后患者应用抗心律失常药物 1~3 个月^[397]。短期应用抗心律失常药物可降低房性心律失常的早期复发,但对预测或预防 6 个月时的复发可能无效^[398]。目前多数中心在房颤消融术后常规应用质子泵抑制剂(PPI)或 H₂ 受体阻滞剂 1~4 周预防左心房食管瘘并发症,但其疗效尚未得到证实。控制血压、诊治其他房颤危险因素如睡眠呼吸暂停和肥胖仍为房颤消融术后处理的组成部分。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)和他汀类药物对房颤消融术后的长期影响均未得到证实。

⑤自主神经活性改变:已有报道 CPVI 或环肺静脉消融可使支配窦房结的自主神经发生轻度改变。这些改变包括静息窦律轻度升高,心率变异性降低,减速能力和加速能力降低,通常在 PVI 消融术后 1 个月内恢复,但在部分 CPVI 患者中可持续 1 年。自主神经调节的轻度改变通常与不适当窦性心动过速和其他症状无关。

⑥术后≥2 个月抗凝方案:对于房颤消融术后 2 个月内进行抗凝治疗已达成共识。但对于术后 2 个月以上是否进行抗凝治疗尚未明确。“2012 年 HRS/EHRA/ECAS 房颤导管和外科治疗共识”^[358]

中提出对于应用 CHADS₂ 或 CHA₂DS₂-VASc 评分判断为脑卒中高危风险患者 (CHADS₂ 积分 ≥ 2) 应无限期进行抗凝治疗,尤其在年龄 ≥ 75 岁或既往有脑卒中或 TIA 发作的患者中。但在长期应用中,应结合有无房颤复发 (包括无症状房颤)、脑卒中危险分层和抗凝出血风险评估的变化、患者的意愿等综合判定。

建议 I 类:①对所有进行房颤导管消融的患者进行随访 (证据级别 A);②术后 3 个月内为空白期,此期间发生的房颤、房扑、房速不认定为房颤消融复发 (证据级别 B);③术后 2 个月内应进行抗凝治疗 (证据级别 A);④术后复发房颤、房扑、房速推荐再次消融 (证据级别 B)。**II a 类:**①术后 1~3 个月内应用抗心律失常药物是合理的 (证据级别 B);②术后脑卒中高危风险患者 (CHADS₂ 积分 ≥ 2 分) 应无限期进行抗凝治疗,尤其在年龄 ≥ 75 岁或既往有脑卒中或 TIA 发作的患者 (证据级别 B);③阵发性房颤术后最低限度的随访方案:每次随访时检查 12 导联体表心电图,症状出现时的心电图检查或心电事件记录,随访期结束时行 24 h 动态心电图检查 (如 12 个月,证据级别 B);④持续性或长程持续性房颤术后最低限度的随访方案:每次随访时检查 12 导联体表心电图,症状出现时的心电图检查或心电事件记录,每 6 个月行 24 h 动态心电图检查 (证据级别 B)。**II b 类:**术后 2~6 周内应用质子泵抑制剂 (PPI) 或 H₂ 受体阻滞剂预防左心房食管瘘并发症 (证据级别 C)。

(7) 并发症及处理:尽管随着经验的积累以及相关标测导航系统和导管设计生产技术的不断改进,房颤导管消融的并发症有减少的趋势,但其发生率仍可高达 5%^[403],部分并发症 (诸如缺血性栓塞、心脏压塞等) 一旦发生则后果比较严重。因此,熟悉并发症的成因、临床表现、预防及处理方法对于术者极为重要。

心脏压塞和/或穿孔:①常见原因:A. 房间隔穿刺:可导致右心房、冠状静脉窦、主动脉根部和左心房等部位穿孔;B. 左心房内操作导管可致左心耳或左心房憩室穿孔;C. 由于热损伤导致心肌局部组织结构破坏而容易渗漏,或是在放电过程中发生爆裂伤导致心脏穿孔。出血部位多见于左心房顶部和左心耳。高龄和女性是独立的危险因素。②诊断:消融术中发生的急性心脏穿孔大多具有较特征性的临床表现。主要包括:A. 突发呼吸困难、烦躁、意识模糊或丧失;B. 血压突然降低;C. 心率变化;D. 特征性 X 线表现 (心影搏动消失和透亮带)^[404]。如患者

具备上述症状、体征及 X 线征象即可初步诊断,超声心动图检查可确诊。需注意的是,多数患者的血压下降及相关症状有一定的滞后,可长达 20~30 min,因此消融过程中通过食管或心内超声监测对及早发现此并发症很有帮助,但定时透视亦可提供重要线索。部分患者可能因低血容量、迷走反射出现低血压、恶心、呕吐症状,需仔细鉴别,必要时可给予阿托品观察反应。部分患者症状亦可发生在术后,因此,术后当日常规超声心动图检查有助于及早发现。③预防和处理:导管操作轻柔以及避免导管-心肌组织接触压过高对于预防心脏压塞非常重要。在使用非压力监测导管时,独立操作之前应在富有经验的导师指导下循序渐进地积累操作经验。新近出现的压力监测导管可实时显示导管-组织间接触压力,不仅可以提高消融成功率,亦可降低心脏压塞/穿孔的发生率^[405]。消融术中维持 ACT 于适宜的水平并在结束时使其恢复正常 (可通过静脉注射鱼精蛋白) 有助于减少术后心脏压塞的发生率和降低严重程度。

心脏压塞一旦发生,需立即抢救。主要措施包括:血压降低的患者需静脉注射多巴胺。经皮心包穿刺引流术及外科开胸手术。在 X 线透视指导下行心包穿刺引流术可以从剑突下或心尖部进入,必要时可以经超声心动图定位指导进针部位和方向。通过心包引流,大多数患者可以避免开胸手术。是否需外科干预可根据穿刺引流后每小时引流量的变化决定,一般在首次引流干净之后,如出血量 >200 ml/h,应在申请配血准备输血的同时做好开胸手术准备;如有征象提示存在较严重的心房破裂大出血 (如一直无法彻底抽吸引流干净、血压无法维持、出血量过多等等),应尽早申请外科紧急开胸探查止血。无论是在手术室或是导管室进行,在切开心包之前均应保证持续有效地引流以维持血流动力学稳定。有条件的情况下可以在开胸同时施行外科房颤消融以提高患者受益。

因心包积液量较少而症状较轻或静脉泵入低中剂量多巴胺,血压即可维持在正常或接近正常水平者,则可在严密监测血压、血氧和超声心动图的情况下观察而无需心包穿刺引流。

栓塞:也是房颤导管消融治疗的严重并发症之一,目前报道的绝大多数为脑栓塞,其病因多为血栓脱落、气体栓塞及消融所致的焦痂脱落等。轻者症状隐匿甚至无任何症状,仅在 MRI 等检查时发现存在栓塞灶;重者可致相应部位永久功能损伤,甚或危

及生命。

降低栓塞并发症发生率的措施包括①术前常规行 TEE 检查,以除外左心房及左心耳内血栓,避免术中血栓脱落;②在房间隔穿刺和肺静脉造影过程中,应认真抽吸冲洗鞘管避免空气进入或鞘管内形成血栓;环状电极因其头端的特殊构型致使其在交换导管的过程中易将空气通过鞘管注入左心房^[406];③消融术中应持续抗凝,抗凝强度目前尚无统一标准,多数中心根据 ACT 调整普通肝素的用量,ACT 一般控制在 250~350 s;④采用盐水灌注导管进行消融,有助于减少焦痂形成;⑤消融术长时间置于左心房内的长鞘内易于形成血栓,持续鞘管内肝素盐水灌注可降低栓塞并发症的发生率。

对于局部麻醉患者应在术中与患者有定时的沟通交流,及早发现栓塞征象。一旦术中或术后发现缺血性脑卒中征象应立即联系神经科会诊,必要时行 CT、MRI 或脑血管造影检查。确诊后给予脱水、细胞活化剂治疗,病情允许的情况下可给予局部溶栓甚至介入取栓或支架术。

肺静脉狭窄:多数文献将肺静脉狭窄定义为肺静脉直径减少>50%,亦有学者定义为 TEE 检查测定的肺静脉血流速度>0.8 m/s。发生率报道差异较大,但与手术方式明显相关,肺静脉内点状消融的发生率可高达 10%,而节段性 PVI 则<5%,随着前庭部环肺静脉消融的普及和节段性消融的减少,肺静脉狭窄的发生率进一步降低^[407]。①临床特征:单支肺静脉轻度狭窄通常不会导致临床症状。单支肺静脉闭塞或多支狭窄可致明显的临床症状和体征,这些症状和体征多在术后 1 周至数月内出现,并无特异性,通常表现为活动后气促、咳嗽、咯血和反复发作的抗生素无效的肺炎等^[408-409];②诊断:有房颤消融史的患者出现上述症状后均应评估是否存在肺静脉狭窄。TEE 可初步筛查,而肺静脉造影则可准确判断。CT 和 MRI 增强扫描更具诊断价值;③预防和处理:以下有助于预防肺静脉狭窄形成:A. 消融靶点应在肺静脉口外,避免肺静脉口内消融;B. 避免使用非盐水冲洗消融导管;C. 仔细解读肺静脉环状电极的标测结果,尽量减少放电;D. 根据导管构型选择合适的温度上限,或选用其他消融能量如冷冻消融^[410]。左下肺静脉先天细小的发生率明显高于其他肺静脉。术前常规 CT 检查有助于了解肺静脉情况,术中采用导管三维取样与 CT 三维图像重建融合技术可以提高消融精准性,减少肺静脉狭窄发生率。

无症状肺静脉狭窄除予以持续抗凝预防血栓栓塞外并无针对性的治疗方法。症状性肺静脉狭窄以导管介入治疗为主,药物治疗不能有效缓解症状。现有的肺静脉内球囊扩张和支架植入术,有较好的即刻治疗效果,但术后 1 年再狭窄率高达 50% 以上,部分患者经多次介入手术效果仍不理想。单支肺静脉闭塞甚至合并同侧肺静脉狭窄者,如无明显症状,建议观察而暂不过度干预。部分患者服用抗凝药物后肺静脉狭窄可改善或再通。

左心房-食管瘘:左心房-食管瘘是房颤导管消融最严重的并发症,任何在后壁进行消融的术式均存在发生此种并发症的可能。其原因主要是消融温度过高可对毗邻的食管组织造成水肿甚至坏死,如坏死灶与左心房后壁穿孔灶紧邻,则形成“瘘管”,一旦出现则绝大多数致命或致残。

对于消融术后数日至数周出现的发热、畏寒和动脉栓塞症状,一定要首先警惕左心房食管瘘,此时应该避免再行 TEE 检查以免加重病情。CT 和 MRI 对于明确诊断有重要价值。除对症处理之外,食管带膜支架或外科手术可能挽救部分患者的生命。

如何预防左心房-食管瘘尚无成熟的经验,有在术中食管内滴注钡剂以明确食管与消融部位的解剖关系,也有在放电时检测食管内温度以示毁损度等报道,但这些方法的效果尚待进一步证实。术前 CT 三维重建观察食管与左心房毗邻关系有一定价值,但也可能发生术中食管移位的情况。在左心房后壁进行消融时,建议功率<25 W,每个位点消融时间最好不超过 20 s,而两侧肺静脉环形消融线之间的连线应尽可能位于左心房顶部,而非左心房后壁,以避免食管的走行部位^[411-412]。近年来有消融术后应用质子泵抑制剂口服预防左心房-食管瘘的报道。虽其预防效应尚待证实,但此法已为较多中心所采用。

膈神经损伤:膈神经损伤是房颤消融的重要并发症之一。各种消融能量包括射频、冷冻、超声及激光等均可能导致膈神经损伤,其中冷冻球囊消融的发生率最高。射频消融导致的一过性膈神经损伤发生率为 0~1%,而即使是二代冷冻球囊亦可高达 4.7%~7.6%^[413-415]。右侧膈神经的走行毗邻右上肺静脉和上腔静脉,最容易受到消融损伤,损伤部位绝大多数发生在右上肺静脉下前方或上腔静脉的后间隔区域。少数情况下,左心耳内的消融可导致左侧膈神经损伤。

膈神经损伤的主要临床症状包括呼吸困难、咳嗽、活动耐量下降等,少数患者可发展为严重的呼吸

系统疾病,甚至需呼吸机支持治疗。绝大多数膈神经损伤为一过性,术后可逐渐完全恢复,但仍有 0.2% ~ 1.2% 的患者遗留有膈神经功能障碍^[413-415]。

膈神经损伤尚无有效疗法,因此主要依靠预防。在消融前可通过高输出起搏(≥ 30 mA, 2 ms)定位膈神经分布区域,避免在此区域消融以降低膈神经损伤概率,推荐在消融右上肺静脉及其附近、上腔静脉、邻近左心耳顶部等区域前先试用高输出起搏,如出现膈肌收缩则避免在该处消融^[416-417]。晚近文献报道左锁骨下静脉内起搏膈神经可有效预防左侧膈神经损伤,通过心外膜途径将膈神经移位也可避免膈神经损伤^[418-419],但操作导致其他并发症的风险较高。

食管周围迷走神经损伤:左心房后壁高强度消融所致的透壁性损伤可引起食管周围迷走神经丛功能异常,从而出现上消化道幽门痉挛、胃运动减弱、胃肠道排空时间显著延长、呕吐、不能进食等,发生率为 1%。有报告认为可以通过术中监测食管温度和避免在心房内膜近食管下段区域消融进行预防^[420]。一旦发生,需置入胃管引流至胃肠蠕动恢复。

急性冠状动脉闭塞:房颤消融中,冠状动脉损伤罕见,估计在二尖瓣峡部消融时出现的回旋支闭塞不超过 0.002%^[421]。然而,如果选择在冠状静脉窦内消融,冠状动脉损伤的可能则会明显增加。

血管并发症:房颤消融与其他心律失常导管消融存在相同的血管并发症,包括腹膜后出血、血肿、假性动脉瘤和动静脉瘘等,通常由不当的穿刺操作所致。腹膜后出血发生率低,但较为凶险,需外科干预。假性动脉瘤和动静脉瘘较为常见,发生率分别为 0.93% 和 0.54%^[302]。腹股沟区听诊杂音是最简便的诊断方法。假性动脉瘤可通过机械压迫(有或无超声指引)的方法治疗,也可应用超声引导下注入凝血酶使瘤体闭合,二者在疗效上差异无统计学意义^[422],此外,在超声心动图引导下经皮穿刺抽吸瘤体内的血液后再行机械压迫局部,亦可取得较好的效果。动静脉瘘若 < 3 mm,可休养观察,瘘管多可自行闭合;若瘘口 > 3 mm,则一般需外科缝合。

5. 起搏器植入预防心房颤动

(1)起搏预防和治疗房颤的可能机制:房颤的发生和维持需异常的电生理基质和触发因素,房性早搏是房颤发生的最常见触发因素,与房颤发生有关的因素还包括显著的心动过缓、房内及房

间阻滞、心房复极离散度增加以及短-长周期现象,因此起搏治疗有可能预防房颤的发生。其可能的机制有①起搏治疗心动过缓和长间歇,从而预防与心动过缓有关的房颤;②心房起搏减少复极离散度;③超速抑制房早和短阵房速,消除房颤的触发因素;④抑制房早后的代偿间歇,消除短-长周期现象;⑤某些心房起搏方式(多部位起搏、间隔部起搏等)可以改变心房激动顺序,从而预防由于心房传导阻滞引起的房颤;⑥减少心房电生理重构。

(2)起搏预防和治疗心房颤动临床疗效的评价:目前临床用于预防房颤的起搏程序主要有 5 种①以略高于自身心房的频率持续心房超速抑制;②预防短-长周期现象;③房早后超速抑制;④恢复窦律后超速抑制;⑤预防运动后频率骤降。

尽管部分研究显示预防房颤的起搏程序能减少房颤的发作次数及房颤负荷^[423-425],但多数研究为阴性结果,预防房颤程序本身也存在一些不足,如预防房颤程序通过提高心房起搏频率起作用,使部分患者出现心悸症状,而增加心房起搏百分比所致的心室起搏百分比的增加,抵消了前者的有益作用。因此,2008 年 ACC/AHA/HRS 指南^[426]将药物治疗无效的反复发作的有症状的房颤,伴有窦房结功能减低的患者列为 II b 类适应证,说明起搏预防和治疗房颤的证据仍不足。

但 2009 年发表的 SAFARI 研究^[427]给起搏预防房颤带来一线希望。SAFARI 研究是迄今为止规模最大的前瞻性随机平行对照研究,74 个医学中心参与,共入选 240 例患者,旨在评价抗房颤特殊起搏功能的安全性和有效性。研究结果显示预防性起搏治疗对于阵发性房颤伴心动过缓的患者是安全、有效的,和常规起搏比较,能降低房颤负荷。

2015 年 4 月发表在 *Heart Rhythm* 上的 MINERVA 研究同样显示了起搏预防房颤的积极作用。MINERVA 研究旨在明确新一代抗心动过速起搏功能的起搏器在预防房颤进展方面的作用,其结论显示在慢快综合征患者中,抗心动过速起搏能延迟房颤的进展。抗心动过速起搏的有效性是永久性和持续性房颤减少的独立预测因子^[428]。

(3)稳定心室率的起搏方式:房颤患者心室率的特点为不规则、频率快,运动时频率上升过早过快。这种快速而不规律的心室率可引起血流动力学障碍并引发症状(如心悸)。针对房颤时的快速心室率,已研发出心室率稳定程序(ventricular rate stabilization, VRS),适用于阵发性房颤和永久性房颤患

者。VRS 通过动态调整起搏器的逸搏间期来达到稳定心室率的作用:当感知到自身心室率时,提高心室起搏频率;当无自身心室率感知时,起搏频率缓慢下降。已有临床研究显示 VRS 可减少房颤患者心室率的不规则性,表明 VRS 对心室率稳定的有效性。

(4)右心室起搏对房颤的影响:右心室心尖部(RVA)起搏改变了心室激动顺序,使左右心室激动不同步,可带来的不利血流动力学效应,抵消了双腔起搏带来的临床益处。多个大规模临床试验(CTOPP^[429]、MOST^[430]以及 UKPACE^[431])均未能证实双腔起搏(DDD)方式在改善患者预后方面优于单腔心室起搏(VVI)。关于起搏方式研究的荟萃分析同样显示基于心房起搏的方式(AAI或DDD)与单腔心室起搏方式比较,在改善生存率、降低住院率以及心血管病死亡方面差异无统计学意义,但心房起搏的方式可明显降低房颤发生率^[432]。MOST亚组分析发现与累计心室起搏百分比(Cum% VP) < 40%的患者相比,Cum% VP > 40%的患者心衰危险性增加 2.6 倍;Cum% VP 每增加 1%,房颤发生率增加 1%。心室起搏导致心衰住院率和房颤发生率增加^[433]。

临床试验显示心室起搏增加可导致房颤发生率增加,那么是否降低心室起搏百分比就能降低房颤发生率呢?SAVE PACe 研究^[434]是首个评价双腔起搏器最小化心室起搏功能的前瞻性多中心临床研究,目的是验证最小化心室起搏策略能否减少病窦综合征患者持续性房颤的发生。研究证实,具有最小化心室起搏功能的双腔起搏器能最大限度地减少双腔起搏器的心室起搏百分比,从而明显降低持续性房颤的发生率。

建议 II a 类:阵发性房颤合并窦房结功能不良的患者植入双腔起搏器后,若房室传导正常者,需程控双腔起搏方式,并达到最小化心室起搏以预防房颤(证据级别 B)。**II b 类:**应根据起搏器存储的资料,分析患者房颤发作的特点、房颤负荷以及持续时间等信息,进行个体化程控抗心动过速起搏功能(证据级别 B)。**III 类:**对于不伴有心动过缓的房颤患者,不建议植入心脏起搏器预防房颤发作(证据级别 B)。

6. 心血管植入型电子器械对房颤评估价值:心血管植入型电子器械(cardiac implantable electronic devices, CIED)包括永久起搏器、ICD、心脏再同步治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)及可植入

式心电记录系统(loop recorder)等。CIED 需事先程控合适的心房感知灵敏度、房颤诊断频率和模式转换时心房率的判断标准,通过心房电极导线感知心房除极波的节律、频率与持续时间精确检出房颤事件及评估房颤负荷,并可通过脉冲发生器储存的腔内心电图信息对所记录事件进行回顾分析。此外,近年来出现的具有远程监测功能的起搏器同样能够实时记录房颤事件的发生情况。与传统的检测方式(心电图或动态心电监测)相比,CIED 对房颤的检出具有较高的特异度(100%)及灵敏度(90%)^[435],它是目前检出房颤事件及房颤负荷最有效的方法。

既往临床研究显示,无症状房颤是脑卒中发生的潜在危险因素,故早期在房颤发生高危患者中检出无症状房颤显得尤为重要,而对于无房颤病史的一般患者来说,新发无症状房颤事件发生率同样较高(10%~28%)^[436],其中 CIED 的临床应用使新发无症状房颤的检出率明显增加。MOST 研究^[437]显示,CIED 检出的无症状阵发性房颤(心房率 > 220 次/min 且至少持续 5 min 以上)者进展为永久性房颤的风险增加 5.9 倍,且其脑卒中发生率和全因死亡率分别增加 6.7 倍和 2.5 倍。随后的 TRENDS^[438]和 ASSERT^[439]研究相继证实,尽管各研究对房颤诊断频率和持续时间定义不同,但 CIED 检出的无症状房颤与脑卒中和体循环栓塞事件发生风险明显相关。然而,是否对 CIED 检出的无症状房颤常规进行抗凝治疗,目前临床研究仍未得出结论,但在 CHADS₂ 或 CHA₂DS₂-VASc 评分系统基础上进一步结合 CIED 检出的房颤发生情况来划分血栓栓塞风险及指导抗凝治疗似乎更为合理。对于既往发生过隐匿性脑卒中且无房颤病史的患者来说,对其进行房颤监测同样具有重要的治疗意义。CRYSTAL-AF 研究^[109]显示,对 441 例隐匿性脑卒中患者随访 3 年,植入型心脏监测器较标准心脏监测更能提高房颤检出率(30%对 3%),尽早识别脑卒中患者房颤事件同样有助于患者及时接受抗凝治疗以免再发脑卒中。此外,CIED 还可应用于抗房颤药物治疗或消融治疗前后疗效的判断,这比常规不定期的门诊随访更准确、更客观且更可信^[440]。

近年来,穿戴式长程心电监视器(能连续 72 h 以上监测患者心电信息)在不明原因脑卒中的房颤检测方面作用显著。EMBRACE 临床研究显示^[441],在不明原因缺血性脑卒中或 TIA 患者的房颤检出率和抗凝药物治疗指导方面,穿戴式长程心电监视器(可连续记录患者 30 d 的心脏事件)明显优于传统

24 h 动态心电图监测,而且与可植入式心电记录系统(loop recorder)相比,作为体外循环记录的穿戴式长程心电监视器效益/成本比更高。

由此可见,CIED 对及时识别和检出无症状房颤事件作用显著,有助于早期指导抗房颤药物、抗凝药物治疗和/或消融治疗,从而进一步降低血栓栓塞发生率。

7. 心房颤动的外科治疗:外科治疗房颤历史悠久,从经典迷宫手术发展到能量消融,由大切口演变为微创切口,从单一外科技术发展到现在内外科联合的“Hybrid”技术,房颤外科治疗实现了飞速发展。用于治疗房颤的外科术式包括左心房隔离术^[442]、走廊手术^[443]、心房横断术^[444]以及迷宫手术等^[445-446]。其中迷宫手术疗效最为确切。

(1) 迷宫Ⅲ手术:迷宫手术由 Cox 等于 1987 年根据房颤发生的房内折返学说和切口间距须短于房颤波长的原则创建。这一手术需在左右心房内进行广泛的“切和缝”,同时又要确保窦性激动能够在心房内下传,使大部分心房肌能够被激动,从而保留患者心房的机械功能。与之前的术式相比,迷宫手术成功恢复了房室同步和窦律,并能降低远期脑卒中发生率^[447-448]。迷宫Ⅰ型和迷宫Ⅱ型手术因术后有较高的起搏器植入率而被淘汰。迷宫Ⅲ型手术因治疗房颤 15 年的成功率仍可达 95% 以上^[449],而成为目前房颤治疗的“金标准”。

迷宫手术虽然需在心房进行广泛切和缝,增加手术难度,但研究提示迷宫Ⅲ型手术并不增加同期心脏外科手术的风险^[450-451]。由于心房内广泛“切和缝”,迷宫手术对心脏传导系统可能会产生一定影响,加上术前可能存在的窦房结功能不良,术后植入永久性起搏器的风险增加^[450,452-453]。迷宫手术能改善心房收缩功能,Cox 报道迷宫手术后左右心房的泵功能分别维持在 93% 和 98%^[449]。

综上所述,迷宫Ⅲ型手术治疗房颤的 15 年的成功率在 80% ~ 95%,术后永久性起搏器植入率 2% ~ 6%,术后远期心房功能恢复超过 90%,至今尚未发现迷宫Ⅲ型手术对远期生存有影响。迷宫手术疗效好,但手术操作复杂、技术困难及创伤大、学习曲线长,因而未能得到广泛应用。尽管如此,Cox 的先期工作意义巨大,为创伤更小的迷宫Ⅳ型手术及其他房颤消融方法奠定了基础。

(2) 迷宫Ⅳ手术:迷宫Ⅳ型手术采用能量消融代替经典迷宫手术的切和缝。消融能量包括射频、冷冻、微波、激光和高强度聚焦超声,其中微波、

激光和高能聚焦超声目前应用较少,属于非主流的消融能量。

① 射频消融:单极射频消融能保证消融线的连续性,但在跳动的心外膜消融时,心腔内的血液循环使其难以形成透壁损伤。而双极消融在两对紧密的固定嵌入式电极间释放能量,能量容易聚集并造成持续性损伤,同时也减少了周围组织的损伤。此外还可以提供损伤是否透壁的可靠消息,克服单极消融的不足。动物实验提示单极消融的透壁率仅为 33.3%,而双极消融的透壁率可达 92.3%^[454]。

国内外多个研究报道了心脏手术同期双极射频消融的临床疗效,术后 1 年窦律为 89% ~ 93%^[455-458]。国内崔永强等^[459]报道了双极射频消融治疗房颤的疗效,术后 1 年阵发性房颤组成功率为 92.5%,非阵发性房颤组成功率为 77.7%。国内王辉山等^[460]报道了心脏手术同期双极射频迷宫手术术后 1 年窦律维持率为 87.14%,老年、房颤病程超过 5 年、左心房内径 > 60 mm 以及中重度三尖瓣关闭不良是影响双极射频迷宫手术疗效的危险因素。虽然迷宫Ⅳ型手术是简化了的迷宫手术,但文献报道其疗效和迷宫Ⅲ型手术相当^[461-462]。但也有研究认为迷宫Ⅲ型手术的疗效优于迷宫Ⅳ型手术,Doty 等^[463]对比了迷宫Ⅲ型手术和单极射频迷宫Ⅳ型手术以及双极射频迷宫Ⅳ型手术,术后 3 个月和 6 个月时迷宫Ⅲ型手术成功率显著高于单极和双极射频迷宫Ⅳ型手术。

② 冷冻消融:冷冻消融是房颤消融比较成熟的技术方法。Rahman 等^[464]报道心脏手术同期行心内膜冷冻消融迷宫手术,术后 6、12、24 个月成功率分别为 91%、81%、70%。Funatsu 等^[465]报道二尖瓣手术同期行心内膜冷冻消融迷宫手术,术后 3 年和 5 年的无房颤复发率分别为 84.1% 和 80.2%。巨大左心房(>70 mm)、较长的房颤病史(>10 年)以及心电图较小的小 f 波(<0.1 mV)是房颤复发的独立危险因素。

③ 几个特殊问题:A. 虽然迷宫手术有着良好的近远期疗效,但该手术开展的情况却不容乐观。据 Cox 的统计,2009 年美国约有 3/4 的房颤患者没能进行其他心脏手术同期进行房颤外科治疗^[466]。而 Ad 等^[467]统计了美国胸外科学会(STS)15 万例心脏手术患者的数据,发现仅 40.6% 进行了同期房颤外科手术,其中单纯二尖瓣手术同期进行房颤手术的比例最高,达 61.5%;单纯冠状动脉旁路移植同期房颤手术的比例最低,约占 27.5%。形成这一状况的

最主要原因是:担心增加手术风险和需要切开左心房^[467]。但研究发现迷宫术不会增加主动脉瓣膜和 CABG 的手术风险,其手术病死率和主要并发症与单纯心脏手术相当^[450-451]。且附加房颤手术还能降低脑卒中风险,提高生活质量;多数主动脉瓣疾病和冠心病患者的左心房都不太大,故房颤手术的成功率较高^[450-451]。最近的一项随机对照研究提示在二尖瓣手术同期进行房颤射频消融,术后有较高的窦性率、不增加术后死亡风险、不增加严重不良事件^[468]。此外,La Meir 等^[469]已发明了不用切开左心房的改良迷宫手术。B. 单、双心房消融问题:肺静脉和左心房后壁在房颤发生中具有重要作用^[2],许多术者采用单一左心房消融代替完整的迷宫手术,取得了良好的消融效果。2015 年最新一项荟萃分析回顾了既往 10 个研究共 2 225 例患者的数据,发现双心房消融和单纯左心房消融术后 30 d 病死率和远期病死率差异无统计学意义,左心房消融能降低起搏器植入风险;术后 1 年,双心房消融治疗房颤的成功率高于单纯左心房消融,但 1 年以后双心房消融的这种优势消失,两种消融方式的成功率差异无统计学意义^[470]。另外一项荟萃分析也得出相似结论,认为双心房迷宫术和左心房迷宫术消融的成功率差异无统计学意义^[471]。这些结论尚需进一步研究确认。

(3) 微创外科房颤手术:2005 年 Wolf 最早报道了胸腔镜辅助下微创房颤外科消融手术,手术过程包括双侧肺静脉隔离消融、左心耳切除、Marshall 韧带离断、心外膜部分去神经化治疗等,手术经双侧肋间小切口进行。术后平均随访 6 个月,成功率为 91.3%^[139]。多个研究报道了微创房颤消融的预后,术后 1 年房颤消融成功率为 65%~86%^[472-476]。两项研究报道了微创房颤消融术后 5 年阵发房颤的成功率约为 69%^[477-478]。

二尖瓣峡部消融是微创房颤消融技术上面临的最大挑战:通常二尖瓣峡部消融线位于二尖瓣后瓣环,心脏跳动时视野非常有限;在这个位置消融容易损伤到冠状动脉回旋支,冠状静脉窦常作为二尖瓣峡部心外膜的标志,但单纯冠状静脉窦消融并不能完全阻断二尖瓣峡部^[479]。为解决这一问题,Edgerton 等^[480]开创了 Dallas 消融线,这一消融策略能完全重复迷宫Ⅲ型手术的左心房消融线,包括:双侧肺静脉隔离、左心房顶部线、左心耳肺静脉-左心耳消融线、房顶线-左纤维三角连线。随访 6 个月持续性房颤和长程持续性房颤的窦性维持率分别为 90%

和 75%^[481]。Wang 等^[482]回顾了 103 例长程持续性房颤患者采用微创 Dallas 消融的预后,术后 2 年和 3 年的消融成功率分别为 74.8% 和 68.9%,左心房内径>55 mm 是房颤复发的独立危险因素。Dallas 消融线主要是针对二尖瓣环依赖的心律失常,对于非阵发性房颤有一定意义,而对于阵发性房颤意义可能不大。2015 年一项随机对照研究发现相对于肺静脉隔离,Dallas 消融线并不能改善阵发性房颤患者的临床预后^[483]。不过该研究是采用内科导管完成所有消融,不是采用外科双极消融完成手术,是否对结论有影响尚不明确。

有几项研究对比了房颤微创外科消融和导管消融。Wang 等^[484]回顾性对比了长程持续性房颤患者微创外科消融和导管消融的疗效,结果提示微创外科消融的成功率明显高于导管消融。FAST 研究是第一个对比微创外科房颤消融和导管消融的随机对照研究,研究结果提示术后 1 年微创外科消融组成功率明显高于导管消融组,但外科消融围术期并发症的发生率明显高于导管消融^[485]。

建议 II a 类:房颤患者在其他心脏手术同期均应行外科手术治疗(证据级别 C)。II b 类:①症状性房颤在其他方法无法治疗时可以选择微创外科房颤消融(证据级别 B);②左心房增大(>45 mm)以及导管消融失败的房颤患者可选择微创外科房颤消融(证据级别 C)。

七、特殊类型的心房颤动

1. 运动员:阵发性或持续性房颤在运动员中较为常见,一般能自行转复,也可被其他室上性心动过速所触发^[486]。对于年龄较大的患者,应考虑合并基础心脏疾病如高血压和冠心病的可能性,应行超声心动图排除结构性心脏病。房颤发作时心室反应的评估可依据动态心电图和/或心电图运动试验,其中运动负荷应与患者训练运动量相似。治疗上,包括经导管消融或抗心律失常药物均可在运动员房颤患者中应用^[487]。

2. 老年人:随着年龄增长,房颤发病率也逐年增加,80 岁以上人群中约 35% 发作过房颤^[272]。老年房颤患者的临床症状可能轻微且无特异性,常有其他伴随疾病。随着年龄增加,脑卒中的风险亦逐渐增长。在 CHA₂DS₂-VASc 危险评分系统中:65~74 岁评分为 1,而≥75 岁则评分为 2。老年人对抗心律失常药物的代谢清除能力下降,容易出现致心律失常作用及药物相关的心动过缓,因此老年人房颤的治疗策略常优先选择控制心室率,而直流电复

律的应用较少^[488]。心室率的控制建议使用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂。由于老年患者容易出现体位性低血压或心动过缓,且常合并其他临床疾病,因此更需精心护理。此外对于日常活动量较少的患者,也可用地高辛控制心室率,但应关注药物的不良反应。

3. 肥厚型心肌病:肥厚型心肌病(HCM)确诊依赖于超声心动图发现心肌肥厚且心室腔不扩张,并排除其他心脏或系统性疾病导致的心肌肥厚^[489]。HCM 患者常发生房颤,随着年龄增长,患者对房颤症状的耐受性也会下降。房颤在 HCM 患者中的年发病率约为 2%,其中约 2/3 为阵发性房颤^[69]。房颤与 HCM 患者病死率增加相关,其主要死因还是心衰,如左心室流出道梗阻且房颤发病年龄较早(50 岁以前),则发生心衰的风险更高^[69]。

脑卒中和系统性栓塞是 HCM 合并房颤患者的重要风险。在一项 480 例 HCM 患者的研究中, HCM 合并房颤患者发生脑卒中的危险比为 17.7^[69]。尽管目前缺乏 HCM 患者抗凝治疗的临床随机对照研究,但由于栓塞发病率高,因此抗凝治疗并不单纯取决于 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 评分。直接凝血酶抑制剂或 Xa 因子抑制剂可降低 HCM 合并房颤患者栓塞事件的风险,但目前尚缺乏相关研究报告^[68-69]。

鉴于 HCM 患者对房颤的耐受力差,房颤转复可作为优先治疗策略。同时可考虑选择非二氢吡啶类钙离子拮抗剂和/或 β 受体阻滞剂控制心室率。地高辛作为正性肌力药物,因可增加 HCM 流出道压差而避免使用。虽然多种抗心律失常类药物包括丙吡胺、普罗帕酮、胺碘酮、索他洛尔、多非利特和决奈达隆已用于治疗 HCM 合并房颤,但仍缺乏系统研究。通常建议胺碘酮或丙吡胺与控制心室率的药物联用^[490]。

有研究证实,对 HCM 合并房颤患者行导管消融的成功率、并发症发生率与治疗其他器质性心脏病合并房颤的效果相近,但该研究结果可能受病例选择偏倚的影响^[491-492]。此外外科迷宫手术对治疗 HCM 合并房颤也取得了一定疗效,但患者须接受开胸等创伤性操作^[493]。

建议 I 类:对于 HCM 合并房颤患者,均建议抗凝治疗,而不单纯取决于 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 评分(证据级别 B)。II a 类:①抗心律失常药物可用于预防 HCM 患者的房颤复发,建议胺碘酮与 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂联用(证据级

别 C);②如抗心律失常药物无效或不耐受,可考虑导管消融(证据级别 B)。

4. 急性冠脉综合征:急性冠脉综合征(ACS)患者中房颤发生率为 10%~21%。患者年龄越大、梗死程度越重,房颤发病率越高^[494]。有研究报道房颤发生与 ACS 患者住院病死率、30 d 病死率和 1 年病死率增加相关,多因素分析表明房颤是 ACS 患者住院病死率、30 d 病死率和 1 年病死率增加的独立预测指标^[495]。相比院前已有房颤的患者,住院期间发生房颤提示预后更差。此外心肌梗死合并房颤患者的脑卒中发生率也更高^[494]。因此,房颤可作为评估 ACS 患者远期预后的独立因素。

ACS 抗栓治疗通常使用阿司匹林联合另一种抗血小板药物(如氯吡格雷),若合并房颤则需考虑使用华法林或 NOAC,并根据 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 评分明确是否抗凝治疗及治疗时机^[100]。对于既往无房颤、 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 评分低危的 ACS 患者可考虑使用双联抗血小板药物。而对于持续性房颤或 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 评分中高危的患者则应评估是否需长期抗凝。对于 PCI 术后的 ACS 合并房颤患者,应根据其血栓危险分层、出血危险分层、支架类型等决定抗栓治疗的策略和时间。对于 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 评分 ≥ 1 分、HAS-BLED 评分 ≤ 2 分的 ACS 患者应选择三联抗栓治疗 6 个月,然后单用华法林或应用华法林联合氯吡格雷的两联抗栓治疗至 12 个月;ACS 伴 HAS-BLED 评分 ≥ 3 分的高出血风险患者,可以应用华法林联合氯吡格雷的两联或三联抗栓治疗 4 周,然后单用华法林或应用华法林联合氯吡格雷的两联抗栓治疗至 12 个月^[97]。同时应尽量避免应用药物洗脱支架,减少三联抗栓治疗的疗程。

新发房颤患者出现 ACS 合并持续心肌缺血、血流动力学不稳定以及心率控制不佳的情况下,可紧急电复律治疗。静脉使用 β 受体阻滞剂可减慢心率、降低心肌耗氧量。静脉使用胺碘酮可控制心率且有助于转复窦律。对严重左心室功能不良或血流动力学不稳定的患者,可考虑使用地高辛。对于大面积前壁心肌梗死及持续性房颤的 ACS 患者应进行系统抗凝治疗。此外 ACEI 类药物可减少 ACS 合并房颤患者左心室功能不良的发生率^[496]。

建议 I 类:①ACS 患者新发房颤合并血流动力学不稳定、持续心肌缺血、心室率控制不佳,推荐紧急电复律(证据级别 C);②ACS 合并房颤患者,在无心衰、血流动力学不稳定、支气管痉挛情况下,推荐静脉使用 β 受体阻滞剂控制心室率(证据级别

C);③ACS 合并房颤患者,CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分,若无禁忌推荐使用华法林抗凝(证据级别 C)。

IIb 类:① ACS 合并房颤患者伴严重左心室功能不良或血流动力学不稳定,可使用胺碘酮或地高辛控制心室率(证据级别 C);② ACS 合并房颤患者若无显著心衰及血流动力学不稳定,可考虑使用非二氢吡啶类钙离子拮抗剂控制心室率(证据级别 C)。

5. 甲状腺功能亢进:房颤是甲亢患者最常见的心律失常,发病率为 5%~15%,60 岁以上患者发病率明显增加^[497]。甲亢合并房颤的并发症包括心衰和血栓栓塞^[498]。甲亢合并房颤的治疗重点是维持患者正常的甲状腺功能。甲亢患者,药物转复及电复律均难以有效维持窦律,因此可以待甲状腺功能恢复正常后,再行房颤转复^[499]。在这种情况下, β 受体阻滞剂可有效控制心室率,尤其是合并甲亢危象的患者;另外非二氢吡啶类钙离子拮抗剂也可用于心室率控制。尽管有研究报道了甲亢患者房颤的栓塞风险增加,但甲亢并非是房颤栓塞风险增加的独立危险因素。对于合并有甲亢的房颤患者,应参照 CHA₂DS₂-VASc 评分使用抗凝药物^[500]。

长期使用胺碘酮的房颤患者可出现甲亢,系此则应考虑停用胺碘酮。此外有甲状腺疾病史的房颤患者在使用胺碘酮前,应权衡利弊,用药期间密切监测甲状腺功能^[501]。

建议 I 类:①合并有甲亢的房颤患者,如无禁忌,建议使用 β 受体阻滞剂控制心室率(证据级别 C);②患者有 β 受体阻滞剂使用禁忌时,可使用非二氢吡啶类钙离子拮抗剂控制心室率(证据级别 C)。

6. 急性非心源性疾病:某些急性非心源性疾病也可发生房颤,例如高血压、外科术后、肺栓塞、病毒感染等。此类患者的治疗重点是控制原发病和祛除诱因,大多数患者在有效控制原发病后,房颤能自行转复^[502]。然而,当患者不能耐受症状时则需电复律、减慢房室传导和/或使用抗心律失常药物。控制心室率还是房颤转复取决于患者的原发疾病。由于此类患者常伴有儿茶酚胺水平升高,因此首选 β 受体阻滞剂,除非有用药禁忌。此外是否需抗凝治疗尚不明确,应综合考虑患者基础疾病、房颤的危险分层及房颤持续时间等。

7. 慢性阻塞性肺疾病:慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者常见多种类型的室上性心动过速,包括房颤^[503]。但临床上需鉴别房颤与多源性房速。多源性房速通常对直流电复律不敏感,而用非二氢

吡啶类钙离子拮抗剂治疗有效。原发病控制后,多源性房速多能自行好转^[504]。COPD 患者发生房颤时,应首先治疗肺部基础疾病、纠正低氧血症和酸碱失衡。此时抗心律失常药物及直流电复律可能无效,除非呼吸衰竭得到纠正。茶碱类药物和 β 受体激动剂可增加控制心室率的难度。非 β_1 选择性受体拮抗剂如索他洛尔、普萘洛尔和腺苷禁用于支气管痉挛患者。如患者无支气管痉挛, β 受体阻滞剂可考虑应用,如索他洛尔或普萘洛尔。通常非二氢吡啶类钙离子拮抗剂或胺碘酮可安全有效控制心室率。对于 LVEF 正常的患者,地高辛可与钙离子拮抗剂类合用^[505]。药物治疗无效或复发的患者,可考虑行房室结消融后植入起搏器。对于 COPD 合并房颤患者的抗凝治疗,建议在危险分层后选择抗凝策略。

建议 I 类:①对合并 COPD 的房颤患者,推荐使用非二氢吡啶类钙离子拮抗剂控制心室率。(证据级别 C);②合并肺部疾病的新发房颤伴血流动力学不稳定,可尝试直流电复律。(证据级别 C)。

8. 预激综合征:预激综合征合并房颤时,因旁路前传可能导致心室率过快,甚至发生室颤,因此需临床警惕。根据 10 年统计资料,预激综合征患者发生房颤的比例约为 15%,但发生机制仍不明确^[506]。研究表明约 25% 的预激综合征患者旁路前传不应期短(<250 ms),短不应期是房颤导致室颤的危险因素^[507]。此外多旁路也可明显增加室颤的发生率^[507]。旁路射频消融的安全性和有效性已得到临床验证,但消融旁路并不能预防房颤发生,特别是老年患者。因此消融旁路后,仍需药物或导管消融治疗房颤。旁路射频消融后的房颤治疗策略与普通房颤相同。

房颤发作时,心室率由旁路和房室结竞争性下传决定,如出现血流动力学不稳定,需立即直流电复律。部分药物抑制房室结传导但不延长旁路不应期,可能加快心室率,导致血流动力学不稳定甚至室颤^[508]。普鲁卡胺和依布利特可减慢旁路传导,减慢心室率,并可能转复窦律,推荐用于血流动力学稳定的预激综合征合并房颤患者;而维拉帕米,地尔硫卓,腺苷、洋地黄(口服或静脉),以及静脉应用胺碘酮可增加室颤风险,应避免使用^[509]。静脉应用利多卡因也可能有害^[510]。口服胺碘酮可减慢旁路传导或阻断旁路,可用于维持治疗。理论上认为 β 受体阻滞剂是有害的,尽管临床依据很少,但在此类患者中应慎用^[511]。

建议 I 类:①预激综合征伴房颤,心室率快,血流动力学不稳定,推荐立即直流电复律(证据级别 C);②预激综合征伴房颤,心室率快,血流动力学稳定,推荐静脉应用普鲁卡因胺或依布利特转复窦律或控制心室率(证据级别 C)。③预激综合征伴房颤患者,推荐导管消融旁路,特别是旁路不应期短且有快速前传时(证据级别 B)。**Ⅲ类:**静脉应用腺苷、洋地黄(口服或静脉)或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂(口服或静脉)对预激综合征伴房颤患者可能有害,因以上药物可能会加快心室率(证据级别 B)。

9. 心力衰竭:与其他人群比较,心衰患者出现房颤更加常见,心衰患者的心功能分级与房颤发生率显著相关。在心功能 I 级患者中,房颤发生率为 4%,而在心功能 IV 级患者中,房颤发生率高达 40%^[42]。而且房颤是心衰进展的独立预测因素,对 LVEF 降低的心衰和 LVEF 正常的心衰均有预测价值^[512]。国内研究报道了房颤对于心衰预后的影响,认为房颤对于 LVEF 降低的心衰和 LVEF 正常的心衰的预测价值存在差异^[513]。通过快心室率相关的心功能恶化、心肌纤维化、神经内分泌激活等机制,心衰和房颤可以相互影响和促进。房颤可以加重心衰的临床症状,而心衰恶化也可导致房颤的心室率增加。

与其他房颤人群相似,心衰合并房颤的主要治疗目标也是预防栓塞和控制症状。除非有禁忌证,心衰合并房颤均应考虑抗凝治疗。一般性治疗包括祛除房颤发作的诱因,优化心衰的药物治疗。对于快心室率房颤导致的心衰,更推荐控制房颤发作时的心室率,而对于心衰患者而言,快心室率房颤也是少数能够纠正的诱发因素之一。对于新近发生的心衰合并快心室率房颤的患者,应考虑心动过速性心肌病的可能,这种情况可考虑两种治疗策略:首先控制心室率,观察心功能是否恢复,此外可以转复房颤。通常口服胺碘酮 1 个月后行直流电转复,同时胺碘酮也能有效控制心室率,并且致心律失常作用较小。

对于心衰恶化导致的房颤,节律控制策略并不优于心室率控制^[514],经导管消融是可选的房颤转复方案。房颤导管消融能改善左心室功能和患者的生活质量,但不比心功能正常的房颤患者更有效,其消融成功率也需进一步提高^[182,515]。 β 受体阻滞剂可用于心衰合并房颤的心室率控制,并且能降低心衰的致死率和致残率,地高辛可与 β 受体阻滞剂联

合应用。非二氢吡啶类钙离子拮抗剂,如地尔硫卓在心衰合并房颤的患者中应慎用,由于其具有负性肌力作用,可能导致 LVEF 的进一步下降。而对于 LVEF 正常的心衰患者,非二氢吡啶类钙离子拮抗剂可用于控制心室率,联合应用地高辛则更加有效。当药物治疗方案无效或患者不能耐受时,房室结消融或心室再同步化治疗是可选的治疗方案^[516-517]。

建议 I 类:①对于代偿期心衰和 LVEF 正常的心衰患者,建议使用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂控制房颤时的静息心室率(证据级别 B);②对于不合并心室预激的心衰患者,建议静脉使用 β 受体阻滞剂(或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂)控制房颤时的心室率,但对于充血性心衰、低血压、LVEF 明显降低的患者要慎用。(证据级别 B);③对于不合并心室预激的心衰患者,建议静脉使用毛花苷丙或胺碘酮控制房颤时的心室率。(证据级别 B);④对于活动时症状的患者,建议评估活动时房颤心室率情况,并相应调整药物治疗方案。(证据级别 C);⑤对于 LVEF 降低的心衰患者,建议使用地高辛控制房颤时心室率。(证据级别 C)。

Ⅱ a 类:①心衰合并房颤患者,可以联合使用地高辛和 β 受体阻滞剂(对于 LVEF 正常心衰患者使用非二氢吡啶类钙离子拮抗剂)控制静息或活动时心室率(证据级别 B);②当药物治疗无效或不能耐受时,可考虑行房室结消融及植入起搏器控制心室率(证据级别 B);③当其他药物控制效果差或存在禁忌时,可静脉应用胺碘酮控制心室率(证据级别 C);④对于疑诊长期快速心室率导致心动过速性心肌病的患者,可考虑行房室结消融或房颤转复,包括药物复律及导管消融(证据级别 B);⑤对于慢性心衰的房颤患者,如果心室率控制不满意,患者仍有房颤相关的症状,可考虑房颤转复,包括药物复律或导管消融(证据级别 C)。

Ⅱ b 类:①对于使用 β 受体阻滞剂(对于 LVEF 正常心衰患者使用非二氢吡啶类钙离子拮抗剂)或地高辛但静息和活动时心室率控制仍不满意的房颤患者,可单独或联合应用胺碘酮控制心室率(证据级别 C);②由于心室率控制无效,有可能导致心动过速性心肌病,则可以考虑行房室结消融,也可考虑房颤转复,包括药物复律或导管消融(证据级别 C)。**Ⅲ类:**①未尝试使用药物控制房颤心室率之前,不建议行房室结消融(证据级别 C);②对于失代偿心衰患者,不建议静脉使用非二氢吡啶类钙离子拮抗剂、 β 受体阻滞剂和决奈达隆(证据级别 C)。

10. 家族性(遗传性)房颤:房颤具有可遗传性,如果家族成员中有房颤患者,发生房颤的危险增加 40%^[518]。特别是一级亲属中有 66 岁以前发生房颤的患者,其发病危险性可成倍增加^[519]。因此,年轻的房颤患者应询问家族史。在过去 10 年的研究中,在散发病例和房颤家族中已发现很多与房颤发病相关的基因突变^[520]。这些相关的基因突变累及范围较广,包括多种离子通道、细胞信号转导分子及相关蛋白,但多数房颤患者对于这些基因突变的作用机制尚知之甚少。基于人群和基因组研究,已经确认了 9 个以上与房颤相关的基因位点^[521-522]。此外,结合房颤相关的单核苷酸多态性研究方法可以识别房颤的高危患者。但是这些基因突变在房颤的危险分层、疾病演变及临床预后中的作用尚不明确,因此不推荐对房颤患者进行常规基因检测^[523]。

建议 II b 类:对于有房颤家族史的房颤患者,可考虑到有条件的医疗中心行相关基因的测序和检测(证据级别 C)。

11. 阻塞性睡眠呼吸暂停:阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是一种常见的睡眠相关呼吸系统疾病,表现为睡眠时反复发作的呼吸困难或通气量下降。其病理生理基础可能与自主神经紊乱、高碳酸血症、低氧血症以及呼吸困难时胸腔内负压增加有关。多数研究表明,与正常人群及对照组相比,OSA 患者房颤的发病率增高^[524],是房颤发生的独立危险因素。一项在中重度 OSA 患者中进行的研究表明,24 h 动态心电图检测到的房颤发生率大约为 3%^[525],且房颤发生率与睡眠呼吸障碍的严重程度有关^[68]。而在房颤患者中,OSA 的发生率也明显升高,可达 30%~80%^[526-527]。即使祛除肥胖、高血压及心衰等因素后,OSA 与房颤的发生仍密切相关。在治疗方面,有少数研究结果显示治疗 OSA 能够减少房颤的复发^[32,528-529]。

建议 对于存在 OSA 的房颤患者,除常规治疗及治疗可逆性因素外,要考虑对 OSA 进行针对性的诊治。治疗 OSA 或能减少房颤的复发。

12. 心脏外科围术期房颤:心脏手术后房颤的发生率很高,大约有 30% 的冠状动脉旁路移植手术(CABG)患者并发房颤或房扑^[530],而瓣膜术后并发房颤或房扑的比例则高达 60%^[531]。随着手术数量的增加,这一特定条件下房颤患者的数量也将继续增加。对 8 565 例患者进行的 58 项研究的系统综述表明,预防和/或治疗术后房颤的措施,例如 β 受体阻滞剂、索他洛尔或胺碘酮对终点有益(房颤、脑

卒中和住院时间)。

(1)心脏手术后房颤的预防:近几十年来,尽管手术、麻醉和术后护理已有很大进展,但术后房颤发生率却没有降低。虽然术后房颤并不增加病死率,但不规则的快速心室率以及不规律的心房活动可导致低血压、充血性心衰、疲劳和心悸等症状。术后房颤可增加脑卒中发生风险,延长住院时间以及增加医疗费用。此外,心脏手术后房颤通常发生在术后 5 d 之内,术后第 2 天是高峰,并不需长期治疗。药物预防治疗的理论基础是预防术后房颤能够减少房颤导致的症状及血流动力学改变,尽量减少住院时间和医疗费用。一项包括 13 个随机对照试验的荟萃分析结果显示:1 783 例心脏手术患者术前预防性使用抗心律失常药可显著减低房颤发生率,与住院时间的缩短相一致,平均减少住院日(1.0 ± 0.2) d^[532]。

在心脏手术之前和之后都使用 β 受体阻滞剂比仅在手术前或手术后使用更有效,停止使用 β 受体阻滞剂是术后发生房颤的显著危险因素。 β 受体阻滞剂在 28 项(4 074 例)临床试验中有明显的预防效果^[533]。临床试验选择 LVEF>0.30 的 CABG 患者服用 β 受体阻滞剂,结果显示可显著降低术后室上性心动过速的发生率。胺碘酮致心律失常的风险很小,因此可用于结构性心脏疾病患者的预防治疗。ACCP 指南入选的 10 项随机对照试验(1 699 例患者)评估了胺碘酮预防心脏手术后房颤的疗效。其中 4 项试验中,胺碘酮预防用药在降低心脏手术后房颤的发生率方面有统计学意义。其余 6 项试验中,胺碘酮未显著降低房颤的发生率。总的来说,胺碘酮预防用药能够使术后房颤的发生率减少 8%~72%。术前 7 d 开始口服胺碘酮是唯一能够有效降低术后房颤发生率、住院时间和医疗费用的预防房颤药物治疗方案^[534]。胺碘酮对冠心病的研究(ARCH 试验)显示 300 例术后随机分组,治疗组术后静脉用胺碘酮(1 g/d,2 d),其结果房颤发生率显著降低。

索他洛尔具有同时阻断 β 受体和钾通道的特性,这使其成为预防心脏手术后房颤的一种很有前景的药物。包括 27 个随机对照试验(3 840 例)的荟萃分析结果显示:索他洛尔(80~120 mg/次,每日 2 次)与 β 受体阻滞剂和安慰剂对照能显著降低术后房颤发生率^[535]。ACCP 指南评估的 8 项随机试验(1 279 例患者)显示,与安慰剂相比,索他洛尔使心脏手术后房颤的发生率降低了 41%~93%。在

这 8 项试验中,除 1 项试验外其余结果均差异有统计学意义。

(2) 术后房颤的节律控制: 心脏手术后并发房颤的患者症状表现明显、血流动力学状态不稳定、脑卒中危险性增高,是选择转复房颤并维持窦律还是心率控制及抗凝治疗,目前尚无统一意见。对心脏手术后伴有明显症状、血流动力学状态不稳定或存在抗凝治疗禁忌证的房颤患者,选择恢复并维持窦律的治疗策略。对于自限性的术后房颤应在积极处理诱发因素后待其自动复律,如不能有效控制心室率,则应及时复律。紧急情况下房颤的同步电复律是安全有效的,处理方式同非手术房颤。非紧急情况则采用药物复律,因药物在术后短期内转复房颤是有效的,并可维持正常窦律。对于左心室功能被抑制但不需紧急电复律的术后房颤患者,建议应用胺碘酮进行药物复律。对于 CABG 或瓣膜置换术后房颤患者,胺碘酮是理想的治疗选择,其对结构性心脏病患者相对安全,并且不会导致低血压^[536-537]。口服负荷剂量胺碘酮可以恢复窦律,持续应用对维持窦律非常有效。Ⅲ类药物被广泛用于治疗房颤,除胺碘酮外,其他药物的转复率及在维持窦律方面基本相似。索他洛尔仅有口服制剂,目前仅有少量数据表明索他洛尔口服制剂用于心脏术后房颤有效。本指南推荐伊布利特用于术后房颤的复律。伊布利特仅有静脉制剂,与 I A 类药物及索他洛尔具有相似疗效。伊布利特转复房颤的疗效可能略优于转复房颤。该药亦可用于既往对电复律缺乏反应患者的预处理。多非利特仅有口服制剂,对冠心病及充血性心衰患者的窦律恢复与维持有效,但对心脏手术后房颤的有效性尚未被证实,也出现了毒性反应方面的证据。肾功能不良患者应用多非利特需进行剂量调整。此外,多非利特有诱发室性心律失常的风险,所以在应用多非利特的起始 3 d 应入院监测观察。仅有极少数据支持应用 I A 类抗心律失常药物来恢复和维持心脏手术后房颤患者的窦律。普鲁卡因胺是 I A 类抗心律失常药物中仅有的同时有静脉和口服制剂的药物。奎尼丁与丙吡胺可用于术后能吸收口服药物的患者。所有的 I A 类药物都有可能致室性心律失常的发生。I C 类药物: 普罗帕酮与氟卡尼尽管相当有效,但氟卡尼会显著增高冠心病及室性心律失常患者的病死率。因此,此类药物并未被推荐用于治疗心脏手术后房颤。

(3) 术后房颤的心室率控制: 尽管自发性复律很常见,但对于术后发生房颤或房扑并伴有快速心

室率的患者来说,应用药物控制心室率仍是心脏手术后的一个重要课题。房性心律失常往往是自限性的,因此须慎重评估治疗的相对风险与益处。心脏手术后房颤在处理原则上,对所有心室率过快者,应首先应用药物控制心室率(如有严重的血流动力学影响需紧急电转复)以缓解症状并改善血流动力学效应。控制心室率后,在其他致房颤的病理生理基础得到改善时,房颤可能自行终止。

一项随机对照研究比较了艾司洛尔与地尔硫治疗 CABG 或心脏瓣膜置换术后房颤或房扑患者的有效性。对未转复为窦律的患者,在 24 h 时艾司洛尔与地尔硫在控制心室率方面同样有效^[538]。Tisdale 等^[539]的研究显示,与用地高辛治疗的患者相比,用地尔硫治疗的患者在 2 h 的心室率显著较慢,但在 24 h 两者无差异。地尔硫使心室率得到控制的平均时间短于地高辛。3 项随机对照研究比较了胺碘酮与地高辛、地尔硫^[540-542]控制心室率的作用,研究显示胺碘酮在控制心率方面与地高辛同样有效,在 24 h 也显现出能更好控制心率的趋势,没有患者发生药物不良反应。对于在 24 h 减慢房颤患者心室率的作用,地高辛与地尔硫同样有效,而应用地尔硫能更快控制心率。

作为主流治疗药物的 β 受体阻滞剂及钙离子拮抗剂是最佳的控制心室率药物。虽然许多指南不推荐将 β 受体阻滞剂用于低 LVEF 的患者,但此类药物在心衰的非手术患者中有明确的应用,且对患者生存率及生活质量均有益处。

许多冠心病患者在术前就服用 β 受体阻滞剂,停用该药会增加术后发生房颤或房扑的风险,这也是使用该药另一个的原因。若选择钙离子拮抗剂作为治疗药物,则应考虑选用地尔硫,有研究显示这一药物在血流动力学方面表现出更稳定的特性。

(4) 术后房颤的抗凝治疗: 近年来大量研究显示: 心脏手术后的脑卒中 36% 缘于房颤。如何处理手术后抗凝问题主要依据患者发生血栓栓塞的危险性。在心脏手术特别是在进行心肺分流术时,凝血状态变得复杂: 凝血因子减少、血小板功能改变且纤溶产物增加。此时,须权衡对心脏手术后房颤患者抗凝治疗的利与弊,以减少患者发生血栓栓塞和脑卒中的风险。对于心脏手术后短期内发生的房颤,持续时间 ≥ 48 h 或持续时间不明确者,如出血风险可以接受,建议口服华法林抗凝,INR 目标值 2.5 (范围 2.0 ~ 3.0)。转复窦律后继续抗凝 4 周,尤其

适用于有血栓栓塞高危因素的患者。对于心脏瓣膜修补或置换术后合并房颤的患者,建议口服华法林治疗,INR 目标值 3.0(范围 2.5~3.5),高于常规的抗凝靶目标 INR 目标值 2.5(范围 2.0~3.0),并且可以根据瓣膜置换的类型、位置及其他危险因素适当加用阿司匹林。对于房颤合并稳定性冠心病患者应单用华法林。尽管肝素会使出血风险增高,不推荐将其用作术后房颤抗凝常规治疗,但对于有脑卒中或一过性缺血发作病史的高危患者仍应考虑使用肝素。

建议 I 类:①为减少心脏手术围术期房颤,除非禁忌证,推荐用口服 β 受体阻滞剂预防术后房颤(证据级别 A);②对于围术期房颤心室率控制,除非禁忌证,推荐使用 β 受体阻滞剂治疗心脏术后发生的房颤(证据级别 A);③当 β 受体阻滞剂不能达到对术后房颤患者的心率控制时,推荐非二氢吡啶类钙离子拮抗剂(证据级别 B);④对于心脏瓣膜修补或置换术后合并房颤的患者,建议口服华法林治疗,INR 目标值 3.0(范围 2.5~3.5,证据级别 C)。**II a 类:**①对于可能出现术后房颤的高风险患者,推荐术前使用胺碘酮预防性减少术后的房颤发生率(证据级别 A);②对于心脏手术后的节律控制,建议应用药物伊布利特及直流电转复手术后房颤(证据级别 B);③对于需维持窦律的复发和难治性术后房颤,给予抗心律失常药物治疗维持窦律(证据级别 B);④用心率控制治疗耐受良好的术后新发房颤,随访时房颤不能自发转复窦律时可采用抗凝联合心脏复律(证据级别 C)。**II b 类:**对于存在心脏手术后房颤风险的患者,可以考虑术前给予索他洛尔预防房颤(证据级别 B)。

八、急性心房颤动发作的急诊处理及治疗

1. 急性房颤发作的定义:急性房颤发作是指首发房颤、阵发性房颤的发作期或长程持续性房颤的加重期,往往由于心室率过快和不规则,临床上出现症状或房颤症状突然明显加重,如心悸、气短、呼吸困难等^[543]。

急性房颤发作的常见病因包括瓣膜性心脏病、高血压、冠心病、肥厚型或扩张型心肌病、先天性心脏病、肺心病以及各种原因引起的充血性心衰等。

急性房颤发作可与某些急性、暂时性的原因有关,如过量饮酒、外科手术、甲亢、心功能不良的发生或加重,急性心肌缺血、急性心肌梗死、急性心包炎、急性心肌炎、急性肺动脉栓塞、肺部感染和电击等。

所以在阵发性房颤急性发作或持续性房颤加重

期,房颤本身需积极的控制和处理,但去除诱因及治疗基础疾病对转复和预防房颤的发作是必不可少的。

2. 急性房颤发作的处理流程:急性房颤发作的处理宜个体化。依据伴发症状的轻重、生命体征的稳定与否、房颤持续的时间及伴发的基础疾病不同而不同^[544-545]。临床上根据不同的处理原则可将房颤分为血流动力学不稳定和血流动力学稳定两类。血流动力学稳定的房颤又根据复律时机和复律前准备的不同分为发作持续时间<48 h 和发作持续时间 ≥ 48 h 者两类处理(图 4)。

3. 血流动力学不稳定性急性房颤发作:对血流动力学不稳定的急性房颤发作患者,或房颤伴快速心室率同时合并严重的心绞痛、心肌梗死、心衰等患者,如无禁忌证,均应即刻予以同步直流电复律;转复前应先给予普通肝素或低分子量肝素,或 NOAC 进行抗凝,再给予电复律治疗;如需紧急电转复,事先来不及抗凝,则转复后立即给予普通肝素或低分子量肝素,或 NOAC 抗凝。如果房颤发作持续时间 ≥ 48 h,或不知道房颤发作持续多长时间,转复后继续口服抗凝剂治疗 4 周,然后根据 CHA₂DS₂-VASC 风险评估再决定是否长期抗凝治疗。

对于持久性房颤或电复律未成功者,需服用有助于转复心律的药物后再进行电转复,或立即控制心室率,稳定血流动力学。

如果患者心室率不快,或已控制了心室率仍伴有循环衰竭的表现,应意识到房颤可能不是循环衰竭的主要原因,进行全面的临床评价,并针对病因进行相应治疗。

房颤合并预激综合征,如心室率过快(>200 次/min)时,应考虑同步直流电复律;当心室率达 250 次/min,应立即同步直流电复律。

4. 血流动力学稳定的急性房颤发作:血流动力学稳定的急性房颤发作的治疗策略,亦应首先评价血栓栓塞的风险,在适当抗凝治疗的基础上,再根据患者房颤持续时间选择控制心室率还是转复窦律的策略。

急性房颤发作的临床处理原则是评估房颤伴随的风险和缓解症状。临床评价包括询问房颤发作的开始时间及持续时间、EHRA 评分症状、CHA₂DS₂-VASC 卒中风险评估,寻找房颤诱发因素和有无心律失常并发症,心电图检查了解有无急性或陈旧心肌梗死、左心室肥厚、束支阻滞、心室预激、心肌缺血等情况,评价有无心功能不良、心肌病,必要时 CT

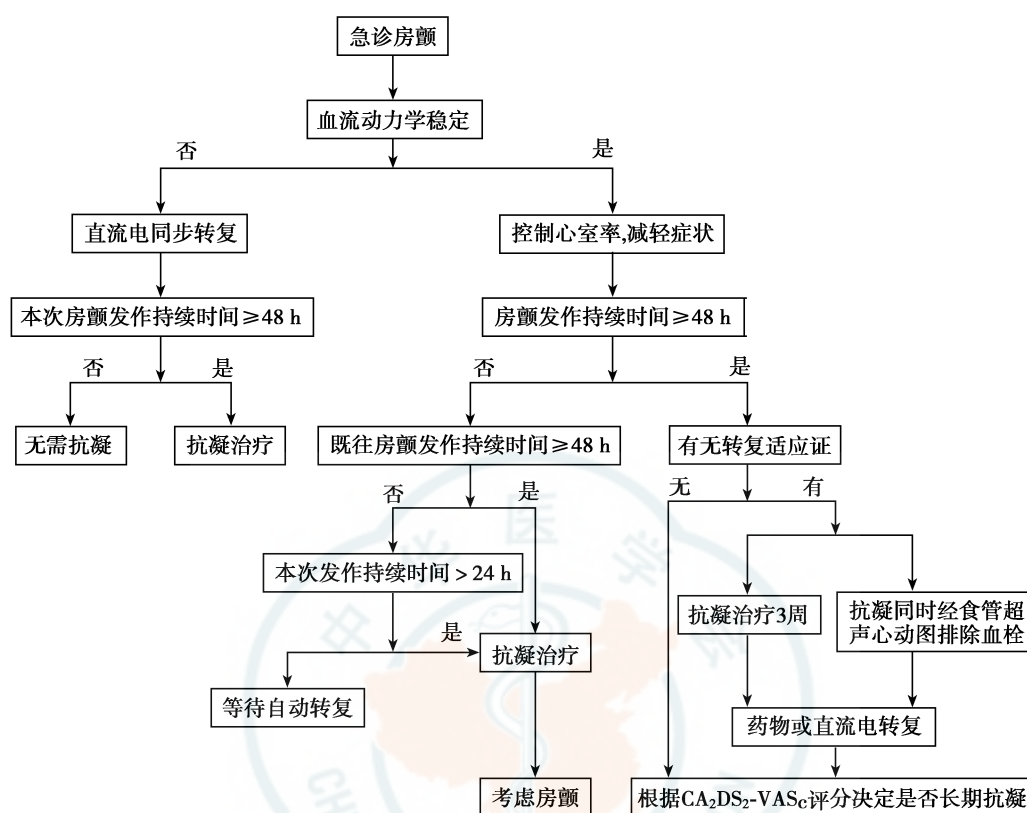


图 4 急诊心房颤动(房颤)处理流程图

评价有无脑卒中。

(1) 急性房颤发作的抗凝治疗: 对于血流动力学稳定的房颤, 对既往病史中房颤发作持续时间常 <24 h 的房颤患者, 可暂不考虑抗凝, 主要控制心室率, 减轻症状, 根据患者以往房颤发作持续时间等待房颤自行转复。对于既往病史中房颤发作持续时间 ≥24 h, 或首发房颤持续时间 ≥24 h, 无论是考虑暂时控制心室率还是转复窦律, 都应尽早给予抗凝治疗, 可选择低分子量肝素或普通肝素, 或 NOAC, 为房颤转复做准备, 因房颤持续时间一旦 ≥48 h, 心房就有形成血栓的风险, 须给予低分子量肝素, 或肝素逐渐过渡到口服抗凝药物, 或直接开始服用 NOAC 进行抗凝治疗^[546-547], 在有效抗凝 3 周后, 方可进行转复窦律治疗。若希望尽早转复或病情需尽快转复时, 可 TEE 检查排除心房血栓后, 方可进行转复。当房颤转复为窦律后, 还需继续口服华法林或其他 NOAC 治疗至少 4 周, 并进行脑卒中风险评估以决定是否长期抗凝治疗。

(2) 急性房颤发作的心室率控制: 对初发房颤, 心室率控制与节律控制孰优孰劣目前尚无对比研究证实。对于房颤发作持续时间 <24 h 的患者, 在急

诊时, 首先应控制心室率缓解症状, 了解以往房颤发作持续时间再决定是否转复, 因大部分阵发性房颤可 24 h 内自行转复为窦律。

房颤急性发作时心室率多在 110 次/min 以上, 若静息状态下心室率 >150 次/min, 提示存在高肾上腺素水平或房颤合并房室旁路前传。对于血流动力学稳定的急性房颤, 如心室率过快, 产生明显症状时, 均应控制心室率, 将较快的心室率减慢至 100 次/min 以下, 最好 70 ~ 90 次/min, 可缓解症状, 保护心功能。

房颤急性发作时控制快速心室率, 一般需使用经静脉的药物, 因其起效快、作用肯定。药物主要包括 4 大类: β 受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙离子拮抗剂、洋地黄类和胺碘酮^[548-549]。

对大多数急性发作的房颤患者, β 受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙离子拮抗剂均能较好地减慢心室率, 尤其是在患者高肾上腺素水平时, 如房颤合并发热、急性胃肠道出血、贫血、甲亢以及围术期的房颤等。

常用的 β 受体阻滞剂的静脉制剂有美托洛尔和艾司洛尔。美托洛尔一般用量为 2.5 ~ 5.0 mg 缓

慢静脉注射(2~5 min),间隔 10 min 后可重复 1~2 次。美托洛尔缓慢静脉注射可在较短的时间(5~10 min)内起效,5 mg 和 15 mg 对心率的控制作用可分别维持 5 h 和 8 h,随后可改为口服美托洛尔维持。艾司洛尔的负荷剂量 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$,2~5 min 静脉注射,如无效,可重复负荷剂量,之后继以 50~200 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,静脉滴注。艾司洛尔半衰期很短(9 min),用于控制心室率时需持续静脉滴注,停药后 30 min 作用即可消失。静脉注射非二氢吡啶类钙离子拮抗剂可迅速控制心率,常使用的药物有地尔硫 和维拉帕米,一般 5~10 min 起效,最大起效时间为 30~60 min。地尔硫 以给予 10~20 mg(0.25 mg/kg)缓慢静脉注射(3~5 min),可 15 min 后重复给予 10 mg,心室率控制后可继以 5~15 mg/h(或 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)的速度维持静脉滴注。维拉帕米首次可给予 5~10 mg(0.0375~0.1500 mg/kg)缓慢静脉注射(3~5 min),之后以 5 mg/h 的速度静脉滴注,每日总量不超过 50~100 mg,用药期间注意监测心功能。静脉应用维拉帕米对心肌的负性肌力作用较强,可引起低血压,临床上对潜在心功能不良和有器质性心脏病的患者应慎用。

β 受体阻滞剂禁用于哮喘发作期和喘息性支气管炎发作期的房颤患者,慎用于合并 COPD 患者,这类患者可选择使用非二氢吡啶类钙离子拮抗剂。

非二氢吡啶类钙离子拮抗剂禁用于合并心脏收缩功能不良的患者。但若同时合并二尖瓣狭窄,在使用洋地黄控制心室率效果不佳时,可慎重选用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂地尔硫 ,因此类患者的心功能不良往往是左心房衰竭引起的肺淤血所致。减慢心室率,延长心室舒张期,增加舒张期心室充盈,对改善肺淤血有重要意义,使用时应严密观察心功能,避免心功能不良加重。

对合并有心功能不良的房颤患者,可首选静脉使用洋地黄控制心室率。目前国内可供静脉使用的洋地黄制剂主要为毛花苷丙,首次剂量为 0.4 mg 缓慢静脉注射(5~10 min),30~60 min 后可再追加 0.2~0.4 mg,用药后 40~50 min 起效,最大起效时间可能在用药后几小时。在高肾上腺素水平情况下,洋地黄制剂控制心室率的效果较差。存在心功能不良时,还可选择静脉注射胺碘酮减慢心室率,尤其是急性心肌梗死合并房颤时。胺碘酮使用剂量为 150 mg,稀释在 5% 葡萄糖中,10~30 min 静脉注射

或滴注,无效时可追加 150 mg;然后可用 0.5~1.0 mg/min 维持静脉滴注。胺碘酮在减慢心室率时有明确的转复窦律作用,所以对于有血栓栓塞可能或没有充分抗凝的房颤患者,应慎用胺碘酮控制心室率。

房颤合并预激综合征时,心室率往往偏快,甚至 >200 次/min。对这类患者不能使用 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂和洋地黄类药物控制心室率;无器质性心脏病,可应用静脉普罗帕酮转复窦律。有心功能不良者,应考虑紧急电复律。急性房颤发作心室率控制后,可改为口服药物控制心室率,剂量及用法见本建议“维持窦律的药物”章节,或考虑复律和维持窦律。

(3) 急性房颤发作的房颤复律:

目前,选择复律的适应证尚无充分的循证医学证据。对于首发或阵发性房颤发作时间 ≥ 24 h、或心室率不快的房颤、或快速心室率已经控制的房颤、以及部分持续性房颤,持续时间 <1 年的患者,可尝试复律并维持窦律治疗,尤其是发作时症状严重、伴有明显心衰、心绞痛、存在长期抗凝禁忌证或控制心室率效果不佳的患者^[550-551]。复律后,若房颤发作持续时间 ≥ 48 h,应继续口服抗凝药物 4 周,然后根据 CHA₂DS₂-VASc 评分结果,决定是否需长期口服抗凝药物治疗。

临床上房颤发作持续时间常以 48 h 作为治疗策略选择的节点,因为持续 48 h 或以上,就有可能在心房形成血栓,使得房颤治疗策略发生改变。但实际上,临床上更应以房颤发作持续 24 h 作为治疗策略变化的节点,因为持续 24 h 以上,其自发转复窦律的可能性便会明显下降,持续时间也相对较长(甚至超过 1 周),往往需药物转复。此时可继续控制心室率,也可在 48 h 内转复房颤。所以,对阵发性房颤,应根据以往房颤持续时间决定治疗策略。既往发作时大多可在 24 h 内自行转复为窦律的阵发性房颤,或初发房颤,仅控制心室率,等待房颤自行转复即可。对于既往房颤发作持续时间 ≥ 24 h 的阵发性房颤,或房颤发作持续时间 >24 h 的初发房颤,如无复律禁忌证,则应在立即给予低分子量肝素或普通肝素抗凝后,考虑积极复律。

若房颤发作持续时间 >48 h,或房颤发作持续时间不明,如无复律禁忌证,常需抗心律失常药物复律,但须在常规有效抗凝 3 周后,或随时行 TEE 检查排除心房血栓后进行。

对于急性房颤发作患者积极复律将会缩短患者住院时间,复律方法包括药物复律和直流电同步电复律。

药物复律的原则:无器质性心脏病或无心功能不良时,可选用普罗帕酮(1.5~2.0 mg/kg)转复房颤为窦律,临床上可先使用普罗帕酮 70 mg,缓慢静脉注射(5~10 min),如无效,10~20 min 后可再追加 35~70 mg,注意监测心功能。房颤转复也可使用伊布利特 1 mg,缓慢静脉注射(5 min),10~20 min 后可再追加 1 mg,大约 1 h 起效,因有 4% 左右的患者用药后可能发生尖端扭转型室速,初次用药需在院内进行,并应心电监护 ≥ 5 h,配备心肺复苏设备,心衰患者避免使用该药。一次性口服普罗帕酮 450 mg 或 600 mg,大约 4~6 h 部分房颤患者可能转复窦律。

无论有无器质性心脏病及心功能不良,均可用胺碘酮复律,按 5 mg/kg 静脉滴注(30 min~1 h 内)或 300 mg 缓慢静脉注射(10~15 min),后续按 50 mg/h 或 1 mg/min 维持静脉滴注。或口服胺碘酮,1 日 3 次,每次 200 mg,7~10 d 后改为 1 日 2 次,每次 200 mg,持续服用 7 d,以后 1 日 1 次,每次 200 mg,长期口服。

对心功能不良的房颤患者,只能选择胺碘酮复律。

欧洲房颤指南推荐静脉注射维纳卡兰,美国房颤指南推荐氟卡尼以转复房颤,目前我国尚无这些药物。

直流电同步电复律的具体方法和注意事项见本文“节律控制”章节。

建议 I 类:血流动力学不稳定的急性房颤:①如无禁忌证,应即刻给予同步直流电复律(证据级别 C),在紧急复律前或复律后立即给予普通肝素或低分子量肝素进行抗凝治疗(证据级别 C);②根据房颤持续时间和脑卒中风险评估决定复律后是否继续抗凝:如果房颤发作时间 ≥ 48 h,转复后继续抗凝 4 周(证据级别 A);如果 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分者,转复后需长期口服抗凝药物治疗(证据级别 A)。

血流动力学稳定的急性房颤:急诊房颤的心室率控制: I 类:①如在房颤伴心室率过快时,产生明显症状,应首先控制心室率,减轻症状(证据级别 B),然后再考虑其他治疗策略及时机;②药物选择:无心功能不良者可选用 β 受体阻滞剂(美托洛尔、艾司洛尔等)、非二氢吡啶类钙离子拮抗剂(维拉帕

米、地尔硫 等,证据级别 B);合并心衰者可选用洋地黄制剂(毛花苷丙等,证据级别 B);③急性房颤发作时心室率控制目标:尽量将心室率控制在生理(可承受的)范围内(证据级别 B)。 II a 类:合并器质性心脏病、心功能不良或心肌梗死时可选择静脉注射胺碘酮(证据级别 C)。

急诊房颤的抗凝: I 类:①对于阵发性房颤发作持续时间 ≥ 48 h,或房颤发作持续时间不明的患者:可选择有效抗凝治疗 3 周后,或在抗凝治疗同时 TEE 检查排除心房血栓后再进行复律,复律后继续抗凝至少 4 周(证据级别 B);②房颤转复后 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 者,需长期口服抗凝剂治疗(证据级别 C)。 II a 类:对于阵发性房颤发作持续时间 <48 h 的患者:如果平时房颤发作持续时间 <24 h,仅需控制心室率,暂不需转复和抗凝;如果平时发作持续时间较长(≥ 48 h),或首发房颤,或持续性房颤加重期,应尽早(在 48 h 内)使用低分子量肝素或普通肝素,也可给予 NOAC 进行抗凝治疗(证据级别 C),并尽早(在 48 h 内)复律。

急诊房颤的转复:对急诊房颤选择复律的适应证尚无充分的循证医学证据。①对首发房颤,或既往阵发性房颤发作持续时间较短(<24 h)的房颤患者,因房颤发作大多可能在 24 h 内自行转复为窦律,可暂不转复,仅控制心室率,注意观察,等待房颤自行转复(II a 类推荐);②既往房颤发作持续时间较长(≥ 48 h),本次房颤发作持续时间 <48 h 者,如无复律禁忌证,应考虑积极复律,并同时行抗凝治疗;③对于阵发性房颤发作持续时间 ≥ 48 h,或房颤发作持续时间不明的患者:可考虑在有效抗凝治疗 3 周(I 类推荐,证据级别 B)或 TEE 检查排除心房血栓(II a 类推荐,证据级别 B)后进行复律;④持续性房颤加重期主要考虑抗凝治疗和控制心室率,然后根据房颤持续时间、心房大小、有无心房血栓和患者意愿决定转复窦律还是控制心室率;⑤对于预激综合征合并房颤快心室率反应患者禁用 β 受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙离子拮抗剂,应选择静脉使用普罗帕酮复律或电复律(I 类推荐,证据级别 C);⑥复律可采用药物或直流电复律;⑦复律药物的选择:无器质性心脏病患者,可选用普罗帕酮(I 类推荐,证据级别 A)、伊布利特(I 类推荐,证据级别 A)或胺碘酮(II a 类推荐,证据级别 A)转复房颤,有器质性心脏病或心功能不良时,可应用胺碘酮转复房颤(II a 类推荐,证据级别 A)。对急性房颤复律不成功者,应控制心室率,减轻症状。

参 考 文 献

- [1] 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: e199-e267.
- [2] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339: 659-666.
- [3] Liu J, Huang CX, Bao MW, Wang T. Ectopic activity induced by elevated atrial pressure in rabbit pulmonary vein in vitro [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2005, 118: 1210-1213.
- [4] 王晞, 黄从新, 王腾. 兔肺静脉肌袖心肌细胞动作电位和钾、钙离子流特性的研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2002, 30: 232-234.
- [5] 王晞, 黄从新, 江洪, 等. 兔肺静脉肌袖组织学特性研究 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2003, 7: 241-243.
- [6] 谢双伦, 黄从新, 江洪, 等. 兔上下腔静脉中的心肌细胞组织结构研究 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2003, 7: 234-236.
- [7] 杨延宗, 黄从新, 高连君, 等. 阵发性心房颤动大静脉电隔离后肌袖内自发电活动的特点 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2004, 8: 146-150.
- [8] 江洪, 黄从新, 唐其柱, 等. 肺静脉异常电活动引起持续性心房颤动的电生埋特点和消融治疗 [J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32: 211-216.
- [9] Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge [J]. *Am Heart J*, 1959, 58: 59-70.
- [10] Mandapati R, Skanes A, Chen J, et al. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart [J]. *Circulation*, 2000, 101: 194-199.
- [11] Pandit SV, Jalife J. Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation [J]. *Circ Res*, 2013, 112: 849-862.
- [12] 江洪. 心房颤动发病机制研究十年回顾 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2008, 12 (增刊): 10-13.
- [13] Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, et al. Atrial fibrillation pathophysiology implications for management [J]. *Circulation*, 2011, 124: 2264-2274.
- [14] Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 1669-1677.
- [15] Irvanian S, Duley SC. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias [J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5: S12-S17.
- [16] Khatib R, Joseph P, Briel M, et al. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) for primary prevention of non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 165: 17-24.
- [17] Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 1997, 96: 1180-1184.
- [18] Engelmann MDM, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26: 2083-2092.
- [19] Wu G, Cheng M, Huang H, et al. A variant of IL6R is associated with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese han population [J]. *PLoS one*, 2014, 9: e99623.
- [20] Dudley SC, Hoch NE, McCann LA, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage-Role of the NADPH and xanthine oxidases [J]. *Circulation*, 2005, 112: 1266-1273.
- [21] Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, et al. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation [J]. *Circ Res*, 2001, 89: E32-E38.
- [22] Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias [J]. *Circ Res*, 2014, 114: 1004-1021.
- [23] Sheng X, Scherlag BJ, Yu LL, et al. Prevention and reversal of atrial fibrillation inducibility and autonomic remodeling by low-level vagosympathetic nerve stimulation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 563-571.
- [24] Stavrakis S, Humphrey MB, Scherlag BJ, et al. Low-level transthoracic electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 867-875.
- [25] Wang X, Huang C, Zhao Q, et al. Effect of renal sympathetic denervation on the progression of paroxysmal atrial fibrillation in canines with long-term intermittent atrial pacing [J]. *Europace*, 2015, 17: 647-654.
- [26] Wang XL, Zhao QY, Huang H, et al. Effect of renal sympathetic denervation on atrial substrate remodeling in ambulatory canines with prolonged atrial pacing [J]. *PLoS one*, 2013, 8: e64611.
- [27] Wang XZ, Zhao QY, Deng HP, et al. Effects of renal sympathetic denervation on the atrial electrophysiology in dogs with pacing-induced heart failure [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2014, 37: 1357-1366.
- [28] Zhao QY, Yu SB, Zou MH, et al. Effect of renal sympathetic denervation on the inducibility of atrial fibrillation during rapid atrial pacing [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012, 35: 119-125.
- [29] Zhou J, Scherlag BJ, Edwards J, et al. Gradients of atrial refractoriness and inducibility of atrial fibrillation due to stimulation of ganglionated plexi [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18: 83-90.
- [30] Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation a randomized clinical trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 2318-2325.
- [31] Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study [J]. *Circulation*, 2011, 123: 1501-1508.
- [32] Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 300-305.
- [33] Waldo AL, Feld GK. Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 779-786.
- [34] Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction [J]. *Am J Cardiol*, 1986, 57: 563-570.
- [35] Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29: 709-715.
- [36] Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23: 961-969.
- [37] Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation [J]. *Lancet (London, England)*, 1987, 1: 526-529.
- [38] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study [J]. *Stroke*, 1991, 22: 983-988.

- [39] Laupacis A, Boysen G, Connolly S, et al. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [J]. Arch Intern Med, 1994, 154: 1449-1457.
- [40] Thihalolipavan S, Morin DP. Atrial fibrillation and congestive heart failure [J]. Heart Fail Clin, 2014, 10: 305-318.
- [41] Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality-The Framingham Heart Study [J]. Circulation, 2003, 107: 2920-2925.
- [42] Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: Epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy [J]. Am J Cardiol, 2003, 91: 2D-8D.
- [43] Nicklas JM, Pitt B, Timmiss, et al. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators [J]. N Engl J Med, 1992, 327: 685-691.
- [44] Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and Heart Failure Treatment Considerations for a Dual Epidemic [J]. Circulation, 2009, 119: 2516-2525.
- [45] Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation-Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43: 241-247.
- [46] Jenkins LS, The AF. Quality of life in atrial fibrillation: The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study [J]. Am Heart J, 2005, 149: 112-120.
- [47] Reynolds MR, Lavelle T, Essebag V, et al. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: The Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study [J]. Am Heart J, 2006, 152: 1097-1103.
- [48] Spertus J, Dorian P, Bubien R, et al. Development and validation of the atrial fibrillation effect on Quality-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation [J]. Circ-Arrhythmia Electrophysiol, 2011, 4: 15-25.
- [49] Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia [J]. Heart Rhythm, 2010, 7: 433-437.
- [50] Marzona I, O'Donnell M, Teo K, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies [J]. Can Med Assoc J, 2012, 184: e329-e336.
- [51] Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study [J]. Circulation, 1998, 98: 946-952.
- [52] Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2001, 344: 1411-1420.
- [53] Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, et al. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study [J]. J Am Coll Cardiol, 1995, 25: 1354-1361.
- [54] 梁桂珍. 心腔内超声在左心快速性心律失常的消融概述 [J]. 心血管病学进展, 2011, 32: 386-388.
- [55] Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation. The DECAAF Study [J]. JAMA-J Am Med Assoc, 2014, 311: 498-506.
- [56] Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: Mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51: 802-809.
- [57] Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention [J]. Circulation, 2003, 108: 711-716.
- [58] Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study [J]. Stroke, 1996, 27: 1760-1764.
- [59] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation [J]. Ann Intern Med, 2007, 146: 857-867.
- [60] January C, Wann L, Alpert J, et al. 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. Developed in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 1097: 01740-01749.
- [61] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation [J]. N Engl J Med, 2013, 369: 2093-2104.
- [62] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2011, 365: 883-891.
- [63] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2011, 365: 981-992.
- [64] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2009, 361: 1139-1151.
- [65] Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study [J]. Am J Med, 1991, 91: 156-161.
- [66] Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation [J]. JAMA, 2001, 285: 2864-2870.
- [67] Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, et al. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke [J]. Stroke, 2014, 45: 2599-2605.
- [68] Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39: 301-307.
- [69] Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy [J]. Circulation, 2001, 104: 2517-2524.
- [70] Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators [J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31: 1622-1626.
- [71] Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation [J]. Chest, 2010, 137: 263-272.
- [72] Guo YT, Apostolakis S, Blann AD, et al. Validation of contemporary stroke and bleeding risk stratification scores in non-anticoagulated Chinese patients with atrial fibrillation [J]. Int J Cardiol, 2013, 168: 904-909.
- [73] Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Identifying patients at high

- risk for stroke despite anticoagulation; a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort [J]. *Stroke*, 2010, 41: 2731-2738.
- [74] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation; the Euro Heart Survey [J]. *Chest*, 2010, 138: 1093-1100.
- [75] Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation; the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 173-180.
- [76] Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation; A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106: 739-749.
- [77] Van Spall HGC, Wallentin L, Yusuf S, et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) Trial [J]. *Circulation*, 2012, 126: 2309-2316.
- [78] Blackshear JL, Baker VS, Rubino F, et al. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial [J]. *Lancet*, 1996, 348: 633-638.
- [79] Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation; effect of aspirin according to stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators [J]. *Neurology*, 1993, 43: 32-36.
- [80] McBride R, Chesebro JH, Wiebers DO, et al. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study [J]. *Lancet*, 1994, 343: 687-691.
- [81] Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W); a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2006, 367: 1903-1912.
- [82] Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation; incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 183-187.
- [83] Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, et al. Cardioversion of non-rheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution [J]. *Circulation*, 1995, 92: 160-163.
- [84] Prystowsky EN. Management of atrial fibrillation; therapeutic options and clinical decisions [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 85 (10A): 3D-11D.
- [85] Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias; association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 926-933.
- [86] Legrand M, Mateo J, Aribaud A, et al. The use of dabigatran in elderly patients [J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171: 1285-1286.
- [87] Eidl K, Rameken M, Drogemuller A, et al. Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation; value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. Final results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 1436-1442.
- [88] Weigner MJ, Thomas LR, Patel U, et al. Early cardioversion of atrial fibrillation facilitated by transesophageal echocardiography: short-term safety and impact on maintenance of sinus rhythm at 1 year [J]. *Am J Med*, 2001, 110: 694-702.
- [89] Khan IA. Transient atrial mechanical dysfunction (stunning) after cardioversion of atrial fibrillation and flutter [J]. *Am Heart J*, 2002, 144: 11-22.
- [90] Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106: 968-977.
- [91] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364: 806-817.
- [92] Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2387-2394.
- [93] Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2007, 370: 493-503.
- [94] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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]. *Europace*, 2010, 12: 1360-1420.
- [95] Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 309-315.
- [96] Ogawa S, Aizawa Y, Atarashi H, et al. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2008): digest version [J]. *Circ J*, 2010, 74: 2479-2500.
- [97] Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions; a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35: 3155-3179.
- [98] Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting; executive summary-a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31: 1311-1318.
- [99] Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant; a nationwide cohort study [J]. *Circulation*, 2014, 129: 1577-1585.
- [100] Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention; an open-label, randomised, controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 381: 1107-1115.

- [101] Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62:981-989.
- [102] Maeda K, Koga M, Okada Y, et al. Nationwide survey of neuro-specialists' opinions on anticoagulant therapy after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 312:82-85.
- [103] Limdi NA, Veenstra DL. Warfarin pharmacogenetics[J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28:1084-1097.
- [104] Lip GYH, Wang KL, Chiang CE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for stroke prevention in Asian patients with atrial fibrillation: Time for a reappraisal[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 180:246-254.
- [105] Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke. The Framingham Study[J]. *Stroke*, 1995, 26:1527-1530.
- [106] Seet RC, Friedman PA, Rabinstein AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause[J]. *Circulation*, 2011, 124:477-486.
- [107] Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2014, 45:520-526.
- [108] Cotter PE, Martin PJ, Ring L, et al. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke[J]. *Neurology*, 2013, 80:1546-1550.
- [109] Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370:2478-2486.
- [110] Quinn FR, Gladstone D. Screening for undiagnosed atrial fibrillation in the community[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2014, 29:28-35.
- [111] Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or Defibrillator Surgery without Interruption of Anticoagulation[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368:2084-2093.
- [112] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2013, 15:625-651.
- [113] Ahmed I, Gertner E, Nelson WB, et al. Continuing warfarin therapy is superior to interrupting warfarin with or without bridging anticoagulation therapy in patients undergoing pacemaker and defibrillator implantation[J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7:745-749.
- [114] Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2010, 121:2550-2556.
- [115] Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management results from the role of coumadin in preventing thromboembolism in atrial fibrillation (AF) patients undergoing catheter ablation (COMPARE) randomized trial[J]. *Circulation*, 2014, 129:2638-2644.
- [116] Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al. Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation results from a multicenter prospective registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59:1168-1174.
- [117] Nin T, Sairaku A, Yoshida Y, et al. A randomized controlled trial of dabigatran versus warfarin for periblation anticoagulation in patients undergoing ablation of atrial fibrillation[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2013, 36:172-179.
- [118] Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36:1805-1811.
- [119] Al-Saady N, Obel O, Camm A. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism[J]. *Heart*, 1999, 82:547-554.
- [120] Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial[J]. *The Lancet*, 2009, 374:534-542.
- [121] Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure results from the watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the continued access registry[J]. *Circulation*, 2011, 123:417-424.
- [122] Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial[J]. *JAMA-J Am Med Assoc*, 2014, 312:1988-1998.
- [123] Lam YY, Yip GW, Yu CM, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug for stroke prevention in atrial fibrillation: Initial Asia-Pacific experience[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 79:794-800.
- [124] Park JW, Bethencourt A, Sievert H, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011, 77:700-706.
- [125] Tzikas A, Shakir S, Sievert H, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicenter experience with the Amplatzer Cardiac Plug[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35:727-727.
- [126] Bartus K, Han FT, Bednarek J, et al. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62:108-118.
- [127] Chatterjee S, Herrmann HC, Wilensky RL, et al. Safety and procedural success of left atrial appendage exclusion with the lariat device: a systematic review of published reports and analytic review of the FDA MAUDE database[J]. *JAMA internal medicine*, 2015, 175:1104-1109.
- [128] Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, et al. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation results from the US transcatheter LAA Ligation Consortium[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64:565-572.
- [129] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心律失常专业委员会. 左心耳干预防心房颤动患者血栓栓塞事件: 目前的认识和建议[J]. *中华心律失常学杂志*, 2014, 18:401-415.
- [130] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33:2719-2747.
- [131] Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, et al. Success of Surgical Left Atrial Appendage Closure Assessment by Transesophageal Echocardiography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52:924-929.

- [132] Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, et al. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete; a transesophageal echocardiographic study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 468-471.
- [133] Garcia-Fernandez MA, Perez-David E, Quiles J, et al. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis-A transesophageal echocardiographic study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 1253-1258.
- [134] Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study(LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke[J]. *Am Heart J*, 2005, 150: 288-293.
- [135] Hernandez-Estefania R, Praschker BL, Bastarrika G, et al. Left atrial appendage occlusion by invagination and double suture technique[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41: 134-136.
- [136] Ailawadi G, Gerdisch MW, Harvey RL, et al. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device; early results of a multicenter trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142: 1002-1009. e1001.
- [137] Emmert MY, Puipe G, Baumuller S, et al. Safe, effective and durable epicardial left atrial appendage clip occlusion in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery: first long-term results from a prospective device trial[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 45: 126-131.
- [138] Blackshear JL, Johnson WD, Odell JA, et al. Thoracoscopic extracardiac obliteration of the left atrial appendage for stroke risk reduction in atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 1249-1252.
- [139] Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R, et al. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130: 797-802.
- [140] Ohtsuka T, Ninomiya M, Nonaka T, et al. Thoracoscopic stand-alone left atrial appendectomy for thromboembolism prevention in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 103-107.
- [141] Kim R, Baumgartner N, Clements J. Routine left atrial appendage ligation during cardiac surgery may prevent postoperative atrial fibrillation-related cerebrovascular accident[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145: 582-589.
- [142] Bando K, Kobayashi J, Hirata M, et al. Early and late stroke after mitral valve replacement with a mechanical prosthesis; risk factor analysis of a 24-year experience[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126: 358-363.
- [143] Lee CH, Kim JB, Jung SH, et al. Left atrial appendage resection versus preservation during the surgical ablation of atrial fibrillation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97: 124-132.
- [144] Yamanaka K, Sekine Y, Nonaka M, et al. Left atrial appendage contributes to left atrial booster function after the maze procedure; quantitative assessment with multidetector computed tomography[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 38: 361-365.
- [145] Yoshihara F, Nishikimi T, Kosakai Y, et al. Atrial natriuretic peptide secretion and body fluid balance after bilateral atrial appendectomy by the maze procedure[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 116: 213-219.
- [146] Albage A, Kenneback G, van der Linden J, et al. Improved neurohormonal markers of ventricular function after restoring sinus rhythm by the maze procedure[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75: 790-795.
- [147] Zimetbaum PJ. Dronedarone for atrial fibrillation-an odyssey[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1811-1813.
- [148] Weerasooriya R, Davis M, Powell A, et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 1697-1702.
- [149] Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of sinus Rhythm Management (AFFIRM) Study[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 1185-1191.
- [150] Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns H, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1363-1373.
- [151] Jordaens L, Trouerbach J, Calle P, et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo[J]. *Eur Heart J*, 1997, 18: 643-648.
- [152] Farshi R, Kistner D, Sarma JSM, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise; A crossover open-label study of five drug regimens[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33: 304-310.
- [153] Kochiadakis GE, Kanoupakis EM, Kalebubas MD, et al. Sotalol vs metoprolol for ventricular rate control in patients with chronic atrial fibrillation who have undergone digitalization; a single-blinded crossover study[J]. *Europace*, 2001, 3: 73-79.
- [154] Koh KK, Kwon KS, Park HB, et al. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 1995, 75: 88-90.
- [155] Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study[J]. *Circulation*, 2004, 109: 1509-1513.
- [156] Rathore SS, Curtis JP, Wang YF, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure[J]. *JAMA-J Am Med Assoc*, 2003, 289: 871-878.
- [157] Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 1481-1488.
- [158] Perry G, Brown E, Thornton R, et al. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336: 525-533.
- [159] Gheorghide M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin; findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 1489-1497.
- [160] Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation findings from the TREAT-AF study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 660-668.
- [161] Freeman JV, Reynolds K, Fang M, et al. Digoxin and Risk of Death in Adults with Atrial Fibrillation; The ATRIA-CVRN Study[J]. *Circ-Arrhythmia Electrophysiol*, 2015, 8: 49-58.
- [162] Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality; a systematic review and meta-analysis of the literature[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36: 1831-1838.
- [163] Abrams J, Allen J, Allin D, et al. Efficacy and safety of esmolol vs propranolol in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias; a multicenter double-blind clinical trial[J]. *Am Heart J*, 1985, 110: 913-922.
- [164] Demircan C, Cikrikler HI, Engindeniz Z, et al. Comparison of the effectiveness of intravenous diltiazem and metoprolol in the management of rapid ventricular rate in atrial fibrillation[J]. *Emerg*

- Med J, 2005, 22: 411-414.
- [165] Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, et al. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter[J]. *Am J Cardiol*, 1989, 63: 925-929.
- [166] Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study-Approaches to control rate in atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 1201-1208.
- [167] Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure[J]? *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 1944-1951.
- [168] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 1991, 18: 891-897.
- [169] Phillips BG, Gandhi AJ, Sanoski CA, et al. Comparison of intravenous diltiazem and verapamil for the acute treatment of atrial fibrillation and atrial flutter[J]. *Pharmacotherapy*, 1997, 17: 1238-1245.
- [170] Schamroth L. Immediate effects of intravenous verapamil on atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 1971, 5: 419-424.
- [171] Gulamhusein S, Ko P, Carruthers SG, et al. Acceleration of the ventricular response during atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome after verapamil[J]. *Circulation*, 1982, 65: 348-354.
- [172] Jacob AS, Nielsen DH, Gianelly RE. Fatal ventricular fibrillation following verapamil in Wolff-Parkinson-White syndrome with atrial fibrillation[J]. *Ann Emerg Med*, 1985, 14: 159-160.
- [173] Siu CW, Lau CP, Lee WL, et al. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37: 2174-2179.
- [174] Hofmann R, Steinwender C, Kammeler J, et al. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 110: 27-32.
- [175] Tse HF, Lam YM, Lau CP, et al. Comparison of digoxin versus low-dose amiodarone for ventricular rate control in patients with chronic atrial fibrillation[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001, 28: 446-450.
- [176] Wellens HJ, Brugada P, Abdollah H, et al. A comparison of the electrophysiologic effects of intravenous and oral amiodarone in the same patient[J]. *Circulation*, 1984, 69: 120-124.
- [177] Badshah A, Mirza B, Janjua M, et al. Amiodarone-Induced Torsade de pointes in a patient with wolff-Parkinson-White Syndrome[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2009, 50: 224-226.
- [178] Nebojsa M, Dragan S, Nebojsa A, et al. Lethal outcome after intravenous administration of amiodarone in patient with atrial fibrillation and ventricular preexcitation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22: 1077-1078.
- [179] Davy JM, Herold M, Hoglund C, et al. Dronedronarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation; the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study[J]. *Am Heart J*, 2008, 156: 527. 521-529.
- [180] Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedronarone in high-risk permanent atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 2268-2276.
- [181] Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, et al. Increased mortality after dronedronarone therapy for severe heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2678-2687.
- [182] Khan MN, Jais P, Cummings J, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1778-1785.
- [183] Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation-A meta-analysis[J]. *Circulation*, 2000, 101: 1138-1144.
- [184] 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. APT Investigators[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 1998, 2: 121-135.
- [185] Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Assessment of atrio-ventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study[J]. *Circulation*, 1998, 98: 953-960.
- [186] Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Assessment of atrio-ventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study[J]. *Circulation*, 1997, 96: 2617-2624.
- [187] Evans GT Jr, Scheinman MM, Bardy G, et al. Predictors of in-hospital mortality after DC catheter ablation of atrioventricular junction. Results of a prospective, international, multicenter study[J]. *Circulation*, 1991, 84: 1924-1937.
- [188] Wang RX, Lee HC, Hodge DO, et al. Effect of pacing method on risk of sudden death after atrioventricular node ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10: 696-701.
- [189] Geelen P, Brugada J, Andries E, et al. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1997, 20(2 Pt 1): 343-348.
- [190] Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 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[J]. *Circulation*, 2012, 126: 1784-1800.
- [191] Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular Pacing for Atrioventricular Block and Systolic Dysfunction[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1585-1593.
- [192] Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation-Effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 1258-1263.
- [193] Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias[J]. *Crit Care Med*, 2001, 29: 1149-1153.
- [194] Steinberg JS, Katz RJ, Bren GB, et al. Efficacy of oral diltiazem to control ventricular response in chronic atrial fibrillation at rest and during exercise[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1987, 9: 405-411.
- [195] Clemon HF, Wood MA, Gilligan DM, et al. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias[J]. *Am J Cardiol*, 1998, 81: 594-598.
- [196] Hou ZY, Chang MS, Chen CY, et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study[J]. *Eur Heart J*, 1995, 16: 521-528.

- [197] Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41:1690-1696.
- [198] Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, et al. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24:1430-1436.
- [199] Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial [J]. *Lancet*, 2000, 356:1789-1794.
- [200] Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study [J]. *Circ J*, 2009, 73:242-248.
- [201] Hagens VE, Vermeulen KM, TenVergert EM, et al. Rate control is more cost-effective than rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation--results from the RATE Control versus Electrical cardioversion (RACE) study [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25:1542-1549.
- [202] Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study [J]. *Chest*, 2004, 126:476-486.
- [203] Shelton RJ, Clark AL, Goode K, et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study) [J]. *Heart*, 2009, 95:924-930.
- [204] Yamashita T, Ogawa S, Aizawa Y, et al. Investigation of the optimal treatment strategy for atrial fibrillation in Japan [J]. *Circ J*, 2003, 67:738-741.
- [205] Freudenberger RS, Wilson AC, Kostis JB. Comparison of rate versus rhythm control for atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction (from the AFFIRM Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100:247-252.
- [206] Hagens VE, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the Rate Control versus Electrical Cardioversion (RACE) study [J]. *Am Heart J*, 2005, 149:1106-1111.
- [207] Saksena S, Slee A, Waldo AL, et al. Cardiovascular outcomes in the AFFIRM Trial (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management). An assessment of individual antiarrhythmic drug therapies compared with rate control with propensity score-matched analyses [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58:1975-1985.
- [208] Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347:1834-1840.
- [209] Marshall DA, Levy AR, Vidaillet H, et al. Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141:653-661.
- [210] Perez A, Touchette DR, DiDomenico RJ, et al. Comparison of rate control versus rhythm control for management of atrial fibrillation in patients with coexisting heart failure: a cost-effectiveness analysis [J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31:552-565.
- [211] Talajic M, Khairy P, Levesque S, et al. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55:1796-1802.
- [212] Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347:1825-1833.
- [213] Amerena J, Chen SA, Sriratanasathavorn C, et al. Insights into management of atrial fibrillation in Asia Pacific gained from baseline data from Registry on cardiac rhythm disorders (RecordAF-Asia Pacific [AP]) registry [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109:378-382.
- [214] Oliveira LH, Mallmann FB, Botelho FN, et al. Cross-sectional study of treatment strategies on atrial fibrillation [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2012, 98:195-202.
- [215] Singla S, Karam P, Deshmukh AJ, et al. Review of contemporary antiarrhythmic drug therapy for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2012, 17:12-20.
- [216] Akoum NW, Wasmund SL, Lux RL, et al. Reverse electrical remodeling of the ventricles following successful restoration of sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010, 33:1198-1202.
- [217] Friberg L, Hammar N, Edvardsson N, et al. The prognosis of patients with atrial fibrillation is improved when sinus rhythm is restored; report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation (SCAF) [J]. *Heart*, 2009, 95:1000-1005.
- [218] Okun B, Yigit Z, Yildiz A, et al. What should be the primary treatment in atrial fibrillation: ventricular rate control or sinus rhythm control with long-term anticoagulation? [J]. *J Int Med Res*, 2009, 37:464-471.
- [219] Steg PG, Alam S, Chiang CE, et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry [J]. *Heart*, 2012, 98:195-201.
- [220] Cosio FG, Aliot E, Botto GL, et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode [J]. *Europace*, 2008, 10:21-27.
- [221] Van Gelder IC, Haegeli LM, Brandes A, et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2011, 13:1517-1525.
- [222] de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55:725-731.
- [223] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats [J]. *Circulation*, 1995, 92:1954-1968.
- [224] Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352:1861-1872.
- [225] Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62:1187-1192.
- [226] Bermudez-Canete R, Santoro G, Bialkowsky J, et al. Patent ductus arteriosus occlusion using detachable coils [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82:1547-1549, A1548.
- [227] Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, et al. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours [J]. *Ann Intern Med*, 1997, 126:615-620.
- [228] Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A Statement for Healthcare Professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association [J]. *Circulation*, 1996, 93:1262-1277.
- [229] Jaber WA, Prior DL, Thamilarasan M, et al. Efficacy of anticoag-

- ulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: A transesophageal echocardiographic study [J]. *Am Heart J*, 2000, 140: 150-156.
- [230] You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e531S-e575S.
- [231] Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 1082-1087.
- [232] Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion [J]. *Circulation*, 2011, 123: 131-136.
- [233] Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 1998-2006.
- [234] Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35: 3346-3355.
- [235] Wu LA, Chandrasekaran K, Friedman PA, et al. Safety of expedited anticoagulation in patients undergoing transesophageal echocardiographic-guided cardioversion [J]. *Am J Med*, 2006, 119: 142-146.
- [236] Pritchett EL, Page RL, Carlson M, et al. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92: 941-946.
- [237] Gallagher MM, Guo XH, Poloniecki JD, et al. Initial energy setting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation and flutter [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38: 1498-1504.
- [238] Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks [J]. *Circulation*, 2000, 101: 1282-1287.
- [239] Kirchhoff P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial [J]. *Lancet*, 2012, 380: 238-246.
- [240] Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28: 700-706.
- [241] Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340: 1849-1854.
- [242] Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, et al. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2000, 21: 66-73.
- [243] Hiatt WR, Lincoff AM, Harrington RA. Acute pharmacological conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: is short-term symptomatic therapy worth it? A report from the December 2007 Meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee of the Food and Drug Administration [J]. *Circulation*, 2008, 117: 2956-2957.
- [244] Friberg J, Gadsboll N. Intracardiac low-energy versus transthoracic high-energy direct-current cardioversion of atrial fibrillation: a randomised comparison [J]. *Cardiology*, 2003, 99: 72-77.
- [245] Levy S, Breithardt G, Campbell RW, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 1998, 19: 1294-1320.
- [246] Schmitt C, Alt E, Plewan A, et al. Low energy intracardiac cardioversion after failed conventional external cardioversion of atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28: 994-999.
- [247] Letelier LM, Udol K, Ena J, et al. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis [J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 777-785.
- [248] Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2003, 89: 239-248.
- [249] Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2384-2391.
- [250] Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37: 542-547.
- [251] Hilleman DE, Hunter CB, Mohiuddin SM, et al. Pharmacological management of atrial fibrillation following cardiac surgery [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2005, 5: 361-369.
- [252] Ellenbogen KA, Clemo HF, Stambler BS, et al. Efficacy of ibutilide for termination of atrial fibrillation and flutter [J]. *Am J Cardiol*, 1996, 78 (8A): 42-45.
- [253] Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators [J]. *Circulation*, 1996, 94: 1613-1621.
- [254] Patsilinos S, Christou A, Kafkas N, et al. Effect of high doses of magnesium on converting ibutilide to a safe and more effective agent [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106: 673-676.
- [255] Murray KT. Ibutilide [J]. *Circulation*, 1998, 97: 493-497.
- [256] Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2: 652-659.
- [257] Roy D, Rowe BH, Stiell IG, et al. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 2355-2361.
- [258] Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 313-321.
- [259] Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Circulation*, 2008, 117: 1518-1525.
- [260] Stiell IG, Roos JS, Kavanagh KM, et al. A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm [J]. *Am Heart J*, 2010, 159: 1095-1101.
- [261] Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 668-678.
- [262] Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: sotalol vs bisoprolol [J]. *Eur Heart J*, 2001, 22: 1504-1510.

- [263] Di Benedetto S. Quinidine versus propafenone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm [J]. *Am J Cardiol*, 1997, 80: 518-519.
- [264] Pedersen OD, Bagger H, Keller N, et al. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function; a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy [J]. *Circulation*, 2001, 104: 292-296.
- [265] Wang AH, Pu JL, Qi XY, et al. Evaluation of shensongyangxin capsules in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation; a randomized, double-blind and controlled multicenter trial [J]. *Zhonghua yi xue za zhi*, 2011, 91: 1677-1681.
- [266] Chen Y, Nie S, Gao H, et al. The effects of wenxin keli on p-wave dispersion and maintenance of sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation; a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, ID: dx. doi. org/10. 1155/2013/245958.
- [267] Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation; recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up [J]. *Heart Rhythm*, 2007, 4: 816-861.
- [268] Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation; Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design [J]. *Europace*, 2012, 14: 528-606.
- [269] Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8: 157-176.
- [270] Verma A, Macle L, Cox J, et al. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010; Catheter Ablation for Atrial Fibrillation/Atrial Flutter [J]. *Can J Cardiol*, 2011, 27: 60-66.
- [271] Gillis AM, Verma A, Talajic M, et al. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010; Rate and Rhythm Management [J]. *Can J Cardiol*, 2011, 27: 47-59.
- [272] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, 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: 2369-2429.
- [273] 黄从新, 张澍, 马长生, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议—2012 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2012, 6: 246-289.
- [274] Wasmer K, Eckardt L. Management of atrial fibrillation around the world; a comparison of current ACCF/AHA/HRS, CCS, and ESC guidelines [J]. *Europace*, 2011, 13: 1368-1374.
- [275] Callans DJ. Apples and oranges comparing antiarrhythmic drugs and catheter ablation for treatment of atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2008, 118: 2488-2490.
- [276] Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation the A4 study [J]. *Circulation*, 2008, 118: 2498-2505.
- [277] Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354: 934-941.
- [278] Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation-The APAF study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 2340-2347.
- [279] Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study) [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27: 216-221.
- [280] Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation-A randomized trial [J]. *JAMA-J Am Med Assoc*, 2005, 293: 2634-2640.
- [281] Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation a randomized controlled Trial [J]. *JAMA-J Am Med Assoc*, 2010, 303: 333-340.
- [282] Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, et al. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation; a meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. *Circ-Arrhythmia Electrophysiol*, 2009, 2: 626-633.
- [283] Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2) : A Randomized Trial [J]. *JAMA-J Am Med Assoc*, 2014, 311: 692-699.
- [284] Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367: 1587-1595.
- [285] Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35: 501-507.
- [286] Parkash R, Tang ASL, Sapp JL, et al. Approach to the catheter ablation technique of paroxysmal and persistent atrial fibrillation; a Meta-analysis of the randomized controlled trials [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22: 729-738.
- [287] Earley MJ, Abrams DJR, Staniforth AD, et al. Catheter ablation of permanent atrial fibrillation; medium term results [J]. *Heart*, 2006, 92: 233-238.
- [288] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000, 11: 2-10.
- [289] Haissaguerre MHR, Hocini M, Sanders P, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation; Clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16: 1138-1147.
- [290] Oral H, Chugh A, Good E, et al. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms [J]. *Circulation*, 2007, 115: 2606-2612.
- [291] Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation-Efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2001, 104: 2539-2544.
- [292] Sanders P, Hocini M, Jais P, et al. Complete isolation of the pulmonary veins and posterior left atrium in chronic atrial fibrillation. Long-term clinical outcome [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28: 1862-1871.
- [293] Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 1004-1009.
- [294] Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2373-2383.

- [295] Khaykin Y, Marrouche NF, Saliba W, et al. Pulmonary vein antrum isolation for treatment of atrial fibrillation in patients with valvular heart disease or prior open heart surgery [J]. *Heart Rhythm*, 2004, 1: 33-39.
- [296] Lang CC, Santinelli V, Augello G, et al. Transcatheter radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients with mitral valve prostheses and enlarged atria-Safety, feasibility, and efficacy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 868-872.
- [297] Nedios S, Sommer P, Dagres N, et al. Long-term follow-up after atrial fibrillation ablation in patients with impaired left ventricular systolic function: The importance of rhythm and rate control [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11: 344-351.
- [298] Wang X, Liu X, Shi H, et al. Pulmonary vein isolation combined with substrate modification for persistent atrial fibrillation treatment in patients with valvular heart diseases [J]. *Heart*, 2009, 95: 1773-1783.
- [299] Cha YM, Wokhlu A, Asirvatham SJ, et al. Success of ablation for atrial fibrillation in isolated left ventricular diastolic dysfunction. a comparison to systolic dysfunction and normal ventricular function [J]. *Circ-Arrhythmia Electrophysiol*, 2011, 4: 724-732.
- [300] Wilton SB, Fundytus A, Ghali WA, et al. Meta-Analysis of the Effectiveness and Safety of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Versus Without Left Ventricular Systolic Dysfunction [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106: 1284-1291.
- [301] Jiang H, Lu ZB, Lei HD, et al. Predictors of early recurrence and delayed cure after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation without structural heart disease [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2006, 15: 157-163.
- [302] Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation [J]. *Circ-Arrhythmia Electrophysiol*, 2010, 3: 32-38.
- [303] Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53: 1798-1803.
- [304] Belhassen B. A 1 per 1,000 mortality rate after catheter ablation of atrial fibrillation an acceptable risk? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53: 1804-1806.
- [305] Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins [J]. *Circulation*, 2000, 102: 2463-2465.
- [306] Serge S, Charles A. Pulmonary vein sleeves as a pharmacologic model for the study of atrial fibrillation [J]. *Electrofisiol Arritm*. 2010, 3: 108-113.
- [307] Essebag V, Wylie JV, Reynolds MR, et al. Bi-directional electrical pulmonary vein isolation as an endpoint for ablation of paroxysmal atrial fibrillation [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2006, 17: 111-117.
- [308] Tada H, Naito S, Kurosaki K, et al. Segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation improves quality of life and clinical outcomes [J]. *Circ J*. 2003, 67: 861-865.
- [309] 杨延宗, 刘少稳, 高连君, 等. 射频导管消融治疗心房肺静脉/或上腔静脉电隔离治疗阵发性心房颤动 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2003, 7: 292-294.
- [310] 黄从新, 张澍, 马长生, 等. 中国经导管消融治疗心房颤动注册研究 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2006, 10: 468-474.
- [311] Sawhney N, Anousheh R, Chen WC, et al. Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104: 366-372.
- [312] Lim TW, Jassal IS, Ross DL, et al. Medium-term efficacy of segmental ostial pulmonary vein isolation for the treatment of permanent and persistent atrial fibrillation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006, 29: 374-379.
- [313] Arentz T, Jander N, von Rosenthal J, et al. Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency catheter ablation of refractory atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24: 963-969.
- [314] Dong YX, Gao LJ, Zhang SL, et al. Pulmonary vein occlusion and remodeling after electrical isolation treatment for atrial fibrillation: a case report [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2005, 118: 1225-1226.
- [315] Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, et al. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25: 1-7.
- [316] Aryana A, Morkoch S, Bailey S, et al. Acute procedural and cryoballoon characteristics from cryoablation of atrial fibrillation using the first-and second-generation cryoballoon: a retrospective comparative study with follow-up outcomes [J]. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014, 41: 177-186.
- [317] Ouyang F, Bansch D, Ernst S, et al. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2004, 110: 2090-2096.
- [318] Hocini M, Sanders P, Jais P, et al. Techniques for curative treatment of atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004, 15: 1467-1471.
- [319] Augello G, Vicedomini G, Saviano M, et al. Pulmonary vein isolation after circumferential pulmonary vein ablation: comparison between Lasso and three-dimensional electroanatomical assessment of complete electrical disconnection [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6: 1706-1713.
- [320] Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, et al. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications [J]. *Circulation*, 2003, 107: 2710-2716.
- [321] Earley MJ, Showkathali R, Alzetani M, et al. Radiofrequency ablation of arrhythmias guided by non-fluoroscopic catheter location: a prospective randomized trial [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27: 1223-1229.
- [322] Finlay MC, Hunter RJ, Baker V, et al. A randomised comparison of Cartomerge vs. NavX fusion in the catheter ablation of atrial fibrillation: the CAVERN Trial [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012, 33: 161-169.
- [323] Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. A prospective and randomized comparison of limited versus extensive atrial substrate modification after circumferential pulmonary vein isolation in nonparoxysmal atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014, 25: 803-812.
- [324] Proietti R, Santangeli P, Di Biase L, et al. Comparative effectiveness of wide antral versus ostial pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7: 39-45.
- [325] Lo LW, Tai CT, Lin YJ, et al. Mechanisms of recurrent atrial fibrillation: comparisons between segmental ostial versus circumferential pulmonary vein isolation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18: 803-807.
- [326] Tamborero D, Mont L, Nava S, et al. Incidence of pulmonary vein stenosis in patients submitted to atrial fibrillation ablation: a comparison of the Selective Segmental Ostial Ablation vs the Circumferential Pulmonary Veins Ablation [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2005, 14: 21-25.

- [327] Tilz RR, Chun KR, Schmidt B, et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation; a lesson from circumferential pulmonary vein isolation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, 21: 1085-1093.
- [328] Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation; critical structures for termination [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16: 1125-1137.
- [329] Knecht S, Hocini M, Wright M, et al. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29: 2359-2366.
- [330] Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, et al. Iatrogenic postatrial fibrillation ablation left atrial tachycardia/flutter; how to prevent and treat it [J]? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16: 298-301.
- [331] Ouyang F, Ernst S, Vogtman T, et al. Characterization of reentrant circuits in left atrial macroreentrant tachycardia; critical isthmus block can prevent atrial tachycardia recurrence [J]. *Circulation*, 2002, 105: 1934-1942.
- [332] O'Neill L, Hensey M, Nolan W, et al. Clinical outcome when left atrial posterior wall box isolation is included as a catheter ablation strategy in patients with persistent atrial fibrillation [J]. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015, 44: 63-70.
- [333] Tamborero D, Mont L, Berrueto A, et al. Left atrial posterior wall isolation does not improve the outcome of circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation; a prospective randomized study [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2: 35-40.
- [334] Sawhney N, Anousheh R, Chen W, et al. Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with segmental pulmonary vein isolation as an initial approach to ablation of paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3: 243-248.
- [335] Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation; mapping of the electrophysiologic substrate [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 2044-2053.
- [336] You DJ, Chang D, Zhang SL, et al. Substrate of complex fractionated atrial electrograms; evidence by pathologic analysis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125: 4393-4397.
- [337] Zhang SL, Dong YX, Jiang P, et al. Effect of ablation of complex fractionated atrial electrogram on vagal modulation in dogs [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123: 3288-3292.
- [338] Verma A, Mantovan R, Macle L, et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31: 1344-1356.
- [339] Hayward RM, Upadhyay GA, Mela T, et al. Pulmonary vein isolation with complex fractionated atrial electrogram ablation for paroxysmal and nonparoxysmal atrial fibrillation; a meta-analysis [J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8: 994-1000.
- [340] Li WJ, Bai YY, Zhang HY, et al. Additional ablation of complex fractionated atrial electrograms after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation; a meta-analysis [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4: 143-148.
- [341] Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, et al. Left atrial ablation at the anatomic areas of ganglionated plexi for paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010, 33: 1231-1238.
- [342] Mikhaylov E, Kanidieva A, Sviridova N, et al. Outcome of anatomic ganglionated plexi ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation; a 3-year follow-up study [J]. *Europace*, 2011, 13: 362-370.
- [343] Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, et al. Ganglionated plexus ablation vs linear ablation in patients undergoing pulmonary vein isolation for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation; a randomized comparison [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10: 1280-1286.
- [344] Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart; their role in atrial fibrillation [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2005, 13 (Suppl 1): 37-42.
- [345] Narayan SM, Baykaner T, Clopton P, et al. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone; extended follow-up of the CONFIRM trial (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 1761-1768.
- [346] Narayan SM, Krummen DE, Clopton P, et al. Direct or coincidental elimination of stable rotors or focal sources may explain successful atrial fibrillation ablation; on-treatment analysis of the CONFIRM trial (Conventional ablation for AF with or without focal impulse and rotor modulation) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 138-147.
- [347] Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources; CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 628-636.
- [348] Miller JM, Kowal RC, Swarup V, et al. Initial independent outcomes from focal impulse and rotor modulation ablation for atrial fibrillation; multicenter FIRM registry [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25: 921-929.
- [349] O'Neill MD, Jais P, Takahashi Y, et al. The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation-evidence for a cumulative effect [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2006, 16: 153-167.
- [350] O'Neill MD, Wright M, Knecht S, et al. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30: 1105-1112.
- [351] Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8: 18-24.
- [352] Faustino M, Pizzi C, Capuzzi D, et al. Impact of atrial fibrillation termination mode during catheter ablation procedure on maintenance of sinus rhythm [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11: 1528-1535.
- [353] Elayi CS, Di Biase L, Barrett C, et al. Atrial fibrillation termination as a procedural endpoint during ablation in long-standing persistent atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7: 1216-1223.
- [354] Khan A, Mittal S, Kamath GS, et al. Pulmonary vein isolation alone in patients with persistent atrial fibrillation; an ablation strategy facilitated by antiarrhythmic drug induced reverse remodeling [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22: 142-148.
- [355] Rivard L, Hocini M, Rostock T, et al. Improved outcome following restoration of sinus rhythm prior to catheter ablation of persistent atrial fibrillation; a comparative multicenter study [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9: 1025-1030.
- [356] Jiang CY, Jiang RH, Matsuo S, et al. Early detection of pulmonary vein reconnection after isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation; a comparison of ATP-induction and reassessment at 30 minutes postisolation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009, 20: 1382-1387.
- [357] Essebag V, Baldessini F, Reynolds MR, et al. Non-inducibility

- post-pulmonary vein isolation achieving exit block predicts freedom from atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26: 2550-2555.
- [358] Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation; Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9: 632-696e621.
- [359] Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, et al. The biophysics and biomechanics of cryoballoon ablation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012, 35: 1162-1168.
- [360] 凌天佑, 吴立群. 采用冷冻球囊消融治疗心房颤动的研究状况 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2014, 28: 270-272.
- [361] Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon Ablation of Pulmonary Veins for Paroxysmal Atrial Fibrillation First Results of the North American Arctic Front (STOP AF) Pivotal Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 1713-1723.
- [362] Knight BP NP, Sangrigoli R, Essebag V, et al. 12-month clinical outcomes following pulmonary vein isolation (pvi) using the arctic front advance cryoballoon: Interim results from the stop-af post approval study [abstract] [J]. HRS May 2015. Boston, MA.
- [363] Furnkranz A, Brugada J, Albenque JP, et al. Rationale and Design of FIRE AND ICE: A multicenter randomized trial comparing efficacy and safety of pulmonary vein isolation using a cryoballoon versus radiofrequency ablation with 3D-reconstruction [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25: 1314-1320.
- [364] Su W, Kowal R, Kowalski M, et al. Best practice guide for cryoballoon ablation in atrial fibrillation: The compilation experience of more than 3000 procedures [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12: 1658-1666.
- [365] Neven K, Schmidt B, Metzner A, et al. Fatal end of a safety algorithm for pulmonary vein isolation with use of high-intensity focused ultrasound [J]. *Circ-Arrhythmia Electrophysiol*, 2010, 3: 260-265.
- [366] Metzner A, Schmidt B, Fuernkranz A, et al. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the novel endoscopic ablation system in patients with paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8: 988-993.
- [367] Puwanant S, Varr BC, Shrestha K, et al. Role of the CHADS(2) Score in the evaluation of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation undergoing transesophageal echocardiography before pulmonary vein isolation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 2032-2039.
- [368] Scherr D, Dalal D, Chilukuri K, et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009, 20: 379-384.
- [369] Dong J, Calkins H, Solomon SB, et al. Integrated electroanatomic mapping with three-dimensional computed tomographic images for real-time guided ablations [J]. *Circulation*, 2006, 113: 186-194.
- [370] 喻荣辉, 马长生, 董建增, 等. 电解剖标测和磁共振影像融合技术指导导管消融心房颤动的有效性研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 1029-1033.
- [371] Kwak JJ, Pak HN, Jang JK, et al. Safety and convenience of continuous warfarin strategy during the periprocedural period in patients who underwent catheter ablation of atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, 21: 620-625.
- [372] Wazni OM, Beheiry S, Fahmy T, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratio-Comparison of strategies of anticoagulation management in the periprocedural period [J]. *Circulation*, 2007, 116: 2531-2534.
- [373] Bassiouny M, Saliba W, Rickard J, et al. Use of dabigatran for periprocedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation [J]. *Circ-Arrhythmia Electrophysiol*, 2013, 6: 460-466.
- [374] Kim JS, She F, Jongnarangsin K, et al. Dabigatran vs warfarin for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10: 483-489.
- [375] 龙德勇, 刘兴鹏, 马长生, 等. 心房颤动射频消融术中应用丙泊酚深度镇静的临床观察 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2006, 10: 338-341.
- [376] Sairaku A, Yoshida Y, Hirayama H, et al. Procedural sedation with dexmedetomidine during ablation of atrial fibrillation: a randomized controlled trial [J]. *Europace*, 2014, 16: 994-999.
- [377] Kottkamp H, Hindricks G, Eitel C, et al. Deep sedation for catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective study in 650 consecutive patients [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22: 1339-1343.
- [378] Buben RS, Fisher JD, Gentzel JA, et al. NASPE expert consensus document: use of i. v. (conscious) sedation/analgesia by nonanesthesia personnel in patients undergoing arrhythmia specific diagnostic, therapeutic, and surgical procedures [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998, 21: 375-385.
- [379] Maleki K, Mohammadi R, Hart D, et al. Intracardiac ultrasound detection of thrombus on transseptal sheath: Incidence, treatment, and prevention [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16: 561-565.
- [380] Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ. Left atrial thrombus associated with ablation for atrial fibrillation: Identification with intracardiac echocardiography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 1861-1867.
- [381] Wazni OM, Rossillo A, Marrouche NF, et al. Embolic events and char formation during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: Impact of different anticoagulation regimens and importance of intracardiac echo imaging [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16: 576-581.
- [382] Gautam S, John RM, Stevenson WG, et al. Effect of therapeutic INR on activated clotting times, heparin dosage, and bleeding risk during ablation of atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22: 248-254.
- [383] Martinek M, Bencsik G, Aichinger J, et al. Esophageal damage during radiofrequency ablation of atrial fibrillation: impact of energy settings, lesion sets, and esophageal visualization [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009, 20: 726-733.
- [384] Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation-Relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence [J]. *Circulation*, 2005, 112: 307-313.

- [385] Klemm HU, Ventura R, Rostock T, et al. Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17:146-150.
- [386] Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, et al. Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions-Trigger elimination or substrate modification; Early or delayed cure? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44:869-877.
- [387] Oral H, Veerareddy S, Good E, et al. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004, 15: 920-924.
- [388] Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. Ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation; 1-year follow-up through continuous Subcutaneous Monitoring [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22:369-375.
- [389] Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, et al. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45:873-876.
- [390] Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J, et al. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17: 134-139.
- [391] Purerfellner H, Gillis AM, Holbrook R, et al. Accuracy of atrial tachyarrhythmia detection in implantable devices with arrhythmia therapies [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004, 27:983-992.
- [392] Seidl K, Meisel E, Van Agt E, et al. Is the atrial high rate episode diagnostic feature reliable in detecting paroxysmal episodes of atrial tachyarrhythmias [J]? *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998, 21 (4 Pt 1): 694-700.
- [393] Eitel C, Husser D, Hindricks G, et al. Performance of an implantable automatic atrial fibrillation detection device; impact of software adjustments and relevance of manual episode analysis [J]. *Europace*, 2011, 13:480-485.
- [394] Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation results of the XPECT trial [J]. *Circ-Arrhythmia Electrophysiol*, 2010, 3:141-144.
- [395] Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, et al. Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005, 28:366-371.
- [396] Vasamreddy CR, Lickfett L, Jayam VK, et al. Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004, 15:692-697.
- [397] Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40:100-104.
- [398] Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study) six-month follow-up study [J]. *Circ-Arrhythmia Electrophysiol*, 2011, 4:11-14.
- [399] Chilukuri K, Dukes J, Dalal D, et al. Outcomes in patients requiring cardioversion following catheter ablation of atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, 21:27-32.
- [400] Ouyang F, Tilz R, Chun J, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation lessons from a 5-Year Follow-Up [J]. *Circulation*, 2010, 122:2368-2377.
- [401] Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation [J]. *Circ-Arrhythmia Electrophysiol*, 2010, 3:237-242.
- [402] Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation are results maintained at 5 Years of Follow-Up? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57:160-166.
- [403] Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, et al. ESC-EURObservational research programme: the atrial fibrillation ablation pilot study, conducted by the European Heart Rhythm Association [J]. *Europace*, 2012, 14:1094-1103.
- [404] Verma A, Natale A. Why atrial fibrillation ablation should be considered first-line therapy for some patients [J]. *Circulation*, 2005, 112:1214-1222.
- [405] Akca F, Janse P, Theuns D, et al. A prospective study on safety of catheter ablation procedures; Contact force guided ablation could reduce the risk of cardiac perforation [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 179:441-448.
- [406] Kuwahara T, Takahashi A, Takahashi Y, et al. Clinical characteristics of massive air embolism complicating left atrial ablation of atrial fibrillation; lessons from five cases [J]. *Europace*, 2012, 14:204-208.
- [407] von Bary C, Weber S, Dornia C, et al. Evaluation of pulmonary vein stenosis after pulmonary vein isolation using a novel circular mapping and ablation catheter (PVAC) [J]. *Circ-Arrhythmia Electrophysiol*, 2011, 4:630-636.
- [408] Di Biase L, Fahmy TS, Wazni OM, et al. Pulmonary vein total occlusion following catheter ablation for atrial fibrillation-Clinical implications after long-term follow-up [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48:2493-2499.
- [409] Packer DL, Keelan P, Munger TM, et al. Clinical presentation, investigation, and management of pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2005, 111:546-554.
- [410] Gerstenfeld EP. New technologies for catheter ablation of atrial fibrillation [J]. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 2011, 13:393-401.
- [411] Pappone C, Oral H, Santinelli V, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2004, 109:2724-2726.
- [412] Scanavacca MI, Avila AD, Parga J, et al. Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004, 15:960-962.
- [413] Aryana A, Singh SM, Kowalski M, et al. Acute and long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon versus open-Irrigated radiofrequency: A Multicenter Experience [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015.
- [414] Cheng XC, Hu QW, Zhou CY, et al. The long-term efficacy of cryoballoon vs irrigated radiofrequency ablation for the treatment of atrial fibrillation; a meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 181:297-302.
- [415] Mugnai G, de Asmundis C, Ciconte G, et al. Incidence and characteristics of complications in the setting of second-generation cryoballoon ablation; a large single-center study of 500 consecutive patients [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12:1476-1482.
- [416] Sanchez-Quintana D, Ho SY, Climent V, et al. Anatomic evaluation of the left phrenic nerve relevant to epicardial and endocardial catheter ablation; Implications for phrenic nerve injury [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6:764-768.
- [417] Sarabanda AV, Bunch TJ, Johnson SB, et al. Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46:1902-1912.

- [418] Kumar S, Barbhuiya CR, Baldinger SH, et al. Epicardial phrenic nerve displacement during catheter ablation of atrial and ventricular arrhythmias: procedural experience and outcomes [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8:896-904.
- [419] Santangeli P, Marchlinski FE. Left phrenic nerve pacing from the left subclavian vein novel method to monitor for left phrenic nerve injury during catheter ablation [J]. *Circ-Arrhythmia Electrophysiol*, 2015, 8:241-242.
- [420] Shah D, Dumonceau JM, Burri H, et al. Acute pyloric spasm and gastric hypomotility-An extracardiac adverse effect of percutaneous radiofrequency ablation for atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46:327-330.
- [421] Takahashi Y, Jais P, Hocini M, et al. Acute occlusion of the left circumflex coronary artery during mitral isthmus linear ablation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16:1104-1107.
- [422] Tisi PV, Callam MJ. Treatment for femoral pseudoaneurysms [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (2):CD004981.
- [423] Carlson MD, Ip J, Messenger J, et al. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42:627-633.
- [424] Purerfellner H, Ruiter JH, Widdershoven JW, et al. Reduction of atrial tachyarrhythmia episodes during the overdrive pacing period using the post-mode switch overdrive pacing (PMOP) algorithm [J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3:1164-1171.
- [425] Sulke N, Silberbauer J, Boodhoo L, et al. The use of atrial overdrive and ventricular rate stabilization pacing algorithms for the prevention and treatment of paroxysmal atrial fibrillation: the Pacemaker Atrial Fibrillation Suppression (PAFS) study [J]. *Europace*, 2007, 9:790-797.
- [426] Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities [J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5:e1-e62.
- [427] Gold MR, Adler S, Fauchier L, et al. Impact of atrial prevention pacing on atrial fibrillation burden: primary results of the Study of Atrial Fibrillation Reduction (SAFARI) trial [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6:295-301.
- [428] Padeletti L, Purerfellner H, Mont L, et al. New-generation atrial antitachycardia pacing (Reactive ATP) is associated with reduced risk of persistent or permanent atrial fibrillation in patients with bradycardia: Results from the MINERVA randomized multicenter international trial [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12:1717-1725.
- [429] Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342:1385-1391.
- [430] Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346:1854-1862.
- [431] Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353:145-155.
- [432] Healey JS, Toff WD, Lamas GA, et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data [J]. *Circulation*, 2006, 114:11-17.
- [433] Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction [J]. *Circulation*, 2003, 107:2932-2937.
- [434] Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357:1000-1008.
- [435] de Voigt WG, van Hemel NM, van de Bos AA, et al. Verification of pacemaker automatic mode switching for the detection of atrial fibrillation and atrial tachycardia with Holter recording [J]. *Europace*, 2006, 8:950-961.
- [436] Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, et al. Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events [J]. *Stroke*, 2010, 41:256-260.
- [437] Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the Mode Selection Trial (MOST) [J]. *Circulation*, 2003, 107:1614-1619.
- [438] Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. Rationale and design of a prospective study of the clinical significance of atrial arrhythmias detected by implanted device diagnostics: the TRENDS study [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2006, 15:9-14.
- [439] Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366:120-129.
- [440] Steven D, Rostock T, Lutomskey B, et al. What is the real atrial fibrillation burden after catheter ablation of atrial fibrillation? A prospective rhythm analysis in pacemaker patients with continuous atrial monitoring [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29:1037-1042.
- [441] Gladstone D J, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370:2467-2477.
- [442] Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, et al. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1980, 80:373-380.
- [443] Guiraudon GM, Klein GJ, Sharma AD, et al. Surgical treatment of supraventricular tachycardia: a five-year experience [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1986, 9(6 Pt 2):1376-1380.
- [444] Smith PK, Holman WL, Cox JL. Surgical treatment of supraventricular tachyarrhythmias [J]. *The Surgical clinics of North America*, 1985, 65:553-570.
- [445] Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, 101:584-592.
- [446] Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino H Jr, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, 101:569-583.
- [447] Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, et al. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: Long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126:1822-1828.
- [448] Raanani E, Albage A, David TE, et al. The efficacy of the Cox/maze procedure combined with mitral valve surgery: a matched control study [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, 19:438-442.
- [449] Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 12:2-14.
- [450] Damiano RJ, Gaynor SL, Bailey M, et al. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126:2016-2021.
- [451] Ad N, Henry L, Hunt S, et al. Do we increase the operative risk

- by adding the Cox Maze III procedure to aortic valve replacement and coronary artery bypass surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143:936-944.
- [452] Jessurun ER, van Hemel NM, Defauw J, et al. Results of maze surgery for lone paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2000, 101:1559-1567.
- [453] Kim KC, Cho KR, Kim YJ, et al. Long-term results of the Cox-Maze III procedure for persistent atrial fibrillation associated with rheumatic mitral valve disease: 10-year experience [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 31:261-266.
- [454] Bugge E, Nicholson IA, Thomas SP. Comparison of bipolar and unipolar radiofrequency ablation in an in vivo experimental model [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005, 28:76-80.
- [455] Benussi S, Galanti A, Zerbi V, et al. Electrophysiologic efficacy of irrigated bipolar radiofrequency in the clinical setting [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139:1131-1136.
- [456] Benussi S, Nascimbene S, Calori G, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation with a novel bipolar radiofrequency device [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130:491-497.
- [457] Gaynor SL, Diodato MD, Prasad SM, et al. A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 128:535-542.
- [458] Miyairi T, Miura S, Kigawa I, et al. Mid-term results of a closed biatrial procedure using bipolar radiofrequency ablation concomitantly performed with non-mitral cardiac operations [J]. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2009, 9:169-172.
- [459] 崔永强, 孟旭, 李岩, 等. 干式双极射频消融手术治疗器质性心房颤动 [J]. *中国医药*, 2010, 5:522-524.
- [460] 王辉山, 汪曾炜, 李新民, 等. 141 例心脏手术同期施行双极射频迷宫手术治疗心房颤动 [J]. *中华胸心血管外科杂志*. 2009, 25:371-374.
- [461] Chiappini B, Martin-Suarez S, LoForte A, et al. Cox/maze III operation versus radiofrequency ablation for the surgical treatment of atrial fibrillation: A comparative study [J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77:87-92.
- [462] Lall SC, Melby SJ, Voeller RK, et al. The effect of ablation technology on surgical outcomes after the Cox-maze procedure: a propensity analysis [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133:389-396.
- [463] Doty JR, Doty DB, Jones KW, et al. Comparison of standard Maze III and radiofrequency Maze operations for treatment of atrial fibrillation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133:1037-1044.
- [464] Rahman NM, Chard RB, Thomas SP. Outcomes for Surgical Treatment of Atrial Fibrillation Using Cryoablation During Concomitant Cardiac Procedures [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90:U1523-U1534.
- [465] Funatsu T, Kobayashi J, Nakajima H, et al. Long-term results and reliability of cryothermic ablation based maze procedure for atrial fibrillation concomitant with mitral valve surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36:267-271.
- [466] Cox JL. A brief overview of surgery for atrial fibrillation [J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2014, 3:80-88.
- [467] Ad N, Suri RM, Gammie JS, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation trends and outcomes in North America [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144:1051-1060.
- [468] Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372:1399-1409.
- [469] La Meir M, Gelsomino S, Nonneman B. The problem with concomitant atrial fibrillation in non-mitral valve surgery [J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2014, 3:124-129.
- [470] Phan K, Xie A, Tsai YC, et al. Biatrial ablation vs. left atrial concomitant surgical ablation for treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. *Europace*, 2015, 17:38-47.
- [471] Zheng S, Zhang H, Li Y, et al. Comparison of left atrial and biatrial maze procedure in the treatment of atrial fibrillation: A meta-analysis of clinical studies [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, [Epub ahead of print].
- [472] Krul SPJ, Driessen AHG, van Boven WJ, et al. Thoracoscopic video-assisted pulmonary vein antrum isolation, ganglionated plexus ablation, and periprocedural confirmation of ablation lesions first results of a hybrid surgical-electrophysiological approach for atrial fibrillation [J]. *Circ-Arrhythmia Electrophysiol*, 2011, 4:262-270.
- [473] Edgerton JR, Brinkman WT, Weaver T, et al. Pulmonary vein isolation and autonomic denervation for the management of paroxysmal atrial fibrillation by a minimally invasive surgical approach [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140:823-828.
- [474] Bagge L, Blomstrom P, Nilsson L, et al. Epicardial off-pump pulmonary vein isolation and vagal denervation improve long-term outcome and quality of life in patients with atrial fibrillation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137:1265-1271.
- [475] Han FT, Kasirajan V, Kowalski M, et al. Results of a minimally invasive surgical pulmonary vein isolation and ganglionic plexi ablation for atrial fibrillation single-center experience with 12-month follow-up [J]. *Circ-Arrhythmia Electrophysiol*, 2009, 2:370-377.
- [476] Yilmaz A, Geuzebroek GSC, Van Putte BP, et al. Completely thoracoscopic pulmonary vein isolation with ganglionic plexus ablation and left atrial appendage amputation for treatment of atrial fibrillation [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 38:356-360.
- [477] Hu QM, Li Y, Xu CL, et al. Analysis of risk factors for recurrence after video-assisted pulmonary vein isolation of lone atrial fibrillation-results of 5 years of follow-up [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148:2174-2180.
- [478] De Maat GE, Pozzoli A, Scholten MF, et al. Long-term results of surgical minimally invasive pulmonary vein isolation for paroxysmal lone atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2015, 17:747-752.
- [479] Shinbane JS, Lesh MD, Stevenson WG, et al. Anatomic and electrophysiologic relation between the coronary sinus and mitral annulus; implications for ablation of left-sided accessory pathways [J]. *Am Heart J*, 1998, 135:93-98.
- [480] Edgerton JR, Jackman WM, Mack MJ. A new epicardial lesion set for minimal access left atrial maze: the dallas lesion set [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88:1655-1657.
- [481] Edgerton JR, Jackman WM, Mahoney C, et al. Totally thoracoscopic surgical ablation of persistent AF and long-standing persistent atrial fibrillation using the "Dallas" lesion set [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6:S64-S70.
- [482] Wang JG, Xin M, Han J, et al. Ablation in selective patients with long-standing persistent atrial fibrillation: medium-term results of the Dallas lesion set [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46:213-220.
- [483] Kim TH, Park J, Park JK, et al. Linear ablation in addition to circumferential pulmonary vein isolation (Dallas lesion set) does not improve clinical outcome in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study [J]. *Europace*, 2015, 17:388-395.
- [484] Wang JG, Li Y, Shi JH, et al. Minimally invasive surgical versus catheter ablation for the long-lasting persistent atrial fibrillation

- [J]. PLoS one, 2011, 6(7).
- [485] Boersma LVA, Castella M, van Boven W, et al. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST) a 2-center randomized clinical trial [J]. *Circulation*, 2012, 125: 23-30.
- [486] Hoogsteen J, Schep G, van Hemel NM, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in male endurance athletes. A 9-year follow up [J]. *Europace*, 2004, 6: 222-228.
- [487] Calvo N, Mont L, Tamborero D, et al. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes [J]. *Europace*, 2010, 12: 30-36.
- [488] Wyse DG. Pharmacotherapy for rhythm management in elderly patients with atrial fibrillation [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2009, 25: 25-29.
- [489] Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Lancet (London, England)*, 1997, 350: 127-133.
- [490] Tendra M, Wycisk A, Schneeweiss A, et al. Effect of sotalol on arrhythmias and exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Cardiology*, 1993, 82: 335-342.
- [491] Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, et al. Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008, 19: 1009-1014.
- [492] Gaita F, Di Donna P, Olivetto I, et al. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99: 1575-1581.
- [493] Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, et al. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93: 373-375.
- [494] Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, et al. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction; the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30: 406-413.
- [495] Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly-prevalence and outcomes [J]. *Circulation*, 2000, 101: 969-974.
- [496] McMurray J, Kober L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction-Results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 525-530.
- [497] Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter-A population-based study [J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164: 1675-1678.
- [498] Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation [J]. *Stroke*, 1990, 21: 4-13.
- [499] Agner T, Almdal T, Thorsteinsson B, et al. A reevaluation of atrial fibrillation in thyrotoxicosis [J]. *Dan Med Bull*, 1984, 31: 157-159.
- [500] Traube E, Coplan NL. Embolic risk in atrial fibrillation that arises from hyperthyroidism; review of the medical literature [J]. *Tex Heart Inst J*, 2011, 38: 225-228.
- [501] Petersen P, Hansen JM. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation [J]. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 1988, 19: 15-18.
- [502] Dunning J, Treasure T, Versteegh M, et al. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30: 852-872.
- [503] Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Med*, 1995, 98: 272-277.
- [504] McCord J, Borzak S. Multifocal atrial tachycardia [J]. *Chest*, 1998, 113: 203-209.
- [505] Goldman S, Probst P, Selzer A, et al. Inefficacy of "therapeutic" serum levels of digoxin in controlling the ventricular rate in atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 1975, 35: 651-655.
- [506] Pietersen AH, Andersen ED, Sandoe E. Atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 1992, 70: 38A-43A.
- [507] Zardini M, Yee R, Thakur RK, et al. Risk of sudden arrhythmic death in the Wolff-Parkinson-White syndrome; current perspectives [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1994, 17 (5 Pt 1): 966-975.
- [508] Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-Executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) [J]. *Circulation*, 2003, 108: 1871-1909.
- [509] Simonian SM, Lotfipour S, Wall C, et al. Challenging the superiority of amiodarone for rate control in Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation [J]. *Intern Emerg Med*, 2010, 5: 421-426.
- [510] Akhtar M, Gilbert CJ, Shenasa M. Effect of lidocaine on atrioventricular response via the accessory pathway in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome [J]. *Circulation*, 1981, 63: 435-441.
- [511] Dolla E, Levy S, Cointe R, et al. Oral propranolol in Wolff-Parkinson-White syndrome. Electrophysiological data [J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1991, 84: 917-921.
- [512] Tsang TSM, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 1636-1644.
- [513] 夏文芳, 于胜波, 黄鹤, 等. 心房颤动对慢性收缩性心力衰竭患者和射血分数正常心力衰竭患者预后的影响 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2014, 28: 423-426.
- [514] Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2667-2677.
- [515] Bortone A, Pujadas-Berthault P, Karam N, et al. Catheter ablation in selected patients with depressed left ventricular ejection fraction and persistent atrial fibrillation unresponsive to current cardioversion [J]. *Europace*, 2013, 15: 1574-1580.
- [516] Brignole M, Botto G, Mont L, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation; a randomized trial [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2420-2429.
- [517] Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, et al. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation-A meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 1239-1246.
- [518] Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 2185-2192.
- [519] Lubitz SA, Yin XY, Fontes JD, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation [J]. *JAMA-J Am Med Assoc*, 2010, 304: 2263-2269.
- [520] Lubitz SA, Ozcan C, Magnani JW, et al. Genetics of atrial fibril-

- lation implications for future research directions and personalized medicine [J]. *Circ-Arrhythmia Electrophysiol*, 2010, 3: 291-299.
- [521] Benjamin EJ, Rice KM, Arking DE, et al. Variants in ZFX3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry [J]. *Nat Genet*, 2009, 41: 879-881.
- [522] Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation [J]. *Nat Genet*, 2012, 44: U670-U688.
- [523] Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies [J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8: 1308-1339.
- [524] Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing-The Sleep Heart Health Study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173: 910-916.
- [525] Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 52: 490-494.
- [526] Gami AS, Friedman PA, Chung MK, et al. Therapy Insight: interactions between atrial fibrillation and obstructive sleep apnea [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2005, 2: 145-149.
- [527] Monahan K, Storfes-Isser A, Mehra R, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 1797-1804.
- [528] Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, et al. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2 (6): e000421.
- [529] Ng CY, Liu T, Shehata M, et al. Meta-Analysis of Obstructive Sleep Apnea as Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108: 47-51.
- [530] Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336: 1429-1434.
- [531] Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, et al. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 793-801.
- [532] Zimmer J, Pezzullo J, Choucair W, et al. Meta-analysis of antiarrhythmic therapy in the prevention of postoperative atrial fibrillation and the effect on hospital length of stay, costs, cerebrovascular accidents, and mortality in patients undergoing cardiac surgery [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91: 1137-1140.
- [533] Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, CD003611.
- [534] Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337: 1785-1791.
- [535] Kuhn EW, Slottsch I, Wahlers T, et al. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 8: CD008493.
- [536] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34: 343-347.
- [537] Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, et al. Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair; PAPA-BEAR; a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2005, 294: 3093-3100.
- [538] Mooss AN, Wurdeman RL, Mohiuddin SM, et al. Esmolol versus diltiazem in the treatment of postoperative atrial fibrillation/atrial flutter after open heart surgery [J]. *Am Heart J*, 2000, 140: 176-180.
- [539] Tisdale JE, Padhi ID, Goldberg AD, et al. A randomized, double-blind comparison of intravenous diltiazem and digoxin for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery [J]. *Am Heart J*, 1998, 135 (5 Pt 1): 739-747.
- [540] Di Biasi P, Scrofani R, Pajc A, et al. Intravenous amiodarone vs propafenone for atrial fibrillation and flutter after cardiac operation [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1995, 9: 587-591.
- [541] Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult; Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America [J]. *Circulation*, 2001, 104: 2996-3007.
- [542] Ali IM, Sanalla AA, Clark V. Beta-blocker effects on postoperative atrial fibrillation [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997, 11: 1154-1157.
- [543] Khoo CW, Lip GY. Acute management of atrial fibrillation [J]. *Chest*, 2009, 135: 849-859.
- [544] Nakazato Y, Yasuda M, Sasaki A, et al. Conversion and maintenance of sinus rhythm by bepridil in patients with persistent atrial fibrillation [J]. *Circ J*, 2005, 69: 44-48.
- [545] Raghavan AV, Decker WW, Meloy TD. Management of atrial fibrillation in the emergency department [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2005, 23: 1127-1139.
- [546] Olshansky B, Guo H. Acute anticoagulation adjustment in patients with atrial fibrillation at risk for stroke: approaches, strategies, risks and benefits [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2005, 3: 571-590.
- [547] Bradley D, Creswell LL, Hogue CW, et al. Pharmacologic prophylaxis; American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery [J]. *Chest*, 2005, 128 (2 Suppl): 39S-47S.
- [548] Kinebuchi O, Mitamura H, Shiroshita-Takeshita A, et al. Oral verapamil attenuates the progression of pacing-induced electrical and mechanical remodeling of the atrium [J]. *Circ J*, 2004, 68: 494-500.
- [549] Taylor DM, Aggarwal A, Carter M, et al. Management of new onset atrial fibrillation in previously well patients less than 60 years of age [J]. *Emerg Med Australas*, 2005, 17: 4-10.
- [550] Jasper SE, Lieber EA, Murray RD, et al. Impact of cardioversion strategy on functional capacity in patients with atrial fibrillation: the Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography (ACUTE) study [J]. *Am Heart J*, 2005, 149: 309-315.
- [551] Tuseth V, Jaatun HJ, Dickstein K. Amiodarone infusion in the treatment of acute atrial fibrillation or flutter: high versus low dose treatment [J]. *Heart*, 2005, 91: 964-965.

(收稿日期: 2015-09-28)

(本文编辑: 徐世杰)