

开胸外科手术后心房颤动的处理策略进展

聂晶¹, 田轶魁², 杨清¹

(1. 天津医科大学总医院心血管内科, 天津市 300052; 2. 天津医科大学, 天津市 300070)

[关键词] 心房颤动; 胸外科手术; 危险因素

[摘要] 心房颤动(AF)是外科开胸手术后围术期最为常见的心律失常之一,而且其发生往往与围术期致残率、死亡率和收治到重症监护病房的概率密切相关。本文针对开胸外科手术后心房颤动发生的预测、预防和处理作一系统回顾。

[中图分类号] R541.7

[文献标识码] A

Research progress in dealing with post-operative atrial fibrillation after thoracic surgery

NIE Jing¹, TIAN Yikui², YANG Qing¹

(1. Department of Vasculocardiology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

[KEY WORDS] atrial fibrillation; thoracic surgical procedures; risk factors

[ABSTRACT] Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia after non-cardiac thoracic surgery and is associated with a significant increase in perioperative morbidity, intensive care unit (ICU) admission, and mortality. Practical guidance is needed to assist clinicians in managing this critical issue and direct further research.

心房颤动(atrial fibrillation, AF),简称房颤,是开胸外科手术后最为常见的心律失常之一,其在肺部和食管开胸手术后的发生率为12%~44%^[1]。开胸外科手术后心房颤动(post-operative atrial fibrillation, POAF)往往增加外科术后的致残、致死率,延长住院治疗时间,增加重症监护病房(intensive care unit, ICU)收治率。如果POAF持续发生,必然增加患者发生血栓栓塞的风险,它是预测患者在术后30天内发生卒中的独立危险因素。POAF增加食管癌切除术后患者的死亡率(从4.8%提高到8.1%, $P=0.04$)^[2];POAF降低肺叶切除术后患者的长期生存率(HR=3.75, 95% CI 1.44~9.08)。因此,有效地预测、预防和处理POAF对改善开胸外科手术后患者的预后意义重大。本文旨在探讨和回顾对临床实践切实可行而有效的POAF处理策略。

1 POAF的发生机制及预测因素

POAF的发生机制是复杂的,仍待更多的研究揭示其背后的病理生理机制,围术期的众多因素可能均参与了其发生。心房颤动是临床医生尤其是心电生理专业学者们关注的重点。现今已知,众多潜在病因均可导致心房颤动的发生。诸如:涉及编码K⁺和Na⁺离子通道蛋白的基因异常、增高的心房压力负荷(如高血压病、瓣膜疾病、肺循环高压和阻塞性睡眠呼吸障碍等疾病情况)、炎症因子和自主神经张力的改变。

而POAF的发生被认为和心房颤动有类似但略有差异的病理学机制。首先,外科手术的应激激活交感神经系统活性,增加心率和儿茶酚胺的释放;其次,低血容量、术中低血压、失血、创伤和疼痛亦可影响交感神经活动,心脏本身的电生理紊乱和代谢环节的失衡(如低血糖、电解质紊乱)均能诱发

[收稿日期] 2019-08-08

[修回日期] 2019-10-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81870207)

[作者简介] 聂晶,博士,副主任医师,研究方向为电生理与起搏,E-mail为niej97@sina.com。通信作者杨清,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为冠心病诊断治疗,E-mail为673476183@qq.com。

POAF。低氧导致肺血管痉挛,增高右心室压力,而引起右心房牵张;低氧还可导致心房肌细胞缺血,影响心脏内传导。而外科手术后输液过量导致容量负荷过载也是 POAF 的促发因素,容量负荷增高直接引起血管系统和心房的扩张。

心脏开胸外科手术后,POAF 最常见于术后 48 h 内,其原因可能与此时间段内患者体内活性氧化物和炎症因子(如 C 反应蛋白)浓度最高有关,高度提示了炎症过程在 POAF 发生中的重要性^[3]。较为一致的观点是,发生 POAF 的患者本身具备发生心房颤动的潜在高风险因素,而开胸外科手术降低了发生心房颤动的阈值,从而导致 POAF。

许多患者自身因素和外科手术因素被认为是 POAF 的独立预测因素。在患者层面,高龄、男性、有心力衰竭病史、合并肺部疾病、术前合并心动过速和化疗药物的辅助应用是 POAF 的独立预测因素。高龄本身就是心房颤动发生的高危因素,由于老龄化导致的心肌细胞凋亡和纤维化,心房内传导的延迟和微折返通路的形成,加之手术创伤,易发生 POAF。男性与女性相比,通常而言具有更大的心房尺寸和更强的前炎症免疫反应,从而较女性易于发生 POAF。手术应激和疾病负荷在 POAF 发生中发挥重要作用。据 Onaitis 等^[4]研究,接受双肺叶或者单侧肺切除手术的患者比接受单肺叶切除手术患者有更高的心房颤动风险(OR 为 1.64 比 1.95)。脑钠肽(BNP)水平增高也是 POAF 的一项预测因子。而与之增高相关的高龄、肺脏疾病、冠状动脉疾病等病理状态也都是心房颤动的独立危险因素。2004 年,Vaporciyan 等^[5]的研究纳入 2 588 例接受开胸手术的患者,预测 POAF 的因素包括:年龄 60~69 岁(RR=4.49,95% CI 2.79~7.22),年龄 ≥ 70 岁(RR=5.30,95% CI 3.28~8.59),男性(RR=1.72,95% CI 1.29~2.28),充血性心力衰竭史(RR=2.51,95% CI 1.06~6.24),心律失常病史(RR=1.92,95% CI 1.22~3.02)。Passman 等^[6]团队的研究将数项独立危险因素联合起来建立一个 POAF 的预测模型,这一模型综合考虑患者的年龄、性别、术前静息心率等因素,易于被临床医生应用于术前预估患者 POAF 的风险,其总的预测精确度达 67%,越准确预测 POAF 的发生,越有利于针对高风险患者采取预防措施和治疗。

2 POAF 的预防策略

应考虑将触发 POAF 的任何潜在临床状态作为

预防干预的首要目标。因此,避免电解液失衡,高血容量,低血容量,低血压,贫血和疼痛可能有助于预防 POAF。预防 POAF 的最基本策略就在于术前全面充分地评估患者的综合状况,及时发现与处理潜在的易于触发 POAF 的因素,开胸手术术前患者存在诸如急性肾损伤、中枢性疾病和感染(如肺炎、深部和浅部伤口感染、尿路感染、心内膜炎、纵隔炎、败血症)都与术后 POAF 有关,这些疾病情况术前应给予充分的评估和治疗,以减少 POAF 的发生。

预防 POAF 药物的有效性不一,各种药物应用相关的不良反应和风险也各不相同。Zhao 等^[7] Meta 分析表明,包括 β 受体阻滞剂、胺碘酮和镁剂等预防性用药能降低 POAF 的风险和主要不良心血管事件的发生(OR=0.33,95% CI 0.22~0.49;OR=0.39,95% CI 0.17~0.87),其中 β 受体阻滞剂预防心房颤动的效果最好(从 40% 降至 9%),但由于其可能引起支气管痉挛、低血压等不良反应,不建议用于接受肺切除手术的患者。Talati 等^[8] 研究显示,应用 β 受体阻滞剂所带来的心动过缓、低血压、卒中风险和死亡率增加仍需要引起重视。因此,关于术前开始应用 β 受体阻滞剂预防 POAF 的策略仍需要进一步研究评估。

胺碘酮被众多随机对照研究证实能显著降低心房颤动的发生(从 20.5% 降至 10.0%),最初一项小规模研究显示肺切除术围术期应用胺碘酮会增加急性呼吸窘迫综合征的发生,但近年来有研究表明对于慢性肺脏疾病的患者小剂量应用胺碘酮是安全而有效^[9]。美国心脏病学会/美国心脏学会/欧洲心脏病学会(ACC/AHA/ESC)将术前应用胺碘酮推荐为 IIA 级建议,用于预防心脏手术后 POAF 的发生。Khalil 等^[10] 报道镁剂联合胺碘酮用于预防 POAF 的有效性劣于单独应用胺碘酮组,但能提高患者对胺碘酮的耐受性。

钙离子通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB)用于 POAF 的预防不如上述药物有效,而且增加心动过缓和发生低血压的风险。迄今为止,尚无充足的数据和研究推荐可行策略对所有患者进行有效预防,尤其对于高风险 POAF 患者亟需此类研究。对于这些患者采用预防性用药,需要充分权衡和评估用药的获益与安全性。

他汀除了降脂外作用,其抗炎反应的作用有利于预防心房颤动发生^[11],在近期一项系统回顾研究中,他汀治疗可预防 POAF。该回顾所包含的 16 项研究中,只有 4 项为非心脏外科手术研究,因此基于目前证据,尚不清楚对于非心脏开胸手术,他汀

是否亦能预防 POAF 的发生。

一项多中心试验研究评估结果显示,秋水仙碱作为抗炎药物,有望能预防心脏外科手术后 POAF 的发生^[12]。在秋水仙碱预防心包切开后综合征(COPPS)的研究中,相比较于安慰剂,秋水仙碱明显减少了 POAF 的发生率(12.0%比22.0%),应用秋水仙碱组患者转复窦性心律更快^[13]。

针对 31 项随机对照研究的 Meta 分析显示,1 974 例患者的样本人群中,糖皮质激素的应用明显降低了心脏外科手术后 POAF 的发生(OR=0.56, 95% CI 0.44~0.72)^[14],欧洲指南推荐心脏外科手术后应用激素预防 POAF(证据级别 II b)^[15]。另外,关于多不饱和脂肪酸能否预防 POAF 的研究结果间存在差异,尚需更多试验探讨。

3 POAF 的处理策略

开胸手术后患者发生心房颤动应该都是有一定诱因的,多数情况下患者本身具备发生心房颤动的潜在高风险因素,而诱因降低了发生心房颤动的阈值。所以在处理上应该强调术后诱因的处理,在大部分病人,这些防患于未然的措施即可有效地预防或者控制 POAF 的发生。如对于基础心功能不全的患者术前充分的减轻心脏前后负荷、术后适当控制液体入量;合并贫血或外科术中失血量较大的患者及时输血和纠正低血容量;有潜在冠状动脉性心脏病的患者术前给予硝酸酯类、 β 受体阻滞剂等抗缺血的药物治疗。

外科手术切割和炎症反应可能足以引起心房颤动,同时其他众多手术相关的因素均可能改变病人的肾上腺素能反应和介导心房颤动的发生以及持续。最基本的处理原则包括评估和检查患者全身情况,以确定触发因素,如气胸、肺栓塞、感染(包括肺炎、脓胸或吻合口漏)、出血或电解质失衡等。

POAF 处理的目标在于恢复心输出量和确保机体器官获得足够的供氧量。在患者血流动力学不稳定性情况下,电转复是一线治疗。对于持续时间超过 48 h 的 POAF,建议电转复前通过心脏超声排除心房血栓。大部分的 POAF 患者血流动力学相对稳定,对于此类患者采用心率控制的策略即可,考虑到抗心律失常药物可能带来的不良反应和药物毒性,而且 POAF 持续时间经常不超过 48 h 而自动转复,因此节律控制往往不作为血流动力学稳定患者的首选治疗。

β 受体阻滞剂和 CCB 均可作为心率控制策略

的一线用药,比较两者效果的研究不多。Balsler 等^[16]的研究纳入了 64 例术后室上性心律失常的患者,随机分为艾司洛尔组和地尔硫卓组。对于 POAF 的亚组分析显示,用药 2 h 内转复为窦性心律者, β 受体阻滞剂较 CCB 更为有效,但差异无统计学意义,两组在控制心率方面差异也无统计学意义。Mooss 等^[17]报道,60 例接受冠状动脉旁路移植术后 POAF 患者随机分配到艾司洛尔组和地尔硫卓组,结果显示 6 h 内艾司洛尔组转复窦性心律成功率更高(67%比13%),用药 12 h 内地尔硫卓组心率控制更理想(100%比40%),不良事件发生率两组差异无统计学意义。外科术后的交感神经激活状态可能是 β 受体阻滞剂更易于转复 POAF 的原因。

在大多数的既往研究中,为达到理想心率控制的效果,临床医生往往依据用药反应调整每个患者的个体化用药剂量。根据 AFFIRM 试验的结果,控制的目标心率力求达到静息状态下<80 次/分,6 min 步行试验中最大心率<110 次/分^[18]。在近期的一项研究中,纳入了非心脏开胸手术后发生心房颤动而入住 ICU 的患者,根据用药后心率情况调整美托洛尔或地尔硫卓的剂量,结果表明为达到理想的心率控制,美托洛尔的需要剂量为 5~15 mg;地尔硫卓初始剂量 10~46 mg,而且 45% 的入选患者需要重复用药^[19]。基于最新的心率控制药物治疗方案试验证据,在永久性心房颤动心率控制效益评估研究(RACE II)试验中,建议在个体化用药的前提下,首先采用小剂量的药物治疗减慢心率直至心率<110 次/分,这一目标心率有助于改善心房颤动病人的临床预后。若初始治疗心率控制不达标,建议联合应用地高辛,有助于控制心率^[18]。对于合并失代偿性心力衰竭或者心脏射血分数<35%者,应避免应用 β 受体阻滞剂和 CCB,而应该以胺碘酮替代^[20]。

外科手术切开伤口和随之而来的炎症状态足以导致 POAF,同时,其他的一些可逆性因素通过改变患者肾上腺素系统反应而诱发 POAF^[21]。因此在处理 POAF 时,需要临床医生及时识别和发现这些诱发因素,如气胸、肺栓塞、感染(包括肺炎、脓胸或吻合口漏)、出血或电解质紊乱等。

对于不能耐受心率控制药物或者 POAF 持续时间超过 48 h 的患者,仍应考虑尽可能转复窦性心律,以降低发生血栓栓塞事件的风险。为转复窦性心律,抗心律失常药物的选择应结合患者的合并症情况,以及考虑药物潜在的不良反应。普鲁卡因酰

胺应避免用于合并心力衰竭的患者,氟卡胺和普罗帕酮慎用于冠心病和器质性心脏病患者,胺碘酮的应用应警惕其器官毒性,尤其是肺脏。对于发作持续时间<48 h的心房颤动,有相当一部分患者使用胺碘酮转律治疗。Zhang等^[22]研究表明,即使对于合并基础肺脏疾病或者行肺叶切除术的患者,小剂量应用胺碘酮亦是安全而有效的,在这些研究中胺碘酮的用量为1 050 mg 静脉用药,不同于1994年Van Mieghem等^[23]研究中使用的2 000 mg。在失代偿性心力衰竭或心脏射血分数<35%的患者,应用胺碘酮亦应充分考虑其潜在的负性肌力作用,而尽量减少使用剂量。Arsenault等^[24]回顾了11项研究结果,作为另一种Ⅲ类抗心律失常药物的索他洛尔有益于处理POAF(OR=0.34,95%CI 0.26~0.43)。ACC/AHA/ESC指南均推荐心脏外科手术后应用索他洛尔以预防POAF(证据级别Ⅱb)^[25]。维纳卡兰(Vernakalant)是一种新型心房选择性抗心律失常药物,应用其治疗心脏外科手术后POAF的研究结果显示其效果优于胺碘酮^[15]。

4 抗凝的策略

基于POAF多数是短时间持续而且能自动终止,以及抗凝治疗对于外科开胸术后出血的风险,抗凝药物使用与否一直存在争议。Rena等^[26]报道肺切除术后,98%的POAF患者在出院后1天内好转。POAF与缺血性卒中风险增高相关^[27]。持续超过48 h的POAF患者发生卒中的风险是术后窦性心律者的5倍。对这些患者应尽早给以抗凝治疗。根据患者有无心力衰竭、高血压、糖尿病、既往血栓栓塞事件或者外周血管疾病等卒中的危险因素,权衡抗凝和出血的获益与风险,个体化地给予抗凝治疗。开胸手术后患者既处于高凝状态又面临高出血风险,因此发生POAF时抗凝治疗必须经过审慎评估。

目前大多数指南建议持续超过48 h的POAF应予以抗凝治疗。2014年AHA/ACC心房颤动指南推荐根据CHA2DS2-VASc评分评估心房颤动患者卒中风险,根据HAS-BLED评分预测出血可能性大小^[20]。尽管这些评分系统是针对普通心房颤动患者制订的,但将其用于POAF抗凝策略的选择也是有指导意义的^[28]。如果CHA2DS2-VASc评分 ≥ 2 ,而评估患者栓塞风险高出出血风险,建议尽早给以抗凝治疗。若出血风险中等,给以CHA2DS2-VASc评分 ≥ 2 的POAF患者阿司匹林治疗则是合

理的策略。

5 结 语

心房颤动是外科手术围术期最为常见的心律失常之一,对于接受非心脏开胸手术的患者,POAF发生率高达30%以上,在心脏外科手术中其发生率甚至高达40%,POAF往往带来更差的临床结果,包括增加卒中风险,增高死亡率或致残率,延长住院治疗时间。因此,关注研究POAF的流行病学特点、病理生理机制、预测因子、预防和处置策略意义重大。临床医师迫切需要有效可靠的预测模型以识别POAF高风险患者,目前尚缺乏更多的大规模随机对照研究提供POAF预防和处置策略的相关有力证据。POAF的机制尚未完全阐明,今后的研究方向应更关注评价综合性的处置策略以及标准化的初始治疗方案。

[参考文献]

- [1] Imperatori A, Mariscalco G, Riganti G, et al. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2012, 7: 4.
- [2] Rao VP, Addae-Boateng E, Barua A, et al. Age and neoadjuvant chemotherapy increase the risk of atrial fibrillation following oesophagectomy [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42(3): 438-443.
- [3] Elahi MM, Flatman S, Matata BM. Tracing the origins of postoperative atrial fibrillation: the concept of oxidative stress-mediated myocardial injury phenomenon [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008, 15(6): 735-741.
- [4] Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic surgery database [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(2): 368-374.
- [5] Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC, et al. Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2 588 patients [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127(3): 779-786.
- [6] Passman RS, Gingold DS, Amar D, et al. Prediction rule for atrial fibrillation after major noncardiac thoracic surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(5): 1698-1703.
- [7] Zhao BC, Huang TY, Deng QW, et al. Prophylaxis against atrial fibrillation after general thoracic surgery: trial sequential analysis and network Meta-analysis [J]. *Chest*, 2017, 151(1): 149-159.
- [8] Talati R, Reinhart KM, White CM, et al. Outcomes of

- perioperative beta-blockade in patients undergoing noncardiac surgery: a Meta-analysis [J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(7): 1181-1188.
- [9] Kolokotroni SM, Toufektzian L, Harling L, et al. In patients undergoing lung resection is it safe to administer amiodarone either as prophylaxis or treatment of atrial fibrillation? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 24(5): 783-788.
- [10] Khalil MA, Al-Agaty AE, Ali WG, et al. A comparative study between amiodarone and magnesium sulfate as antiarrhythmic agents for prophylaxis against atrial fibrillation following lobectomy [J]. *J Anesth*, 2013, 27(1): 56-61.
- [11] Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Statin therapy and atrial fibrillation: systematic review and updated Meta-analysis of published randomized controlled trials [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2013, 28(1): 7-18.
- [12] Simmers D, Potgieter D, Ryan L, et al. The use of preoperative B-type natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation after thoracic surgery: systematic review and Meta-analysis [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015, 29(2): 389-395.
- [13] Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the colchicine for the prevention of the postpericardiotomy syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy [J]. *Circulation*, 2011, 124(21): 2290-2295.
- [14] Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response Meta-analysis [J]. *Circulation*, 2009, 119: 1853-1866.
- [15] 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(10): 1360-1420.
- [16] Balsler JR, Martinez EA, Winters BD, et al. Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias [J]. *Anesthesiology*, 1998, 89(5): 1052-1059.
- [17] 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(1): 176-180.
- [18] 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(7): 1201-1208.
- [19] Personett HA, Smoot DL, Stollings JL, et al. Intravenous metoprolol versus diltiazem for rate control in noncardiac, nonthoracic postoperative atrial fibrillation [J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(3): 314-319.
- [20] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *Circulation*, 2014, 130(23): e199-267.
- [21] Amar D, Piening D, Zhang H, et al. Clinical prediction model for postoperative atrial fibrillation (POAF) [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30: S19.
- [22] Zhang L, Gao S. Systematic review and Meta-analysis of atrial fibrillation prophylaxis after lung surgery [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(4): 351-357.
- [23] Van Mieghem W, Verleden G, Demedts M. Acute pulmonary oedema in patients with primary pulmonary hypertension and normal pulmonary capillary wedge pressure [J]. *Acta Cardiol*, 1994, 49(5): 483-488.
- [24] Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(1): CD003611.
- [25] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. *Circulation*, 2011, 123(10): e269-367.
- [26] Rena O, Papalia E, Oliaro A, et al. Supraventricular arrhythmias after resection surgery of the lung [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, 20(4): 688-693.
- [27] Gialdini G, Nearing K, Bhavne PD, et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke [J]. *JAMA*, 2014, 312(6): 616-622.
- [28] Danelich IM, Lose JM, Wright SS, et al. Practical management of postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery [J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 219(4): 831-841.
- (此文编辑 朱雯霞)