

2012 心房颤动：目前的认识和治疗建议

中华医学会心电生理和起搏分会心房颤动防治专家工作组

黄从新 张澍 马长生 杨延宗 黄德嘉 曹克将 江洪 杨新春 吴书林 商丽华 华伟 张奎俊 李莉 丁燕生 马坚 王祖禄 刘少稳 刘旭 董建增 姚焰 陈柯萍 陈明龙 吴立群 廖德宁 黄鹤 李述峰 吴钢 蒋晨阳 王方正 陈新

一、心房颤动的定义和分类

心房颤动(房颤)是指规则有序的心房电活动丧失,代之以快速无序的心房颤动波,是最严重的心房电活动紊乱,也是常见的快速性心律失常之一。心房由于颤动失去了有效的收缩与舒张,进而导致泵血功能下降或丧失;加之房室结对心房激动的递减传导,可致心室律(率)极不规则。因此,室律(率)紊乱、心功能受损和心房附壁血栓形成是房颤患者的主要病理生理特点[1-2]。

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。有以心电图特征为主要依据的分类[3-5],有以病因为依据的分类,有以记录心房电活动其中包括心外膜记录[6]、心腔内记录和非接触标测为依据的分类,也有以临床特征为依据的分类等[7-9]。而表述房颤类型的术语也很多,诸如风湿性瓣膜病性、非瓣膜病性、急性、慢性、阵发性、间歇性、持续性、永久性、特发性、孤立性房颤等,其分类方法和定义上的混乱与模糊,造成了研究间的可比性差,也降低了研究结果的指导意义。为此,本文的分类和定义的界定,系在2010年本房颤工作组形成“共识”的基础上,主要参考2010年ESC“心房颤动治疗指南”[10]的相关内容而制订,将房颤分为首诊房颤(first diagnosed AF, primary AF)、阵发性房颤(paroxysmal AF)、持续性房颤(persistent AF)、长期持续性房颤(long-standing persistent AF)及永久性房颤(permanent AF)。此外,基于临床应用的需要,对急性房颤(acute AF)、孤立性房颤(lone AF)和无症状性房颤(asymptomatic AF)也加以介绍。各种类型房颤的具体定义如下(表1)。

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。首诊房颤也可以是下述四种类型房颤中的任意一种。阵发性房颤:指持续时间 ≤ 7 天的房颤,一般 ≤ 48 小时,可自行转复为窦性心律。持续性房颤:持续时间 > 7 天的房颤。持续性房颤可以是心律失常的首表现,也可以由阵发性房颤反复发作发展为持续性房颤。持续性房颤一般不能自行转复,常需药物转复或电转复。长期持续性房颤:持续时间 ≥ 1 年,医生和患者愿意采取一定的措施以转复为窦性心率。永久性房颤:房颤持续时间 ≥ 1 年,医生判断房颤不能转复或转复后将在短时间内复发;患者也接受房颤的现状,不再寻求转复为窦性心律。如果对这类房颤采取转复窦性心律的措施,则应重新分类,归入长期持续性房颤。急性房颤:指发作时间 ≤ 48 h,患者症状明显或血流动力学不稳定的房颤。包括初发房颤和阵发性房颤的发作期,持续性房颤和持久性房颤的加重期。孤立性房颤:患者年龄 < 60 岁且经充分的临床检查未检测到病因(如心肺疾病、甲状腺功能异常等)的房颤,就血栓栓塞及死亡率而言,多预后良好。孤立性房颤可表现为上述各种类型的房颤。无症状性房颤:也称为静默性房颤(silent AF),患者没有房颤的相关症状,通过检测偶尔发现或因为出现并发症而被诊断。无症状性房颤也可表现为上述各种类型。

表1 心房颤动的临床分类

| 名称 | 临床特点 | 发作特点 | 治疗意义 |
|-----------|---------------------------|------------|---------------------------------------|
| 首诊心房颤动 | 首次确诊（首次发作或首次发现） | 可反复也可不反复发作 | 勿需预防性抗心律失常药物治疗，除非症状严重 |
| 阵发心房颤动 | 持续时间<7天（常<48小时），能自行终止 | 反复发作 | 预防复发 控制心室率及必要时抗凝和导管消融治疗 |
| 持续性心房颤动 | 持续时间>7天，非自限性 | 反复发作 | 控制心室率，必要时抗凝和或转复和预防性抗心律失常药物治疗或选择导管消融治疗 |
| 长期持续性心房颤动 | 持续时间>1年，患者有转复愿望 | 长期持续发作 | 拟采用抗心律失常药物、电复律、导管消融或外科手术转复为窦律 |
| 永久性心房颤动 | 持续时间>1年，不能终止或终止后又复发，无转复愿望 | 长期持续发作 | 控制心室率，抗凝治疗 |

二、心房颤动的流行病学

房颤是临床中最常见的心律失常之一，约占所有住院心律失常患者的 1 / 3。近几十年来随着人口老龄化及心血管疾病发病率的增加，房颤的发病率呈增长趋势。相关流行病学资料主要来自欧美，晚近也有国人房颤的流行病学调查报告。

1. 患病率：房颤在总体人群中的患病率约为 0.4%-1.0%[2,11]。根据 ATRIA 研究，2000 年美国有 230 万例房颤患者，预计到 2050 年将达到 560 万例[2]。近期 Mayo Clinic 分析预测，如房颤发病率持续上升，到 2050 年美国房颤患者将突破 1590 万例[12]。而在欧洲，大约有 600 万例房颤患者。在 ATRIA 研究中，房颤患病率随年龄增加而增高，<55 岁组的患病率仅为 0.1%，而>80 岁组的患病率高达 9%；各年龄组男性患病率均高于同组女性；但黑人患病率明显低于白人(1.5%vs 2.2%，P<0.001)[2]。在 Framingham 研究人群中，>80 岁组的房颤患病率高达 8.8%；该研究显示，1968 年至 1988 年房颤患病率逐年增长，其中 65~84 岁男性患病率从 3.2%增长至 9.1%，女性患病率从 2.8%增长至 4.7%[13]。20 世纪 70-90 年代，哥本哈根市男性的房颤患病率增加了 1 倍。荷兰 Rotterdam 地区 6432 名居民的调查发现，55-59 岁房颤患病率仅为 0.7%，而在>85 岁的居民中患病率高达 17.8%[14]。在意大利北部某地区的年龄 ≥65 岁人群中，房颤患病率为 7.4%[15]。

亚洲一些国家的房颤流行病学调查提示，该病在亚洲人群中的患病率低于欧美，中国的报道为 0.77%[16]，日本的报道为 1.63%[17]，但很多地区的房颤患病率尚不清楚，有待进一步的研究。20 世纪日本 3 次全国性疾病普查显示，房颤患病率从 1980 年 0.7%上升至 2000 年 0.9%，20 年内房颤患者人数增加了 1 倍，预计到 2020 年将超过 100 万；房颤患病率从 0.1%(<50 岁)到 2.9%(≥70 岁)不等，且男性患病率明显高于女性(1.0%vs 0.6%，P<0.001)[18]。近期，日本另一项研究数据显示，该国约有 716,000 例房颤患者，总患病率为 0.56%，男性患病率为 1.35%，为女性(0.43%)的 3 倍。其中，>80 岁的男性患病率为 4.4%，同年龄组的女性患病率为 2.2%。该研究预测，到 2050 年日本将有 103.4 万房颤患者，总患病率将达 1.09%[19]。新加坡一项对 1839 例年龄 ≥55 岁的华人的研究显示，该人群的房颤总患病率为 1.5%，其中男性(2.6%)高于女性(0.6%)，≥80 岁组的房颤患病率为 5.8%[20]。

在韩国, ≥ 40 岁人群的房颤患病率为 0.7%, 其中男性患病率为 1.2%, 女性患病率为 0.4%; 约 56.6% 的患者年龄 > 65 岁。在所有年龄组中, 男性患病率均高于女性[21]。

中国的房颤流行水平主要参考两项流行病学调查。2004 年中国 14 个省份和直辖市自然人群中 29,079 例 30-85 岁人群的流行病学调查提示: 我国房颤总患病率为 0.77%, 标准化后的患病率为 0.61%。男性患病率约为 0.9%, 略高于女性($P=0.013$)。房颤患病率在 50-59 岁人群中仅为 0.5%, 在 ≥ 80 岁人群中高达 7.5%。在高血压和非高血压人群中, 房颤患病率分别为 0.7% 和 1.0% ($P=0.001$); 在冠心病和非冠心病人群中, 房颤患病率分别为 2.6% 和 0.7% ($P<0.01$)[22]。另一研究系根据我国不同地区自然人群中 19,368 例年龄 > 35 岁成年人的横截面调查, 经年龄调整后, 我国年龄 ≥ 35 岁男性的房颤患病率为 0.74%, 女性为 0.72%; < 60 岁男女患病率分别为 0.43% 和 0.44%, ≥ 60 岁男女患病率分别增长至 1.83% 和 1.92%[23]。

2. 发病率: Framingham 研究对 55~94 岁无房颤病史人群随访 38 年, 结果显示: 55-64 岁组男女房颤发病率分别为 3.1‰人年和 1.9‰人年, 而 85-94 岁组发病率分别高达 38‰人年和 31.4‰人年, 对于大于 40 岁的人群, 其房颤的终生发病率为 1/4[24]。Cardiovascular Health Study 经过 3 年随访发现, 在 5000 余例 ≥ 65 岁的观察对象中, 房颤总发病率为 19.2‰人年。其中, 65~74 岁和 75~84 岁男性的发病率分别为 17.6‰人年和 42.7‰人年, 以上年龄组女性的发病率分别为 10.1‰人年和 21.6‰人年, 且黑人的发病率(12.0‰人年)略低于白人(19.5‰人年)[25]。经年龄和性别调整后, 明尼苏达州 Olmsted County 地区 1980 年房颤发病率为 3.04‰人年, 2000 年为 3.68‰人年, 20 年内发病率增加了 12.6% ($P=0.014$)[21]。在荷兰 Rotterdam 地区, 55~59 岁居民中房颤发病率为 1.1‰人年, ≥ 80 岁居民中发病率高达 20.7‰人年[5]。在意大利的研究中, 65~74 岁组和 ≥ 75 岁组的房颤发病率分别为 6‰人年和 14‰人年[15]。在中国, 男性平均发病率高于女性, 分别为 1.68‰人年和 0.76‰人年, 且房颤的发病率随年龄增长而增高, 65-74 岁的男性和大于 75 岁的女性, 分别为 4.3‰人年和 1.7‰人年[26]。

3. 治疗现状: 近年来房颤的住院治疗及治疗费用猛增。1985 年至 1999 年美国以房颤作为主要诊断的住院病例从 154,086 例增至 376,487 例, 作为共病诊断的病例从 787,750 例增至 2,283,673 例[27]。1991 年美国联邦医疗保险机构数据显示, 该年房颤患者的总医疗保险费比非房颤患者多 9~23 倍 [28]。美国联邦数据库数据显示, 每年住院治疗的房颤约 35 万例, 诊所 500 万例, 急诊 27.6 万例, 门诊 23.4 万例; 2005 年房颤的总医疗费用为 66.5 亿美元, 其中作为住院病例主要诊断的 29.3 亿美元(44.0%), 作为住院病例共病诊断的 19.5 亿美元(29.0%), 门诊治疗费 15.3 亿美元(23.0%), 处方药费 2.35 亿美元(4.0%)。每例房颤平均住院约 3.5 天, 平均住院医疗费用超过 8000 美元[29]。英国一项研究显示, 1995 年该国 53.4 万房颤患者的直接医疗费用为 2.44 亿英镑, 占 National Health Service(NHS)总支出的 0.62%, 其中住院费用和处方药费各占 50% 和 20%。根据以上数据, 该研究预测 2000 年房颤的直接医疗费用为 4.59 亿英镑, 占 NHS 总支出的 0.97%[30]。根据 Euro Heart Survey On AF 提示, 2003 至 2004 年希腊、意大利、波兰、西班牙、荷兰 5 国房颤患者的年医疗总费用为 62 亿欧元, 其中希腊 2.72 亿、意大利 32.86 亿、波兰 5.26 亿、西班牙 15.45 亿、荷兰 5.54 亿。住院患者的护理和介入治疗费用占总支出的 70% 以上[31]。由中华医学会心血管病分会组织实施的, 针对 1999 至 2001 年国内 41 家医院 9297 例以房颤为主要诊断的住院病例的回顾性分析显示, 房颤住院治疗在心血管疾病住院治疗中所占比例增加, 1999 年为 7.65%, 2000 年为 7.9%, 到 2001 年增加至 8.16%[32]。由此可见, 房颤已对社会造成严重的经济负担。

4. 心房颤动与脑卒中: 脑栓塞(缺血性脑卒中)是房颤引起的主要栓塞性事件, 同时也是房颤患者致残率最高的并发症, 大多由左心房的血栓脱落引起脑动脉栓塞所致。脑栓塞的危险与基础心脏病的存在和性质有关, 风湿性瓣膜病和人工瓣膜置换术后的患者有较高的危险[1]。根据 Framingham 研究资料, 非瓣膜病房颤引起脑栓塞发生的危险是对照组的 5.6 倍, 瓣膜病合并的房颤是对照组的 17.6 倍; 非瓣膜病房颤发生栓塞事件的危险为每年 5% 左右, 是非

房颤患者发生率的 2-7 倍， 占有脑栓塞事件的 15%-20%[33,34]。约每 6 个脑卒中患者中有 1 个是房颤患者[35]。老年房颤患者栓塞发生率较高， 50~59 岁患者因房颤所致的脑卒中每年发生率为 1.5%； 而 80-89 岁者则升高到 23.%， 占其年龄段脑卒中的 36%[36]。男性患者栓塞发病率在各年龄段均高于女性[2]。我国房颤患者并发脑栓塞的发生情况与国外类似。马长生等[37]对北京地区 611 例非瓣膜病房颤患者在非抗凝状态下缺血性脑卒中的发生率及其影响因素进行 3-12(6.8±4.0)年的随访， 结果提示： 在平均 70 岁的非瓣膜病房颤患者中， 缺血性脑卒中的发生率为 5.3%， 与欧美国家相似(4%~6%)。胡大一等[38]对中国房颤住院病例多中心对照研究结果显示， 住院患者房颤的脑卒中发生率达 24.8%， 且有明显随年龄增加趋势， 80 岁以上脑卒中患病率高达 32.86%。除风湿性瓣膜病之外， 荟萃资料的多因素分析表明， 房颤患者发生缺血性脑卒中的独立危险因素包括高龄、 以往有过脑卒中或短暂脑缺血(transient ischemic attack, TIA)发作、 左心房增大、 高血压和糖尿病[1]。因此， 近年来整合以往的风险因素， 提出了新的房颤患者脑卒中风险分级方法--CHADS2 评分， 明确指出充血性心力衰竭(congestive heart failure)、 高血压(hypertension)、 年龄(age)、 糖尿病(diabetes)和脑卒中史(stroke)为主要的独立风险因素； 其中既往有脑卒中史的风险指数为其他 3 项风险因素的 2 倍[39]。另外的风险因素还有经食管超声心动图检查发现左心房血栓、 左心房自发性回声、 左心耳血流速度减慢和左心室功能异常等[40,41]。其他的风险分级方法包括 Framingham 和 SPAF， 不同的分级方法对同一患者评估结果可能不同， 因此分级方法的选择会影响治疗策略[42,43]。同时， 这些分级方法都没有考虑到危险因素的累积效应[44]。

房颤患者发生卒中比非房颤患者发生卒中的医疗费用更高， 预后更差。德国一项研究表明， 与非心源性栓塞引起的卒中相比， 心源性栓塞引起的卒中增加住院时间和医疗费 [45]， 并且具有较高的卒中复发率， 而房颤占了心源性栓塞的 50%[46]。柏林急性卒中调查显示， 房颤相关卒中患者的直接医疗费用显著高于非房颤患者 [47]。哥本哈根卒中研究提示， 与非房颤卒中相比， 房颤卒中的死亡率增加 70%[48]。最近意大利的一项大规模调查显示， 房颤卒中的五年死亡率是非房颤卒中的 2 倍， 并且在调整了年龄、 性别和其他危险因素后， 房颤是卒中死亡率增加的独立危险因素[49]。澳大利亚卒中注册研究同样显示， 合并房颤的卒中死亡率增加 1 倍(25% vs 14%)[50]。哥本哈根卒中研究显示， 无论是在急性期还是恢复期[48]， 与房颤相关的卒中患者， 其日常生活能力丧失， 神经功能(包括意识状态， 肢体瘫痪， 吞咽功能)下降比例明显高于非房颤相关的患者。

三、 心房颤动的病因和诱因

1. 心房颤动的急性病因： 房颤可能与某些一过性的因素或急性疾病有关。如饮酒、 电击、 外科手术（特别是心胸外科手术）、 急性心肌梗死、 心肌炎、 心包炎、 肺部疾病（如肺栓塞等）、 甲亢、 代谢紊乱等因素。这些一过性的因素和疾病可能引起一过性房颤的发生， 也可因相关因素的反复出现， 导致房颤的反复发生， 但总体来讲去除这些一过性因素或随着急性疾病的痊愈或好转， 房颤可能不再出现。房颤亦可伴随心房扑动(房扑)、 预激综合征、 房室结折返性心动过速等疾病出现， 原发疾病的治疗可减少或消除房颤的发生。

2. 与心脏器质性病变有关的心房颤动： 能够引起房颤的心血管疾病很多。其中包括： ①高血压， 特别是伴左心室肥大； ②冠状动脉粥样硬化性心脏病； ③心脏瓣膜病， 如二尖瓣狭窄或关闭不全、 主动脉瓣狭窄或关闭不全、 三尖瓣关闭不全等； ④心力衰竭； ⑤心肌病， 如肥厚性心肌病、 扩张性心肌病及限制性心肌病(心肌淀粉样变、 血红蛋白沉着症和心内膜心肌纤维化)； ⑥心肌肿瘤； ⑦缩窄性心包炎； ⑧肺源性心脏病和右心房特发性扩张； ⑨其他： 伴或不伴有二尖瓣反流的二尖瓣脱垂、 二尖瓣瓣环钙化等。

3. 与其他内科疾病有关的心房颤动： ①系统疾病 慢性支气管炎及慢性阻塞性肺病、 肺动脉高压引起右心室压力增加， 进而使右心房压力增高可能会引发房颤。睡眠呼吸暂停综合征可能通过导致患者缺氧及肺血流动力学改变等而引发房颤。②内分泌失调 肥胖是发生房颤的

一个重要危险因素。肥胖患者往往伴有左心房增大，当减肥后逆转左心房扩大时，房颤的发生风险也随之减低。甲状腺功能亢进患者，由于较多的黏多糖和透明质酸的沉积和淋巴细胞及浆细胞的浸润，导致心肌细胞炎性反应、变性坏死及纤维化可能是引起房颤的部分原因。由于起源于肾上腺髓质、交感神经节、旁交感神经节或其他部分的嗜铬细胞肿瘤可阵发或持续地分泌大量去甲肾上腺素和肾上腺素以及微量多巴胺，这些儿茶酚胺类物质可引起心肌炎、心肌坏死从而引发心律失常包括房颤。神经源性蛛网膜下隙出血和较严重的非出血性脑卒中也可引发房颤，但具体机制尚不清楚，可能系通过交感神经或副交感神经的激活影响心房肌所致。

4. 孤立性心房颤动：除了上述疾病和相关因素可以引发房颤，约30%~45%的阵发性房颤和20%~25%的持续性房颤发生在没有明确基础疾病的患者。这部分人群中以年轻人多见。这种房颤目前被称为孤立性房颤。其机制尚不明确。老年人虽然心脏的结构与功能尚正常，但老年性心肌纤维化、心肌僵硬增高，可能与房颤的发生有关。重的病毒、细菌等感染也可造成心房肌细胞、组织水平的炎性反应、坏死及纤维化，亦或是房颤发生的病理学基础。

5. 家族性心房颤动：为家族发生的孤立性房颤，其实际发生率要高于以前对它的认识。父母患房颤的患者，子女发生房颤的可能性较大，说明房颤具有家族易感性。家族性房颤的患者是否存在遗传性分子缺陷，目前不十分清楚。染色体上某些特异性位点与某些家族性房颤有一定关系，说明存在着基因突变。

6. 自主神经对心房颤动的影响：自主神经在房颤的发生中起着重要作用。房颤发作前，反映自主神经张力波动的心率变异性就已经开始出现变化。某些患者房颤发生前数分钟可观察到迷走神经占优势，而另一些患者为交感神经占优势。尽管有学者认为某些房颤的特征性表现显示为迷走神经介导的房颤，而另一些显示出肾上腺素诱导的房颤，但不可否认心脏是受两类神经共同支配的。一般迷走神经介导的房颤更为常见，常发生在夜间或餐后，而肾上腺素能诱导的房颤常发生在白天或有器质性心脏病的患者。

四、心房颤动的机制

迄今为止，房颤的发生机制仍未完全阐明。目前认为有多种机制共同参与房颤的发生和维持，这主要涉及两个方面，其一是房颤的触发因素(trigger)，其二是房颤发生和维持的基质(substrate)。触发因素是多种多样的，包括交感和副交感神经刺激、心动过缓、房性早搏或心动过速、房室旁路和急性心房牵拉等，其中肺静脉电活动触发房颤最为常见，也是房颤导管消融的重要理论依据。房颤基质是房颤发作和维持的必要条件，以心房有效不应期缩短、心房扩张和心房组织纤维化为特征的电重构和结构重构在房颤基质形成中起着重要作用，重构有利于折返的形成。

1. 房颤的经典机制学说：对于房颤的发生机制有众多的假设和学说，较为经典的学说包括多发子波折返、自旋波折返和局灶激动学说。①多发子波折返：

1920年Lewis[51]提出了折返激动是房颤的发生机制。Moe等[52]于1959年提出的多发子波折返学说曾一度占据统治地位。该学说认为房颤时心房内存在多个折返形成的子波，这些子波不是固定的，而是相互间不停地碰撞、湮灭、融合，新的子波不断形成。维持子波折返需要一定数量的心肌组织，并受到心肌细胞有效不应期和心肌传导速度的影响。Cox等[53]通过标测发现房颤折返环具有空间和时间上的瞬时性，折返路径不固定。据此设计的迷宫手术通过多条切割线使心房组织被分隔成小块状，当每小块的心肌组织量小于维持子波折返所必需的心肌组织量时，房颤则不再发作。迷宫术的临床成功验证了房内折返学说的正确性。但在房颤导管消融时代，这种学说受到了挑战。单纯肺静脉隔离并没有分隔大部分心房组织，但却能治愈房颤，故多发子波折返学说更多地反映了房颤的维持机制。②局灶激动：局部激动灶指心肌快速激动的区域，此快速激动的机制可能是自律性增强、也可能是触发活动或折返。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不能

产生与驱动灶 1:1 的传导，这就形成了颤动样传导。1953 年 Scherf 等[54]就提出了异位局灶心肌自律性增强是房颤发生机制的假说，但一直未引起足够的重视。1992 年，Schuessler 等[55]发现房颤时心房内存在周长很短的"8"字形折返环，折返环通过向周围组织颤动样传导产生房颤。随后的研究同样发现了房颤时心房内存在单个或多个固定的短周长折返环及颤动样传导[56,57]。Sanders 等[58]发现房颤时主频（dominant frequency, DF）部位的快速激动驱动着房颤，阵发性房颤的 DF 部位主要位于肺静脉周围，而慢性房颤的 DF 部位分布较为广泛，DF 部位消融能终止大部分阵发性房颤；腺苷能增加阵发性房颤 DF 部位的频率，证明了 DF 产生的机制是折返[59]。和多发子波折返学说不同的是，这类激动有固定的驱动灶，驱动灶快速激动的机制是微折返。

Haissaguerre 等[60]最早发现阵发性房颤大部分由位于肺静脉内的异位兴奋灶发放的快速激动诱发，消融异位兴奋灶能治愈房颤。随后的研究表明异位兴奋灶也可以存在于心房的其它部位，如上腔静脉、冠状静脉窦、界嵴、左房后壁、Marshall 韧带等[59,61-63]。至此局灶驱动学说再次受到重视。房颤时肺静脉内的快速激动在肺静脉隔离后往往也会同时消失，这种电生理现象说明肺静脉和左房连接处对肺静脉内快速激动的维持起着重要作用。因此，Haissaguerre 等[60]提出了"肺静脉波"假说，认为肺静脉及其周围的心房组织是房颤维持的关键部位，一方面有来自肺静脉的快速局灶兴奋在此处易于出现颤动样传导，另一方面激动易于在此处形成微折返，使房颤维持下去。该学说本质上也是一种局灶激动学说。

2. 心房颤动的现代认识：临床上开展的 Cox 外科迷宫术及射频消融等多种治疗策略，均对这些经典机制进行了再认识和验证。目前较为一致的观点认为，多子波折返机制与局灶激动机制是参与房颤发生和维持的两种重要机制。房颤发生的电生理机制包括心房内存在折返发生的基质(substrate)和入心大静脉等的异位激动触发作用(trigger)两个方面[64,65]。异位快速激动可引发单个或成对的房早、房速或房扑而触发房颤，并对房颤的维持起着驱动作用。心房有形成多个子波折返激动的异常基质存在，是房颤发作和维持的必要条件。心房重构及自主神经、体液因子等诸多因素亦参与房颤的发生和维持，而遗传学的研究也为部分类型房颤的发生学提供了新的可能解读。

(1) 心房基质的作用：心房基质在房颤（尤其是慢性房颤）维持方面起着重要作用，房颤基质的形成除和原有心房组织病变及结构重构、电重构有关外，也和心房独特的组织结构有关。左房壁主要有 Bachmann 束、间隔肺静脉束和间隔心房束组成，三个肌束的走形不一致，互相重叠在一起，导致左房局部存在各向异性传导，易于折返的形成和维持[66,67]。左房后壁是三个肌束交汇的地方，故此处传导的各向异性最为明显。对心脏电冲动的传导而言，纤维排列错综复杂的心肌组织不是理想化的均一介质。各向异性传导是指兴奋波的传导速度随传导方向和心肌纤维走向之间关系而变化的现象。心房组织的结构性原因(例如纤维化)和功能性原因(不应期离散和复极的不均一性)导致的心房内多条折返径路存在，在多条大小不等、方向各异的心房内折返径路上产生折返激动；当心肌病变时，各向异性传导更为突出，易于形成微折返而引起房颤。房颤的发生与持续更依赖于心房肌存在有发生房颤的基质。心房体积的增大、心房纤维化引起心房肌的非均一性和各向异性增加、以及心房电重构等因素造成心房不应期缩短、不应期频率适应性降低、心房兴奋波的波长缩短等，都使房颤产生和持续的可能性增加。因此，当心房具有上述特征便也称为心房具有房颤发生的"基质"。来源于肺静脉或腔静脉等异位兴奋点的触发激动传到心房肌时，如果心房肌存在导致房颤发生的基质，使复极过程在空间上变得不一致，明显增加不应期离散，增加早搏刺激产生波裂和诱发折返的能力，是产生单向阻滞和折返的基础。

(2) 入心静脉的作用：1998 年，法国学者 Haissaguerre 等[68]发现，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，而消融这些异位兴奋灶可使房颤得到根治，证实了异位兴奋灶可以是房颤发生的原因。和房颤相关的入心静脉主要包括肺静脉、上腔静

脉、冠状静脉，Marshall 静脉（韧带）等。心肌组织延伸至肺静脉开口内 1~3cm，在开口部位的厚度约 1~1.5mm，由开口部向内延伸，移行渐薄，这种心肌组织被形象地称为肌袖 [69]。左房和肺静脉间的电连接是不连续的，存在着数量不等的电突破点 [70]，节段性肺静脉隔离就是找到这些电连接部位并逐一消融。这些异位兴奋灶可通过局灶触发机制（focal trigger，快速异位激动仅触发房颤，而没有参与房颤的维持）和局灶驱动机制（focal driver，局部异位兴奋灶持续以快速规律或不规律电活动驱动心房，参与房颤的发生和维持）启动和维持房颤，而且房颤本身所引起的肺静脉及心房电重构在房颤的维持中也起着重要作用。黄从新等通过大量的基础和临床研究，完整地论证了入心大静脉在房颤发生中的作用，即入心大静脉内有肌袖，肌袖内含有起搏细胞（P 细胞），后者可自发产生电活动，这些电活动可以以很快的频率（可高达每分钟几百次）传入心房并驱动心房的电活动，在某些特定情况下便形成房颤 [71-76]，这是房颤发生的重要始动机制，是对局灶激动学说的再认识 [75,77]。而在此基础上开展的射频消融治疗，近年来成功率不断提高、受治人数大幅攀升，目前已成为治疗房颤的重要策略 [78]。

（3）电重构与结构重构：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，晚期则表现为心房的纤维化、淀粉沉积、细胞凋亡等组织结构改变的结构重构。重构变化使心房有效不应期离散增加、局部阻滞、传导减慢和心肌束的分隔等传导的不均一性增加，有利于形成多重折返子波，以心房有效不应期的缩短和心房扩张为特征的电重构和结构重构致使房颤得以持续。

电重构是 1995 年由 Wijffels 等 [79] 提出，心房的超速起搏可诱发房颤，而且随着刺激时间的延长，房颤的持续时间也延长，此即“房颤致房颤”心电变化的基本特征。房颤的电重构主要包括心房有效不应期和动作电位时程缩短、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，此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，房颤时 L 型钙通道 Ca^{2+} 内流增多，延长动作电位时程，提高平台期电位水平，诱发细胞内钙超负荷，使激动传导的波长缩短，利于折返的形成 [80]。

心房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的变化，可导致间质纤维增生，心房增大。间质纤维化使电传导不均一，有助于局部传导阻滞或折返。分子水平的变化则表现为结构蛋白和收缩蛋白的降解、缝隙连接蛋白的排列紊乱、离子通道蛋白的改变等，导致心房肌细胞间连接的改变，影响心肌细胞间信号的传导，从而参与房颤的发生和维持 [81~83]。

（4）自主神经的作用：心房肌的电生理特性不同程度地受自主神经（Autonomic nervous system, ANS）的调节。迷走神经可缩短心房肌的不应期，增大离散度，利于折返的形成；交感神经可增加心房肌的自律性。Coumel 早在 1989 年就提出了神经性房颤的概念 [84]，并根据发生机制的不同将其分为迷走神经和交感神经介导的房颤两类。迷走神经介导的房颤与迷走神经张力增加导致激动的传导速度减慢、心房不应期缩短使兴奋波的波长变短以及增加心房不应期的离散度等电生理特性的变化有关 [85~87]，这些变化有利于形成房内折返而促进房颤的发作和持续 [88]。交感神经介导的房颤可能是由于交感神经张力增高，使局部自律性增加和容易发生触发激动，并缩短动作电位时程 (action potential duration, APD) 在房内形成微折返而引发房颤。在器质性心脏病患者中，心脏生理性的迷走神经优势逐渐丧失，交感神经介导的房颤变得更为常见。

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，左房 GP

主要分为右前、右下、左上、左下和 Marshall 韧带五组[89]。GP 活性增强和房颤诱发有关, ANS 功能变化可促使房颤的发作, 房颤发作又可能使 ANS 功能变化更加显著, 房颤难以自行终止。针对 ANS 功能改变诱发房颤的机制, Po 等[90]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。据此, 任何位于肺静脉和左房交界处的 GP 的兴奋可以激活远处的神经轴突, 使 GP 远处的异位兴奋灶兴奋, 这些兴奋灶可能来自于肺静脉、房间隔、冠状静脉窦及 Mashell 韧带等神经轴突分布密集的部位, 尤其是肺静脉[91,92]。Pappone 等[93]发现, 去迷走神经治疗对左房基质改良术的结果有显著影响。接受左房基质改良术的患者, 如果同时接受去迷走神经治疗, 术后复发率仅为 1%, 否则高达 15%。近年来通过改变心脏 ANS 的张力, 在迷走神经分布区域消融可以终止和预防房颤的发生[94], 以心房去迷走神经治疗的脂肪垫消融作为一种辅助治疗方法是对房颤自主神经机制的重新关注。

(5) 体液因子的作用: 房颤的发生及持续和炎症的激活有关[95]。炎症标记物 C 反应蛋白(CRP)和白介素(IL-6)在房颤中升高, 并且与房颤的长期维持、心脏复律的成败及血栓形成有关。心房肌细胞和间质炎症过程能直接导致细胞跨膜电位的不稳定性, 形成触发活动。CRP 还能特异性与磷脂酰胆碱相结合, 抑制肌浆网 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换, 影响膜的功能, 导致心律失常。此外, 炎症改变还能引起心房结构重构, 使房颤易于维持。房颤引起细胞内钙超载, 促进心房肌的凋亡, 纤维组织形成, 而 CRP 可作为调理素与心房肌细胞结合, 诱导局部的炎症和补体的激活, 从而导致组织损伤和纤维化的发生。纤维化心肌组织传导的各向异性有利于形成折返, 使房颤容易诱发并维持[96,97]。

房颤患者肾素-血管紧张素系统(RAS)活性增高, 导致心肌间质纤维化、肌原纤维溶解和细胞凋亡等在心房结构重构中亦起到了重要的作用, 这些均利于房内折返的形成和稳定。AngII 可促使炎症发生, 相反炎症本身也可作为刺激物增加 AngII 的产生。AngII 在心房的表达增加与心房细胞死亡和白细胞浸润有关[97]。血管转化酶抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂可以减轻心房内压力及房壁张力, 预防心房重构(纤维化、扩张、肥厚), 从而具有抗心律失常作用。此外, 研究还发现心房脑钠肽(BNP)[98]及热休克蛋白(HSPs)[99]等亦与房颤的发生和维持密切相关[100,101]。

(6) 房颤的遗传机制: 房颤具有遗传学基础, Framingham 研究的流行病学资料证实父母若患有房颤会显著增加子代发病的风险, 双亲至少 1 人患有房颤时子代房颤发生的危险增加了 85%。1997 年 Brugada 等[102]首次将房颤的相关基因定位在染色体 10q22-q24 上, 此后, 近十余年来, 遗传学研究应用遗传连锁分析及基因定位克隆等技术发现房颤的多种离子通道致病基因[103], 主要为编码钾离子通道基因, 包括 KCNQ1、KCNE 家族、KCNJ2、KCNH2 和 KCNJ5 基因的变异, 以及钠通道基因 SCN5A、钙离子释放钙通道 RyR2 基因变异。新近发现心房利钠肽基因(NPPA)[104]以及细胞核孔复合物 155 基因(NUP155)突变[105]可导致家族性房颤, 研究进一步将房颤研究拓展到了非离子通道基因突变研究领域。此外, 编码血管紧张素转换酶(ACE)、基质金属蛋白酶(MMP-2)、白细胞介素 10(IL-10)以及内皮一氧化氮合成酶(Enos)的基因多态性也都与房颤的发生相关。

3. 心房颤动对心肌组织和血流动力学的影响: 影响房颤患者血流动力学的因素包括: 心房紊乱收缩, 快速的心室率, 不规则的心室收缩, 以及心房或心室肌的血供减少等, 如上述因素长期存在, 则可能造成心房或心室心肌病。房颤发作后, 心房泵血功能下降, 使心输出量降低(达 5%~15%)。对于心室顺应性降低的患者, 心室充盈更加依赖心房收缩, 一旦房颤发作, 心房收缩对心室的充盈作用丧失, 则心输出量明显降低, 心功能改变更加显著。房颤时心室律不规则也可导致血流动力学紊乱, 有些患者房颤初次发作即表现为心力衰竭。心室率较快时, 心室的舒张期较短, 心室充盈受限, 频率依赖性室内或室间传导延迟可造成左室

收缩不协调，使心输出量降低。另外，不规则的心室律时，由于 RR 间期变化较大，其中一部分心搏没有传导到外周动脉，即产生脉搏短绌，心室为无效收缩。房颤时当心室率持续超过 120~130 次/分时，可能导致心动过速性心肌病，心肌能量耗竭、重构、缺血、钙调节异常等均可参与心动过速性心肌病的发生。持续的快速心房率也可损及心房的机械功能导致心动过速诱发心房心肌病。由于心房组织的重构，即使房颤转复为窦性心律，心房收缩功能也不能立即恢复，此称为心房肌的顿抑，但降低心室率有助于恢复正常心室功能，阻止心房进一步扩大。

4. 心房颤动血栓形成的病理生理学：房颤引起的血栓形成一般位于左心耳，或者起源于左心耳延至左心房，与左心耳有关的血栓约占整个血栓形成的 90%，大多为白血栓或混合性血栓。左心耳的解剖结构是一个狭长的通道，当房颤时心房率高达 350~600 次/分，速度快而不规则的激动使心房产生不协调的颤动，丧失心房的有效收缩能力，心耳内的血流速度减慢甚至淤滞。血液在心房内淤滞不仅使凝血因子的局部浓度增高、激活的凝血因子不能及时被清除，而且红细胞及血小板的聚集性也增高，血液黏度增加；除此之外，随着心房的扩大，血液的淤积，房颤使心房血液形成涡流，损伤心房壁的内皮细胞，内皮细胞下的基底膜及内皮下结缔组织裸露，血小板容易黏附其上，在此基础上血小板发生聚集，形成血小板血栓。与此同时，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变为纤维蛋白。此外研究证实房颤患者血管假性血友病因子(vWf)的升高、hsCRP、IL-6 等炎症因子的升高、血管生长因子(VEGF)高度表达、细胞外基质、RAAS 系统的改变等共同参与推动了血栓形成的进程。

五、心房颤动的并发症及预后

1. 心房颤动与脑卒中：脑栓塞(缺血性脑卒中)是房颤引起的主要栓塞性事件，同时也是房颤患者致残率最高的并发症。伴随房颤的脑卒中，大多由于左心房的血栓脱落引起脑动脉栓塞所致。另有一部分隐匿性脑卒中，经影像学检查方能检出。

脑栓塞的危险与基础心脏病的存在和性质有关，风湿性瓣膜病和人工瓣膜置换术后的患者有较高的危险[1]。根据 Framingham 研究资料，非瓣膜病房颤引起脑栓塞发生的危险是对照组的 5.6 倍，瓣膜病合并的房颤是对照组的 17.6 倍；非瓣膜病房颤发生栓塞事件的危险为每年 5%左右，是非房颤患者发生率的 2~7 倍，占有脑栓塞事件的 15%~20%[33,34]。约每 6 个脑卒中患者中有 1 个是房颤患者[35]。老年房颤患者栓塞发生率较高，50~59 岁患者因房颤所致的脑卒中每年发生率为 1.5%；而 80~89 岁者则升高到 23.5%，占其年龄段脑卒中的 36%[36]。男性患者栓塞发病率在各年龄段均高于女性[2]。

我国房颤患者并发脑栓塞的发生情况与国外类似。马长生等[37]对北京地区 611 例非瓣膜病房颤患者在非抗凝状态下缺血性脑卒中的发生率及其影响因素进行 3~12(6.8±4.0)年的随访，结果提示：在平均 70 岁的非瓣膜病房颤患者中，缺血性脑卒中的发生率为 5.3%，与欧美国家相似(4%~6%)。胡大一等[38]对中国房颤住院病例多中心对照研究结果显示，住院患者房颤的脑卒中发生率达 24.8%，且有明显随年龄增加趋势，80 岁以上脑卒中患病率高达 32.86%。10% 的房颤卒中为致死性，45% 的患者会留有后遗症。伴房颤的卒中患者 1 年的死亡率较不伴房颤者约高 50%，而且伴房颤的卒中患者在急性期、3 个月、6 个月、12 个月的致残率也均高于后者。

除风湿性瓣膜病之外，荟萃资料的多因素分析表明，房颤患者发生缺血性脑卒中的独立危险因素包括高龄、以往有过脑卒中或短暂脑缺血(transient ischemic attack, TIA)发作、左心房增大、高血压病和糖尿病史[1]。以往被广泛应用的房颤患者脑卒中风险分级方法-CHADS₂ 评分，明确指出心衰(Cardiac failure)、高血压病(Hypertension)、年龄(Age)、糖尿病(Diabetes)和脑卒中史(Stroke)为主要的独立性风险因素；其中既往脑卒中史的风险指数为其他三项

风险因素的 2 倍[39]。另外的风险因素还有经食管超声心动图检查发现左心房血栓、左心房自发性回声、左心耳血流速度减慢和左心室功能异常等[40,41]。最近还有研究者使用植入性器械(如永久起搏器)记录心房高频事件,发现心房高频事件患者(>5.5h/24h)比无或低房颤负荷患者(<5.5h/24h)的年卒中与栓塞发生率高 1 倍以上(2.4%和 1.1%),房颤负荷与卒中风险相关[109]。

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—CHA2S2-VASc 评分:其变化是,年龄 65 岁-75 岁和 75 岁以上分别记为 1 分和 2 分,另外,增加血管性疾病(包括冠心病)记 1 分,女性记 1 分[110]。

2. 心房颤动与外周血管栓塞:以往已有研究证实房颤患者的血清 D-Dimer 水平高于正常人群[111],而抗凝治疗可以降低 D-Dimer 水平,在一些已经接受抗凝治疗的患者中仍可观察到 D-Dimer 增高,这部分患者更容易发生卒中和外周血管栓塞事件。D-Dimer 水平可以用于预测房颤抗凝治疗期间的血栓栓塞事件和心血管事件[112]。

3. 心房颤动与心力衰竭:心力衰竭和房颤由于有共同的危险因素和复杂的内在关系使上述两种疾病过程常同时存在,相互促进,互为因果。中度心力衰竭患者,房颤的发生率为 13%~17%[113~116]。Framingham 研究资料表明,1470 例新发生房颤或心力衰竭的患者中,两种病变同时发生者占 2%[116]。房颤的发生率与心力衰竭的严重程度成正相关,轻、中和重度心力衰竭者的房颤发生率分别为 5%、10%~26%和 50%[117]。心功能 I 级的患者(NYHA 分级),房颤的发生率≤5%[118,119],随着心功能恶化,房颤的发生率增加,在心功能 IV 级的患者中,有近一半患者发生房颤[120]。我国的资料显示,住院的房颤患者中有三分之一存在心力衰竭[121]。房颤可以引起或加重原有的心力衰竭,反之亦然。二者之间相互作用的可能机制并非十分明确(图 1)[122]。

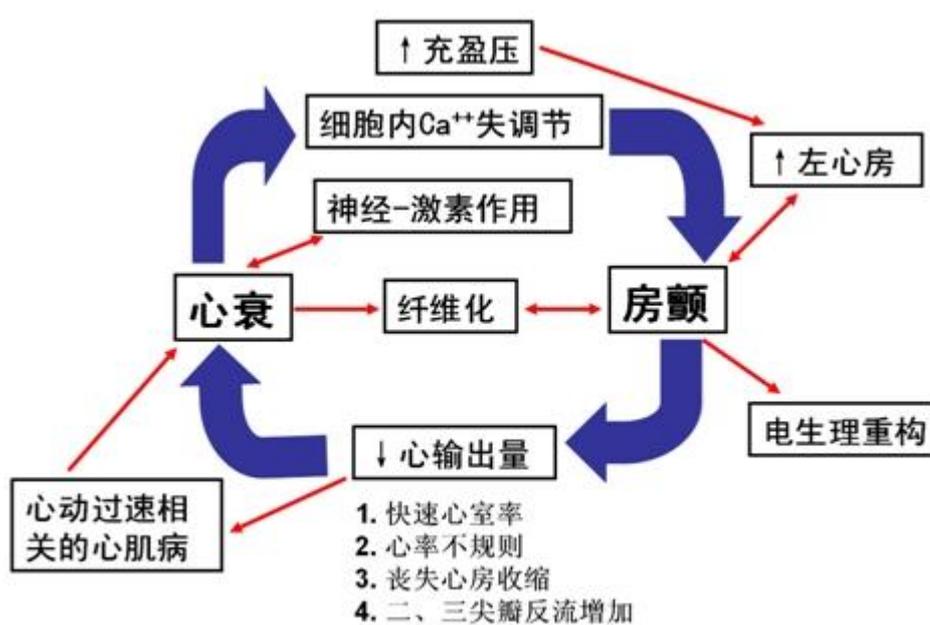


图1 心房颤动与心力衰竭相互关系示意图

对于有潜在左心室功能障碍的患者房颤可加速血流动力学恶化,增加病死率[123]。SOLVD 研究表明合并房颤的心力衰竭患者病死率显著高于窦性心律的心力衰竭患者(RR:1.34) [119],房颤使心力衰竭患者的 4 年内死亡风险增加 52%。最近公布的一项历时 20 年的临床研究表明,3 288 例入选时不合并心力衰竭的初发性房颤患者中(平均年龄 71±15 岁),经过 6.1±5.2 年的随访,790 例(24%)进展为心力衰竭,合并心力衰竭的房颤患者的病死率显著高于

不合并心力衰竭的房颤患者(HR=3.4) [124]。

房颤并发心力衰竭的患者总体预后较差,晚期心衰的房颤患者 1 年生存率低于窦性心律患者,房颤提高死亡和心衰住院的风险。即使对于轻、中度心衰患者,房颤也似乎意味着预后不良。窦性心律的心衰患者,出现房颤后临床表现和血流动力学恶化,有血栓栓塞倾向并且预后更差,而心衰患者新发房颤可能是病情恶化的标志。

4. 心房颤动与心肌缺血:对于心肌缺血与房颤发生之间的关系目前尚不明确,但在临床上,房颤与冠心病之间存在关联。房颤患者中合并冠心病的比例超过 20% [125,126]。早年 Cameron 等报道 18343 例冠心病患者中房颤仅 116 例(0.6%) [127],患病率与正常人群近似;但在急性冠脉综合征的人群中,合并房颤的比例明显增高,近年研究显示发现有房颤病史的患者占 7.9%-11.4% [128,129],新发房颤占 4.4%-7.5% [128~130],在 ST 段抬高的急性心肌梗死患者中新发房颤的比例高。研究表明,房颤是冠心病患者死亡的独立预测因素,它使冠心病患者死亡的风险增加 1 倍 [127];在急性冠脉综合征患者中,房颤明显增加近期和远期死亡率,其中新发房颤与住院期间事件密切相关 [129,130]。

5. 心房颤动与心动过速性心肌病:在心室率持续增快的房颤患者,可以发生心动过速性心肌病;部分有其它基础心脏病的患者也可以因持续的房颤导致心功能恶化 [131,132]。对于心脏扩大、左室收缩功能减退的患者,如伴有心室率较快的房颤,应考虑是否存在心动过速性心肌病的可能。小规模的研究 [133,134] 显示,拟诊扩张型心肌病且合并房颤的患者中,心脏扩大可全部或部分归因于心动过速的可占 25%-50%。房颤导致的心动过速性心肌病,最大的特点是具有可逆性,即一旦心动过速得以控制,原来扩大的心脏和心功能可部分或完全恢复正常,预后尚可。

建议:客观可靠的流行病学数据是房颤防治工作的基础,应加强对国人的房颤流行病学研究,明确房颤及其并发症和相关疾病的发生率、致残率、致死率,有针对性地制订适应国情的房颤防治措施。房颤患者的预后与房颤的合并症或其它伴随疾病密切相关。对于伴有房颤的心血管疾病患者,应充分评估基础疾病与房颤之间的相互关联,准确认识伴发房颤对患者预后的影响,在治疗基础疾病的同时,不应忽略针对房颤的规范治疗。另一方面,对于以房颤为主要就诊原因的患者,也应充分评价合并症和伴随疾病,制订个体化的综合治疗方案。应特别强调分别评估病人血栓和出血的风险,给予适度的抗凝治疗。

六、心房颤动的临床表现、诊断与评价

1. 临床表现:房颤引起的室率(律)异常是产生症状的重要原因,心慌、胸闷、运动耐量下降是最常见的临床症状。心脏结构和功能正常的初发和阵发性房颤,室率(律)异常所引起的心慌可能是主要表现,持续性房颤则多为运动耐量降低。器质性心脏病发生房颤的症状较重,当室率超过 150 次/分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、心功能受损病人发生急性心力衰竭。

房颤引起心房功能下降,每搏心输出量可下降 25%或以上,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病人,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,常是诱发和加重心力衰竭的主要原因。心力衰竭并存心房颤动,则心房颤动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蒙、晕厥。慢快综合征患者,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 秒或以上常引起黑蒙、晕厥,部分老人因晕倒而发生脑外伤或骨折。持续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 秒或以上的心室停搏,可能与房室传导阻滞有关,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,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,其脑栓塞的危险性高出正常人 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 小时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。持续性房颤恢复窦性心律后左心房的的功能需 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。房颤病人心脏听诊心率快慢不一，心音强弱不等，节律绝对不规整，同时可发现脉搏短绌。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恢复窦性心律（尤其是急性房颤病人）；②演变为房性心动过速或心房扑动呈 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. 心电图表现：P 波消失，f 波代之，频率约 350~600 次/分，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、且左心房明显扩大的慢性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 波群节律绝对不规则，称为 R-R 间期不匀齐，QRS 波群形态多正常，也可发生室内差异性传导（易出现在长 R-R 间期之后）而致 QRS 波群宽大畸形。房颤伴 R-R 间期规则应考虑并存房室传导阻滞（室率 < 60 次/分）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 波群出现宽大畸形，但 R-R 间期仍然绝对不匀齐。

动态心电图有助于发现短阵房颤，常表现为频发房性早搏、短阵房性心动过速、阵发性房扑和房颤。持续性房颤常表现为白天室率较快，夜间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。

3. 临床诊断与评价

（1）临床诊断：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。已确诊房颤的病人，应进一步明确房颤的病因和诱因、房颤的类型、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。

（2）辅助检查：①甲状腺功能检测：甲状腺功能亢进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。老年人甲状腺功能亢进其代谢异常的表现可能不明显，部分病人房颤是重要的临床表现。②动态心电图检查：不仅可明确房颤诊断，对制定治疗方案（室率控制的用药方法和时间）、评价治疗效果（药物和非药物治疗）均有重要意义。③超声心动图检查：可发现是否并存心脏结构和功能异常，可确定左心房大小、是否有附壁血栓等，对房颤的远期预后评估、卒中危险度判断、指导复律治疗和疗效评估具有重要的意义。④多排 CT 心房成像：可进一步明确左房大小、容积、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。

建议：重视房颤的类型和持续时间，以便更合理的制定治疗策略。重视房颤卒中的高危因素，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，明确恢复窦性心律是最理想的治疗效果[122,135]。

七、心房颤动的药物治疗

近年来，随着心房电重构、结构重构、神经重构等房颤发生与维持机制研究的进展，导管射频消融在治疗房颤中的地位在不断提高。但房颤消融术后抗心律失常药物的研究揭示，阵发性房颤患者消融后 6 周内使用抗心律失常药物可以降低房性心律失常的发生、心脏复律以及住院治疗的需要[136]。鉴于我国经导管射频消融房颤技术尚未普及，故药物治疗仍是绝大多数房颤治疗的基础。

房颤的药物治疗包括：（1）预防血栓栓塞；（2）控制心室率；（3）转复房颤并维持窦性心律；（4）预防新发房颤或房颤复发的上游治疗，即针对房颤病人常见基础疾病，如高血压、冠

心病、心力衰竭及高胆固醇血症等，在治疗中，选择血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素受体拮抗剂（ARB）， β -受体阻滞剂及他汀类药物等，可有助于预防患有这些基础疾病的病人新发房颤或房颤复发[137,138]。预防血栓栓塞的药物治疗可见抗凝治疗相关章节，本章只涉及节律和室率控制的药物治疗。

1. 治疗策略的选择：治疗策略的选择取决于：（1）房颤的类型、症状及其严重程度；（2）合并存在的心血管疾病、心功能状态；（3）病人年龄、一般状况、是否合并其他系统疾病；（4）所选择的治疗策略的安全性和有效性；（5）治疗的长期目的和短期目的，包括：降低死亡率、减少心血管事件发生率、预防脑卒中，降低住院率及控制症状和改善生活质量等。药物和导管消融均可用于节律和室率控制。但无论选用何种治疗策略，都应根据脑卒中危险程度的评估结果而决定是否抗凝或选择适当的抗凝策略[139]。

对房颤持续时间较长，其近期治疗目的可选择控制室率加抗凝治疗，待充分抗凝后可转复心律。维持窦性心律可作为长期治疗目的。对房颤持续时间较短，但超过 48 小时者，经短时间抗凝后可转复心律。如果室率控制不能充分改善症状，转复并维持窦性心律，应成为长期治疗目标。本世纪初一系列临床试验的结果显示，节律控制和室率控制两种治疗策略对房颤病人死亡率和脑卒中的影响并无差别[140-144]。这些临床试验均选择抗心律失常药物来实现节律控制的目的。由于现有抗心律失常药物的毒、副作用抵销了维持窦性心律给病人带来的益处，因此节律控制策略并不优于室率控制。但对相对年轻、房颤症状较重而不伴有明显器质性心脏病的患者，如孤立性房颤病人，节律控制仍应是首选的治疗策略。而对房颤症状较轻，合并器质性心脏病的老年患者，室率控制是一种合理的可供选择的治疗策略。有关节律控制和室率控制两种治疗策略孰优孰劣争论了十多年[145]，争论的焦点并非是窦性心律和房颤两种心律孰优孰劣，而关键问题是我們能否找到一种安全有效的，使病人长期维持窦性心律的方法。随着导管消融治疗房颤技术日趋成熟，抗房颤新药的研发问世，将可能有效地转复房颤律为窦律，使更多的病人选择节律控制治疗策略。一项房颤注册研究结果显示，对房颤病史小于 1 年的病人，选择节律控制者多于室率控制。与选择室率控制者比较，选择节律控制者较年轻，静息时心率较慢，症状明显且频繁发作。多为近期诊断的房颤或阵发性房颤；而选择室率控制者多为持续性房颤并伴有心力衰竭或瓣膜病 [146]。

2. 转复为窦性心律：房颤转复为窦性心律的方式有：自动转复、药物转复、电转复及导管消融过程中部份房颤病人转复为窦性心律。

（1）药物复律的优势及缺点：目前尚无大系列的临床试验评价药物复律的疗效和安全性。小规模临床试验发现，某些 I 类和 III 类抗心律失常药物可有效转复房颤[147~154]。药物复律的优点在于病人易于接受，比电复律简便。对不需要紧急复律的病人，可在门诊转复心律，但转复的成功率低于电复律。抗心律失常药物的毒、副作用偶可导致严重室性心律失常，发生致命的并发症。在合并心脏明显增大、心力衰竭及水电解质紊乱的病人，应特别警惕这类并发症的发生。复律过程中另一严重并发症是血栓栓塞。目前尚无临床研究比较药物复律和电复律的安全性。两种复律方式均存有发生血栓栓塞并发症的风险。因此，不管采用何种复律方式，复律前都应根据房颤持续的时间而采用恰当的抗凝治疗作为复律前准备。此外，抗心律失常药物，可能增强口服抗凝剂的作用，在药物复律中应予注意。

（2）复律的药物：目前，国内临床常用于转复房颤的药物有胺碘酮、普罗帕酮、多非利特、依布利特等，用法和不良反应（表 2）。①胺碘酮：静脉注射胺碘酮转复房颤的成功率为 34%~69%[155]，常用剂量为 3~7mg/kg。静脉注射后通常需静脉滴注维持数小时以提高转复成功率、减少复发[156]。口服胺碘酮转复成功率为 15%~40%[153,157]。当合并器质性心脏病和心力衰竭时，IC 类抗心律失常药物则为禁忌，而用胺碘酮复律则相对安全。胺碘酮的副作用包括心动过缓、低血压、视力模糊、甲状腺功能异常、肝功能损害、静脉炎等。②普罗帕酮：口服后 2~6 小时起效，静脉注射后起效更快。对近期发生的房颤口服 600mg 后，57%~83%

可转复为窦性心律[155]。口服转复的有效率与氟卡尼相近[158]，短期效果优于口服胺碘酮或奎尼丁。不良反应相对少见，包括室内传导阻滞、心房扑动伴快室率、室性心动过速、低血压、转复后心动过缓等。对合并器质性心脏病、心力衰竭或严重阻塞性肺病患者应慎用[147,152,159]。③多非利特（dofetilide）：口服用于转复房颤和心房扑动，对心房扑动的转复效果似乎优于房颤。通常在服药后数天或数周后显效。④依布利特（ibutilide）：静脉注射后1小时起效。转复心房扑动的效果优于转复房颤，对近期发生的房颤疗效较好。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[160]。4%左右的病人服药后可发生扭转性室性心动过速，女性病人更易发生。因此，该药应在医生监护下使用，用药后心电监护的时间不应少于5小时，并应配备心肺复苏的设备。左心室射血分数很低的心衰病人容易发生严重室性心律失常，应避免使用。用药前应监测血清钾和镁的浓度。

由于严重不良反应，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[161]。非二氢吡啶类钙拮抗剂和洋地黄类药物无转复房颤的作用。

表 2 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 [Ⓢ] |
|-------------------|-------------------|--|--|
| 胺碘酮 [Ⓢ] | 口服 [Ⓢ] | 0.6~0.8g/d，总量至 6~10g 后改为 0.2~0.4g/d 维持 [Ⓢ] | 低血压、心动过缓、QT 延长、消化道症状、便秘、静脉炎、扭转性室速（罕见） [Ⓢ] |
| | 静脉 [Ⓢ] | 3~7mg/kg，30~60min，然后静脉滴注 0.6~1.2g/d，或改为口服，总量至 6~10g 后 0.2~0.4g/d 维持 [Ⓢ] | |
| 普罗帕酮 [Ⓢ] | 口服 [Ⓢ] | 450~600mg/d [Ⓢ] | 低血压、转为心房扑动后伴快心室率、室内传导阻滞 [Ⓢ] |
| | 静脉 [Ⓢ] | 1.5~2mg/kg 10~20min [Ⓢ] | |
| 多非利特 [Ⓢ] | 口服 [Ⓢ] | 125~500mg bid，血清肌酐清除率 <20ml/min 时禁用 [Ⓢ] | QT 延长、扭转性室速、根据年龄、肾功能、体重调整剂量 [Ⓢ] |
| 依布利特 [Ⓢ] | 静脉 [Ⓢ] | 1mg，10min，可重复使用一次 [Ⓢ] | QT 延长、扭转性室速 [Ⓢ] |

建议 I 类：推荐使用多非利特、普罗帕酮和伊布利特作为房颤的复律药物（证据水平：A）。

IIa 类：①房颤复律的药物也可选择胺碘酮（证据水平：A）。②如果患者无窦房结或房室结功能障碍、束支传导阻滞、QT 间期延长、Brugada 综合征及器质性心脏病，且已在院内证明其是安全的，院外可单次口服普罗帕酮（随身携带的药物）来终止持续性房颤。抗房颤治疗前，应给予 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂以预防房扑发生时的快速房室传导（证据水平：C）。

③阵发性或持续性房颤患者不需要迅速恢复窦性心律时可门诊给予胺碘酮口服治疗（证据水平：C）。IIb 类：奎尼丁或普鲁卡因胺可用于房颤复律，但这些药物的有效性尚不确定（证据水平：A）。III 类：①地高辛和索他洛尔不建议用于药物复律（证据水平：A）。②院外不应将奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺和多非利特用于药物复律（证据水平：B）。

3. 复律后维持窦性心律：大多数阵发性房颤或持续性房颤的病人，恢复窦性心律后房颤复发的风险仍然很大。房颤复发的危险因素包括：高龄、心力衰竭、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，有助于预防房颤的复发。但是，不少病人仍需要长期服用抗心律失常药物来预防房颤的复发。在这种长期抗心律失常药物治疗中，所选药物的安全性至关重要。如抗心律失常药物治疗不能改善症状或引起副作用，则不应采用。该项治疗的根本目的在于降低死亡率、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，房颤的复发并不一定意味着治疗失败。复发的频率降低、每次复发时房颤持续的时间缩短、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% 的房颤病人合并基础心脏疾病，在这种情况下不少抗心律失常药物可导致心功能恶化或有致心律失常作用，应注意观察。另外，部分抗心律失常药物长期服用具有较大的心脏外毒、副作用，病人难以耐受。由于上述因素的存在， β -阻滞剂在维持窦性心律时为最常用的药物。III 类抗心律失常新药决奈达隆能有效维持窦性心律，并能减少房颤病人心血管疾病住院率和心律失常事件引起的死亡，但它增加房颤合并严重心衰患者的死亡率[162]。

(1) 维持窦律的药物：目前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、 β -受体阻滞剂、索他洛尔等(表 3)。

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[163]。由于胺碘酮心脏外的不良反应发生率较高，且副作用较严重，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、心力衰竭、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：对阵发或持续性房颤，不论是否合并器质性心脏病， β -阻滞剂均有预防房颤复发的作用[164]。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 -受体阻滞剂是心力衰竭、冠心病和高血压的一线用药，有降低这些病人心血管事件发生率和死亡率的作用。因此， β -受体阻滞剂最常用于维持窦性心律的治疗，也经常与其他抗心律失常药物合用。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：在复律后，多非利特减少房颤复发[150]。在合并心功能减退的患者，多非利特维持窦性心律的作用明显优于安慰剂[165]。用药后扭转性室速的发生率约为 0.8%，大多发生在用药的前三天之内。因此开始用药阶段病人应住院，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，维持窦性心律的作用更好，但副作用也较多[166]。应用普罗帕酮预防阵发性房颤或心房扑动发作时，可增加房室结 1:1 下传的可能性，发生心房扑动时可致室率增快，此时可与 β -受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙拮抗剂等抑制房室结内传导的药物联合应用。与其他 IC 类药物一样，普罗帕酮不应用于缺血性心脏病、心功能不全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、心力衰竭、肾功能不全或 QT 间期延长的病人应避免使用。

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。Athena 等临床试验结果发现，对阵发性房颤，决奈达隆可降低首次心血管住院率和心血管死亡率，其抗房颤的作用弱于胺碘酮。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[167]。

最近，因药物不良反应而提前终止的 Pallas 试验发现，对永久性房颤，决奈达隆增加心血管死亡率及脑卒中和心衰住院的风险[168]。根据这一试验结果，欧洲药品局(European Medicines Agency)提出限制使用决奈达隆的建议：(1)决奈达隆仅用于阵发性和持续性房颤转复为窦性心律后，当病人心律为房颤时，不应使用；(2)应由专科医生使用并监护；(3)不可用于永久性房颤、心衰和左心室收缩功能障碍的病人；(4)如果房颤复发，应考虑停药；(5)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；(6)应用过程中应定期监测肺、肝脏功能和心律。开始使用数周内更应密切监测肝功能。

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性心律的治疗。非二氢吡啶类钙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，在维持窦性心律的治疗中选择抗心律失常药物时应依据病人基础心脏病性质、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 2）。

表 3 维持窦性心律的 I、III类抗心律失常药物

| 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、心衰、心房扑动伴快室率 |
| 多非利特 | 500~1000 mg | 扭转性室速 |
| 索他洛尔 | 160~320 mg | 扭转性室速、心衰、心动过缓、加重慢性阻塞性肺病或支气管痉挛 |

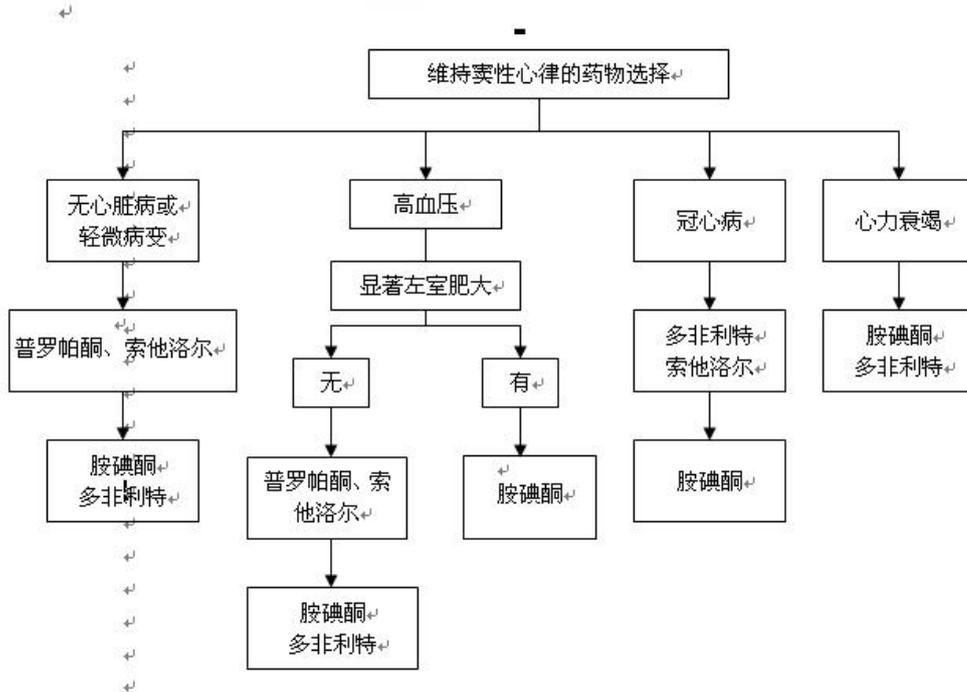


图 2 维持窦性心律药物选择

(2) 何时停用抗心律失常药物：在药物治疗过程中，如出现明显副作用或患者要求停药，则应该停药；如药物治疗无效或效果不肯定，应及时停药。

建议 I 类：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发因素（证据水平：C）。IIa 类：（1）采用药物维持窦律可防止房颤所致的心动过速性心肌病（证据水平：C）。

（2）发作次数较少、耐受性良好的某些复发性房颤患者，抗心律失常药物的疗效较好（证据水平：C）。（3）无基础心脏病、药物耐受良好的门诊患者可以进行抗心律失常药物治疗（证据水平：C）。（4）以窦性心律为主的阵发性房颤患者门诊可给予普罗帕酮抗心律失常治疗，无器质性心脏病的孤立性房颤患者也可采用此方案（证据水平：B）。（5）无基础心脏病的阵发性房颤患者，如果未校正的 QT 间期 $<460\text{ms}$ ，血浆电解质正常，不存在致心律失常的危险因素，使用索他洛尔是有益的（证据水平：C）。（6）左心房未扩大或轻度扩大的症状性房颤患者可选择导管消融，以防止房颤复发（证据水平：A）。III 类：（1）使用某种抗心律失常药物维持窦性心律时，由于病人方面或其他原因，如合并缺血性心脏病、心力衰竭、左心室显著肥大等，有可能发生药物致心律失常作用。这种情况下，不应采用该种抗心律失常药物维持窦性心律（证据水平：A）。（2）决奈达隆不能用于永久性房颤；仅限用于阵发性或持续性房颤转复为窦性心律后；房颤复发时应停药；对过去使用抗心律失常药物而发生肝、肺损害者，不应使用决奈达隆；在应用过程中应密切监测肺、肝功能和心律；（3）窦房结或

房室结功能障碍者，在植入人工心脏起搏器前，不建议使用有负性传导效应的药物以维持窦性心律（证据水平：C）。

4. 控制心室率

（1）控制心室率的优势及缺点：大多数房颤病人的心室率在休息和活动时增快均十分显著。快而不规则的心室率是引起病人心悸、不适症状的主要原因。过快的心室率使心室充盈时间缩短、心排血量降低、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。室率控制的优点是安全、有效，病人易于接受。药物控制室率的成功率在 80%左右[169]。充分的室率控制可使左室射血分数明显增加[170]。 β -受体阻滞剂是心力衰竭、冠心病和高血压等疾病控制室率的一线治疗用药。在 AFFIRM 试验中，5年后，80%左右的病人仍在继续服用 β -受体阻滞剂控制心室率[139]。室率控制的缺点包括：由于房颤心律仍存在，心房收缩功能的丧失，房颤引起的心房电重构和组织重构的过程使阵发性或持续性房颤最终变为持久性房颤；心房将逐步扩大，血栓栓塞风险也可能增加。此外，有少数病人的心室率难以控制，特别是运动时的心室率。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、钙拮抗剂、胺碘酮及洋地黄等可引起心动过缓和房室传导阻滞，在阵发性房颤和老年患者中容易发生。

（2）控制心室率的目标：一般根据症状和短期血液动力学改善的程度来确定心室率控制的目标，年龄、性别、心功能状态、基础疾病及个体差异将影响心室率控制目标的确定。目前，心室率控制目标的确定缺乏统一标准。在 AFFIRM 试验中，心室率控制目标为：静息时平均心室率不超过 80 次/分，动态心电图（至少 18 h）平均心室率不超过 100 次/分，最快心室率不超过根据年龄预测的最大值或 6 分钟步行试验中，最快心室率不超过 110 次/分[139]。一般认为，对大多数房颤病人，静息时心室率应控制在 60~80 次/分，中度活动时，心室率应控制在 90~115 次/分。最近，Race II 试验发现，在永久性房颤宽松控制心室率（休息时 < 110 次/分）与严格控制心室率（< 80 次/分）相比其临床结果（采用包括心血管死亡，心衰住院，脑卒中，栓塞，出血及危及生命的心律失常这一复合终点）并无差异[171]。因此，对心功能稳定（左心室射血分数 > 0.4），无明显与房颤相关的症状者也可采用宽松控制心室率的策略。总之，心室率控制的目标应达到：（1）足够的舒张期以满足心室充盈；（2）避免心率过快而导致心肌缺血；（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）减少心律的不规整性。

（3）控制心室率的药物：房颤时，心室率主要由房室结不应期、房室传导特性及交感神经和副交感神经的兴奋性决定。延长房室结不应期的药物均可用于控制心室率。对血液动力学稳定的病人，通常口服给药控制心室率。需要尽快控制心室率时，可静脉给药。常用控制心室率的药物包括 β -受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙拮抗剂、洋地黄类药物及抗心律失常药，如胺碘酮等。有时，需要联合用药才能将心室率控制在目标范围内。地高辛与 β -受体阻滞剂或钙拮抗剂是临床常用的联合用药方式。当房颤合并预激综合征时，静脉应用 β -受体阻滞剂、洋地黄、钙拮抗剂、腺苷及利多卡因时，将减慢房室结的传导而加快房室旁路的前传，是禁忌。常用控制心室率的药物用法及不良反应（表 4、5）。

表 4 急诊情况下静脉用药控制心室率

| 药名 | 推荐级别 | 负荷量 | 起效时间 | 维持量 | 主要不良反应 |
|-----------|------|-------------------------|----------|--|------------------------|
| 无房室旁路 | | | | | |
| 艾司洛尔 | I | 500 μ g/kg, 1min | 5min | 60~200 μ g·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ | 血压和心率下降、哮喘、心衰 |
| 美托洛尔 | I | 2.5~5mg, 2min 可重复使用 3 次 | 5min | — | 血压和心率下降、哮喘、心衰 |
| 硫氮卓酮 | I | 0.25mg/kg, 2min | 2~7min | 5~15mg/h | 血压下降、心衰 |
| 维拉帕米 | I | 0.075~0.15mg/kg, 2min | 3~5min | — | 血压下降、心衰 |
| 合并房室旁路 | | | | | |
| 胺碘酮 | II a | 150mg, 10min | 数天 | 0.5~1mg/min | 血压下降、肺毒性、甲状腺功能紊乱、心动过缓等 |
| 合并心衰无房室旁路 | | | | | |
| 西地兰 | I | 0.4~0.8mg, 10~20min | 30~60min | — | 洋地黄中毒、心率下降等 |
| 胺碘酮 | II a | 150mg, 10min | 数天 | 0.5~1mg/min | 血压下降、肺毒性、甲状腺功能紊乱、心动过缓等 |

表 5 口服用药控制心室率

| 药名 | 推荐级别 | 负荷量 | 起效时间 | 维持量 | 主要不良反应 |
|-----------|------|----------------------------|-------|--------------------|-------------------|
| 美托洛尔 | I | 同维持量 | 4~6 h | 12.5~100mg bid | 血压、心率下降、哮喘、心衰 |
| 硫氮卓酮 | I | 同维持量 | 2~4 h | 120~360mg/d 分次服 | 血压下降、心衰 |
| 维拉帕米 | I | 同维持量 | 1~2 h | 120~360mg/d 分次服 | 血压下降、心衰 |
| 合并心衰无房室旁路 | | | | | |
| 地高辛 | I | 0.5mg | 2 d | 0.125~0.25mg/d | 洋地黄中毒、心率下降 |
| 胺碘酮 | II b | 0.6/d 服 1 周 0.4/d 服 4 周 | 1~3 周 | 0.1~0.2/d | 肺毒性、甲状腺功能紊乱、心动过缓等 |

(4) 控制心室率的非药物治疗—消融房室结加心室起搏：当药物不能满意控制心室率时，可采用经导管消融房室结，并植入永久心脏起搏器来达到控制心室率的目的（详见导管消融治疗章节）。

建议 I 类：(1)对持续性和长期持续性房颤，如心室率增快，可用 β -受体阻滞剂或钙拮抗剂控制心室率（证据水平：B）。(2)对不伴预激综合征的急诊病人，静脉应用 β -受体阻滞剂（艾司洛尔、美托洛尔）或非二氢吡啶类钙拮抗剂（维拉帕米、硫氮卓酮）可迅速控制心室率（证据水平：B）。(3)对合并心衰但无房室旁路的房颤病人，可应用洋地黄（西地兰或地高辛）

或胺碘酮控制心室率（证据水平：B）。(4)活动时症状的房颤患者，应依据评估运动时心室率是否合适而调整药物剂量以使心室率保持在生理范围（证据水平：C）。(5)口服地高辛能够有效控制房颤患者的静息心率，可用于心力衰竭、左室功能不全和惯于久坐的患者（证据水平：C）。IIa类：(1)地高辛与 β -受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙拮抗剂联合使用控制房颤患者的运动和静息心率是合理的。药物选择应个体化，注意药物剂量避免出现心动过缓（证据水平：B）。(2)药物治疗效果不佳或副作用严重时，可考虑房室结或房室旁路消融治疗以控制心室率（证据水平：B）。(3)当其他方法治疗效果不佳或有禁忌证时，可静脉应用胺碘酮控制心室率（证据水平：C）。(4)当房颤病人合并房室旁路前传时，如果不需要电复律，可静脉注射胺碘酮或普罗帕酮（证据水平：C）。IIb类：(1)当 β -受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙拮抗剂或地高辛单用或联合应用均不能充分控制患者的静息和运动心室率时，建议口服胺碘酮（证据水平：C）。(2)血流动力学稳定经旁道前传的房颤患者，可考虑静脉应用伊布利特或胺碘酮（证据水平：B）。(3)当药物不能控制心室率或怀疑心动过速性心肌病时，可以考虑经导管射频消融房室结（证据水平：C）。III类：(1)不应单独使用洋地黄控制阵发性房颤的心室率（证据水平：B）。(2)未经药物治疗的患者不考虑经导管射频消融房室结（证据水平：C）。(3)失代偿性心力衰竭伴房颤患者，静脉应用非二氢吡啶类钙拮抗剂可能会加重血流动力学障碍，不建议使用（证据水平：C）。(4)房颤合并预激综合征的患者静脉应用洋地黄类或非二氢吡啶类钙拮抗剂可加速房室传导，不建议使用（证据水平：C）。

5. 心房颤动的上游治疗：房颤的"上游"治疗主要是指针对房颤基质的形成和发展过程进行治疗。理论上可以通过预防与高血压、心功能不全或炎症（如外科术后房颤）相关的心肌重构，进而阻止新发房颤的发生（一级预防）或减少房颤发作频次、延缓其发展为持续性房颤的进程以及房颤复律后减少其复发（二级预防）[172]。"上游"治疗通常包括血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI），血管紧张素受体拮抗剂（ARB），醛固酮拮抗剂，他汀类，和n-3(ω -3)多聚不饱和脂肪酸（PUFA）。越来越多的研究证据显示，这些非抗心律失常药物的抗心律失常作用对房颤的一、二级预防可起到一定的作用。

(1)血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂：ACEI和ARB的抗心律失常作用与其阻断血管紧张素II致心律失常作用有关。血管紧张素II通过作用于丝裂原活化蛋白激酶刺激心肌纤维化及心肌肥厚、分解缝隙连接、损害钙调节、影响离子通道蛋白功能、激活氧化应激和促进炎症反应。基础研究的结果已证实了ACEI和ARB在各种房颤模型中具有抗颤、抗纤维化作用。

(2)一级预防：充血性心力衰竭（CHF）是房颤最重要的危险因素之一，CHF不但增加发生房颤的可能性，还是阵发性或持续性房颤进展为永久性房颤的独立预测因子。几项大样本的临床研究[173~176]结果表明，与安慰剂比较，ACEI或ARB可降低左室收缩功能障碍患者新发房颤的发生率，但对收缩功能代偿期的患者这一作用并不明显[175]。对类似研究的荟萃分析结果显示，CHF患者新发房颤的风险减少30%~48%，支持ACEI和ARB可以作为房颤一级预防的有效用药[177]。

高血压是房颤最常见合并症及危险因素，可增加房颤患者脑卒中风险。RAAS系控制高血压的有效药物。高血压伴左室肥厚者其血管紧张素II水平异常增高，ACEI和ARB除了预防继发于左房压力增高的左房应力改变和肥大外，尚可以直接抵消血管紧张素II的致心律失常作用。降压治疗遏制了左房扩大甚或起到逆转重构作用。在没有房颤病史的高血压患者中，其左房内径每增加1cm新发房颤的风险增加5.16倍，而治疗过程中左房减小可降低相关房颤风险79%[177]。

在4个评价ACEI和ARB在合并高血压房颤预防效果的荟萃分析中[177]，有一个结果显示房颤相关风险减少25%并具统计学意义。尚有研究提示[178]，与阿替洛尔比较，氯沙坦能显著减少33%的新发房颤。两项来自美国和英国的官方数据库回顾性分析结果显示，高血压

患者的常规治疗能延缓房颤的发生[179]。但在对合并有高血压、糖尿病、冠心病、脑血管疾病、外周血管疾病以及高脂血症等多重危险因素的患者中进行的 HOPE[180]和 TRANSCEND[181]研究中，雷米普利和替米沙坦分别与安慰剂比较均无预防新发房颤的作用。

(3) 二级预防：电复律后房颤的复发：几项小型临床研究结果显示[182]，与单独使用抗心律失常药物比较，抗心律失常药物（通常是胺碘酮）与 ACEI 或 ARB 合用可以降低复律后房颤复发的风险。这些研究的荟萃分析结果显示，ACEI 和 ARB 能降低房颤复发的风险 45%~50%。与此相反，也有研究未发现坎地沙坦对未接受抗心律失常药物治疗患者电复律后维持窦性心律的益处[183]。

在 ARB 作为房颤二级预防用药的一项大样本、双盲、安慰剂对照研究中[184]，与安慰剂比较，缬沙坦不能减少房颤的复发。尚有研究也提示[185]，厄贝沙坦与安慰剂比较，房颤复发率、窦性心律维持率和再次复律率均无差异。与一级预防研究的报道比较，提示 RAAS 抑制剂对房颤二级预防的作用较小。由此可见，RAAS 抑制剂在房颤的二级预防中的作用尚需进一步研究。

建议 I 类：推荐使用 ACEI 或 ARB 作为慢性心衰患者房颤一级预防用药（证据水平 A）IIa 类：推荐使用 ACEI 或 ARB 作为高血压合并左室肥厚患者房颤一级预防用药（证据水平 B）

(4) 醛固酮受体拮抗剂：醛固酮主要在肾脏皮质生成，其对心脏局部的作用主要包括炎症、调节基质金属蛋白酶（MMP）的活性、心肌肥厚、纤维化并可能有直接的电生理调节作用。醛固酮对房颤的发展和维持作用的临床证据有限。有研究结果显示，在接受植入型心脏除颤器进行猝死一级预防的年龄小于 65 岁的心衰患者中，服用螺内酯的患者被检测到持续时间大于 5min 的快速心房事件较未服该药者少（8% vs 14%； $P=0.04$ ），但这一现象未见于 ≥ 65 岁的患者[177]。尚有报道显示房颤患者血浆醛固酮水平增高且心房内醛固酮受体表达上调；房颤复律后醛固酮的水平下降，复律后醛固酮水平与左室功能状态具有相关性。此外，醛固酮水平持续增高的患者阵发性房颤发展为持续性房颤的机会是醛固酮水平正常者的 4.5 倍（15.2 vs 4.6%； $P<0.0001$ ）[177]。关于醛固酮拮抗剂对房颤二级预防作用的研究有限，依有限的资料推测，醛固酮拮抗剂可能有预防房颤的潜在作用。

(5) 他汀类药物：炎症可能是某些类型房颤的关键机制。一项对 7 个回顾性研究的荟萃分析提示，电复律后房颤的复发与 C 反应蛋白水平有关[177]。

他汀类预防房颤的确切机制并不完全清楚，可能直接获益于脂代谢的改善和对动脉粥样硬化进程的预防以及其抗炎、抗氧化、保护内皮功能、调节神经内分泌、改变细胞膜液状和离子通道传导的作用等。他汀还可以通过减少由氧化低密度脂蛋白上调血管紧张素 II 受体 1 而对抗血管紧张素 II 的致心律失常作用。他汀调节 MMPs 的生成，这使其充当了调节与房颤相关的结构重构如心房扩大和纤维化的角色。无菌性心包炎、心房起搏和心室快速起搏房颤模型的动物实验结果显示，他汀能减轻心房电和结构重构及发生房颤的倾向性。

迄今为止，尚无足够证据证实他汀类药物在房颤一、二级预防中的确切作用，因此 ACC/AHA/ESC 实践指南认为，尚无足够证据支持将他汀类药物作为房颤一、二级预防用药[186]。

(6) 多聚不饱和脂肪酸（PUFAs）：基础研究的结果为 PUFAs 的抗心律失常作用提供了大量的证据。作为生物膜的固有成分，PUFAs-主要为二十碳五烯酸（EPA）和二十二碳六烯酸（DHA）可调节细胞膜的液体和多种膜蛋白的活性以及对抗心房扩大的致心律失常作用[177]。PUFAs 对多个离子通道有直接电生理作用，如 INa, IKur, IKAch, Ito 和 ICa,L 电流以及 Na⁺/Ca²⁺交换体。其他的抗颤动的作用包括抗炎、抗氧化和调节丝裂激活蛋白酶活性。此外，PUFAs 还可以减轻血管扩张、降低血压和改善心肌收缩功能。PUFAs 能减缓房颤动物模型心房有效不应期的缩短、预防诱发性房颤和减轻心房肌的结构改变。PUFAs 预处理可以减少心房 MMPs 活性和 I 型、III 型胶原 RNA 表达增加，同时预防 Cx40 和 Cx43 表达异常及重新分布。多不饱和脂肪

酸减少几种促使心房肌纤维化和增生肥大基因的表达。对无菌性心包炎动物模型事先予以 PUFA 预处理可以减轻炎症反应和房颤的诱发。

然而，流行病学研究对 PUFAs 预防新发房颤的作用未能得出一致的结果。对心肌梗死、术后房颤一级预防现有的研究结果未能提供 PUFAs 作为房颤一级预防的有力证据。PUFAs 对房颤二级预防作用的证据更少，且有些结果颇具争议性。因此，到目前为止，尚无足够证据支持将 PUFAs 作为房颤一、二级预防的推荐用药。

八、心房颤动直流电复律

1. 体外直流电复律 (1) 体外 (经胸) 直流电复律适应证：为持续性房颤伴血流动力学恶化、房颤伴心肌缺血、症状性低血压、心绞痛或心力衰竭患者的一线治疗[187,188]。房颤伴预激心室率快且血流动力学状态不稳定时，建议立即行直流电复。起始能量以 150~200 J 为宜，如复律失败，可用 360 J 能量。电复律必须与 R 波同步。(2) 房颤直流电复律的并发症及禁忌证：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：由于全身麻醉和 QRS 波不同步所致的室颤、体循环栓塞、室性早搏、非持续性的室性心动过速或持续性室性心动过速、房性心律失常、窦性心动过缓或停搏、房室传导阻滞、低血压、肺水肿、暂时性 ST 段抬高和皮肤烧伤[189]等。体外电复律对已有左心功能严重损害的患者有较高的诱发肺水肿的风险。体外直流电复律对体内植入电子设备者有致设备损坏或一过性/永久性功能失常的风险，尤其易发生于除颤能量较高时。

下述情况通常视为体外直流电复律的禁忌证：洋地黄毒性反应、低钾血症、急性感染或炎症性疾病、未代偿的心力衰竭以及未满意控制的甲状腺功能亢进等情况时，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；多次电复律并且预防性给予抗心律失常药物治疗仍复发房颤，且维持窦性心律时间较短者，再次电复律无助于窦律的维持[5]；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。

2. 心内直流电复律：自 1993 年以来，低能量复律 (<20J) 心内电击技术已用于临床[190]。该技术采用两个大表面积电极导管，分别置于右心房 (负极) 和冠状窦 (正极)。其中一根电极导管也可以置于左肺动脉作为正极，或者因冠状静脉窦插管失败作为替代 (正极)。对房颤的各种亚组患者，包括体外直流电复律失败的房颤患者，复律的成功率可达 70%~89% [5]。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% vs 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[191]。该技术主要用于对电生理检查或导管消融过程中的房颤、体外循环心脏手术时的房颤、以及对胸壁阻力大，如肥胖和严重肺病的房颤患者进行复律，体内放电仍需与体表心电图 R 波准确同步[192]。

3. 电复律与药物联合应用：对于反复发作的持续性房颤，约 25% 的患者电复律不能成功，或虽复律成功，但窦性心律仅能维持数个心动周期或数分钟后又转为房颤，另 25% 的患者复律成功后 2 周内复发[141]。为提高复律成功率进行的直流电复律与药物联合应用的相关研究显示，与电复律前给予安慰剂或频率控制药物比较，胺碘酮可提高电复律的成功率，复律后房颤复发的比例也降低[193,194]。给予地尔硫卓、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电复律成功后预防房颤复发的作用不明确。有研究提示，在电复律前 28 天给予胺碘酮或索他洛尔，两者对房颤自发复律和电复律成功率相同[153]。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。

建议 直流电复律可作为一线治疗方法，用于房颤血流动力学不稳定时的紧急转复或房颤经充分评估后的择期复律；对发作不超过 48 小时的房颤，如果心室率不能迅速控制且伴有心衰、心绞痛、症状性低血压、心肌缺血，推荐肝素抗凝下紧急行直流电复律；显性预激伴房颤，心室率快时推荐肝素抗凝下紧急行直流电复律；持续性房颤或长期持续性房颤病人拟开始长期节律控制时，推荐行择期直流电复律；肥厚型心肌病房颤发作时可首选直流电复律；

对房颤持续时间 ≥ 48 小时或持续时间不明的患者，在复律前后均应常规应用华法林抗凝治疗；推荐于电复律前应用胺碘酮、氟卡尼、普罗帕酮、索他洛尔、伊布利特等以提高直流电复律成功率，预防房颤复发；对疑有房室阻滞或窦房结功能低下的患者，电复律前应有预防性心室起搏的准备。

九、心房颤动的抗凝治疗

1. 血栓栓塞危险评估：房颤是脑卒中的独立危险因素[27,195]，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[196]。因此，预防房颤引起的栓塞性事件，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，应用华法林抗凝可改善患者预后。近来新的抗凝药物也被证明可明显减少脑卒中和血栓栓塞并发症，同时显著降低出血风险[197-199]，长时间的随访研究也提示，经皮导管左心耳封堵和闭合术（Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion, PLAATO）也可明显降低房颤患者脑卒中和血栓栓塞并发症[200,201]。

（1）危险因素及分层：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、短暂性脑缺血(TIA)或非中枢性血栓栓塞）、年龄 >65 岁、高血压、心力衰竭、左室收缩功能受损（ $EF \leq 35\%$ ）、糖尿病、女性和冠心病。其中，风湿性二尖瓣狭窄、既往有血栓栓塞病史、年龄 ≥ 75 岁为主要危险因素，非主要危险因素包括心力衰竭、高血压、糖尿病、女性、年龄65-74岁和血管疾病，后者指心肌梗死、复合型动脉斑块以及外周动脉疾病[202-207]。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%[208]。年龄 <65 岁且无危险因素的患者脑卒中的年发生率小于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[195]。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[34]。非风湿性瓣膜病房颤发生栓塞事件的危险为每年5%左右，其在缺血性脑血管意外(脑卒中)所占的比例为15-20%[123]。发现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[209-214]。

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(表7)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 [doubled], 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，应接受华法林抗凝治疗[208]。CHA₂DS₂-VASC积分是在CHADS₂积分基础上将年龄 ≥ 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)三个危险因素，最高积分为9分[215]。存在一个主要危险因素或两个以上非主要危险因素，即CHA₂DS₂-VASC积分 ≥ 2 分者需口服抗凝药物；积分为1分者，口服抗凝药物或阿司匹林均可，但优先推荐口服抗凝药物；无危险因素，即积分0分者，可服用阿司匹林或不予抗栓治疗，且不抗栓治疗优先。与CHADS₂积分比较，CHA₂DS₂-VASC积分对卒中低危患者具有较好的血栓栓塞预测价值[215,216]。CHA₂DS₂-VASC积分是基于欧洲人的资料，而亚洲和欧洲人的卒中类型存在差异，因此，CHA₂DS₂-VASC积分能否应用于我国房颤诊疗的临床实践尚不明确。

（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、卒中、出血史、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评分等有助于评价房颤患者抗凝出血风险(表8)，评分 ≤ 2 分为出血低风险者，评分 ≥ 3 分时提示出血风险增高[217]。对SPORTIF III和SPORTIF IV两项临床试验共7329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出血的风险，HAS-BLED ≥ 3 较 0 分患者的出血风险比值比为 8.56 (3.86-18.98) [218]。

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[219]。因此，只要患者具备抗凝治疗的适应证 (CHADS₂ 或 CHA₂DS₂VASC 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，但对此类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。如果在服用华法林时应尽量保证 INR 在有效治疗窗内的稳定性。HAS-BLED 评分是否可以推广应用到我国还有待评价。

[高血压定义为收缩压 >160 mmHg；肝功能异常定义为慢性肝病（如肝纤维化）或胆红素 >2 倍正常上限，谷丙转氨酶 >3 倍正常上限；肾功能异常定义为慢性透析或肾移植或血清肌酐 ≥ 200 umol/L；出血指既往出血史和/或出血倾向；INR 值易波动指 INR 不稳定或过高或在治疗窗内的时间 $<60\%$ ；药物指合并应用抗血小板药物或非甾体类抗炎药]

2. 抗凝及抗血小板药物：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，其在房颤患者卒中一级(初发)与二级（复发）预防中的作用已得到多项临床研究的肯定。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，一般用于停用华法林期间或华法林开始前的短期替代抗凝治疗。

对现有临床随机对照研究进行荟萃分析表明[220]，华法林治疗可使房颤患者发生卒中的相对危险度降低 64%，每年发生卒中的绝对危险度降低 2.7%，且在卒中一级与二级预防中获益幅度相同。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，在用药过程中需要频繁监测凝血功能(International Normalization Ratio, INR, 国际标准化比率)，并根据 INR 及时调整药物剂量。

新型抗凝药物可特异性阻断凝血瀑布中某一关键环节，在保证抗凝疗效的同时显著降低出血风险[197-199]，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) 与阿哌沙班 (apixaban)。新型口服抗凝药物治疗过程中无需常规监测凝血功能，更便于患者长期治疗。RE-LY 研究提示，口服小剂量达比加群酯 (110 mg bid) 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；而大剂量达比加群酯 (150 mg bid) 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[197]。对于高龄 (≥ 75 岁)、中等肾功能受损 (肌酐清除率 30-50 ml/min) 以及存在其他出血高风险因素者需减少剂量，避免引起严重出血事件[221]。另外，有研究提示服用华法林 INR 控制良好的患者换用达比加群酯受益有限[222]，而新近一项荟萃分析还提示，接受达比加群酯治疗的患者其心肌梗死的发生率增加[223]。查文献 1.Lancet 2012;379:301,2.Archives of Internal Medicine?ROCKET-AF 研究发现，直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班 (20 mg qd) 在预防非瓣膜病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[198]，利伐沙班与华法林相比降低了颅内出血和重要器官出血的发生率，并使出血相关死亡减少 50%。伴有肾功能不全的房颤患者卒中和出血的风险均增加，研究提示在中度肾功能不全的非瓣膜病房颤患者中，低剂量利伐沙班 (15 mg qd) 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[224]。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 bid) 可较阿司匹林更为有效地预防卒中与全身血栓栓塞事件，且不增加严重出血的风险[225]。ARISTOLE 研究共纳入 18,201 例有卒中高危房颤患者，通过

双盲双模拟随机对照研究发现，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卒中和体循环血栓发生率，并降低出血事件的危险性和全因死亡率[199]。新型口服抗凝剂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病房颤患者，其在瓣膜病与人工瓣膜置换术后房颤患者中的应用价值尚有待探讨。

阿司匹林（75-325 mg/d）预防房颤患者脑卒中的有效性远不如华法林[220]，可使房颤患者发生卒中的相对危险度降低 19%，但优点是服药方法简单。血栓风险较低（CHADS₂ 或 CHA₂DS₂-VASC 评分 0-1）的房颤患者应用阿司匹林治疗的获益并不明显，缺乏充分证据[219,226,227]。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，但副作用增加。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，而出血的危险却明显增加[219,228,229]。氯吡格雷也可用于预防血栓事件，临床多用 75 mg 顿服，其优点是不需要监测 INR，但预防脑卒中的效益远不如华法林[230,231]，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[232]，但与单用阿司匹林（75-100 mg/d）相比可减少脑卒中 28%，出血的风险也相应增加[233]。

3. 抗凝强度、目标值及抗凝治疗的稳定性：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。欧美的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[219,220]。如 INR 低于 2.0，出血并发症少，但预防血栓形成的作用显著减弱；INR 高于 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要采用较低的 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%-70%[234]。

4. 抗凝方法及规律：房颤的危险分层不同，所需的抗凝方法也不同。一般而言，如无禁忌证，CHADS₂ 或 CHA₂DS₂-VASC 评分 ≥ 2 的房颤患者需华法林或新型口服抗凝药物治疗，低危患者（CHADS₂ 或 CHA₂DS₂-VASC 评分=0）可采用阿司匹林治疗，也可不进行抗栓治疗，而中危患者（CHADS₂ 或 CHA₂DS₂-VASC 评分=1）建议选用华法林，也可以考虑阿司匹林治疗。阵发性房颤与持续性或持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[235,236]。对阵发性或持续性房颤，如行复律治疗，当房颤持续时间在 48 h 以内，复律前不需要抗凝。当房颤持续时间不明或 ≥ 48 h，临床有两种抗凝方案[1]。一种是先开始华法林抗凝治疗使 INR 达到 2.0-3.0，3 个星期后复律[237]。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[238]。有研究提示，复律前应用华法林抗凝，INR 为 1.5-2.4 与大于 2.5 相比仍有较高的血栓栓塞事件（0.93% vs 0%， $P=0.012$ ），且转复房扑和房速有与转复房颤相近的血栓栓塞风险[239]。另一种是行经食管超声心脏检查，如果没有发现心房血栓，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[210,211,241,242]。在房颤转复为窦性心律后几周，患者仍然有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为或是经药物和直流电复律，均需转复后再行抗凝治疗至少 4 周[242,243]。是否需要长期抗凝治疗，决定于房颤患者的血栓危险分层。

5. 特殊心房颤动人群的抗凝治疗：在一些特殊房颤患者群中，华法林的应用经验相对较多，其具体用法要根据情况确定，而其他新型口服抗凝药物的作用还有待评估。

（1）老年心房颤动患者的抗凝治疗：BAFTA 研究显示与阿司匹林 75mg/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无显著性差异[244]。鉴于老年房颤患者服用华

法林获益，ESC 2010 指南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[207]。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。但中国人卒中的类型与欧美国家有差异，出血性卒中的比例较高；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增加[245]。日本房颤指南 INR 的靶目标建议为 $2.0-3.0$ (I, A)，但对于年龄 ≥ 70 岁的患者建议 $INR 1.6-2.6$ (IIa, C) [246]。

(2) 房颤患者冠脉介入治疗 (PCI) 后的抗栓治疗：为预防支架内晚期血栓形成，双联抗血小板治疗日益受到重视。但是对于冠心病接受 PCI 的房颤患者，仅进行双联抗血小板治疗可增加死亡率和主要心血管不良事件。三联抗凝和抗血小板药物 (华法林、阿司匹林和氯吡格雷) 联合应用 30 天内的严重出血发生率为 $2.6\% \sim 4.6\%$ ，而延长至 12 个月时则增加至 $7.4\% \sim 10.3\%$ 。因此，房颤患者 PCI 术后短期内华法林、阿司匹林 (75-100mg)、氯吡格雷 (75mg) 联合应用其安全性是可以接受的[245]。对植入金属裸支架患者三药联用至少 1 个月，植入西罗莫司支架者要联合应用至少 3 个月，紫杉醇支架联合应用至少 6 个月。此后，华法林联合一种抗血小板药物 (氯吡格雷或阿司匹林，若服用阿司匹林，需联合应用抑酸药物) 治疗至 1 年，1 年以后若无冠脉事件可长期单用华法林治疗。对于房颤伴冠心病需要接受 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。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 ($1.6 \sim 2.5$) [207]。

(3) 血栓栓塞病人的抗凝治疗：既往有血栓栓塞史的房颤患者是脑卒中的高危人群，需用华法林抗凝治疗。迄今关于缺血性卒中急性期抗凝治疗的研究尚少。急性卒中常作为房颤患者的首发表现，且心源性卒中后的最初 2 周内卒中复发的风险最高，然而在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，因此不推荐为发病 2 周以内的缺血性卒中患者进行抗凝治疗。发病 2 周以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[207]。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华法林抗凝治疗。RE-LY 的亚组分析提示，不管患者是否有卒中或 TIA 病史，达比加群酯均可有效预防血栓栓塞事件、减少出血并发症[248]。对所有脑卒中或 TIA 的患者在抗凝治疗开始前，均应很好地控制血压。

(4) 围手术期抗凝治疗：正在接受华法林治疗的房颤患者在手术或介入性操作前需暂时停药。若非急诊手术，一般需要在术前 3-5 天左右停用华法林，使 INR 降低至 1.5 以下。若 $INR > 1.5$ 但患者需要及早手术，可予口服小剂量 (1-2mg) 维生素 K，使 INR 尽快恢复正常。对于植入机械心脏瓣膜或存在其他血栓栓塞高危因素的房颤患者围术期的抗凝治疗尚存争议，一般认为可应停用华法林并使用低分子量肝素或普通肝素进行过渡性抗凝治疗。

6. 抗凝治疗的监测及随访：华法林始用剂量 $2.0 \sim 3.0 \text{ mg/d}$ ，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 调整，每次增减的幅度为原剂量的 $1/4$ 左右或 0.5 mg ，剂量调整后需重新监测 INR 。由于华法林的药代动力学受多种食物、药物、酒精等因素的影响，因此，华法林治疗需长期监测和随访，控制 INR 在目标治疗范围内。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受抗凝治疗的房颤患者进行管理，以及家庭监测均有助于在一定程度上克服其局限性。新型口服抗凝药物也影响凝血功能，但并不作为调整药物用量的指标。

7. 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，2d 后复查 INR 。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 天 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 小时以后可以终止华法林的抗凝作用。如需急诊手术或有大量出血者，可考虑静注维生素 K1(5-10 mg)，在 3 小时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所引起的出血。过多输入血液制品的副作用是其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。对非瓣膜病房颤患者，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和再次开始抗凝治疗的时间。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[247]。对于服用新型口服抗凝药物的患者，在出现严重出血并发症时也应首先停用抗凝药物，并根据出血情况应用维生素 K1、新鲜冷藏血浆或凝血酶原复合物，新的特异性止血药也在开发中。静脉应用维生素 K1，应注意药物过敏反应的风险。

8. 左心耳封堵术和闭合术：华法林是预防房颤患者卒中的有效方法，由于部分患者存在抗凝的相对或绝对禁忌证、或担心出血风险增加、频繁监测 INR 带来的不便而没有应用或不能坚持应用华法林，即使应用华法林的患者如果抗凝强度达不到治疗目标值也不能有效减少血栓栓塞事件。新型口服抗凝药物因不需监测凝血功能可增加治疗的依从性，出血风险也较华法林低，但长期应用出血的风险仍不少见。因此，对于有血栓栓塞高危因素而又不能长期接受抗凝治疗的患者，左心耳闭合或封堵术可能是一项有效预防血栓栓塞事件的治疗方法。经食管超声心动图发现，约 90% 的左心房血栓发生在左心耳内[210-214]。Block 等人报道，应用经皮左心耳封堵术治疗房颤患者的脑卒中/TIA 发生率为 3.8/年，而该组患者应用 CHADS2 评分预测的脑卒中/TIA 发生率为 6.6/年[200]。在另外一项研究中，Park 发现经皮左心耳封堵术的成功率为 97%，随访 2 年中，成功左心耳封堵术可明显降低房颤患者脑卒中的风险[201]。经皮左心耳封堵术预防房颤患者血栓栓塞事件的有效性与华法林相近，但围手术期并发症较多，包括心脏压塞和卒中[250,251]，因此，该技术的应用仍限于一些有经验的中心。

建议 I 类推荐：(1) 除存在抗凝禁忌证者外，所有的房颤患者均应根据脑卒中危险因素和出血风险、以及风险/效益比选择合适的抗凝治疗。(2) 在 CHADS2 评分 ≥ 2 的非机械瓣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 之间。在抗凝治疗开始阶段，INR 应该至少每周监测 1-2 次，抗凝强度稳定后可每月监测 1-2 次。(3) 有应用华法林指证的非瓣膜病房颤患者，根据情况也可以应用新型口服抗凝药物。(4) 房扑的抗凝治疗原则与房颤相同。(5) 瓣膜病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 之间或略高。IIa 类推荐：(1) 非瓣膜病房颤患者，CHADS2 评分 ≤ 1 分时，口服华法林或阿司匹林均是合理的，可参考出血风险大小、维持稳定华法林抗凝强度的可能性和患者的意愿。对 CHADS2 评分 ≤ 1 分的非瓣膜病房颤患者，也可应用 CHA2DS2-VASC 积分再次进行血栓栓塞风险评估，如 CHA2DS2-VASC 评分为 0 分可选择阿司匹林治疗或不予抗栓治疗，且推荐后者；而在 CHA2DS2-VASC 评分为 1 分时，应用阿司匹林预防脑卒中的风险/效益比尚不明确，可选择华法林抗凝治疗。(2) 不同类型（阵发性、持续性或持久性）房颤的抗凝治疗原则一样。

(3) 非机械瓣房颤患者在行外科手术或诊断性操作有出血风险时，停用抗凝治疗不超过 1 周可勿需肝素替代治疗。(4) 应定期对房颤患者抗凝治疗的必要性进行评估。

IIb 类推荐：(1) 年龄 ≥ 75 岁的患者虽伴有出血风险的增加，在没有抗凝禁忌证时仍应根据血栓栓塞危险评分接受标准强度华法林抗凝治疗，但应注意加强凝血功能的监测。(2) 伴有高危血栓栓塞因素的患者，在外科手术时需要停用抗凝治疗超过 1 周，应选择肝素进行替代治疗。(3) 对于冠心病接受 PCI 的房颤患者，如果植入金属裸支架则三药（华法林、阿司匹林（75-100mg）、氯吡格雷（75mg））联用至少 1 个月，植入西罗莫司支架者要联合应用

至少 3 个月，植入紫杉醇支架联合应用至少 6 个月。此后，华法林联合一种抗血小板药物（氯吡格雷或阿司匹林）治疗至 1 年。1 年以后若无冠脉事件可长期单用华法林治疗。对于房颤伴冠心病需要接受 PCI 治疗的患者，应尽量避免应用药物洗脱支架。联合抗栓治疗过程中应加强监测 INR，同时适当降低 INR 的目标范围（2.0-2.5）。（4）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。

十、心房颤动的起搏治疗

1. 起搏预防和治疗心房颤动的可能机制：房颤的发生和维持需要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、房内及房间传导阻滞、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）超速抑制房性早搏和短阵房性心动过速，消除房颤的触发因素；（4）抑制房性早搏后的代偿间歇，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. 起搏预防和治疗房颤临床疗效的评价：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）房性早搏后超速抑制；（4）恢复窦性心律后超速抑制；（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[252-254]，但多数研究为阴性结果，而且由于预防房颤程序本身存在一些不足，如预防房颤程序通过提高心房起搏频率起作用，部分患者有心悸症状，而且增加心房起搏百分比，进而增加心室起搏百分比，后者可部分抵消前者的有益作用。因此，2008 年 ACC/AHA/HRS 指南[255]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 IIb 类适应证。说明起搏预防和治疗房颤的证据仍不足。

3. 稳定心室率的起搏方式：房颤患者心室率的特点是不规则、频率快，而且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起症状（如心悸）。针对房颤时的快速心室率，新近研发的心室率稳定程序（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。在接受了控制心率的合理内科治疗，LVEF<35% 的永久性房颤患者中，当药物治疗尚不足以控制心率或出现副作用时，应考虑进行房室结消融联用 CRT 植入以控制心室率。

4. 长期右心室心尖部起搏的危害：右室心尖部（RVA）起搏改变了心室激动顺序，使左右心室激动不同步，可带来不利血流动力学效应，抵消了双腔起搏带来的临床益处。加拿大生理性起搏试验（Canadian Trial Of Physiologic Pacing, CTOPP）[256]、MOST（the Mode Selection Trial, MOST）试验[257]以及 UKPACE（United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events Trial, UKPACE）研究[258]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）。随后的 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% 的患者心力衰竭危险性增加 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[259]。在 ICD 患者中进行的 DAVID（Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator, DAVID）试验同样显示右心室起搏百分比与终点事件发生率增高成正相关；不必要的心室起搏会导致死亡率和心衰发生率增高。因此 MOST 亚组分析及 DAVID 研究提示右心室心尖部起搏是影响 DDD 起搏疗效的原因。RVA 起搏百分比与终点事件（死亡或心衰住院）发生率增高成正相关；不必要的 RVA 起搏会导致死亡率和心衰发生率

增高。

5. 降低右心室起搏对房颤的影响：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[260]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，旨在验证最小化心室起搏策略能否减少病窦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（99% vs 9.1%， $P<0.001$ ），从而明显降低了持续性房颤的发生率。

建议 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。阵发性房颤合并窦房结功能不全的患者植入双腔起搏器后，应强调最小化心室起搏。

十一、经导管消融治疗心房颤动

1. 心房颤动导管消融治疗的适应证：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"[262]。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性心律的效果有限，2010年CSPE"心房颤动：目前的认识和治疗建议-2010"[263]中，建议"对于症状明显的阵发性房颤，导管消融可以作为一线治疗；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，导管消融在选择性患者中可以作为一线治疗"。2010年和2011年，ESC、ACCF/AHA/HRS和CCS（加拿大心血管病学会）相继出台或更新了新的房颤治疗指南[263-268]。有关导管消融适应证部分，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；尽管在病人选择上上述指南各有所侧重[269]。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，但特殊强调了导管消融仅在有经验的中心（超过50例/年房颤导管消融），病人左房结构正常或仅轻度扩大，左室功能正常或轻度减低，无严重肺病时为I类适应证（证据等级A）。而在CCS和ESC指南中没有将左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为导管消融的IIa类适应证（阵发性房颤证据等级A，而持续性房颤证据等级B）；在伴有心力衰竭的患者中，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，证据等级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。ACCF/AHA/HRS和ESC指南推荐导管消融在选择性的患者中可作为起始治疗，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起始治疗。这是导管消融走向一线治疗的重要一步[269]。

（1）阵发性房颤：近年来多个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性心律，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[270-276]，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[277]，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[39,262,278]。

（2）房颤合并心力衰竭：近年来导管消融房颤在治疗房颤合并心力衰竭者中取得明显疗效，房颤合并心力衰竭导管消融的成功率与无心力衰竭房颤者相近，维持窦性心律组术后左室功能、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力衰竭者相比无明显差异[279-283]。需要指出的是，上述研究多在左室EF值30%~45%的患者中进行，且均由有经验的术者完成，且在患者中达到成功消融更加困难，故导管消融在心力衰竭更为严重者的疗效和安全性尚需进一步研究。2008年发表的PABA-CHF试验[284]，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室起搏的疗效,结果显示房颤导管消融组在左室射血分数、6分钟步行距离和生活质量评分方面明显优于房室结消融加双室起搏组。

(3) 非阵发性房颤:近年来一些有经验的中心已将导管消融用于持续和长期持续性房颤的消融,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,多需结合左房和/或右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为高,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[285-291]。

(4) 影响房颤消融成功率因素:影响病人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、房颤的持续时间、有无二尖瓣反流及程度、有无基础心血管疾病及严重程度、术者经验等[292,293]。对于左心房直径大于55mm、心房肌瘢痕化、房颤持续时间过长和伴有明确的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阵发性房颤。在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[291,294-296],故在给患者进行导管消融前,应认真权衡风险和获益。导管消融的禁忌证较少,仅左心房/左心耳血栓是绝对禁忌证[39,262,278]。

建议 对于症状明显的阵发性房颤,导管消融可以作为一线治疗;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,导管消融在选择性患者中可以作为一线治疗;对于存在心力衰竭和/或左室射血分数减少的症状性房颤患者,导管消融在选择性患者中也可作为一线治疗,但其主要症状和/或心力衰竭应与房颤相关。对于病史较长、不伴有明显器质性心脏病的症状性长期持续性房颤,导管消融可以作为维持窦性心律或预防复发的可选治疗方案之一。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性心律的影响因素、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. 经导管射频消融治疗心房颤动的主要术式:房颤导管消融治疗的整体策略主要包括以下几种,即节段性肺静脉电隔离[297-300]、三维标测指导下的肺静脉电隔离(CPVA)[301,302]、心房复杂碎裂电位消融(CFAE ablation)[303]、神经节丛消融(GP ablation)[93]以及逐级消融(stepwise ablation)[287]。

(1) 节段性肺静脉电隔离:节段性肺静脉电隔离是指在环状标测电极导管指导下,消融肺静脉开口部或开口近端的一个或若干节段,阻断肺静脉和左心房之间的电传导[297-300],其消融终点为肺静脉完全电隔离[299,300]。Haissaguerre等[297]首次报道这种方法,近期复发率是44%,平均随访4个月的成功率是73%,其中包括41%的患者因近期复发经历了2次消融。此外,单纯肺静脉电隔离的远期成功率低和需要多次消融是这种策略的主要局限性[304]。节段性肺静脉电隔离应尽量在肺静脉开口的心房侧进行,以避免在肺静脉内消融导致肺静脉狭窄。美国心律学会2007年指南建议以肺静脉为消融靶点者应以肺静脉电隔离为消融终点[305]。

(2) 三维标测指导下环肺静脉电隔离(CPVA):肺静脉节段性电隔离对阵发性房颤的疗效尚可,但是对慢性房颤和非肺静脉起源的房颤消融效果不理想。环肺静脉线性消融理论上不但针对肺静脉触发机制,还能通过消除左心房内房颤的维持基质、去迷走神经、消除复杂碎裂电位、左心房扩容等进一步提高房颤消融成功率[306]。环肺静脉线性消融术由Pappone等[301]首先报道,曾经被广泛采用。但是该方法近期和远期成功率均不高,有研究表明消融后1年内无房颤者随访6年后54.6%有房性心律失常复发[307],因此,不以肺静脉隔离为终点的环肺静脉消融目前已不再是基础消融术式。

环肺静脉电隔离与Pappone等倡导的环肺静脉线性消融主要的不同点在于:在环状标测电极导管指导下[302,308]行环肺静脉线性消融达到肺静脉电隔离。根据所选用的标测系统的不同

主要包括三种方法：(1) 在心腔内超声(ICE)监测下，环形消融肺静脉前庭开口[302]；(2) 在 Carto 或 EnSite 等三维标测系统指导下环形消融肺静脉前庭部[307]。该方法消融线在肺静脉口外 0.5-1.0 cm，消融终点是达到同侧上、下肺静脉电隔离。(3) 双 Lasso 标测环肺静脉前庭隔离术，Ouyang 等[308]在 2005 年报道了该术式，以肺静脉隔离为终点治疗 40 例持续性房颤，随访结果显示，临床成功率高达 95% (35%患者接受二次消融)，但该项研究入选的持续性房颤患者其病程均在 1 年之内。而更多的实践证明对于房颤持续时间长、合并器质性心脏病、左心房显著扩大的患者仅依肺静脉隔离的效果尚不够理想。

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，其治疗慢性房颤成功率较低；而肺静脉前庭隔离则在隔离肺静脉的同时也消除了肺静脉口外的异位灶，阻断了潜在的肺静脉前庭部位的微折返和颤动样传导，消融了局部的自主神经节和神经末梢，因此其疗效优于单纯肺静脉开口节段性隔离。但由于持续性房颤机制复杂，仅依环肺静脉前庭隔离尚不足以成为持续对其消融的独立术式，因此，需要采取综合术式以改良心房基质。

(3) 心房复杂碎裂电位消融 (CFAEs ablation)：该方法由 Nademanee 等[303]首先报道。通过三维标测系统行左、右心房三维构型重建，在房颤心律下于心房内选择呈现复杂碎裂电图 (complex fractionated atrial electrograms, CFAEs) 的部位进行消融。CFAE 定义为：(1) 心房波的碎裂电图由 2 个或 2 个以上的波折组成和/或心房波连续 10s 以上无恒定基线且伴有延长的连续心房激动波；(2) 连续 10s 心房激动平均周长 ≤ 120 ms。CFAE 电位振幅 0.05-0.25 mV，双极电图记录滤波 30-500 Hz。CFAE 区域消融需达到 CFAE 电位消失，其理想消融终点为房颤及其他房性心律失常终止且不再被诱发。Nademanee 等报道慢性房颤 CFAE 消融随访 1 年后的成功率为 87.5% (30%患者再次消融)。但其他电生理中心未重复出 Nademanee 中心的结果[289,309]。目前多数中心将碎裂电位消融作为复合术式之一，较多见的是环肺静脉隔离+碎裂电位消融这一复合术式。Estner 等报道 35 例持续性房颤采用环肺静脉隔离+碎裂电位组合术式消融，术中房颤消融终止 23 例 (66%)，平均随访 19 ± 12 个月，26 例 (74%) 患者维持窦性心律。

(4) 神经节丛消融 (GP ablation)：心脏自主神经系统与房颤的发生和维持存在着密切的关系，消融自主神经节(丛)对房颤、特别是阵发性房颤有效[93]。左心房自主神经节(丛)的定位通过左心房的标测导管进行高频刺激(周长 50 ms，电压 12 V，脉宽 1-10 ms)确定，通常位于房颤时的 CFAE 区域。消融中，对每个在高频刺激下产生迷走反应的区域进行消融，直到高频刺激下迷走反应消失为止。但在邻近食管区域放电时应考虑放电频次及持续时间。去迷走神经作为一种独立的消融策略其成功率并不高，目前多用于其他消融策略的辅助术式。

(5) 逐级消融 (stepwise ablation)：持续性房颤和慢性房颤可采取在心房不同区域进行递进式或个体化消融策略[287]。2005 年 Haissaguerre 报道了一种激进的慢性房颤分步消融术式，对 60 例持久性房颤 (Long-lasting persistent AF) 患者以随机顺序进行四步消融。消融过程包括肺静脉电隔离和上腔静脉隔离 (终点为肺静脉和上腔静脉电隔离)、冠状静脉窦隔离 (终点为冠状窦口 3cm 范围内尖峰电位分离或消失)，左房电位的消融 (包括连续电位、碎裂电位、消融导管远端存在激动顺序阶差的电位、与左心耳相比激动周长短的电位，终点为局部电位激动规律化或频率变慢)，以及左房顶部和二尖瓣、三尖瓣峡部线性消融 (严格实现峡部双向阻滞)，结果显示 87% 消融术中房颤终止，但术后 3 个月时复发房速的发生率达 40% (24/60)。随访 11 ± 6 个月，成功率 95%。该方法融合了心脏大静脉隔离、基于电位的消融和线性消融等多种方法，操作复杂，消融范围更广，但术后依然有很高的房速发生率，且这种房速的标测和消融均十分复杂。

Haissaguerre 提出逐级消融术以来，也经历了一些调整和改进，目前基本上稳定以下的消融顺序：第 1 步，环状电极引导下肺静脉隔离。第 2 步，左房顶部线性消融连接左右肺静脉。

第3步，冠状窦、左房下部和左房其它部位的消融。

第4步，二尖瓣峡部消融。

此外，部分患者需要消融左房以外的结构（如右房、上腔静脉）或行三尖瓣峡部阻断。

虽然这种消融方式成功率高，但是术中其他房性心动过速发生率高，放电消融时间长，操作时间长，且左心房过度消融有导致左心耳激动显著延迟等电隔离的不良后果。因此慢性房颤的消融方式仍亟待优化和发展。

建议 虽然有诸多术式存在，但是房颤的导管消融策略主要以肺静脉和/或肺静脉前庭作为消融靶区域并达到完全电隔离是房颤消融的基石，此外还包括非肺静脉消融靶点诸如局灶性房速、房扑、室上性心动过速和 CFAE/GP 等的消融。肺静脉电隔离是阵发性房颤的主要消融终点，但对于持续性和长期持续性房颤，则需在肺静脉电隔离基础上予以复合消融方可进一步提高成功率，而复合消融的策略还有待进一步探索和优化。

3. 心房颤动导管消融的终点：多种消融术式和终点已被单独或联合用于房颤导管消融。房颤导管消融应以最少的消融损伤达到消除触发因素和/或改良心房基质的目的。消融终点取决于房颤的类型，主要内容包括完成消融策略，消融过程中房颤终止，消融后房颤不能被诱发[310~312]。

完成消融术式 (1)肺静脉或肺静脉前庭电隔离是多数房颤消融术式的基石[99,278, 262,313]，术中应验证是否已达到肺静脉电隔离[314~317]。(2)CFAE 消融[303]：①对具有 CFAE 的区域完全消融，CFAE 电位消失；②由房颤转为窦性心律；③对于阵发性房颤患者其房颤不再被诱发。(3)线性消融：对持续性房颤辅助线性消融是必要的，例如在左心房顶部和二尖瓣峡部的消融线可以提高成功率、终止消融引起的大折返性心动过速；当患者有典型房扑病史或经术中证实为右心房峡部依赖性房扑，应行右心房峡部消融。终点应是消融线的连续和完整，达到双向阻滞，因为消融线不完整会引起房性心律失常[318~322]。(4)自主神经节(丛)消融：目前尚不清楚是否应进行特定的自主神经节消融，但初步的研究提示，对自主神经节区域进行消融可进一步提高房颤消融的成功率[323~325]。(5)非肺静脉触发灶消融[326~328]：源于肺静脉外的触发灶多源于腔静脉、冠状静脉窦，Marshall 韧带、界嵴等，其消融终点触发灶区电活动变为规整或局部频率减慢。来自腔静脉的触发灶可通过消融实现电隔离。

有关房颤的终止 在阵发性房颤患者，消融过程中的房颤终止可能并无太大的意义。然而，对于导管消融持续性或持久性房颤，多个研究结果表明，在消融过程中恢复窦性心律者(并非使用抗心律失常药或直流电复律)，在随访中复发率明显降低，故对预后的判定有一定参考价值[287,289,329~333]。

诱发实验 目前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尚无统一规范。对于阵发性房颤，采用节段性肺静脉隔离术式或左房内环肺静脉消融术式（不以肺静脉电隔离为消融终点），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[321,334~336]；对于环肺静脉电隔离后，将房颤不能诱发作为消融终点可否进一步降低术后房颤复发率尚无定论[337]。

建议 以肺静脉或肺静脉前庭作为消融靶点为大多数房颤消融术式的基石；如果消融策略将肺静脉和/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；如果在房颤导管消融过程中，发现肺静脉外局部触发灶，应尽可能消融；如果进行心房线性消融，则心房线性消融应尽量完整、连续，尽可能达到双向阻滞；仅在有典型房扑病史或术中发生典型房扑时推荐行下腔静脉-三尖瓣环峡部消融；对于持久性房颤，仅电隔离肺静脉口部可能疗效有限；消融持久性房颤应尽量通过消融达到房颤终止，但经过广泛消融后房颤或房性心律失常仍持续者，可选择药物或直流电复律；诱发试验可以在预设消融完成后和/或房颤终止后选择性进行，其不同类型房颤、不同房颤消融术式中的意义尚不明确。

4. 射频消融导管的选择和能量的设定：射频能源对心肌损伤局限，可控性强，安全性高，射频能源是目前导管消融房颤的主流能源[338,339]。高能量输出和良好的组织接触可以形成较大的组织损伤，但过高的消融能量输出可能导致严重的并发症。为达到稳定的消融效果，同时又尽量减少栓塞等并发症的发生，多数专家主张使用盐水灌注消融导管，其可形成更有效的损伤而减少术后房颤的复发率，可减少术中栓塞并发症，但应注意限制能量，尤其在左心房后壁消融时。

5. 非射频能经导管消融心房颤动：尽管射频能已最广泛应用于房颤的导管消融，但也有报道其他替代能量的临床试验评价。这些替代能量包括冷冻消融、超声消融和激光消融等。

(1) 超声导管消融：既往曾使用过的超声球囊由于成功率不高现已弃用。新近开发的高能量聚焦超声球囊(high intensity focused ultrasound, HIFU)也未能显示出较以往超声球囊明显的优势[340]，因其球囊长轴与肺静脉的成角、能量的控制以及如何更准确地确定靶区的深度等问题尚有待解决[341,342]，故需进一步深化研究。

(2) 冷冻消融：冷冻消融可保持组织结构，减少血栓形成，减少或避免肺静脉狭窄的发生，可反复多次进行。一些中心分别采用不同的冷冻导管（如传统头端消融导管、环状消融导管或球囊导管）进行房颤的导管消融，并取得一定疗效[343~345]。

建议 射频能源可以用于不同类型房颤消融，亦可用于不同消融策略；冷冻能源可用于房颤消融，但其疗效尚需进一步评估。

6. 围术期处理：

消融术前准备：(1)完善消融术前检查。①血液、尿液、大便常规，出凝血时间，甲状腺功能评估和生化检查，评价心、肝、肾功能和出、凝血功能。②记录窦性心律和心律失常发作时的常规 12 导联体表心电图，常规行 24 h 或 48 h 动态心电图检查。心电图检查不仅可以了解伴随心律失常的类型，而且可以了解窦房结和房室结的功能，便于消融术后分析消融治疗效果和发现可能的心律失常并发症。③消融当天或前 1 天常规行经食管超声心动图(TEE)检查，明确左心房是否有血栓。如有心房血栓的证据，必须正规抗凝至少 3 个月，证实血栓消失后再行导管消融治疗。④X 线胸片了解是否有脊柱畸形及肺部疾患，如直背综合征、脊柱侧凸或前凸、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。此种情况下，可以选择经股静脉途径放置冠状静脉窦电极导管。⑤经超声心动图了解心腔大小和射血分数，评价心脏功能。⑥心脏和肺静脉多排 CT 或 MRI 成像不但可了解肺静脉形态和解剖变异[346,347]，还可了解肺静脉近段的直径及位置情况，并作为消融术后判断有无肺静脉狭窄的参照资料，术中可用三维标测融合 MRI 或 CT 影像技术指导消融[348,349]。(2)消融术前抗凝。经 CHADS₂ 评分 ≥1 分的阵发性房颤患者和所有的持续性房颤患者，均需口服华法林(维持 INR 2.0 3.0)至少 3 周，术前停用 3 d，静脉注射普通肝素或皮下注射低分子肝素替代，但也有研究证实术前不停用华法林并不增加出血并发症风险[350,351]。CHADS₂ 评分 0 分的阵发性房颤患者，可采用上述抗凝策略或阿司匹林 75 325 mg / d 口服，最好消融前应用低分子肝素皮下注射。(3)消融术前药物治疗。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过程中的影响，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。

消融术中麻醉/镇痛：经导管消融治疗房颤一般无需全身麻醉，全身麻醉大多用于有气道阻塞和有发生肺水肿危险的患者。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，使用吗啡、丙泊酚 [352]、或联合应用芬太尼和咪达唑仑可以取得较好疗效。麻醉和止痛都必须在有心律、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，导管室应常规准备相应拮抗或急救药品。

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。因术中肝素应用较多，术后应卧床 6~12 h，压迫止血 4 h 左右。注意观察血压、心律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，可应用糖皮质激素。如术后 6~10 d 出现的延迟发热状态，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)术后药物应用：对于阵发性房颤患者术后可使用或不再使用抗心律失常药物；对于持续性房颤患者建议术后常规应用抗心律失常药物(胺碘酮或普罗帕酮)3 个月，似有利于逆转心房重构和窦性心律的维持。消融复发后不能或不愿意再次消融者，是否停用抗心律失常药物尚无研究依据，可根据临床情况决定。(3)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 天继续应用华法林治疗，在 INR 达到 2.0 之前，应用低分子肝素或普通肝素过渡。华法林继续应用 3 个月，随访期间无房颤复发者，此后是否继续应用华法林视具体情况而定，一般认为 CHADS₂ 评分 ≥ 2 患者应继续应用华法林并保持 INR 2.0~3.0 范围，CHADS₂ 评分 ≤ 1 时可酌情考虑停用华法林。

7. 随访和复发病例处理

(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，心悸等症状通常是由于房性早搏或室性早搏引起，而复发的房颤许多并无症状。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于无症状房颤的判断也十分重要。监测心律失常的方法最好是采用 1~2 d 的动态心电图或心脏事件记录仪[271,353]。对患者随访的频度可以由各电生理中心根据具体情况决定。但由于术后 3 个月早期复发的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，3 个月后开始随访，以后每 6 个月至少随访 1 次，持续时间至少两年。

(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。有的以消融术后不发生房颤为成功标准，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也作为成功标准，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。本次专家共识建议成功及复发的标准界定如下。①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。②治疗有效 术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。③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。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的复发率内[354~359]。术后新发房速的发生率至少占所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，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 术后左房房速在 6 个月内可自行消失。④晚期复发(late recurrence) 消融 3 个月后发生的房颤/房扑/房速，如持续时间 ≥ 30 s，均视为远期复发。有学者将消融术 12 个月以后的复发定为更远期复发(very late recurrence)。远期复发的主要原因常是左心房-肺静脉电连接恢复。更远期复发的原因除左心房-肺静脉电连接恢复外，肺静脉以外的异位兴奋灶可能起重要作用[359~361]。

(3) 复发病例处理：重复消融 (1)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，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。(2)术后晚期复发：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 [362,363]。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，房颤复发的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。(3)术后远期复发：远期复发的原因除肺静脉传导恢复外，非肺静脉触发灶（尤其右心房）可能参与远期房颤复发。(4)术后房速：术后新发规则房速的机制与所采用的消融技术有关。在采用节段性消融的患者中，起源于肺静脉内经恢复的传导传出至左房或肺静脉外（最常见部位为左房顶部或右肺静脉前部）而引发局灶性房速为其主要机制。在进行左房内环肺静脉电隔离的患者中，规则性房速多与环肺静脉消融线上的漏点相关，部分为左房大折返环路。在接受左房内环绕肺静脉消融和左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房不同部位并由此形成大折返性房速。在第二次消融中，可对房速进行详细地激动和拖带标测，约 80%~90% 的患者其房速可消融成功。

8. 并发症及处理：随着经验的积累和影像技术的完善，房颤导管消融治疗的严重并发症较以前明显下降。然而，相对于其他心动过速的射频消融，该手术的并发症仍然较高，而且部分并发症一旦发生则极其凶险。因此，熟悉重要或特有并发症的产生原因、预防和处理极为重要[362~364]。

(1) 心脏穿孔/心脏压塞：常见原因①房间隔穿刺：有导致右心房、冠状静脉窦、主动脉根部和左心房等部位穿孔的可能。②左心房内操作导管致左心耳穿孔。③放电过程中发生爆裂伤导致心脏穿孔：主要发生于使用盐水灌注射频导管进行左心房顶部消融、左心房峡部消融和冠状静脉窦内放电时。诊断：多数消融术中发生的急性心脏压塞具有特征性的临床表现。主要包括[365]：①突发呼吸困难、烦躁、意识模糊或意识丧失；②血压突然降低；③心率变化；④特征性 X 线表现(心影搏动消失和透亮带)；⑤必要时行超声心动图检查。如患者具备上述症状+体征(血压低)+X 线特征可初步诊断为急性心脏压塞。(3)处理：抢救措施包括内科经皮穿刺心包引流及外科开胸手术两种。最重要的抢救措施是应立即在 X 线与造影剂指导下进行心包穿刺引流术。通过采取这一措施，大多数心脏压塞患者可以避免开胸手术；即使开胸手术不可避免，亦为这部分患者过渡到开胸手术争取了时间。开胸手术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基本稳定。

(2) 血栓栓塞并发症：是房颤导管消融治疗的一类严重并发症，目前文献报道的绝大多数均为脑卒中。导致脑卒中的原因可以是血栓脱落、气体栓塞、消融所致的焦痂脱落等。房颤所致的脑卒中轻者可以表现为一过性脑缺血，重者可遗留不可恢复的神经功能损伤，甚至致命。血栓栓塞并发症的预防措施包括：(1)消融术前食管超声心动图(TEE)检查。TEE 对于所有拟行导管消融治疗的房颤患者均是必需的，TEE 检查的时机应尽可能在消融术前 24 h 内完成。(2)房间隔穿刺和肺静脉造影。应注意避免气体通过穿间隔鞘管进入左心房或血液在房间隔鞘管内凝固成血栓，可采用消融术中给予肝素盐水持续冲洗房间隔穿刺鞘。(3)消融术中持续抗凝。房颤导管消融术中持续抗凝的强度目前尚无统一标准。多数电生理中心根据 ACT 时间来调整普通肝素的用量，ACT 一般控制在 250~350 s 之间。(4)消融过程采用盐水灌注导管，可以减少焦痂形成的几率。

(3) 肺静脉狭窄：临床特征：近期随着环肺静脉前庭消融的广泛开展，肺静脉狭窄的发生

率进一步降低。肺静脉狭窄有无临床症状及症状的严重程度与狭窄血管的支数及狭窄程度有关。单支程度较轻的肺静脉狭窄通常并无症状，而单支完全闭塞的肺静脉或多支肺静脉同时狭窄则多具有症状或体征，但症状与体征均无特异性。最常见的症状为呼吸困难，呈进行性加重；其次是咳嗽，通常呈持续性；其他还包括胸痛、血痰、低热、反复发作且抗生素治疗无效的肺部感染等[366~368]。治疗：应遵循原则：①无症状的肺静脉狭窄除持续抗凝预防肺静脉血栓形成外无针对性治疗。②症状性肺静脉狭窄药物治疗无效，通常需要进行介入治疗以缓解狭窄。③现阶段症状性肺静脉狭窄的介入治疗虽有非常好的即刻效果，但消融术后再狭窄的发生率却很高，可高达 50%以上，而且有的患者即使经过多次介入治疗仍难获满意疗效。(3)预防。现阶段肺静脉消融术中应采取以下措施以减少肺静脉狭窄的发生：①消融的靶点应在肺静脉口外；②细致解读肺静脉环状标测电极导管标测结果，尽可能减少放电；③试用其他消融能量，如超声、冷冻等，采用射频能量时消融温度勿超过 50℃。需要特别强调的是，三维标测并不能完全避免肺静脉狭窄的发生。

(4)消融术后房性心动过速：房颤导管消融后左心房房速好发时间为消融后数日到数周内，这种消融术后新出现的房速或者房扑因其心室率较难用抗心律失常药物控制，而且部分呈无休止性发作，故通常较房颤更难耐受，已经成为消融房颤的一个重要的致心律失常的副作用[369~371]。

部分持续性房颤在环肺静脉消融过程中，常可以见到房颤转变为规则的心动过速，而且这种心动过速直至肺静脉前庭已被完全隔离后仍然存在。这种心动过速是否需要消融尚无定论，因为绝大多数在复律后可以恢复并长期维持稳定的窦性心律。有研究表明，环肺静脉线性消融时如果能在肺静脉前庭处作彻底的线性隔离，不残留缝隙传导，其术后房速的发生率并不高(<5%) [365]，故高质量隔离肺静脉是预防术后房速发生的重要手段。研究表明，部分术后左心房房速可在术后 2~5 个月内自行消失，故一旦消融术后发生左心房房速，并不一定需要马上进行再次消融治疗。房颤消融术后房速的最为有效的治疗方法是再次消融治疗。治疗措施应当根据房速的不同机制来选择，包括标测和线性消融大折返环房速[372~374]或消融非肺静脉局灶性房速等。

(5)左心房-食管瘘：左心房-食管瘘是房颤导管消融最严重并发症，主要见于左心房线性消融术。表现为败血症等全身感染的表现，一旦出现则绝大多数致命。如何预防左心房-食管瘘目前尚无成熟的经验，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。在左心房后壁进行盐水灌注消融时，建议功率<25 30W，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，而不是左心房后壁，即消融损伤应尽可能避免食管的走行部位[375,376]。近年来有消融术后应用质子泵抑制剂(PPI)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。

(6)膈神经损伤：房颤消融的膈神经损伤发生率为 0.48%，绝大多数发生在右上肺静脉下前区域或上腔静脉的后间隔区域。绝大多数患者没有相关临床症状。可能的临床症状有呼吸困难、咳嗽等，一些患者可发展为严重的肺病，甚至需要呼吸机支持。绝大多数膈神经损伤可完全恢复或部分恢复。消融中可通过高输出起搏(≥ 30 mA, 2 ms)证实膈神经分布部位以避免在此区域消融来预防永久性膈神经损伤。推荐在消融右上肺静脉及其附近、上腔静脉、邻近左心耳顶部区域前先试用高输出起搏，如果出现膈肌收缩则避免消融[377,378]。

(7)食管周围迷走神经损伤：左心房消融影响到食管周围迷走神经丛时会导致其损伤，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。表现为消融后数小时到 2 d 内腹胀不适，发生率为 1%。有人认为可以通过监测食管温度和避免消融食管下的左心房心内膜区域预防[379]。

(8)急性冠状动脉闭塞：房颤消融中，冠状动脉损伤极罕见，估计在二尖瓣峡部消融时出

现的回旋支闭塞不超过 0.002%[380]。然而，如果选择在冠状静脉窦内消融，则冠状动脉损伤的可能性会明显增加。

(9) 血管并发症：较为常见，包括腹股沟血肿、腹膜后出血、股动脉假性动脉瘤或股动-静脉瘘，发生率为 0-13%[381]。

十二、心房颤动的外科治疗

房颤是心脏外科手术后预后不良的一个独立危险因素，与较高的围术期死亡率相关。术前房颤亦增加二尖瓣修复术的风险，也是远期心脏不良事件或卒中预测因子。外科手术治疗房颤自 1980 年的左房隔离术开始经历了 30 多年的临床实践，目前正处于一个理念更新、技术飞跃的关键阶段：先进的消融能源与手术技术相结合，使得 Cox-maze III 手术在高治愈率基础上达到技术的进一步简化和风险的降低，其应用程度也达到了前所未有的水平。

1. Cox 迷宫 III 型手术：“切割和缝合”技术用于隔离肺静脉，并延伸至二尖瓣环、左右心耳、以及冠状静脉窦，模拟窦房结发出至房室结的复杂传导路，即 Cox 迷宫 (Maze) 手术。自 1987 年始用于房颤的治疗已经历了 20 多年的临床实践，积累了丰富的临床研究证据。迷宫 III 型术式已成为手术病例最多、随诊时间最长和治疗效果最好的外科手术方法，公认为外科治疗房颤的金标准[53,382,383]。晚期随访表明手术房颤治愈率达 90%，并有效的减少卒中发生率[384-387]。2003 年以来，Cox 认为原有迷宫 III 型手术路线可以简化，简化后的手术路线主要包括肺静脉环形隔离，左心房峡部线性隔离加冠状静脉窦冷冻，右心房峡部隔离，称为微型迷宫手术。微型迷宫手术仍可治愈绝大多数各种类型的房颤。迷宫手术纠正房颤为病人带来的最大获益是术后脑卒中率下降。研究表明：房颤的出现和术中未结扎左心耳是瓣膜手术后卒中发生的唯一风险因素，二尖瓣置换手术中结扎左心耳可以减少远期栓塞事件的发生。ACC/AHA/ESC 2006 心房颤动治疗指南中明确指出：左心耳的切除或者结扎，能够从根本上减少 AF 治疗术后的血栓栓塞几率。根据 Cox 的经验，自 1989 至 1999 年共施行迷宫手术 306 例，术后除置换机械瓣膜的病人外，均停用抗凝治疗，远期仅有 1 例病人发生卒中 (0.3%)。房颤对于瓣膜术后远期影响的另一重要因素是三尖瓣返流。Kwak 等的长期随访表明：对于术前无显著三尖瓣返流的房颤病人，在二尖瓣/主动脉瓣手术后，房颤的存在是远期三尖瓣显著返流的唯一风险因子，因此在心脏手术同期施行迷宫手术，不仅能够转复窦律，而且对患者的长期生存也有着良性影响。

2000 年 Cox 等[384]首先报道了迷宫手术的 346 例大样本研究结果，其中 299 例接受了迷宫 III 型术式。房颤治愈率为 99%，术后死亡率为 2%，术后左、右心房的泵功能分别维持在 93% 和 98%。Cox 组的迷宫术远期随访显示，98% 的患者治疗后不需要药物治疗，其中 95% 的患者其疗效已持续 15 年。卒中发生率为 0.1%，15% 的患者需要安装永久的起搏器。2000 年美国 McCarthy、Schaf 和 Arcidi 等[385-388]报告的三大医疗中心的大组病例同期手术率达 75%~88%，根治房颤成功率 90%~97%。Melo 的房颤手术国际 5 年注册研究，纳入了欧美 10 家外科中心的 1723 例患者，均在二尖瓣手术同期接受迷宫手术治疗房颤，研究结果发现迷宫+二尖瓣手术后的血栓栓塞率为 3%，术后有稳定窦性心律患者的早期和远期生存率均显著高于其他心律的患者。ESC 2011 心房颤动治疗指南中明确指出：长达 15 年的手术随访，75%~90% 患者无房颤发作。对于二尖瓣疾病患者，单纯的瓣膜手术并不能降低房颤的复发和卒中，但同时行迷宫术则使其预后与窦律患者相近，并且对恢复有效的左房收缩功能也有良好的效果。

综合文献报告对迷宫 III 型手术有如下评价：(1) 迷宫 III 型手术治愈房颤的成功率多在 90% 以上，其中不合并器质性心脏病的阵发房颤手术成功率达 95% 以上。其围术期的死亡率在 1%~4% 之间。(2) 在多数医疗中心迷宫 III 型手术均与器质性心脏病的手术同期进行，同期手术率为 75%~100%。(3) 房颤消除后的窦性心动过缓永久心脏起搏器植入率为 2%~6%。

(4) 术后远期随访右房收缩功能恢复为 93%~100%，而左房的收缩功能恢复 91%~100%。

对心律失常引起的左心功能不全，迷宫III型手术有明显的矫正作用。(5) 迷宫III型术式的疗效 15 年随访，消除房颤率为 80%~95%，在孤立性房颤病例中为 94%，在房颤伴二尖瓣疾病病例中则高达 97%，血栓栓塞并发症免除率为 99.4%[389-393]。也有证据显示迷宫手术对病人的远期生存率无明显影响，但至今也未见迷宫手术对远期生存率具有负面影响的报道[386,394-396]。(6) 迷宫手术切口众多，手术操作复杂，体外循环时间延长，且有死亡和发生严重并发症的风险，使得其在推广中受到极大的限制，多年来在全世界的范围内也只有少数的医疗中心开展了少量"迷宫手术"，目前已很少应用。

2.心房颤动的外科消融改良迷宫术：不采用"切与缝"技术，其他能源也可用来复制左房传导阻滞的迷宫线。而且过程更快，不需要心脏停搏。一些小样本随机研究显示，这些技术可以提高维持窦律的比例，延长 6 分钟步行距离，降低血浆 BNP 水平，减少卒中的发生率。2005 年欧洲心脏外科杂志[394]公布了经计算机检索 PubMed 和 Medline 数据库自 1980 年—2004 年发表的 48 项房颤外科治疗研究的荟萃分析结果：组 1 为颤外科手术中直视下消融（分别使用射频、微波或冷冻）治疗 2279 例。组 2 为采用经典的 Cox-MazeIII 术式的"切和缝"方法治疗房颤 1153 例。两组比较，窦性心律恢复无显著差别（78.3% vs 84.9%， $p=0.03$ ）。消融主要用于永久性房颤（92.0%）而且是同期手术（98.4%），但也日益增多地运用于非二尖瓣手术（18.5%）。此项研究的公布更加推动了房颤消融向前发展，目前可选择的消融能量，包括射频、微波、冷冻、超声和激光等。同导管消融相比，外科消融可轻松地达到完全电隔离，并造成透壁性损伤，同时也可进行左心耳切除，心外膜去神经化技术也是目前外科消融手术治疗房颤的优势。由于迷走神经节分布于心外膜，位于左肺动脉和左上肺静脉之间的 Marshall 韧带也是迷走神经节的高分布区域，心脏直视消融手术中，利用高频刺激非常容易辨认迷走神经节的分布，可进行针对性心外膜消融，或/和切断 Marshall 韧带，耗时仅数分钟，且简便易行。

在外科领域，目前消融研究的焦点仍然是消融能源的选择和手术径线的确认：

(1) 射频消融：心内直视下射频消融与传统的 Cox 迷宫手术相比，是一种简易、安全、有效、具有发展前景的房颤外科治疗方法，也是目前外科中应用最广的消融能量。ESC 2011 心房颤动治疗指南对此评价是：术后 1 年，85% 患者保持窦性心律，5 年后仅 52%。房颤持续时间和左房大小是复发的预测因子。消融的方法有单极消融、双极消融，其成功率在 70%~90% 之间，手术时间缩短至 10~15min。Cardioblade 冲洗式射频消融外科治疗房颤系统，是目前全世界、(2001 年起 5 万例)也是中国(2002 年起 1500 例)应用最为广泛的外科治疗房颤技术设备；该冲洗式技术安全、迅速、成功率高且不断向微创手术发展。2002 年美国辛辛那提大学附属医学院的 Dr. Randall Wolf 医生首创并逐渐完善房颤双极射频消融微创外科手术，新研制的双极射频消融，能量释放更为精确，既可以减轻对心脏组织的损伤，也可确保透壁效果，显示了在心外膜、非体外循环下外科治疗房颤的可行性和有效性。Sie 等报道最大一组病例窦性心律恢复为 73%，左房收缩功能改善。根据 Gaynor 的经验，利用双极射频系统进行迷宫手术治疗，术后 6 个月的窦性转复率为 91%，与传统的"切与缝"迷宫手术的疗效相近。Tekumit 等[397]对 95 例二尖瓣病变合并房颤的患者在换瓣术同期行双极射频消融治疗房颤，结果显示 72.2% 的患者在住院期间恢复窦性心律，73.3%、72.0% 和 75% 的患者分别在 3 个月、6 个月和 12 个月后恢复窦性心律。在随访(14.02±5.71 月)期间，仅 9 例患者晚期再次复发房颤。Benussi 等[398]采用双极射频消融治疗房颤，92% 的患者术后恢复窦性心律。双极射频消融具有温度低、对周围组织损伤小、更好维持心房传输功能从而降低了术中和术后血栓、心腔及肺静脉狭窄的发生率。目前双极射频消融已成为体外循环下对合并其他器质性心脏病的房颤患者进行外科消融术较理想的方法[399-402]。国内已有多家医院采用射频消融系统行心内直视下射频消融治疗慢性房颤，效果良好。2009 年王辉山等[403]报告心脏手术同期施行双极射频迷宫手术 141 例，随访 3 个月~2 年，平均 16.79

±7.91个月。被随访者3个月、6个月和1年以上稳定窦性心律(sSR)分别为69.77%、72.36%和87.14%。超声显示左心房比术前明显缩小,sSR者均出现明显A峰波,左心房功能良好。随着术后时间延长,sSR逐渐增加,AF复发率逐渐降低。老年、AF病程超过5年、左心房房内径>60mm以及中到重度的三尖瓣关闭不全是影响双极射频迷宫手术疗效的危险因素。2010年崔永强[404]报告了208例干式双极射频消融手术治疗器质性心房颤动。消融径线包括3种:标准Cox—Maze m手术;改良Cox Mini—Maze手术;单纯左心房迷宫手术。平均射频消融时间7.1±3.2min,随访5—58个月,以末次随访时间分析,阵发性房颤组的非房颤律为92.5%,持续性/永久性房颤组为72.1%;3种射频消融路径组间的成功率差异无统计学意义。

外科射频消融术治疗房颤的优势:适应证广,适用于各种类型的房颤。包括:阵发性房颤,持续性房颤,永久性房颤;对于瓣膜置换术合并房颤患者,迄今也是唯一治愈房颤的方法;与其他消融能量方式相比,此手术开展最早,所报道的疗效也最佳,是目前国际上公认的根治房颤成功率最高的方法,且医疗费用相对低廉;该手术结合了内科和外科的技术优势,大大缩短了手术时间,

与单瓣膜手术相比,仅增加了约20分钟,且不增加原来手术的风险及难度,手术的并发症不增加;相对于传统迷宫手术来说创伤小,成功率高达80%~90%;操作简单,体外循环时间短,对病人心功能恢复有利;对心房的收缩功能影响小;烧灼的部位、深浅及路线较好控制,不易引起心脏破裂和出血,从而减少手术的并发症和死亡率[405]。

(2) 冷冻消融:通过冷冻心房组织可以产生透壁性损伤。1年后87%患者无房颤。目前主要用于跨二尖瓣环和三尖瓣环部位的消融[406]。Takami等联合运用手术切口和冷冻隔离肺静脉,并以冷冻完成maze手术右心房的消融灶,以缩短手术时间、减少心房切口。术后6个月,房颤消除率约为80%。Cox等还成功报道了以冷冻代替mazeIII手术全部心房切口,即Cryo-maze手术,术后房颤消除率超过90%。Ghavidel等[407]分析了用冷冻消融术对90例二尖瓣病变伴慢性房颤患者实施了肺静脉开口隔离的疗效,65.5%的患者恢复窦性心律,其中27.6%的患者在手术结束时就已恢复窦性心律,10%的患者在重症监护室恢复窦性心律,其余患者在随访期间均消除了房颤。

(3) 微波消融:微波能量集中,不会对周围组织造成损伤;通过调节消融时的功率和时间,可精确控制组织的损伤深度,从而减少并发症,不易形成碳化或焦痂,降低了血栓栓塞的风险[408,409]。至2003年,全世界共报道外科应用微波消融治疗房颤约3500例,其中2500例为体外循环手术,随访0~4年,窦性心律转复率约75%;1000例为非体外循环手术,随访0~2年,窦性心律转复率70%~80%。2004年Didier首次报道了腔镜下机器人手臂辅助进行肺静脉隔离术,术后3个月MRI检查示左房与左室射血分数分别为35%和52%。对于不停跳冠状动脉旁路术的患者,心外膜微波消融无需切开心房,在跳动的心脏上实施连续消融,避免了体外循环带来的损伤和并发症。目前微波消融临床应用例数尚不多,短时间内还难以推广。钱峰等[410]对33例风湿性心脏瓣膜病合并持续性房颤患者,在二尖瓣手术同期附加心内膜微波消融,结果:两组均无手术死亡,术后均未出现严重并发症,未出现需要二次手术的情况。平均随访2.3±1.4年,微波组24例(72.7%)维持窦性心律,对照组5例(15.1%)恢复为窦性心律,两者比较,有统计学差异。

(4) 高强度聚焦超声波:(HIFU)是目前全球最先进的外科消融能源。它在循环的血细胞之间通过产生摩擦热对组织造成损伤,继而发生凝固性坏死和传导阻滞。心房肌细胞和冠脉两侧的脂肪组织都能达到消融目的且不损伤到冠脉血管。组织学观察显示:该能量不会对重要的组织结构、特别是冠状动脉血管造成损伤,因此可以理想完成左心房峡部的心外膜消融。18个月随访时,86%的患者无房颤和房扑。影响手术成功的因素包括较大的左房、高龄、房颤持续时间较长、高血压及睡眠呼吸暂停[411,412]。

3. 心房颤动的微创外科治疗：微创心脏外科手术是近年国际上发展迅速的外科治疗技术，具有创伤小，技术复杂性低，操作精准而快速，疗效高等特点。微创外科手术的主要治疗对象为药物治疗无效的阵发性/孤立性房颤患者。ACC/AHA/ESC 2006 心房颤动治疗指南阐述：许多微创的改良治疗技术正在不断发展之中，包括胸腔镜下的微创心外膜消融手术，可能会成为更多房颤病人可以接受的治疗方法。ESC2011 心房颤动指南指出：其他技术包括心外膜消融术，虽有一定前景，但尚未与标准的外科术式进行比较。目前全球范围内报道的微创消融技术已有：Wolf Mini-maze 消融手术，机器人辅助的冲洗式射频消融手术，微波消融手术，高密度聚焦超声消融手术，激光消融手术等。其中最具代表性的是由美国医生 Randon Wolf 提出并逐渐发展完善的微创消融手术(Mini. maze)。该手术采用肋间小切口。应用 Atricure 双极射频消融钳及特殊的手术器械，无需体外循环。在心脏不停跳状态下进行。双极射频消融可以造成更为精确、单一的跨壁病变，能量释放更为精确，既可以减轻对心脏组织的损伤，也可确保透壁效果，显示了在心外膜、非体外循环下外科治疗房颤的可行性。主要步骤为双侧肺静脉隔离、左房环肺静脉线消融、心外膜部分去神经化以及左心耳切除。优点为手术损伤小、操作快速准确、并发症少、疗效好。国际上以阵发性房颤为主要治疗对象，同时也包括严格选择的永久性房颤，6 个月总体治愈率可达到 91.3%。手术时间通常为 2-4 小时，平均住院时间为 3 天。消融 6 个月时，阵发性房颤者其窦性心律转复率为 80%-90%[413-415]。2008 年 7 月，Edgerton 发表微创手术研究成果：共纳入 74 例病人，采用干式双极射频消融技术，术后 6 个月，对 94.6% 的患者行 ECG 检查，46.9% 行 14~21 天的连续心电监测，36.4% 进行了 24 小时 Holter 检查，16.7% 进行了永久起搏器记录事件回顾分析。手术成功的定义为没有持续时间超过 15 秒钟的房颤发作。其结果为：阵发性房颤者 6 个月 ECG 示 100% 的窦性转复率，持续心电监测示转复率为 83.7%；持续性房颤及长期持续性房颤者，6 个月 ECG 示转复率为 81.5%，持续心电监测示转复率为 56.5%。

目前外科微创手术消融治疗房颤的适应证为：1. 阵发性和孤立性房颤者；2. 导管消融后房颤复发者；3. 有明显症状且需手术治疗的心脏瓣膜病、冠心病等；4. 对抗心律失常药物治疗无效，或不能耐受药物治疗，愿意接受外科手术治疗者；5. 存在心房血栓者；6. 既往有血栓栓塞病史，如脑卒中或一过性脑缺血发作者；7. 存在对华法令、阿司匹林等抗凝、抗血小板药物治疗的禁忌证者。

4. 外科消融后的治疗：外科消融术后可发生心脏结构逆重构，常伴发心律失常。因此术后应用抗凝及抗心律失常药物治疗至少维持 3 个月，并在 3、6、12 个月随访时根据患者的临床表现、心电图及超声心动图检测结果决定是否停药。

建议 房颤的外科治疗仍主要在瓣膜外科中开展，Cox 迷宫 III 型手术的疗效已成为房颤治疗的金标准。多个临床研究证实，接受 Cox 迷宫术的患者，经过 1 年以上的随访，窦性心律的维持率达 90%。经典外科迷宫术式的主要缺陷是技术难度较大、手术时间和体外循环时间较长，创伤性较大，尽管疗效好但难予广泛应用。现在的发展趋势是在心脏外科手术时应用各种消融能量治疗房颤，但尚无统一的消融路径，其消融损伤线可从经典的迷宫线到简单的环肺静脉隔离，方法可以是心内膜或心外膜，但环肺静脉消融是基本术式。能量消融在保证房颤治疗有效性的同时可缩短手术时间、不增加手术相关并发症的发生率。目前对药物治疗无效的阵发性/孤立性房颤患者微创手术可达到 80%-90% 的确切疗效，对于合并有房颤的心脏外科手术患者，尤其是行二尖瓣手术的患者，同时行心内膜或心外膜消融治疗房颤已经被广泛接受和应用，是房颤治疗最有前景的方法之一。ESC2011 对于外科消融房颤的建议是：1. 将行心脏手术的症状性房颤，应考虑外科手术消融房颤（II a, A）。2. 将行外科手术的无症状性房颤，若简单且风险不大，可同时行房颤外科消融（II b, C）。3. 微创外科消融术简单易行，可用于导管消融失败的症状性房颤（II b, C）。

十三、急性心房颤动的治疗

1. 急性心房颤动的定义：急性房颤是指发作持续时间小于 48h 的房颤，包括初发房颤和阵发性房颤的发作期或长期持续性房颤的加重期，即在无症状房颤基础上出现明显的临床症状，如心悸、气短、呼吸困难等[416]。急性房颤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、先天性心脏病以及各种原因引起的充血性心力衰竭等。急性房颤可与某些急性、暂时性的原因有关，如过量饮酒、外科手术、甲状腺功能亢进、心功能不全的发生或加重，急性心包炎、急性心肌炎、肺动脉栓塞、电击等。所以在急性房颤发作或房颤加重期，房颤本身需要积极的控制和处理，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. 急性心房颤动的处理流程：急性房颤的处理宜个体化。依据伴发的症状、生命体征稳定与否、房颤持续时间及伴发的基础疾病不同而不同[417,418]。临床上根据处理原则不同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的时机和复律前的准备不同而分为发作持续时间<48 h 和 ≥48 h 者两类处理（图 3）。

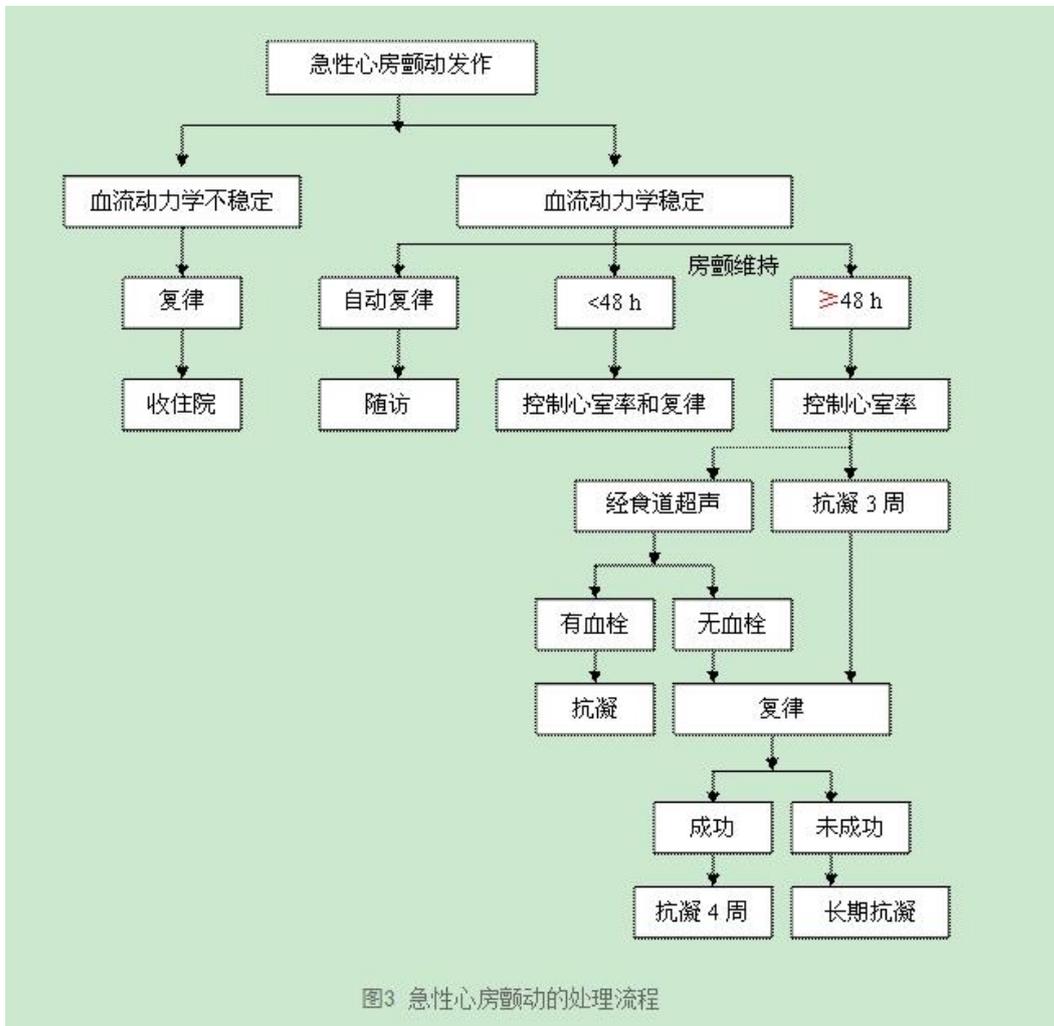


图3 急性心房颤动的处理流程

图 3 急性心房颤动的处理流程

3. 血流动力学不稳定的急性心房颤动：对血流动力学不稳定的急性房颤患者，或者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，如没有禁忌证，即刻予以同步直流电复律；对于持久性房颤或电复律未成功者，应立即控制心室率。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主要的原因，应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时，如心室率过快(>200次/分)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心房颤动：血流动力学稳定的急性房颤治疗策略主要有控制心室率和转复窦性心律(窦律)。根据患者房颤持续的时间选择不同的策略。首先，急性房颤的临床处理原则是缓解症状和评估房颤伴随的风险。临床评价包括询问房颤发作开始的时间及持续时间，EHRA 评分，脑卒中风险评估，寻找房颤诱发因素和心律失常并发症，心电图检查了解有无急性或陈旧性心肌梗死、左室肥厚、束支阻滞、心室预激、心肌病、心肌缺血等情况，评价有无心功能不全，必要时 CT 评价脑卒中和 TIA。

(1) 控制心室率：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。对于持续时间<24 h 的患者急诊时，首先应该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以 24 小时内自行转复为窦性心律。

房颤急性发作时心室率多在 110~130 次/min 以上，如果静息状态下心室率>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，最好在 70~90 次/min，可以缓解症状，保护心功能。

房颤急性发作时控制快心室率反应，一般需要使用静脉制剂，起效快，作用肯定。药物主要包括四大类： β -受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙拮抗剂、洋地黄类和胺碘酮[419,420]。

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拮抗剂均有较好地减慢心室率作用，尤其对存在高肾上腺素水平时，如房颤合并发热、急性胃肠道出血、贫血、甲状腺功能亢进或围手术期的房颤。

β -受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙拮抗剂禁用于合并心脏收缩功能不全的患者。但如果同时合并二尖瓣狭窄，在使用洋地黄控制心室率不满意时，可选用 β -受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙拮抗剂，因为此类患者的心功能不全往往是左心房功能不全引起的肺淤血。减慢心室率，延长舒张期，增加舒张期心室充盈，对改善肺循环淤血有重要意义，使用时应严密观察心功能，防止心功能不全加重。

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，慎用于合并慢性阻塞性肺疾病的患者，对这类病人可使用非二氢吡啶类钙拮抗剂。

常用的 β -受体阻滞剂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 10min 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 5h 和 8h，随后可改为口服美托洛尔维持。艾司洛尔的负荷剂量 500 μ g/kg，2~5 min 静脉注射，如无效，可重复负荷剂量，并继以 50~200 μ g \cdot kg \cdot 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用药，停药后 30min 作用即可消失。由于其价格较贵，故一般不作为首选。

静脉注射非二氢吡啶类钙拮抗剂可较迅速地产生控制心室率的作用，一般在 5~10min 左右起效，最大起效时间为 30~60min。常使用的药物有地尔硫卓和维拉帕米，地尔硫卓可以给予 10~20mg (0.25mg/kg) 缓慢静脉注射(3~5 分钟)，15min 后可以重复给予 10mg，心室率控制后可以 5~15mg/h (或 5 μ g \cdot kg \cdot min $^{-1}$) 的速度维持静脉滴注。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全和有器质性心脏病的患者应慎用，维拉帕米首次可给予 5~10mg(0.0375~0.15mg/kg)缓慢静脉注射(3~5 分钟)，以后

以 5mg/h 的速度静脉滴注，每日总量不超过 50~100mg，用药期间注意监测心功能。

对合并有心功能不全的房颤患者，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西地兰（毛花苷丙），首次剂量为 0.4 mg 缓慢静脉注射（5~10 分钟），30~60 min 后可再追加 0.2~0.4mg，用药后 40~50 min 起效，最大起效时间可能在用药后几小时。在临床上，洋地黄制剂主要减慢休息状态下的心室率，在高肾上腺素水平时效果差。存在心功能不全时，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 150mg，稀释在 5% 的葡萄糖中，10~30 分钟静脉注射或点滴，无效时可追加 150mg；然后可用 0.5~1mg/min 维持静脉滴注。胺碘酮在减慢心室率时有明确的转复窦性心律作用。

房颤合并预激综合征时，心室率往往偏快，甚至>200 次/min。对这类病人不能使用β-受体阻滞剂、钙拮抗剂和洋地黄类药物控制心室率；无论有或无器质性心脏病及心功能不全，可应用胺碘酮，即能减慢心室率，也可以转复窦性心律。急性期房颤心室率控制后，可改为口服药物控制心室率，剂量及用法见本建议 7.4 节，或考虑转复和维持窦性心律。

（2）转复窦性心律：对于初发或阵发性房颤发作期以及部分持续性房颤的患者，可以尝试复律并维持窦性心律，尤其是发作时症状严重、伴有明显心力衰竭、心绞痛、存在抗凝禁忌证或控制心室率效果不满意的患者[421,422]。

对初发房颤，持续时间<24 h 的患者急诊时，可以先控制心室率观察，根据以往房颤持续时间决定是否立即使用转复窦性心律的药物，因大部分阵发性房颤可以自行转复为窦律；对于持续时间≥24h 但<48 h 的房颤患者，如果没有复律禁忌证，则应立即给予低分子肝素抗凝，并考虑积极复律，因为房颤自动复律的可能性已明显减少，而且一旦房颤持续≥48 h，将存在心房血栓形成的危险；持续时间>1 周的房颤几乎不能自动复律，需要抗心律失常药物进行转复，但必须需经食管超声心动图检查排除心房血栓后方进行复律或进行常规有效抗凝 3 周后进行复律。对于急性房颤患者积极复律将会缩短患者住院时间，复律的方法包括药物复律和直流电同步电复律，具体方法和注意事项见相关章节。

药物复律的原则：对无器质性心脏病或无心功能不全时，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。

房颤转复还可使用伊布利特 1mg，缓慢静脉注射（5 分钟），10~20min 后可再追加 1mg，大约 1 小时起效。4%左右的病人用药后可发生尖端扭转型室性心动过速，故用药后需心电监护不少于 5 小时，并应配备心肺复苏设备，心衰患者避免使用。

无论有或无器质性心脏病及心功能不全，均可应用胺碘酮转复房颤为窦性心律，按 5 mg/kg 剂量 1 h 内静脉滴注或 300mg 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。

直流电同步电复律，具体方法和注意事项见相关章节。

5. 急性心房颤动的抗凝治疗：对于血流动力学不稳定的患者即刻给予肝素或低分子肝素，同时给予电复律治疗。

对于持续时间<24 h 的房颤患者，可以暂不考虑抗凝，主要控制心室率。

对于持续时间≥24 h 但<48 h 的房颤患者，无论考虑是暂时控制心室率还是转复窦律，首先应即刻给予抗凝治疗，可选择低分子肝素或肝素，因为房颤持续时间≥48 h 后，心房就有形成血栓的风险。

一旦房颤持续≥48 h，心房有可能有血栓形成，而使得房颤暂不能转复；必须给予低分子肝素或肝素抗凝治疗[423,424]，然后过渡到口服华法林或其他新口服抗凝剂治疗，在有效抗凝 3 周后或经食管超声排除心房血栓后，方可进行转复窦性心律治疗。当转复为窦性心律后，还需要继续抗凝治疗至少 4 周，并进行长期脑卒中风险评估以决定是否长期抗凝。

建议 对于血流动力学不稳定的急性房颤，如果没有禁忌证，即刻给予同步直流电复律。对于血流动力学稳定的急性房颤患者，如心室率快，产生明显症状，均宜首先控制心室率，无器质性心脏病者可选用 β -受体阻滞剂（美托洛尔、艾司洛尔等）、非二氢吡啶类钙拮抗剂（维拉帕米、地尔硫卓等）；合并心衰者可选用洋地黄制剂（毛花苷丙等）；合并器质性心脏病、心功能不全或心肌梗死时可选择胺碘酮静脉制剂；急性房颤时应将心室率控制在 100 次/min 以下。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拮抗剂，应选择静脉使用胺碘酮或普罗帕酮，或选择电复律。对于血流动力学稳定的急性房颤患者，选择复律的指征尚无充分的循证医学证据。对于持续时间 < 24 h 的患者可先控制心室率，暂不需要抗凝，大多可自行复律；对于持续时间 24~48 h 的患者，在控制心室率的基础上，积极使用低分子肝素或肝素抗凝并给予药物复律；对于持续时间 \geq 48 h 的患者，可选择有效抗凝治疗 3 周或食管超声检查后复律，复律可采用药物或直流电复律，复律后继续抗凝至少 4 周。对急性房颤复律不成功者应立即控制心室率。

参 考 文 献

- [1] 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. *Circulation*, 1996, 93: 1262-1277.
- [2] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation(ATRIA)Study. *JAMA*, 2001. 285: 2370-2375.
- [3] Bellet S. Clinical disorders of the heart beat. 3rd ed. Philadelphia: Lea&Febiger, 1971:1-90.
- [4] Prystowsky EN, Katz AM. Atrial fibrillation. In: Topol EJ, ed. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 1661.
- [5] 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. *Eur Heart J*, 1998, 19: 1294-1320.
- [6] Allesie MA, Konings KT, Kirchhof CJ. Mapping of atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allesie MA, Campbell RW. eds. Atrial fibrillation: mechanisms and therapeutic strategies. Ann Arbor, MI: Futurg. 1994: 37-49.
- [7] Levy S, Novella P, Ricard P, et al. Paroxysmal atrial fibrillation: a need for classification. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1995, 6: 69-74.
- [8] Sopher SM, Camm AJ. Therapy for atrial fibrillation: control of the ventricular response and prevention of recurrence. *Coron Artery Dis*, 1995, 6: 106-114.
- [9] Levy S. Classification system of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*, 2000, 15: 54-57.
- [10] The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 2010, 31: 2369-2429.
- [11] Feinberg WM, Blaekshear JJJ, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*, 1995, 155: 469-473.
- [12] Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006. 114: 119-125.
- [13] Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation:

- The Framingham Study. *Am Heart J.* 1996, 131: 790-795.
- [14] Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006, 27: 949-953.
- [15] Bilato C, Corti MC, Baggio G, et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A Study). *Am J Cardiol.* 2009, 104: 1092-1097.
- [16] Zhou Z, Hu D. An epidemiological study on the prevalence of atrial fibrillation in the Chinese population of mainland China. *J Epidemiol.* 2008;18:209-16
- [17] Iguchi Y, Kimura K, Aoki J et al. Prevalence of atrial fibrillation in community-dwelling Japanese aged 40 years or older in Japan: analysis of 41,436 non-employee residents in Kurashiki-city. *Circ J* 2008;72:909-13
- [18] Ohsawa M, Okayama A, Sakata K, et al. Rapid Increase in estimated number of persons with atrial fibrillation in Japan: An analysis from National Surveys on Cardiovascular Disease in 1980, 1990 and 2000. *J Epidemiol.* 2005, 15: 194-196.
- [19] Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol.* 2009, 137: 102-107.
- [20] Yap KB, Ng TP, Ong HY. Low prevalence of atrial fibrillation in community-dwelling Chinese aged 55 years or older in Singapore: a population-based study. *J Electrocardiol.* 2008, 41: 94-98.
- [21] Jeong JH. Prevalence of and risk factors for atrial fibrillation in Korean adults older than 40 years. *J Korean Med sci.* 2005, 20: 26-30.
- [22] 周自强, 胡大一, 陈捷, 等. 中国心房颤动现状的流行病学研究. *中华内科杂志*, 2004, 43: 491-494.
- [23] Zhang S. Atrial fibrillation in mainland China: epidemiology and current management. *Heart.* 2009, 95: 1052-1055.
- [24] Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994, 271: 840-844.
- [25] Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Prevalence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997, 96: 2455-2461.
- [26] Chien KL, Su TC, Hsu HC et al. Atrial fibrillation prevalence, incidence and risk of stroke and all-cause death among Chinese. *Int J Cardiol* 2010;139:173-80
- [27] Wattigney WA, Meusab GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999 implications for primary prevention. *Circulation.* 2003, 108: 711-716.
- [28] Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med.* 1998, 158: 229-234.
- [29] Coyne KS, Paramore C, Grandy S, et al. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health.* 2006, 9: 348-356.
- [30] Stewart S, Murphy N, Walker A, et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart.* 2004, 90: 286-292.
- [31] Ringborg A, Nieuwland R, Lindgren P, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace.* 2008, 10: 403-411.
- [32] Qi WH. Retrospective investigation of hospitalized patients with atrial fibrillation in mainland China. *Int J Cardiol.* 2005, 105: 283-287.

- [33] Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982, 306: 1018-1022.
- [34] Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet*, 1987, 1: 526-529.
- [35] Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med*, 1999, 131: 688—695.
- [36] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991, 22: 983-988.
- [37] 马长生, 周玉杰, 马煜, 等. 中国人非瓣膜病心房颤动患者脑卒中发生率及影响因素的回顾性前瞻研究. *中国循环杂志*, 1999, 14(增刊): 110.
- [38] 胡大一, 孙艺红, 周自强, 等. 中国人非瓣膜性心房颤动脑卒中危险因素的病例对照研究. *中华内科杂志*, 2003, 42: 157—161.
- [39] Fuster V, Ryde'n LE, Cannom DS, et al. ACC / AHA / ESC 2006 Guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2006, 114: e257-e354.
- [40] Fatidn D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23: 961-969.
- [41] van Latum JC, Koudstaal PJ, Venables GS, et al. Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or minor ischemic stroke with nonrheumatic atrial fibrillation. Europe. an Atrial Fibrillation Trial(EAFr)Study Group. *Stroke*, 1995, 26: 801-806.
- [42] Baruch L, Gage BF, Horrow J et al. Can patients at elevated risk of stroke treated with anticoagulants be further risk stratified? *Stroke* 2007;38:2459—63
- [43] Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008;39:1901—10
- [44] Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295—304
- [45] Winter Y, Wolfram C, Schaeg M et al. Evaluation of costs and outcome in cardioembolic stroke or TIA. *J Neurol* 2009;256:954—63
- [46] Schneck M, Lei X. Cardioembolic stroke. *eMedicine Neurology* 2008. <http://emedicine.medscape.com/article/1160370-overview>. Accessed March 2009
- [47] Bruggenjurgan B, Rosnagel K, Roll S et al. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the Berlin acute stroke study. *Value Health* 2007;10:137—43
- [48] Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996;27:1765—9
- [49] Marini C, De Santis F, Sacco S et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115—19
- [50] Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J*

2004;25:1734-40

- [51] Lewis WE, Observation upon flutter and fibrillation. Part IV. Impure flutter: theory of circus movement. *Heart*,1920,7:293-331.
- [52] Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustained arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*,1959,58:59-70.
- [53] Cox JL , Canavan T E , Schuessler RB , et al . The surgical treatment of atrial fibrillation II : Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation . *J Thorac Cardiovas Surg* ,1991,101 :406-426.
- [54] Scherf D, Schaffer AI, Blumenfeld S. Mechanism of flutter and fibrillation. *AMA Arch Intern Med*, 1953,91:333-352.
- [55] Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, et al. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res*, 1992,71:1254-1267.
- [56] Skanes AC, Mandapati R, Berenfeld O, et al. Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*, 1998, 98: 1236-1248.
- [57] Mandapati R, Skanes A, Chen J, et al. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*, 2000, 101:194-199.
- [58] Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 2005, 112:789-797.
- [59] Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999,10:328-335.
- [60] Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Pulmonary veins in the substrate for atrial fibrillation: the "venous wave" hypothesis. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 2290-2292.
- [61] Hwang C, Wu TL, Doshi RN, et al. Vein of Marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. *Circulation*, 2000,101:1503-1508.
- [62] 谢强, 黄从新, 李卫华, 吴钢, 吴荣, 钟山. Marshall 韧带的形态学研究. *中国心脏起搏与心电生理杂志*. 2006, 20(3): 217-221.
- [63] Zhao QY, Huang H, Tang YH, Wang X, Okello E, Liang JJ, Jiang H, Huang CX. Relationship between autonomic innervation in crista terminalis and atrial arrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009,20(5):551-7.
- [64] Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001,103:769-777.
- [65] Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002,415:219-226.
- [66] Ho SY, Anderson RH, Sánchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc Res*, 2002,54:325-336.
- [67] 牛凡, 黄从新, 江洪, 杨波. 犬 Bachmann 束与心房颤动的关系及其关键消融部位. *中华心律失常学杂志*. 2005, 9(1): 40-43.
- [68] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiated by ectopic beats originating in the pulmonary veins, *N Engl J Med* 1998,339:659-666.
- [69] Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, et al Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999,10:1525-1533.
- [70] Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*,2000,102,:2463-2465.

- [71] 王晞,黄从新,王腾,等.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.中华心血管病杂志,2002,30:232-234.
- [72] 王晞,黄从新,江洪等.兔肺静脉肌袖组织学特性研究.中华心律失常学杂志,2003,7(4):241-243.
- [73] Liu J, Huang CX, Bao MW, et al. Ectopic activity induced by atrial pressure in rabbit pulmonary vein in vitro. Chin Med J, 2005, 118: 1210-1213.
- [74] 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.中华心律失常学杂志,2003,7:234-236.
- [75] 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.中华心律失常学杂志,2004,8:146-150.
- [76] 江洪,黄从新,唐其柱.肺静脉异常电活动引起持续性心房颤动的电生理特点和消融治疗.中华心血管病杂志,2004,32:211-213.
- [77] Nathan H, Eliakim M, The junction between the left atrium and the pulmonary veins: an anatomic study of human heart. Circulation. 1996,34:412-415.
- [78] J David B, Andrea N. New technologies in atrial fibrillation ablation. Circulation,2009,120:1533-1541.
- [79] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation : a study in awake chronically instrumented goats. Circulation. 1995,92:1954-1968.
- [80] 张建成,黄从新,邓玉莲,许春萱,林立芳,胡锡衷.心房颤动患者离子重构的分子基础.中华心律失常学杂志.2002,6(2):84-88.
- [81] Ausma J, Wijffels M, Thone F, et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. Circulation, 1997, 96: 3157-3163.
- [82] 伍伟锋,黄从新,刘唐威,李庚山.心房颤动患者心房组织连接蛋白40和连接蛋白43基因转录表达的研究.中华心血管病杂志.2002,30(4):221-224.
- [83] Cao F, Huang C, Jiang H, Li X, Bao M, Tang Y. The influence of carvedilol on atrial connexin 40 after myocardial infarction. Acta Cardiol. 2008;63(3):303-8.
- [84] Coumel P, Attuel P, Lavallee J, et al. Syndrome d'arythmie auriculaire d'origine vagale. Arch Mal Coeur.1987,71:645-656.
- [85] Huang CX, Zhao QY, Jiang H, Li JJ, Yang B. Experimental study of the effect of the vagus nerve on atrial electrical remodeling. J Electrocardiol. 2003;36(4):295-300.
- [86] Zhao QY, Huang CX, Liang JJ, Chen H, Yang B, Jiang H, Li GS. Effect of vagal stimulation and differential densities of M2 receptor and IK,ACh in canine atria. Int J Cardiol. 2008 ;126(3):352-8.
- [87] Zhao Q, Tang Y, Okello E, Wang X, Huang C. Changes in atrial effective refractory period and I(KACh) after vagal stimulation plus rapid pacing in the pulmonary vein. Rev Esp Cardiol. 2009;62(7):742-9.
- [88] Hoffman BF, Slebens AA, McBrooks C. Effect of vagal stimulation on cardiac excitability. Am J Physiol. 1952, 169:377-383.
- [89] Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, et al. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. Anat Rec. 1997,247:289-298.
- [90] Zhou J, Scherlag BJ, Edwards J, et al. Gradients of atrial refractoriness and inducibility of atrial fibrillation due to stimulation of ganglionated plexi. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007,18(1):83-91.
- [91] Lu Z, Scherlag BJ, Niu G, Lin J, Fung KM, Zhao L, Yu L, Jackman WM, Lazzara R, Jiang H, Po SS. Functional Properties of the Superior Vena Cava (SVC)-Aorta Ganglionated Plexus: Evidence Suggesting an Autonomic Basis for Rapid SVC Firing. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010 Apr 29.

- [92] Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, Yu L, Guo JH, Niu G, Jackman WM, Lazzara R, Jiang H, Po SS. Autonomic mechanism for initiation of rapid firing from atria and pulmonary veins: evidence by ablation of ganglionated plexi. *Cardiovasc Res*. 2009 ;84(2):245-52.
- [93] Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation, *Circulation*,2004,109:327-334.
- [94] De Vos CB, Nieuwlaet R, Crijns HJ, et al. Autonomic trigger patterns and anti-arrhythmic treatment of paroxysmal atrial fibrillation: data from the Euro Heart survey. *Eur Heart J*, 2008, 29:632-639.
- [95] Aviles RJ. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*, 2003, 108:3006-3010.
- [96] Tsioufis C, Syrseloudis D, Hatziyianni A, et al. Relationships of CRP and P wave dispersion with atrial fibrillation in hypertensive subjects, *Am J Hypertens*, 2010,23:202-207.
- [97] Cardin S, Li D, Thorn-Trescases N, et al. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-independent and independent pathways. *Cardiovasc Res*, 2003, 60:315-325.
- [98] Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51:1-11.
- [99] Brundel BJ, Ke L, Dijkhuis AJ, et al. Heat shock proteins as molecular targets for intervention in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2008, 78:422-430.
- [100] 伍伟锋, 黄从新, 刘唐威, 李庚山. 心房颤动患者心房组织血管紧张素 II 受体表达的研究. *中华心律失常学杂志*. 2002, 6(4): 211-214.
- [101] Zhao QY, Huang CX, Jiang H, Okello E, Wang X, Tang YH, Li GS. Acetylcholine-regulated K⁺ current remodeling in the atrium after myocardial infarction and valsartan administration. *Can J Cardiol*,2009;25(4):e115-8.
- [102] Brugada R, Tapscott T, Aenešewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 1997, 336: 905-11.
- [103] Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, et al. Molecular genetics of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008. 52:241-250.
- [104] Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008.359:158–65.
- [105] Zhang X, Chen S, Yoo S, et al. Mutation in nuclear pore component NUP155 leads to atrial fibrillation and early sudden cardiac death. *Cell*. 2008. 135:1017-27.
- 杨延宗参考文献
- [106] Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563–570.
- [107] Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29: 709-715.
- [108] Timothy Watson, Eduard Shantsila, Gregory Y H Lip. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):155-166.
- [109] Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the a) TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:474–80.

- [110] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S 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). *European Heart J*, 2010;31:2369–429.
- [111] Nozawa T, Inoue H, Hirai T, et al. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2006;109:59–65.
- [112] Tsuneaki S, Motoaki S, Satoshi O. Evidence that D-Dimer levels predict subsequent thromboembolic and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2225 – 31
- [113] Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: a study of 390 patients. *Circulation*, 1991, 84:40-48
- [114] Senni M, Tribouillois CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*, 1998,98:2282-2289
- [115] Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT): the Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation*, 1998,98:2574-2579
- [116] 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. *Circulation*, 2003,107:2920-2925
- [117] Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*, 2003,91:2D-8D
- [118] Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol*, 1998,32: 695-703.
- [119] SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*, 1992,327:685-691.
- [120] CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*, 1987,316:1429-1435.
- [121] 中华医学会心血管病分会. 中国部分地区心房颤动住院病例回顾性调查. *中华心血管病杂志*, 2003,31:913-916.
- [122] Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: Treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*, 2009,119:2516-2525
- [123] Parkash R, Maisel WH, Toca FM, et al. Atrial fibrillation in heart failure: high mortality risk even if ventricular function is preserved. *Am Heart J*, 2005,150:701-706.
- [124] Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades. *Eur Heart J*, 2006,27:936-941.
- [125] Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G,

Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–2434.

[126] Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423–434.

[127] Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, et al. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol* 1988;61:714-717.

[128] Mehta RH, Dabbous OH, Granger CB, Kuznetsova P, Kline-Rogers EM, Anderson FA Jr, Fox KA, Gore JM, Goldberg RJ, Eagle KA; GRACE Investigators. Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003;92:1031-1036.

[129] Lau DH, Huynh LT, Chew DP, Astley CM, Soman A, Sanders P. Prognostic impact of types of atrial fibrillation in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2009;04:1317-1323.

[130] Lopez RD, Pieper KS, Horton JR, et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart* 2008;94:867-873.

[131] Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, et al. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69:1570-1573.

[132] Lishmanov A, Chockalingam P, Senthilkumar A, Chockalingam A. Tachycardia-induced cardiomyopathy: evaluation and therapeutic options. *Congest Heart Fail*. 2010;16(3):122-126.

[133] Redfield MM, Kay GN, Jenkins LS, et al. Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:790–795.

[134] Ujino T, Yamashita T, Suzuki S, et al. Characteristics of congestive heart failure accompanied by atrial fibrillation with special reference to tachycardia-induced cardiomyopathy. *Circ J*. 2007;71:936–940

[135] Burstein B, Nattel S. Atrial fibrillation : Mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *JACC* 2008, 51(8): 803~809

a) (同丁燕生一篇)123. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure : treatment and considerations for a dual epidemic. *Circulation* 2009;119: 2516~2525 Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, Bala R, Dixit S, Riley M, Russo AM, et al. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). *Circulation* 2009; 120: 1036-40.

[136] Ehrlich JR, Hohnlose SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: Clinical and experimental evidence *Euro Heart J* 2006;27:512-518.

[137] Fauchier L, Pierre B, Labriolle A et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation *J Am Coll Cardiol* 2008;51:828-835

[138] 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. *Arch Intern Med* 2005;165:1185-1191

[139] Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833

[140] van Gelder I C, Hagens VE, Bo sker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm

- control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation *N Engl J Med* 2002;347:1834-1840
- [141] Hohnlose SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation(PIAF): a randomised trial *Lancet* 2000;356:1789-1794
- [142] Carlsson J, Miketic S, Windeler J et al. Randomised trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-1696
- [143] 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(HOTCAFE) Study. *Chest* 2004;126:476-486
- [144] Nattel S, Opie L H. Controversies in atrial fibrillation *Lancet* 2006;367:262-2727
- [145] Heuzey JL, Breithardt G, Camm J et al. The Record AF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation *Am J Cardiol* 2010;105:687-693
- [146] Azpitarte J, Alvarez M, Baun O et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997;18:1649-1654
- [147] Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, et al. Efficacy of amiodarone for termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:56-61
- [148] Lindeboom JE, Kingma JH, Crijns HJ, et al. Efficacy and safety of intravenous dofetilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol* 2000;85:1031-1033
- [149] Singh S, Zoble RG, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide(SAFIRE-D) study *Circulation* 2000;102:2385-2390
- [150] Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1414-1419
- [151] D: Benedetto. S Quinidine versus propafenone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm *Am J Cardiol* 1997;80:518-519
- [152] Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation *N Engl J Med* 2005;352:1861-1872
- [153] Hiatt WR, Lincoff AM, Harrington RA. Acute pharmacological conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm *Circulation* 2008;117:2956-2957
- [154] Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernandez-Gomez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2000; 86: 950-3.
- [155] Letelier LM, Udol K, Ena J et al. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm, a meta-analysis *Arch Intern Med* 2003;163:777-785
- [156] Tieleman RG, Gosselink AT, Crijns HJ et al. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone *Am J Cardiol* 1997;79:53-57
- [157] Khan IA, Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation *Int J Cardiol* 2003;87:121-128
- [158] Hongo RH, Themistoclakis S, Raviele A et al. Use of ibutilide in cardioversion of patients

with atrial fibrillation and atrial flutter treated with class IC agents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:864-868

[159] Boriani G, Biffi M, Capacci A et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized controlled trial *Ann Intern Med* 1997;126:621-625

[160] Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK et al. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter *Am J Cardiol* 1989;63:925-929

[161] Hohnlose SH, Crijns H, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation *N Engl J Med* 2009;360:668-678

[162] Roy D, Talajic M, Dorian P et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation Canadian trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:913-920

[163] Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: sotalol vs bisoprolol *Eur Heart J* 2001;22:1504-1510

[164] 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 investigation of arrhythmias and mortality on dofetilide (DIAMOND) substudy. *Circulation* 2001;104:292-296

[165] Pritchett EL, Page RL, Carlson M, et al. Efficacy and safety of sustained-release propafenone for patients with atrial fibrillation *Am J Cardiol* 2003;92:941-946

[166] Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation *N Engl J Med* 2009;360:668-678

[167] Connelly S J, Camm A J, Halperin J L et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation *N Engl J Med* 2011;10.1056/NEJMoa1109867

[168] Zimetbaum PJ. Dronedarone for atrial Fibrillation-an odyssey *N Engl J Med*. 2009; 360: 1811-1813

[169] Weerasooriya R, Davis M, Powell A et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT) *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1697-1702

[170] Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation *N Engl J Med* 2010;362:1363-1373

[171] Savelieva I, Camm J. Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? *Am Heart J* 2007;154:403-6.

[172] Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-80.

[173] Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926-31.

[174] Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548-57.

[175] Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni A et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152:86-92.

[176] Savelieva I, Kakouros N, Kourliours A, Camm AJ. Upstream therapies for management of

atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace*. 2011;13(3):308-28.

[177] Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlof B et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712–9.

[178] Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008;26:403–11.

[179] Salehian O, Healey J, Stambler B, Alnemer K, Almerri K, Grover J et al. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Am Heart J* 2007;154:448–53.

[180] Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174–83.

[181] Savelieva I, Kakouros N, Kourliours A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace*. 2011;13(5):610-25.

[182] Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H et al. Can-desartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007;120: 85–91.

[183] Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360: 1606–17.

[184] Yusuf S, Healey JS, Pogue J, Chrolavicius S, Flather M, Hart RG, Hohnloser SH, Joyner CD, Pfeffer MA, Connolly SJ. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:928–38.

[185] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenboquén KA, Halperin JL, Kay GN, Le Huez JY, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS. 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 developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(11):e101-98.

[186] Pritchett EL, Page RL, Carlson M, et al. Efficacy and safety of sustained-release propafenone for patients with atrial fibrillation *Am J Cardiol*, 2003,92:941-946.

[187] Zimetbaum PJ. Dronedarone for atrial Fibrillation-an odyssey *N Eng1 J Med*, 2009,360: 1811-1813.

[188] Sucu M, Davutoglu V, Ozer O. Electrical cardioversion. *Ann Saudi Med* 2009;29:201-6.

[189] Levy S, Ricard P, Gueunoun M, et al. Low-energy cardioversion of spontaneous atrial fibrillation. Immediate and long-term results. *Circulation* 1997;96:253-9.

[190] Friberg J, Gadsboll N. Intracardiac low-energy versus transthoracic high-energy direct-current cardioversion of atrial fibrillation: a randomised comparison. *Cardiology* 2003;99:72-7.

- [191] Schmitt C, Alt E, Plewan A, et al. Low energy intracardiac cardioversion after failed conventional external cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:994-9.
- [192] Villani GQ, Piepoli MF, Terracciano C, et al. Effects of diltiazem pretreatment on direct-current cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: a single-blind, randomized, controlled study. *Am Heart J* 2000;140:e12.
- [193] 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. *Eur Heart J* 2000;21:66-73.
- [194] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991,22:983-988.
- [195] Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760-1764.
- [196] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2009,30:30.
- [197] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891.
- [198] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992.
- [199] Block PC, Burstein S, Casale PN, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO Study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009,2:594-600.
- [200] Park JW, Leith Auser B, Gerk U, et al. PLAATO for stroke prevention in atrial fibrillation: 2-year outcomes. *J Invasive Cardiol*, 2009,21:446-450.
- [201] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*, 2006,48:e149-e246
- [202] Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 1994, 154(13): 1449-1457.
- [203] Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 1012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke*, 1999,30:1223-1229.
- [204] Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med*, 1992, 116(1):1-5.
- [205] Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med*, 1991,91:156-161.
- [206] 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). *Europace*. 2010;12(10):1360-1420.
- [207] Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001,285:2864-2870.

- [208] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*, 1987;147:1561-1564.
- [209] Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al. Transesophageal echocardiography correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol*, 1998;31:1622-1626.
- [210] Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2001;344: 1411-1420.
- [211] Klein AL, Grimm RA, Hetzel A, et al. Left atrial appendage flow velocity as a quantitative surrogate parameter for thromboembolic risk: determinants and relationship to spontaneous echocontrast and thrombus formation—a transesophageal echocardiographic study in 500 patients with cerebral ischemia. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005;18:1366-1372.
- [212] Dawn B, Varma J, Singh P, et al. Cardiovascular death in patients with atrial fibrillation is better predicted by left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast as compared with clinical parameters. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005;18:199-205.
- [213] Shinokawa N, Hirai T, Takashima S, et al. A transesophageal echocardiographic study on risk factors for stroke in elderly patients with atrial fibrillation: a comparison with younger patients. *Chest*, 2001;120:840-846.
- [214] Lip GY, Nieuwlaat 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. *Chest*. 2010;137(2):263-272.
- [215] 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. *Stroke*. 2010;41(12):2731-2738.
- [216] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat 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. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100.
- [217] 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 Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):173-180.
- [218] 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. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):4.
- [219] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867.
- [220] Legrand M, Mateo J, Aribaud A, et al. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med*. 2011;171(14):1285-1286.
- [221] Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*. 2011;123(22):2562-2570.
- [222] Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012, 172(5):397-402.
- [223] 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. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387-2394.
- [224] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-817.
- [225] Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke*, 1990,21:4–13.
- [226] Shigematsu Y, Hamada M, Mukai M, et al. Mechanism of atrial fibrillation and increased incidence of thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J*, 1995,59:329–336.
- [227] EAFF (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*, 1993,342:1255-1262.
- [228] Stroke Prevention on Atrial Fibrillation Investigators. 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. *Lancet*, 1996,348(9028):633–638.
- [229] 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*. *Neurology*, 1993,43:32-36.
- [230] Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet*, 1994, 343(8899):687-691.
- [231] 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. *Lancet*, 2006,367(9526):1903-1912.
- [232] Connolly SJ, Pogue J. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. The ACTIVE Investigators. *N Engl J Med*, 2009,60:2066-78.
- [233] Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2011;106(5):968-977.
- [234] Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med*, 1999,340:1849-1854.
- [235] Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and prediction during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol*, 2000,35:183-187.
- [236] 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. *Circulation*, 1995,92:160-163.
- [237] Prystowsky EN. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol*, 2000,85:3D-11D.
- [238] 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 Am Coll Cardiol*, 2002,40:926-933.
- [239] Seidl K, Rameken M, Drogemüller 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 Am Coll Cardiol*, 2002,39:1436-1442.
- [240] Weigher 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. *Am J Med*, 2001,110:694-702.

- [241] Yang S, Huang C, Hu X, et al. Predietom of left atrial appendage stunning after electrical cardioversion of non-valvular atrial fibrillation. *Chin Med J*, 2003,116: 1445-1450.
- [242] Khan IA. Transient atrial mechanical dysfunction(stunning)after cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am Heart J*, 2002,144:11-22.
- [243] 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. *Lancet*. 2007;370(9586):493-503.
- [244] Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(4):309-315.
- [245] Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2008): digest version. *Circ J*. 2010;74(11):2479-2500.
- [246] Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: utive 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). *Eur Heart J*. 2010;31(11):1311-1318.
- [247] Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(12):1157-1163.
- [248] 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 Neurol Sci*. 2011;2011:27.
- [249] Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transeatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol*, 2005,46:9-14.
- [250] 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 randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2009,374(9689):534-542.
- [251] Carlson MD, Ip J, Messenger J, et al. Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT) Investigators. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(4):627-633.
- [252] Pürerfellner H, Ruitter JH, Widdershoven JW et al. Reduction of atrial tachyarrhythmia episodes during the overdrive pacing period using the post-mode switch overdrive pacing (PMOP) algorithm. *Heart Rhythm*, 2006,3(10):1164-1171.
- [253] 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. *Europace*, 2007,9(9):790-797.
- [254] Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Heart Rhythm*, 2008,5(6): e1-e62.
- [255] 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. *N Engl J Med*, 2000,342:1385-1391.
- [256] Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for

- sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*, 2002 Jun 13,346(24):1854-62.
- [257] Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med*, 2005,353:145-155
- [258] 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. *Circulation*, 2003,107:2932-2937.
- [259] Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med*, 2007,6;357(10):1000-1008.
- [260] 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 ESC. *Eur Heart J*, 2010, 31(19): 2369-429.(文内未注明, 需补充)
- [261] 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-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) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS). *Heart Rhythm*, 2007, 4: 816-861.
- [262] 黄从新, 张澍, 马长生, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议-2010. *中华心律失常学杂志*, 2010, 14:328-369.
- [263] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S 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). *European Heart J*, 2010;31:2369 – 429.同前 111
- [264] Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NAM III et al. ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline). *Heart Rhythm* 2011;8:157–76.
- [265] Gillis AM, Skanes AC. CCS Atrial Fibrillation Guideline Committee. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Implementing GRADE and achieving consensus. *Can J Cardiol*, 2011;27:27–30.
- [266] Gillis AM, Verma A, Talajic, Nattel S, Dorian P. CCS Atrial Fibrillation Guideline Committee. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Rate and rhythm management. *Can J Cardiol*, 2011;27:47–59.
- [267] Verma A, Macle L, Cox J, Skanes AC. CCS Atrial Fibrillation Guideline Committee. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: catheter ablation for atrial fibrillation/atrial flutter. *Can J Cardiol*, 2011;27:60–6.
- [268] Wasmer K, Eckardt L. Management of atrial fibrillation around the world: a comparison of current ACCF/AHA/HRS, CCS, and ESC guidelines. *Europace*, 2011;13:1368–1374.
- [269] Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation. A randomized trial. *JAMA*, 2005, 293:2634-2640.
- [270] 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 Am Coll Cardiol* 2006, 48: 2340-2347.
- [271] 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). *Eur Heart J*, 2006, 27: 216-221.

[272] Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2006, 354: 934-941.

[273] Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*, 2008;118: 2498-2505.

[274] Callans DJ. Apples and oranges: comparing antiarrhythmic drugs and catheter ablation for treatment of atrial fibrillation. *Circulation*, 2008, 118: 2488-2490.

[275] 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. *JAMA*, 2010, 303: 333-340.

[276] 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. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2009, 2: 626-633.

[277] 黄从新, 马长生, 张澍, 等. 经导管消融心房颤动中国专家共识. *中华心律失常学杂志*, 2008, 12: 248-258.

[278] Hsu L-F, Jaïs P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2004, 351:2373-2383.

[279] Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43:1004-1009.

[280] Lang CC, Santinelli V, Augollo G, et al. Transcatheter radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients with mitral valve prostheses and enlarged atria: safety, feasibility, and efficacy. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 45: 868-872.

[281] 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. *Heart Rhythm*, 2004, 1: 33-39.

[282] 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. *Heart*, 2009, 95: 1773-1783.

[283] Khan MN, Jaïs P, Cummings J, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1778-1785.

[284] 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. *Circulation*, 2001, 104: 2539-2544.

[285] Earley MJ, Abrams DJ, Staniforth AD, et al. Catheter ablation of permanent atrial fibrillation: medium term results. *Heart*, 2006, 92: 233-238.

[286] Haïssaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Catheter ablation of longlasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16:1138-1147.

[287] Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah D, et al. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000, 11:2-10.

[288] Oral H, Chugh A, Good E, et al. Radiofrequency Catheter Ablation of Chronic Atrial Fibrillation Guided by Complex Electrograms. *Circulation*, 2007, 115: 2606-2612.

- [289] 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. *Eur Heart J*, 2007, 28: 1862-1871.
- [290] 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. *中华心律失常学杂志*, 2006, 10: 468•474.
- [291] 吴钢, 江洪, 黄从新, 等. 环肺静脉射频消融术治疗心房颤动复发的预测因子探讨. *中华心律失常学杂志*, 2007, 11: 306-307.
- [292] Jiang H, Lu z, Lei H, et al. Predictors of early recurrence and delayed cure after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation without structural heart disease. *J Interv Card Electrophysiol*, 2006, 15: 157-163.
- [293] Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3: 32-38.
- [294] Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Prevalence and Causes of Fatal Outcome in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53:1798-1803.
- [295] Belhassen B. A 1 per 1,000 mortality rate after catheter ablation of atrial fibrillation an acceptable risk? *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53: 1804-1806.
- [296] Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*, 2000,102: 2463-2465
- [297] 杨延宗, 黄从新, 高连君, 等. 阵发性心房颤动患者心脏大静脉肌袖电活动特征的临床研究. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2005,19:33-37.
- [298] 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理特点和消融治疗. *中华心血管病杂志*, 2004,32:211-216.
- [299] 杨延宗, 黄从新, 刘少稳, 等. 阵发性心房颤动患者肺静脉与心房电连接特征的临床研究. *中华心律失常学杂志*, 2003,7:96-99.
- [300] Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation*, 1999,100:1203-1208
- [301] 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. *Circulation*, 2003,107:2710-2716.
- [302] Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43:2044-2053
- [303] Katritsis D, Wood MA, Giazitzoglou E, et al. Long-term follow-up after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*, 2008, 10(4):419-424。
- [304] 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. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Europace*, 2007,9:335–379
- [305] 黄从新, 刘育, 张澍, 等. 环肺静脉消融治疗心房颤动的有效性和安全性: 一项多中心临床注册研究. *中华心律失常学杂志*, 2008,12(4):259-262.
- [306] Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace*, 2010,12(2):181-7
- [307] Ouyang F, Ernst S, Chun J, et al. Electrophysiological findings during ablation of persistent

atrial fibrillation with electroanatomic mapping and double Lasso catheter technique. *Circulation*, 2005,112:3038-3048.

[308] Estner HL, Hessling G, Ndrepepa G, et al. electrogram-guided substrate ablation with or without pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *Europace*, 2008,10:1281-1287

[309] Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005,16: 1125-1137.

[310] Pappone C, Santinelli V. Atrial fibrillation ablation: state of the art. *Am J Cardiol*, 2005,96:59-64.

[311] Oral H, Chugh A, Good E, et al. A tailored approach to catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 2006,113:1824-1831.

[312] Keane D, Reddy V, Ruskin J, et al. Emerging concepts on catheter ablation of atrial fibrillation from the Tenth Annual Boston Atrial Fibrillation Symposium. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005,16:1025-1028.

[313] Hocini M, Sanders P, Jaïs P, et al. Techniques for curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004,15:1467-1471.

[314] Liu X, Dong J, Mavrakis HE, et al. Achievement of pulmonary vein isolation in patients undergoing circumferential pulmonary vein ablation: a randomized Comparison between two different isolation approaches. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006,17: 1263-1270.

[315] Sauer WH, McKernan ML, Lin D, et al. Clinical predictors and outcomes associated with acute return of pulmonary vein conduction during pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2006,3:1024-1028.

[316] Themistoclakis S, Wazni OM, Saliba W, et al. Endoscopic fiberoptic assessment of balloon occlusion of the pulmonary vein ostium in humans: comparison with phased-array intracardiac echocardiography. *Heart Rhythm*, 2006,3:44-49.

[317] Mesas C, Pappone C, Lang CCE, et al. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: electroanatomic characterization and treatment. *J Am Coll Cardiol*, 2004,44:1071-1079.

[318] Jaïs P, Hocini M, Hsu LF, et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation*, 2004,110:2996-3002.

[319] Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, et al. Time course 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 Am Coll Cardiol*, 2004,44:869-877.

[320] Jaïs P, Hocini M, Sanders P, et al. Long-term evaluation of atrial fibrillation ablation guided by noninducibility. *Heart Rhythm*, 2006,3:140-145.

[321] Willems S, Klemm H, Rostock T, et al. Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison. *Eur Heart J*, 2006,27:2871-2878.

[322] Nakagawa H, Scherlag BJ, Lockwood D, et al. Localization of left atrial autonomic ganglionated plexuses using endocardial and epicardial high frequency stimulation in patients with atrial fibrillation [abstract AB6-1]. *Heart Rhythm*. 2005,2(suppl 1): S10-S11.

[323] Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation*, 2000,102:2774-2780.

[324] Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, et al. Electrical stimulation to identify neural

elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 2005,13 (suppl 1):37-42.

[325] Lin WS, Tai CT, Hsieh MH. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*, 2003,107:3176-3183.

[326] Chen SA, Tai CT. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from non-pulmonary vein foci. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005,16:229-232.

[327] Lee SH, Chen SA, Tai CT. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. *Acta Cardiol Sin*, 2007,23:13-19.

[328] Oral H, Ozaydin M, Tada H, et al. Mechanistic significance of intermittent pulmonary vein tachycardia in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002,13:645-650.

[329] Oral H, Chugh A, Yoshida K, et al. A randomized assessment of the incremental role of ablation of complex fractionated atrial electrograms after antral pulmonary vein isolation for long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53:782-789.

[330] Matsuo S, Lellouche N, Wright M, et al. Clinical predictors of termination and clinical outcome of catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 25,54:788-795.

[331] O' Neill MD, Wright M, Knecht S, et al. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J*, 2009, 30: 1105-1112.

[332] Knecht S, Hocini M, Wright M, et al. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2008,29:2359-2366.

[333] Essebag V, Baldessin F, Reynolds MR, et al. Non-inducibility post-pulmonary vein isolation achieving exit block predicts freedom from atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 2005,26,2550-2555.

[334] Richter B, Gwechenberger M, Filzmoser P, et al. Is inducibility of atrial fibrillation after radio frequency ablation really a relevant prognostic factor? *European Heart Journal*, 2006,27,2553-2559.

[335] Oral H, Chugh A, Lemola K, et al. Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study. *Circulation*, 2004,110:2797-2801.

[336] Satomi K, Tilz R, Takatsuki S, et al. Inducibility of atrial tachyarrhythmias after circumferential pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: clinical predictor and outcome during follow-up. *Europace*, 2008,10:949-954.

[337] 吴钢, 黄从新, 江洪, 等. 肺静脉内不同温度射频消融对血液动力学的影响. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2001,15:104-106.

[338] 黄从新, 江洪, 吴钢, 等. 肺静脉内射频消融温度与肺静脉狭窄的关系研究. *中华心律失常学杂志*, 2001,5:167-169.

[339] 马长生, 刘兴鹏, 刘旭, 等. 经球囊超声消融肺静脉治疗阵发性心房颤动的临床评价. *中华心血管病杂志*, 2003,7:487-490.

[340] Nakagawa H, Antz M, Wong T, et al. Initial experience using a forward directed, high-intensity focused ultrasound balloon catheter for pulmonary vein antrum isolation in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007,18:136-144.

[341] Schmidt B, Antz M, Ernst S, et al. Pulmonary vein isolation by high-intensity focused ultrasound: first-in-man study with a steerable balloon catheter. *Heart Rhythm*, 2007,4: 575-584.

[342] Wong T, Markides V, Peters NS, et al. Percutaneous pulmonary vein cryoablation to treat

- atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 2004,11:117-126.
- [343] Hoyt RH, Wood M, Daoud E, et al. Transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation. *PACE*, 2005, 28: S78-S82.
- [344] Van Belle Y, Janse P, Rivero-Ayerza MJ, et al. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur Heart J*, 2007,28:2231-2237.
- [345] Reddy VY, Malchano ZJ, Holmvang G, et al. Integration of cardiac magnetic resonance imaging with three-dimensional electroanatomic mapping to guide left ventricular catheter manipulation: Feasibility in a porcine model of healed myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2004,44:2202-2213.
- [346] Dong J, Dickfeld T, Dalal D, et al. Initial experience in the use of integrated electroanatomic mapping with three-dimensional MR/CT images to guide catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006,17:459-466.
- [347] 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心房颤动导管消融的有效性研究. *中华心血管病杂志*, 2007,35:1029-1033.
- [348] Jongbloed MR, Bax JJ, Lamb HJ, et al. Multislice computed tomography versus intracardiac echocardiography to evaluate the pulmonary veins before radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a head-to-head comparison. *J Am Coll Cardiol*, 2005,45:343-350.
- [349] Wazni OM, Beheiry S, Fabmy T, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratio: comparison of strategies of anticoagulation management in the periprocedural period. *Circulation*, 2007,118:2531-2534.
- [350] Oral H, Chugh A, Ozaydin M, et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation*, 2006, 114:759-765.
- [351] 龙德勇, 刘兴鹏, 马长生. 心房颤动射频消融术中应用丙泊酚深度镇静的临床观察. *中华心律失常学杂志*, 2006,10:338-341.
- [352] Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J, et al. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006,17:134-139.
- [353] Pappone C, Rosanio S, Oreto C, et al. Circumferential ablation of pulmonary vein ostia. A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*, 2000,102: 2619-2628.
- [354] Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, et al. Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *PACE*, 2005,28:366-371.
- [355] Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, et al. Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 2004,10:221-226.
- [356] Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*, 2002,40:100-104.
- [357] Vasamreddy CR, Lickfett L, Jayam VK, et al. Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004,15:692-697.
- [358] Mainigi SK, Sauer WH, Cooper JM, et al. Incidence and predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007,18: 69-74.
- [359] Bauer A, Deisenhofer I, Schneider R, et al. Effects of circumferential or segmental pulmonary vein ablation for paroxysmal atrial fibrillation on cardiac autonomic function. *Heart*

Rhythm, 2006,3:1428-1435.

[360] 吴钢, 黄从新, 江洪, 等. 经导管消融治疗心房颤动的复发原因分析. 中华心律失常学杂志. 2008,12(6):405-407.

[361] 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. *Circulation*, 2004,110:2090-2096.

[362] Ouyang F, Antz M, Ernst S, et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete isolation of the pulmonary veins: Lessons from double-lasso technique. *Circulation*, 2005,111:127-135.

[363] 马长生, 黄从新, 刘兴鹏, 等. 141 例阵发性心房颤动经导管消融治疗的并发症分析. 中华心律失常学杂志, 2003,7:87-90.

[364] Verma A, Natale A. Should atrial fibrillation ablation be considered first-line therapy for some patients? *Circulation*, 2005,112:1214-1231.

[365] Packer DL, Keelan P, Munger TM, et al. Clinical presentation, investigation, and management of pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation. *Circulation*, 2005,111:546-554.

[366] Ernst S, Ouyang F, Goya M, et al. Total pulmonary vein occlusion as a consequence of catheter ablation for atrial fibrillation mimicking primary lung disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003,14:366-370.

[367] Di Blase 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 Am Coll Cardiol*, 2006,48:2493-2499.

[368] Gerstenfeld E, Callans DJ, Dixit S, et al. Mechanisms of organized left atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation. *Circulation*, 2004,110:1351-1357.

[369] Gerstenfeld EP, Marchlinski FE. Mapping and ablation of left atrial tachycardias occurring after atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*, 2007,4:S65-S72.

[370] 马坚, 唐恺, 麻付胜, 等. 环肺静脉电隔离消融术后房性快速心律失常的机制和再消融治疗. 中华心律失常学杂志, 2007,11:118-123.

[371] Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol*, 2005,45:285-292.

[372] 黄鹤, 杨波, 江洪, 等. 心房颤动环肺静脉隔离术后复发左房房性心动过速的特点及消融治疗. 中国心脏起搏与心电生理杂志. 2007,21(5):407-411.

[373] 黄鹤, 江洪, 杨波, 等. 慢性心房颤动消融术后房性心动过速的机制和消融治疗. 中华心律失常学杂志. 2008, 12(4):279-283.

[374] Pappone C, Oral H, Santinelli V, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*, 2004,109: 2724-2726.

[375] Scanavacca MI, D'Avila A, Parga J, et al. Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004, 15: 960-962.

[376] Sacher F, Monahan KH, Thomas SP, et al. Phrenic nerve injury after atrial fibrillation catheter ablation: Characterization and outcome in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2006,47:2498-2503.

[377] Sacher F, Jaïs P, Stephenson K, et al. Phrenic nerve injury after catheter ablation of atrial

- fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2007,7(1):1-6.
- [378] 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 Am Coll Cardiol*, 2005,46(2):327-330.
- [379] Takahashi Y, Jaïs P, Hocini M, et al. Acute occlusion of the left circumflex coronary artery during mitral isthmus linear ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005,16: 1104-1107.
- [380] Ghaye B, Szapiro D, Dacher JN, et al. Percutaneous ablation for atrial fibrillation: the role of cross-sectional imaging. *Radiographics*, 2003,23:S19-S33.
- [381] Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991,101:584-592.
- [382] Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991,101:569-583.
- [383] Cox JL, Schuessler RB, Boiheau JP. The development of the procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2000,12:2-14
- [384] McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, et al. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2000,12:25-29.
- [385] 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 Thorac Cardiovasc Surg*, 2003,126:1822-1828.
- [386] Raanani E, Albage A, David TE, et al. The efficacy of the Cox/maze procedure combined with mitral valve surgery: a matched control study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001,19:438-442.
- [387] Schaff HV, Dearani JA, Daly RC, et al. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2000,12:30-37.
- [388] Arcidi Jm Jr, Dory DB, Millar RC. The Maze Procedure: the LDS Hospital experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2000,12(1):38-43
- [389] 李莉, 汪曾炜, 徐志云, 等. 慢性房颤伴二尖瓣病的迷宫手术 24 例 8 年随访. *第二军医大学学报*, 2005, (2) :134-135.
- [390] Cox J L, Atrial fibrillation II rationale for surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003,126:1693- 1699.
- [391] Shemin R J , Cox J L, Gillinov AM, et al. Guideline for Reporting Data and Outcomes for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 2007,83: 1225-1230.
- [392] Stark C, Botha C A, Roser D, et al. Results of a modified left atrial Maze procedure as a combined procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003,51:147-153.
- [393] Khargi K, Hutten BA, Lemke B, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005,27(2):258-265.
- [394] Gillinov AM, Bhavani S, Blackstone EH, et al. Surgery for permanent atrial fibrillation: Impact of patient factors and lesion set. *Ann Thorac Surg*, 2006,82:502-514.
- [395] 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. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2007,31:261-266
- [396] 1. Tekumit H, Uzun K, Cenal AR , et al. Midterm results of left atrial bipolar radiofrequency ablation combined with a mitral valve procedure in persistent atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc J Aft*, 2010, 21(3): 137-141.
- [397] 2. 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(5): 1131—1136.
- [398] Melby SJ, Lee AM, Damiano RJ Jr. Advances in surgical ablation devices for atrial fibrillation. In: Wang P, Naccarelli GV, Rosen MR, et al., editors. *New Arrhythmia Technologies*. Malden, MA: Blackwell Publishing Inc. 2005,233—241.
- [399] Demaria RG, Page P, Leung TK, et al. Surgical radiofrequency ablation induces coronary endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003,23:277—282.
- [400] Gillinov AM, Pettersson G, Rice TW. Esophageal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001,122:1239—1240.
- [401] Laczkovics A, Khargi K, Deneke T. Esophageal perforation during left atrial radiofrequency ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003,126:2119—2120.
- [402] 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. *中华胸心血管外科杂志*, 2009, 25(6): 371-374.
- [403] 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. *中国医药*, 2010, 5(6): 522-524.
- [404] 马长生, 孟旭, 诸学时, 等. 房颤治疗: 外科射频消融术与内科导管射频消融术孰优? *中国心血管病研究杂志*, 2006,4(11):801-804.
- [405] Abreu Filho CA, Lisboa LA, Dallan LA, et al. Effectiveness of the maze procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation and rheumatic mitral valve disease. *Circulation*, 2005,112(9 Suppl):I20—I25.
- [406] Ghavidel AA, Javadpour H, Shafiee M, et al. Cryoablation for surgical treatment of chronic atrial fibrillation combined with mitral valve surgery: a clinical observation [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33(6): 1043—1048.
- [407] van Brakel TJ, Bolotin G, Salleng KJ, et al. Evaluation of epicardial microwave ablation lesions: histology versus electrophysiology. *Ann Thorac Surg*, 2004,78:1397—1402.
- [408] Melby SJ, Zierer A, Kaiser SP, et al. Epicardial microwave ablation on the beating heart for atrial fibrillation: the dependency of lesion depth on cardiac output. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006,132:355—360.
- [409] 钱峰, 傅朝蓬, 李莉, 等. 微波消融治疗风湿性心脏病二尖瓣置换术中房颤效果 [J]. *中国热带医学*, 2009, 9(7): 1320—1321.
- [410] Neven K, Schmid B, Metzner A, et al. Fatal end of a safely algorithm for pulmonary vein isolation with use of high-intensity focused ultrasound [J]. *Cin Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3(3): 260—265.
- [411] Ninet J, Roques X, Scitelberge J R. et al. Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump epicardial high-intensity focused ultrasound: results of a multicenter trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130(3): 803—809.
- [412] Wolf RK, Schreeberger EW, Osterlay RO, et al. Video assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005,130:797—802.
- [413] Sagbas E, Akpınar B, Sanisoglu I, et al. Video-assisted bilateral epicardial pulmonary vein isolation for the treatment of lone atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 2007,83: 1724—1730.
- [414] Hui Li, Yan Li, Lingbo Sun, et al. Minimally Invasive Surgical Pulmonary Vein Isolation Alone for Persistent Atrial Fibrillation: Preliminary Results of Epicardial Atrial Electrogram Analysis *Ann Thorac Surg*, 2008,86:1219—1226
- [415] Khoo CW, Lip GY. Acute management of atrial fibrillation. *Chest*, 2009, 135(3): 849-859.

- [416] Nakazato Y, Yasuda M, Sasaki A, et al. Conversion and maintenance of sinus rhythm by bepridil in patients with persistent atrial fibrillation. *Circ J*, 2005,69(1):44-48.
- [417] Raghavan AV, Decker WW, Meloy TD. Management of atrial fibrillation in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*, 2005,23:1127-1139.
- [418] Kinebuchi O, Mitamura H, Shiroshita-Takeahita A, et al. Oral verapamil attenuates the progression of pacing-induced electrical and mechanical remodeling of the atrium. *Circ J*, 2004,68:494-500.
- [419] Taylor DM, Aggarwal A, Carter M, et al. Management of new onset atrial fibrillation in previously well patients less than 60 years of age. *Emerg Med Australas*, 2005,17:4-10. Jasper SE, Lieber EA, Murray RD, et al. Impact of cardioversion strategy on functional capacity in patient with atrial fibrillation: The Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography(ACUTE) study. *Am Heart J*, 2005,149:309-315.
- [420] Jasper SE, Lieber EA, Murray RD, et al. Impact of cardioversion strategy on functional capacity in patient with atrial fibrillation: The Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography(ACUTE) study. *Am Heart J*, 2005,149:309-315.
- [421] Tuset V, Jaatun HJ, Dickstein K. Amiodarone infusion in the treatment of acute fibrillation or flutter: high versus low does treatment. *Heart*, 2005,91:964-965.
- [422] Olsharisky B, Guo H. Acute anticoagulation adjustment in patients with atrial fibrillation at risk for stroke: approaches, strategies, risks and benefits. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2005,3:571-590.
- [423] Bradley D, Creswell LL, Hogue CW Jr, et al. Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest*, 2005,128(2 Suppl): 39S-47S.