

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.12.019

心房颤动患者血浆髓过氧化物酶水平与射频消融术后复发的相关性

黄敏华, 孙雁智[△]

上海市宝山区中西医结合医院心内科, 上海 201900

摘要:目的 探讨心房颤动患者血浆髓过氧化物酶(MPO)水平与射频消融术(RFCA)后复发的相关性。方法 选择 2017 年 1 月至 2018 年 6 月在该院初次接受 RFCA 治疗的心房颤动患者 82 例, 根据术后 3~12 个月是否复发分为复发组($n=30$)、未复发组($n=52$)。比较两组患者基本临床资料, 以及术前血脂、C 反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(HCY)、MPO 等实验室指标, 分析血浆 MPO 与术后复发的相关性。结果 与未复发组比较, 复发组患者持续性心房颤动比例、病程、左心房内径(LAD)、HCY、CRP、MPO 水平均明显升高, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与高 MPO 组比较, 低 MPO 组随访 6、12 个月时术后复发率均明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 多因素 logistic 回归分析显示, 阵发性心房颤动、病程、LAD、HCY、MPO 均是 RFCA 术后复发的独立危险因素($P<0.05$)。结论 心房颤动患者术前血浆 MPO 水平与 RFCA 术后复发密切相关, 可作为 RFCA 患者术后复发的独立评估指标之一。

关键词:心房颤动; 血浆髓过氧化物酶; 射频消融术; 术后复发

中图法分类号: R541.7+5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)12-1698-04

Correlation between plasma myeloperoxidase levels and recurrence after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation

HUANG Minhua, SUN Yanzhi[△]

Department of Cardiology, Shanghai Baoshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201900, China

Abstract: **Objective** To explore the correlation between plasma myeloperoxidase (MPO) levels and recurrence after radiofrequency ablation(RFCA) in patients with atrial fibrillation. **Methods** Totally 82 patients with atrial fibrillation who were initially treated with RFCA in our hospital from January 2017 to June 2018 were selected and divided into the recurrence group ($n=30$) and the non-recurrence group ($n=52$) according to whether recurrence or not at 3—12 months after operation. Basic clinical data, preoperative serum lipids, CRP, HCY, MPO and other laboratory indicators were compared between the two groups to analyze the correlation between plasma MPO and postoperative recurrence. **Results** Compared with the non-recurrence group, the proportion of persistent atrial fibrillation, course of disease, LAD, HCY, CRP and MPO levels in the recurrence group were significantly increased, while the HDL-C level was significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the high MPO group, the postoperative recurrence rate of the low MPO group was significantly reduced after 6 and 12 months following up ($P<0.05$). Multi-factor logistic regression analysis showed that paroxysmal atrial fibrillation, course of disease, LAD, HCY and MPO were all independent risk factors for RFCA recurrence after surgery ($P<0.05$). **Conclusion** Preoperative plasma MPO level in patients with atrial fibrillation is closely related to RFCA postoperative recurrence, which can be used as an independent evaluation index of RFCA postoperative recurrence.

Key words: atrial fibrillation; plasma myeloperoxidase; radiofrequency ablation; postoperative recurrence

心房颤动(简称房颤)是临床上常见的心律失常, 60 岁以上人群的发病率高达 1.8%^[1]。房颤可能导致心腔内血流动力学异常, 易形成附壁血栓, 从而导致脑血栓、心肌梗死及心力衰竭等严重后果。导管射

频消融术(RFCA)已被广泛证实为根治房颤转复和窦性心律维持的安全、有效的方法, 手术成功率高, 但仍有部分患者可能出现术后复发^[2-3]。RFCA 的高复发率一直是房颤治疗亟待解决的问题, 早期预测对于房

颤的治疗方案选择及综合管理具有重要意义。近年来,研究发现髓过氧化物酶(MPO)与房颤发生、发展密切相关,可能参与了 RFCA 术后复发,但缺乏足够循证学依据^[4]。本文拟对接受 RFCA 治疗的房颤患者术前血浆 MPO 水平进行分析,探讨其对术后复发的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2018 年 6 月在该院初次接受 RFCA 治疗的房颤患者 82 例。纳入标准:(1)均符合美国心脏协会/美国心脏病学会/美国心律学会(AHA/ACC/HRS)联合发布的房颤指南^[5],有反复房颤发作,并至少有 2 次经心电图或动态心电图证实者;(2)年龄≤80 岁;(3)知情同意的患者。排除标准:(1)左心房内径≤55 mm,无器质性心脏病变者;(2)既往行房颤消融术者;(3)严重肺、肝、肾功能不全者。其中男 46 例,女 36 例;年龄 42~79 (61.7±4.5)岁;阵发性房颤 61 例,持续性房颤 21 例。本研究均符合《赫尔辛基宣言》,患者或家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 RFCA 治疗方法 患者均于术前行超声心动图检查,排除左心房血栓及心脏异常。术前 1 周停用抗心律失常药物,术前 1 d 服用低分子肝素抗凝。局部麻醉下,穿刺右锁骨下静脉、左侧股静脉并放置 6F 血管鞘,送入冠状静脉窦和右心室心尖电极,再穿刺右侧股静脉,置入两根 Swartz 鞘,送至左心房。给予肝素 5 000 U,术中追加,保持活化凝血时间 250~400 s。在三维电解剖标测系统(Ensite3000-Navx 圣犹达公司,美国)指导下行环肺静脉隔离术。消融参数设定:功率左心房前壁 35 W,后壁 30 W,温控 43℃,盐水流速 17 mL/min。按照预设径线进行消融后,结束前用 Lasso 导管检测肺静脉电位确保完全电隔离,无隐匿性传导恢复。

1.2.2 术后随访 术后 3 个月(空白期),规律服用胺碘酮及抗凝药。术后 3 个月内出现复发则视为手术失败。术后前 3 个月每个月随访复查,之后每 3 个月随访复查一次,随访内容包括询问临床症状,12 导联心电图和 24 h 动态心电图检查。复发标准参考文

献[6],若术后 3 个月起出现房颤、心房扑动、房性心动过速,且发作持续时间≥30 s 则判定为房颤复发。根据术后 3~12 个月是否复发分为复发组($n=30$)、未复发组($n=52$)。

1.3 观察指标 收集患者的性别、年龄、身高、体质量、房颤类型、房颤病程等临床基本资料,采用 GE 公司生产的 LOGIQ C9 彩色超声诊断仪,选择左心室长轴切面位置,在窦性心律下测量患者同一心动周期的心功能指标,测量左心房内径(LAD)等心功能指标,取 5 个心动周期的平均值作为最终值,并采用 Simpson 法计算左心室射血分数(LVEF)。术前抽取空腹肘静脉血 3 mL,检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等血脂指标。同型半胱氨酸(HCY)、C 反应蛋白(CRP)等炎症指标,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆中 MPO 水平,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供,严格按照说明书操作。根据吴建榕等^[7]研究结果,以血浆 MPO 值 94.1 ng/mL 为临界值,将患者分为低 MPO 组、高 MPO 组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率或构成比(%)表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用成组资料 t 检验;采用 logistic 回归分析 RFCA 术后复发的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 复发组和未复发组临床基本资料比较 与未复发组比较,复发组患者持续性房颤比例、病程、LAD、HCY、CRP、MPO 水平均明显升高,HDL-C 水平明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$),而两组年龄、性别、BMI、LVEF、TC、TG、LDL-C 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 高 MPO 组和低 MPO 组患者术后复发率比较 低 MPO 组复发 47 例,高 MPO 组复发 35 例。与高 MPO 组比较,低 MPO 组随访 6、12 个月时术后复发率均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 复发组和未复发组临床基本资料比较

临床参数	<i>n</i>	复发组($n=30$)	未复发组($n=52$)	t/χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)				1.08	0.300
<60	39	12	27		
≥60	43	18	25		
性别				1.01	0.320
男	46	19	27		
女	36	11	25		

续表 1 复发组和未复发组临床基本资料比较

临床参数	<i>n</i>	复发组(<i>n</i> = 30)	未复发组(<i>n</i> = 52)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
房颤类型				5.14	0.023
阵发性	61	18	43		
持续性	21	12	9		
房颤病程(月)	82	41.98±5.87	27.04±4.99	12.24	<0.001
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	82	22.61±2.57	23.25±2.24	1.18	0.241
LAD($\bar{x}\pm s$, mm)	82	39.91±3.16	36.02±3.09	5.44	<0.001
LVEF($\bar{x}\pm s$, %)	82	67.57±5.46	69.41±4.32	1.68	0.096
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	82	4.25±0.56	4.27±0.74	0.13	0.898
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	82	1.85±0.83	1.77±0.96	0.38	0.704
HDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	82	1.02±0.37	1.24±0.26	3.15	0.002
LDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	82	2.52±0.56	2.46±0.51	0.50	0.622
HCY($\bar{x}\pm s$, μmol/L)	82	16.15±4.56	11.87±5.17	3.77	<0.001
CRP($\bar{x}\pm s$, mg/dL)	82	0.54±0.21	0.28±0.11	7.37	<0.001
MPO($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	82	156.23±20.56	82.27±11.73	20.78	<0.001

表 2 高 MPO 组和低 MPO 组患者术后复发率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	随访 6 个月	随访 12 个月
低 MPO 组	47	6(12.77)	12(25.53)
高 MPO 组	35	11(31.43)	18(51.43)
χ^2		4.25	5.80
<i>P</i>		0.04	0.02

2.3 RFCA 术后复发的多影响因素分析 以随访 1 年后是否复发(复发=1,未复发=0)为因变量,将房颤类型(阵发性房颤=0,持续性房颤=1)、病程、LAD、HCY、CRP、MPO 作为自变量引入模型进行多因素逐步 logistic 回归分析。结果显示,阵发性房颤、病程、LAD、HCY、MPO 均是 RFCA 术后复发的独立危险因素(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 RFCA 术后复发影响因素的 logistic 回归分析

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
房颤类型	0.686	0.035	25.210	1.99(1.65~2.38)	0.002
病程	1.102	0.012	27.540	3.01(1.99~4.54)	0.001
LAD	1.327	0.118	48.370	3.77(2.93~5.48)	<0.001
HCY	1.142	0.123	10.769	3.25(1.88~4.61)	0.003
MPO	1.039	0.089	16.871	4.21(1.84~6.54)	<0.001

3 讨 论

RFCA 治疗房颤的优势已被广泛证实,但高复发率的问题始终无法得到有效解决。有研究显示,首次消融后 1~5 年复发率为 11%~29%,重复消融后复发率为 7%~24%,且并发症发生率约为 5.3%^[8]。目前,RFCA 术后复发的机制尚不十分明确,多数观

点认为其与心房的电重构、结构重构、心房纤维化、炎症反应、氧化应激水平等多种因素密切相关^[9]。尽管如此,临床上对房颤 RFCA 术后复发的预测能力仍不尽如人意。因此,寻求更多预测因素将为房颤 RFCA 术后易复发患者的早期甄别、术式选择及临床干预提供更有力的理论依据。

在本研究中,持续性房颤、LAD 是 RFCA 患者术后复发房颤的独立危险因素,且复发组的病程明显长于未复发组,与以往研究相符^[10]。长期的房颤可导致心房肌细胞内钙超载、心房肌细胞损伤,进而促使炎症的发生,且随着心房重构不仅使转为窦性节律和维持窦性节律的概率下降,还会进一步促进房颤发展,形成房颤致房颤的恶性循环^[11]。有研究认为,HCY 可能参与了房颤的电重构^[12-13]。本研究发现,术前同型半胱氨酸水平可作为房颤患者术后复发的独立预测因素,对于合并高同型半胱氨酸血症的房颤患者能否通过降低 HCY 水平达到减少复发的风险仍有待进一步研究。

MPO 作为一种由中性粒细胞产生的过氧化物酶,已成为评价血管炎性反应的重要生物标志物,其水平的高低与组织浸润程度密切相关^[14]。MPO 参与多种病理生理过程,其水平升高及活性增加可促进动脉硬化形成、损伤内皮功能、降低斑块稳定性,从而诱发急性冠脉综合征(ACS),常用于冠心病的发病及心血管事件的预测^[15-16]。有研究发现,中性粒细胞活化是 ACS 的早期原发事件,MPO 的合成与分泌早于心肌损伤,而非心肌损伤所致,外周血 MPO 水平的升高先于 CRP 等炎性介质,是预测心脏损伤的良好指标^[17]。本研究显示,与高 MPO 组比较,低 MPO 组随

访 6、12 个月术后复发率均明显降低,且血浆 MPO 是 RFCA 术后复发的独立危险因素,与吴聪等^[18]研究结果一致,推测可能与 MPO 诱发心肌纤维化有关。有研究认为,MPO 可通过催化合成次氯酸等反应性物质,诱导上调基质金属蛋白酶(MMPs)的活性和表达水平,后者是参与心肌组织纤维化的关键酶,从而造成心房电重构和结构重塑^[19]。PULLI 等^[20]研究发现,中性粒细胞来源的 MPO 是心肌纤维化必不可少的介质,术前血浆 MPO 水平越高,心房纤维化程度越重,RFCA 术后房颤复发率越高。

综上所述,房颤患者的术前血浆 MPO 水平与 RFCA 术后复发密切相关,可作为 RFCA 患者术后复发的独立评估指标之一。鉴于本研究为回顾性分析,样本量有限,MPO 水平干预的临界值仍需进一步研究。

参考文献

- [1] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHEA D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. Eur Heart J, 2016, 37(38 Suppl): S2893-S2962.
- [2] WRIGHT M, NARAYAN S M. Ablation of atrial fibrillation[J]. Trends Cardiovasc Med, 2015, 25(5): 409-419.
- [3] FANG Y Q, WEN C L, YANG L, et al. Radiofrequency ablation can reverse the structural remodeling caused by frequent premature ventricular contractions originating from the right ventricular outflow tract even in a "normal heart"[J]. Clinics, 2013, 68(10): 1312-1317.
- [4] LI S B, YANG F, JING L, et al. Myeloperoxidase and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation[J]. J Investig Med, 2013, 61(4): 722-727.
- [5] JANUARY C T, WANN L S, ALPERT J S, 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, 64(21): e1-e76.
- [6] 李梦梦, 马长生. 2017 年 HRS/EHRA/ECAS/APHRs/SOLAECE 心房颤动导管消融和外科消融专家共识解读[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(增刊 2): 7-10.
- [7] 吴建榕, 马奕晶, 马春梅. 建立北京健康人血浆髓过氧化物酶参考值和氧化低密度脂蛋白、脂蛋白磷脂酶参考区间[J/CD]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2016, 4(2): 116-121.
- [8] BRICENO D F, MADAN N, ROMERO J, et al. Throm-

boembolic and bleeding risks in patients undergoing atrial fibrillation ablation: oral anticoagulation perspectives[J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(7): 769-777.

- [9] 刘彤, 刘心遥, 张建强, 等. 左心室舒张功能对射频消融术后心房颤动复发的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(5): 438-440.
- [10] BAI Y, GUO S D, LIU Y E, et al. Relationship of troponin to incident atrial fibrillation occurrence, recurrence after radiofrequency ablation and prognosis: a systematic review, meta-analysis and meta-regression[J]. Biomarkers, 2018, 23(6): 512-517.
- [11] 周良, 唐成平. 血浆同型半胱氨酸水平对阵发性心房颤动导管消融术后复发的影响[J]. 安徽医药, 2015, 19(5): 922-924.
- [12] CAI L Y, YIN Y H, LING Z Y, et al. Predictors of late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation[J]. Heart, 2011, 97(3): 82-87.
- [13] 赵子明, 尹晓盟. 心房颤动射频导管消融术后复发的预测因素[J]. 心血管病学进展, 2016, 37(5): 541-545.
- [14] MOLLENHAUER M, FRIEDRICHS K, LANGE M, et al. Myeloperoxidase mediates postischemic arrhythmogenic ventricular remodeling[J]. Circ Res, 2017, 121(1): 56-61.
- [15] GRIGORIEVA D V, GORUDKO I V, KOSTEVICH V A, et al. Plasma myeloperoxidase activity as a criterion of therapeutic effectiveness for patients with cardiovascular diseases[J]. Biomed Chem, 2016, 10(2): 173-179.
- [16] 杨帆. 血浆 MPO、DKK-1、YKL-40 及 SP-D 与急性冠脉综合征的关系[D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [17] GOVINDARAJAN S, RAGHAVAN V M, RAO A C. Plasma myeloperoxidase and total sialic acid as prognostic indicators in acute coronary syndrome[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(8): BC09-BC13.
- [18] 吴聪, 刘昭娅, 胥茜, 等. 血浆髓过氧化物酶与房颤射频消融术后复发关系的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(23): 42-47.
- [19] ZHANG Y, DONG H, SEEBURG D P, et al. Multimodal molecular imaging demonstrates myeloperoxidase regulation of matrix metalloproteinase activity in neuroinflammation[J]. Mol Neurobiol, 2018, 56(2): 954-962.
- [20] PULLI B, ALI M, IWAMOTO Y, et al. Myeloperoxidase-Hepatocyte-Stellate cell cross talk promotes hepatocyte injury and fibrosis in experimental nonalcoholic steatohepatitis[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 23(16): 1255-1269.

(收稿日期: 2019-09-12 修回日期: 2020-04-10)