

• 心脏介入 Cardiac intervention •

冷冻球囊消融与射频消融治疗阵发性心房颤动效果 Meta 分析

蔡谦谦, 李天成, 周 蓉, 胡文滕, 宋 兵

【摘要】 目的 系统评价冷冻球囊消融(CBA)对比射频消融(RFA)治疗阵发性心房颤动(PAF)的临床效果。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、Web of Knowledge、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献(CBM)、中国万方(WanFang)和中国维普(VIP)等数据库,收集 RFA 与 CBA 治疗 PAF 相关随机对照试验(RCT)研究文献。检索时限均自建库至 2015 年 12 月。资料提取与质量评价由 2 名评价员各自独立完成。RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 6 篇 RCT 研究文献(636 例患者)。Meta 分析结果显示,与传统 RFA 相比,CBA 增加了术后膈神经麻痹发生率($RR=9.26, 95\%CI:2.17\sim39.63, P=0.003$),但手术时间($MD=10.07, 95\%CI:-9.10\sim30.52, P=0.29$)、X 线透视时间($MD=-0.18, 95\%CI:-8.14\sim7.77, P=0.96$)、随访 12 个月成功率($RR=0.91, 95\%CI:0.72\sim1.14, P=0.40$)和房性心动过速(房速)、心房扑动(房扑)、房室折返性心动过速发生率($RR=0.47, 95\%CI:0.11\sim2.02, P=0.31$)差异均无统计学意义。**结论** 与传统 RFA 相比,CBA 治疗 PAF 在手术时间、X 线透视时间、随访 12 个月成功率及房速、房扑、房室折返性心动过速发生率方面无明显差异,但能增加膈神经麻痹发生率。

【关键词】 冷冻球囊消融; 射频消融; 阵发性心房颤动; 随机对照试验; Meta 分析

中图分类号:R541.75 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-02-0109-05

Cryoballoon ablation versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of curative effect CAI Qianqian, LI Tiancheng, ZHOU Rong, HU Wenteng, SONG Bin. Department of Cardiac Surgery, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu Province 730000, China

Corresponding author: SONG Bin, E-mail: news415@hotmail.com

【Abstract】 Objective To comprehensively evaluate the clinical effect of cryoballoon ablation (CBA) and radiofrequency ablation (RFA) in treating paroxysmal atrial fibrillation (PAF). **Methods** Computer retrieval of PubMed, EMbase, the Cochrane Library, Web of Knowledge, China national knowledge infrastructure (CNKI), Chinese Biomedical Medical Literature (CBM), China Wan Fang, China VIP, and other database to collect the randomized control trials (RCT) related to RFA and CBA treatment for PAF. The retrieval time was from the establishment of database to December 2015. The data extraction and methodological quality of the included studies were assessed by two reviewers independently. And meta-analysis was conducted by using RevMan 5.2 software. **Results** A total of 6 research papers (636 patients in total) were included. The results of meta-analysis showed that the incidence of phrenic nerve paralysis in CBA group was significantly higher than that in RFA group ($RR=9.26, 95\%CI:2.17\sim39.63, P=0.003$). No statistically significant differences in the operation time ($MD=10.07, 95\%CI:-9.10\sim30.52, P=0.29$), fluoroscopy time ($MD=-0.18, 95\%CI:-8.14\sim7.77, P=0.96$), 12-month success rate ($RR=0.91, 95\%CI:0.72\sim1.14, P=0.40$) and the incidences of atrial tachycardia, atrial flutter, atrioventricular reentrant tachycardia existed between CBA group and RFA group ($RR=0.47, 95\%CI:0.11\sim2.02, P=0.31$). **Conclusion** For the treatment of PAF, no obvious differences in the operation time, fluoroscopy time, 12-month success rate, and the incidences of atrial tachycardia, atrial flutter, atrioventricular reentrant tachycardia exist between

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.02.003

基金项目: 甘肃省自然科学基金(1606RJZA129)、甘肃省青年科技基金(1606RJYA282、1606RJYA283)

作者单位: 730000 兰州大学第一医院心外科(蔡谦谦、李天成、周 蓉、宋 兵)、胸外科(胡文滕)

通信作者: 宋 兵 E-mail: news415@hotmail.com

CBA and conventional RFA, but CBA can increase the incidence of phrenic nerve paralysis. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 109-113)

[Key words] cryoballoon ablation; radiofrequency ablation; paroxysmal atrial fibrillation; randomized controlled trial; meta-analysis

心房颤动是最常见的持续性心律失常,患者脑中发生风险为正常人 2~7 倍^[1]。目前临床上治疗阵发性心房颤动(paroxysmal atrial fibrillation, PAF)的导管消融能源主要有射频、激光、冷冻、超声。射频消融(RFA)利用射频能源达到阻断异常冲动起源及传导,冷冻球囊消融(CBA)则利用冷冻能源实现活体组织热移除。为比较这两种方法治疗 PAF 患者的效果及并发症发生情况,本研究对相关随机对照试验(RCT)研究文献进行系统评价,旨在为临床选择治疗方法提供参考。

1 材料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

文献纳入标准:①临床疗效或安全性评价的 RCT 研究;②症状明显、药物治疗无效并接受导管消融治疗的 PAF 患者;③研究组患者接受 CBA 治疗,对照组接受传统 RFA 治疗;④结局指标包括 12 个月成功率,手术时间,X 线透视时间,膈神经麻痹发生率,房性心动过速(房速)、心房扑动(房扑)、房室结内折返性心动过速发生率。排除标准:①文献中未提供人口学、医源性资料或人口学、医源性资料差异有统计学意义;②研究组和对照组手术方式不一致;③患者伴发其它疾病和用药史,如糖尿病,使用激素、免疫抑制剂等。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、Web of Knowledge、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献(CBM)、中国万方(WanFang)和中国维普(VIP)等数据库,收集 RFA 与 CBA 治疗 PAF 相关 RCT 研究文献。检索时限均自建库至 2015 年 12 月。中文检索词包括心房颤动、冷冻球囊消融、射频消融、随机对照试验等,英文检索词包括 atrial fibrillation、catheter ablation、randomized controlled trial 等。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

2 名评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并作方法学质量评价。如遇分歧,则讨论解决或交由第 3 方协助裁定。

制作数据提取表,提取数据主要包括:①研究文献题目、第一作者、发表杂志及时间等;②研究设

计类型及质量评价关键要素;③研究组与对照组患者纳入例数、性别比例、年龄等;④主要研究结果。

质量评价:参照《Cochrane 系统评价员手册》5.1.0 版推荐的 RCT 偏倚风险评估工具评价纳入文献偏倚风险:①随机方法是否正确;②是否做到分配隐藏,分配隐藏是否充分;③是否对受试者及措施实施者实行盲法;④是否对结果测量者实行盲法;⑤是否描述退出研究及失访情况,如有失访或退出是否采用意向性治疗(intention to treatment, ITT)分析;⑥是否存在研究结果选择性报告;⑦其它可能存在的偏倚。

1.4 统计学分析

采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)及 95%CI 表示,计数资料用相对危险度(RR)及 95%CI 表示,各研究结果间统计学异质性用 χ^2 检验;研究结果间临床同质性好($P > 0.1, I^2 < 50\%$)以固定效应模型作 Meta 分析,如存在异质性($P \leq 0.1, I^2 \geq 50\%$)先分析异质性来源,如无明显异质性以随机效应模型作 Meta 分析,并谨慎解释结果;纳入数据不能进行 Meta 分析时,仅作描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入文献基本特征

初检文献 718 篇(英文 412 篇,中文 306 篇),经阅读文题和摘要初筛纳入 39 篇,进一步阅读全文,严格遵循纳入与排除标准最终纳入 6 个 RCT 研究文献(636 例患者)^[2-7],均为英文。纳入文献基本特征见表 1。

2.2 Meta 分析结果

共有 5 篇文献^[2-6]研究比较了 CBA 和 RFA 治疗 PAF 12 个月后成功率,随机效应模型 Meta 分析表明,两组间差异无统计学意义($RR 0.91, 95\%CI 0.72 \sim 1.14, P = 0.40$),见图 1。

共有 5 篇文献^[3-7]研究比较了 CBA 和 RFA 治疗 PAF 手术时间,固定效应模型 Meta 分析表明,两组间差异无统计学意义($MD 10.07, 95\%CI -9.10 \sim 30.52, P = 0.29$),见图 2。

共有 4 篇文献^[3-6]研究比较了 CBA 和 RFA 治

表 1 纳入文献基本特征

文献	分组	男(女)/n	年龄/岁	平均病史 /月	射血分数 /%	左房内径 /mm	高血压 /n(%)	糖尿病 /n(%)	冠心病 /n(%)	ACL /n(%)	主要结果
Siklody 等 ^[4] (2012)	CBA	25(5)	57±80	50.4±32.4	—	41.4±4.3	13(43.3)	—	8(26.7)	—	①②③④⑤
	RFA	23(7)	56±10	67.2±50.4	—	40.5±5.5	14(46.7)	—	11(36.7)	—	
Pokushalov 等 ^[5] (2013)	CBA	31(9)	56±90	37.2±34.8	58±5	46.0±5.0	6(15.0)	2(5.0)	—	2(5.0)	①②③④
	RFA	33(7)	56±11	44.4±46.8	57±6	48.0±7.0	7(17.0)	3(7.0)	—	1(3.0)	
Schmidt 等 ^[7] (2013)	CBA	—	66±10	—	59±7	40.0±5.0	25(76.0)	2(6.0)	7(21.0)	0(0.0)	②④
	RFA	—	63±10	—	58±1	41.0±6.0	23(70.0)	2(6.0)	6(18.0)	4(12.0)	
Perez-Castellano 等 ^[6] (2014)	CBA	17(8)	58	—	—	42	6(24.0)	4(16.0)	4(16.0)	—	①②③⑤
	RFA	22(3)	56	—	—	42	8(32.0)	2(8.0)	4(16.0)	—	
Luik 等 ^[2] (2015)	CBA	100(56)	60(54,67)	—	—	—	96(62.3)	14(9.0)	19(12.2)	12(7.7)	①④
	RFA	91(68)	61(54,66)	—	—	—	14(9.0)	17(10.7)	20(12.5)	12(7.5)	
Malmborg 等 ^[3] (2015)	CBA	43(11)	59±9	96.0±84.0	—	40.0±6.0	22(40.0)	—	5(9.0)	—	①②③④⑤
	RFA	40(16)	62±7	96.0±96.0	—	42.0±5.0	35(62.0)	—	7(12.0)	—	

CBA:冷冻球囊消融;RFA:射频消融;ACL:无症状性脑病;①:12个月成功率;②:手术时间;③:X线透视时间;④:膈神经麻痹;⑤:房性心动过速、心房扑动、房室结内折返性心动过速

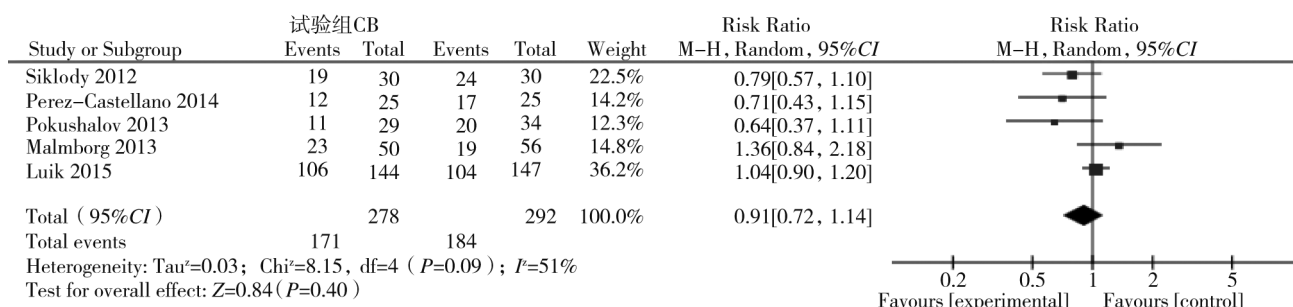


图 1 两组患者术后 12 个月成功率 Meta 分析森林图

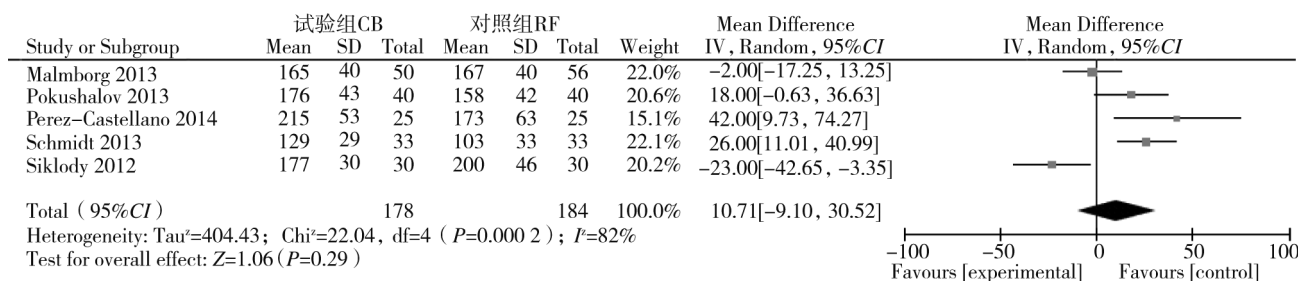


图 2 两组患者手术时间 Meta 分析森林图

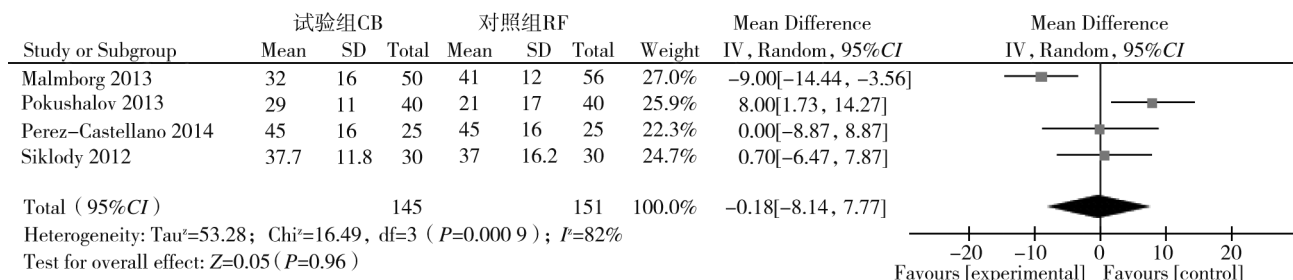


图 3 两组患者术中 X 线透视时间 Meta 分析森林图

疗 PAF 中 X 线透视时间, 随机效应模型 Meta 分析表明, 两组间差异无统计学意义 (MD -0.18, 95% CI -8.14~7.77, P=0.96), 见图 3。

共有 5 篇文献^[2-5,7]研究比较了 CBA 和 RFA 治疗 PAF 术后膈神经麻痹发生率, 固定效应模型 Meta 分析表明, 与传统 RFA 治疗相比, CBA 增加术

后膈神经麻痹发生率, 差异有统计学意义 (RR 9.26, 95% CI 2.17~39.63, P=0.003, 见图 4)。

共有 3 篇文献^[3-4,6]研究比较了 CBA 和 RFA 治疗 PAF 术后房速、房扑、房室折返性心动过速发生率, 固定效应模型 Meta 分析显示, 两组间差异无统计学意义 (RR 0.47, 95% CI 0.11~2.02, P=0.31), 见图 5。

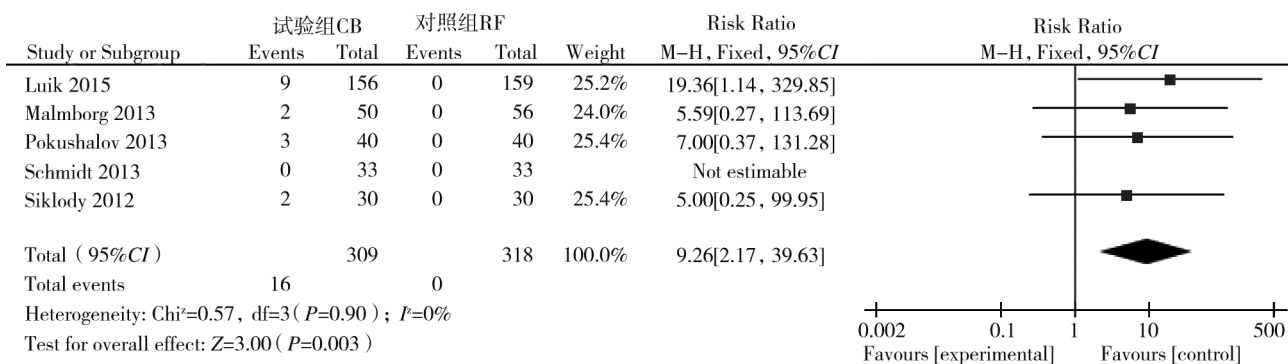


图 4 两组患者术后膈神经麻痹发生率 Meta 分析森林图

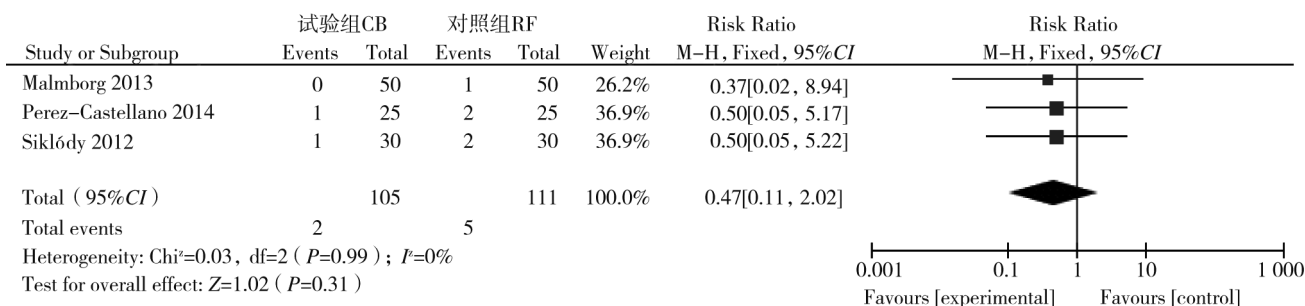


图 5 两组患者术后房速、房扑、房室折返性心动过速发生率 Meta 分析森林图

3 讨论

本研究纳入文献中有 5 篇研究比较了 CBA 和 RFA 治疗 PAF 12 个月后成功率,两术式临床疗效相当。Aryana 等^[8]研究显示,1 196 例患者二代球囊消融、RFA 术后肺静脉隔离成功率分别为 99%、98%。Squara 等^[9]采用 RFA、CBA 治疗房性心律失常,术后 18 个月消融成功率分别为 76.0%、73.3%。

有 5 篇文献比较了 CBA 和 RFA 治疗 PAF 手术时间、X 线透视时间,两术式差异均无统计学意义,但各研究间统计异质性较大,可能源于不同国家、患者个体差异,解剖结构变异,所使用 CBA 和 RFA 导管供应商、型号差异,以及术者操作熟练程度、对手术终点把握差异等。随着术者水平提高,手术时间、X 线透视时间及透射剂量均会下降,而 CBA 法相对简单,手术时间应能更短。

有 5 篇文献比较了 CBA 和 RFA 治疗 PAF 术后膈神经麻痹发生率,CBA 组明显高于 RFA 组,各研究间统计异质性小。膈神经由第 3、4、5 对颈神经前支组成,经胸廓上口入胸,经肺根前方在纵隔胸膜与心包间下行达膈肌。膈神经损伤主要机制是 CBA 行右上肺静脉区域消融时,其解剖部位接近膈神经,使冷冻转移至更深组织。肺静脉内操作小球囊会增加膈神经损伤风险,而 Bhatt 等^[10]报道用大球囊也并未完全避免之。Bhat 等^[11]研究显示 RFA 术后膈神经麻痹发生率为 0.11%~0.48%,与 28 mm

球囊相比,使用 23 mm 球囊更易发生膈神经麻痹。国际大规模临床试验“STOP-AF”研究显示,导管消融术后周围神经病变(PNP)发生率为 13.5%,其中 18%患者 PNP 症状持续 1 年以上。尽管时有文献报道避免 PNP 发生的方法,如术前影像检查右上肺静脉解剖关系、密切监测温度、立即球囊放气和监测膈肌复合动作电位振幅等,但 PNP 问题仍未解决。术中了解并定位膈神经走行,细心操作、反复演练是避免膈神经损伤的重要措施。

有 3 篇文献比较了 CBA 和 RFA 治疗 PAF 术后房速、房扑、房室折返性心动过速发生率,两组间差异无统计学意义。术后早期出现房速、房扑、房室折返性心动过速预示早期复发,与患者手术终点、术中是否消融完全、术后 3 个月空白期内有无规律治疗有关。术后早期房速主要与导管消融术后心肌细胞水肿、炎性反应相关,也有学者认为与肺静脉电传导恢复有关^[12]。此外,术后心房逆重构需要一过程,因此早期复发房速、房扑、房室折返性心动过速可能呈一过性,随着时间延长有些患者可逐渐减少或消失。

本研究经 Meta 分析评价 CBA、RFA 治疗 PAF 效果,仍存在一定局限性:①纳入研究的文献数较少,未具体描述随机法和盲法,部分结局指标差异无统计学意义;②Meta 分析中部分指标的样本量偏小。有待进一步扩大研究。

[参考文献]

- [1] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57: E101-E198.
- [2] Luik A, Radzewitz A, Kieser M, et al. Cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. Circulation, 2015, 132: 1311-1319.
- [3] Malmberg H, Lonnnerholm S, Blomstrom P, et al. Ablation of atrial fibrillation with cryoballoon or duty-cycled radiofrequency pulmonary vein ablation catheter: a randomized controlled study comparing the clinical outcome and safety: the AF-COR study [J]. Europace, 2013, 15: 1567-1573.
- [4] Herrera Siklody C, Arentz T, Minners J, et al. Cellular damage, platelet activation, and inflammatory response after pulmonary vein isolation: a randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation[J]. Heart Rhythm, 2012, 9: 189-196.
- [5] Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, et al. Cryoballoon versus radiofrequency for pulmonary vein re-isolation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2013, 24: 274-279.
- [6] Perez-Castellano N, Fernandez-Cavazos R, Moreno J, et al. The COR trial: a randomized study with continuous rhythm monitoring to compare the efficacy of cryoenergy and radiofrequency for pulmonary vein isolation[J]. Heart Rhythm, 2014, 11: 8-14.
- [7] Schmidt B, Gunawardene M, Krieg D, et al. A prospective randomized single-center study on the risk of asymptomatic cerebral lesions comparing irrigated radiofrequency current ablation with the cryoballoon and the laser balloon[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2013, 24: 869-874.
- [8] Aryana A, Singh SM, Kowalski M, et al. Acute and long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon versus open-irrigated radiofrequency: a multicenter experience[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2015, 26: 832-839.
- [9] Squara F, Zhao A, Marijon E, et al. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicentre European evaluation[J]. Europace, 2015, 17: 718-724.
- [10] Bhatti S, Saliaris AP. Atrial fibrillation ablation in the era of cryoballoon and force-sensing catheters: freeze or burn?[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2015, 17: 374.
- [11] Bhat T, Baydoun H, Asti D, et al. Major complications of cryoballoon catheter ablation for atrial fibrillation and their management[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12: 1111-1118.
- [12] 林明宽, 梁柳丹, 刘浩, 等. 射频消融治疗心房颤动前后肺静脉形态结构的变化[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 288-291.

(收稿日期:2016-05-05)

(本文编辑:边 皓)