

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.11.024

冷冻消融术对心房颤动患者血小板微粒及血栓形成的影响

李支娣¹, 卢振产²

(1. 浙江绿城心血管病医院心内科, 杭州 310012; 2. 浙江省湖州市中心医院内科 313000)

[摘要] **目的** 探讨冷冻消融术对心房颤动(简称房颤)患者血小板微粒(PMP)及血栓形成的影响。**方法** 选取浙江绿城心血管病医院心内科2016年1月至2018年12月行冷冻消融术的房颤患者80例为研究对象,同期行射频消融术的房颤患者80例为对照。检测两组患者外周血PMP、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(TAT)、血小板 α 颗粒膜糖蛋白(GMP-140)水平。**结果** 术前两组患者PMP、D-D、Fib、TAT、GMP-140比较差异无统计学意义($P>0.05$),术后两组患者PMP、D-D、Fib、TAT、GMP-140均高于术前($P<0.05$),观察组PMP、D-D、Fib、TAT、GMP-140低于对照组($P<0.05$)。术后PMP与D-D、Fib、TAT、GMP-140均呈正相关($P<0.05$)。观察组术后血栓发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 与射频消融术比较,冷冻消融术可降低房颤患者外周血PMP水平和血栓形成率。

[关键词] 冷冻外科手术;心房颤动;血小板微粒

[中图法分类号] R541.75

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)11-1821-04

Effect of cryoablation on platelet microparticles and thrombosis in patients with atrial fibrillation

LI Zhidi¹, LU Zhenchan²

(1. Department of Cardiology, Zhejiang Greentown Cardiovascular Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310012, China; 2. Department of Internal Medicine, Huzhou Central Hospital, Huzhou, Zhejiang 313000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of cryoablation on platelet microparticles (PMP) and thrombosis in patients with atrial fibrillation. **Methods** A total of 80 patients with atrial fibrillation who underwent cryoablation in the department of cardiology, Zhejiang Greentown Cardiovascular Hospital from January 2016 to December 2018 were selected as the observation group, and 80 patients with atrial fibrillation who underwent radiofrequency ablation were selected as the control group. Peripheral blood PMP, D-dimer (D-D), fibrinogen (Fib), thrombin-antithrombin III complex (TAT) and Platelet α -granule membrane glycoprotein (GMP-140) were measured. **Results** Before surgery, there were no significant differences in PMP, D-D, Fib, TAT and GMP-140 between the two groups ($P<0.05$). After surgery, PMP, D-D, Fib, TAT and GMP-140 were higher than those before surgery in the two groups ($P<0.05$). PMP, D-D, Fib, TAT and GMP-140 in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Postoperative PMP was positively correlated with D-D, Fib, TAT and GMP-140 ($P<0.05$). The incidence of thrombosis in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with radiofrequency ablation, cryoablation can reduce PMP level in peripheral blood and thrombosis rate of patients with atrial fibrillation.

[Key words] cryosurgery; atrial fibrillation; platelet microparticles

心房颤动(简称房颤)为常见的心律失常,其主要危害是血栓栓塞^[1]。当前治疗房颤的方法主要有药物治疗和导管消融术治疗,药物治疗效果差,并可能伴随心律失常;导管消融术是一种有效的治疗方法,已成为治疗房颤的首选方案。导管消融术包括射频

消融术和冷冻消融术,射频消融术在治疗房颤中的成功率和安全性已得到普遍认可,但研究发现射频消融术可引起凝血指标变化,增加血栓的发生风险^[2]。冷冻消融术为一种新型的消融方法,具有安全、无痛的特点,术后并发症发生的风险低^[3]。房颤患者存在高

表 1 两组患者一般资料比较

组别	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	男/女 (n/n)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	吸烟史 (n)	饮酒史 (n)	药物史(n)			病史(n)		
						硝酸酯类	阿司匹林	他汀类	高血压	冠心病	糖尿病
对照组	67.24±9.13	48/32	24.62±3.47	18	27	51	29	52	19	41	12
观察组	66.91±8.67	47/33	24.83±3.64	24	25	48	30	54	17	44	13
t/χ^2	0.234	0.026	0.385	1.162	0.114	0.238	0.027	0.112	0.143	0.226	0.047
P	0.815	0.872	0.701	0.281	0.736	0.625	0.870	0.738	0.705	0.635	0.828

凝状态,血小板微粒(PMP)具有促凝、促内皮修复作用,在血栓形成中具有重要作用^[4]。本文探讨冷冻消融术对房颤患者血小板微粒(PMP)及血栓形成的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月浙江绿城心血管病医院心内科行冷冻消融术的房颤患者 80 例为研究对象,同期行射频消融术的房颤患者 80 例作为对照。纳入标准:(1)心电图等确诊为房颤;(2)食道心脏彩超提示无左心房及左心耳血栓形成;(3)有手术指征;(4)签署手术知情同意书和参与研究知情同意书。排除标准:(1)有手术禁忌证,不能耐受手术,手术失败;(2)既往曾行消融术;(3)妊娠期或哺乳期女性;(4)存在出血性疾病,有血栓栓塞史、血液病、恶性肿瘤。两组患者年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 对照组

患者平卧于导管床上,常规消毒、铺巾,利多卡因(1%)局部麻醉,穿刺右股静脉及左锁骨下静脉,置入 6F 鞘并经鞘送入 10 极冠状静脉电极导管。经右股静脉置入 8.5F Agillis 鞘至右心房,在后前位(PA)、右前斜位(RAO) 45°下穿刺房间隔,把 Agilis 鞘送至左心房,进行肺静脉造影。经 Agilis 鞘送入电极导管,进行左心房建模,经鞘管交换为 Tactin CAth Quartz 冷盐水灌注压力消融导管,预设温度 43℃,能量 30 W,NAVX 系统引导,舒芬太尼和咪唑啉仑镇痛、镇静下进行环肺静脉前庭大环隔离术,放电逐点消融,左侧肺静脉 35 min,右侧肺静脉 30 min,电位成功隔离。

1.2.2 观察组

CCT-II 冷冻消融控制仪和 7F 冷冻消融导管购自加拿大 Cryo Cath Technology 公司。采用 N₂O 液体蒸发制冷,冷冻时冷冻导管头端形成冷冻球,消融导管黏附到消融靶点位置,在低温冷冻时可使心肌细胞短暂丧失电传导性,在冷冻结束复温后可恢复。

1.2.3 观察指标

(1)血液标本采集:两组患者分别于术前及术后即刻抽取空腹静脉血。(2)PMP:将枸橼酸钠抗凝血制成 PMP 悬液-80℃冷冻,测定前取出于冰水中融化 1 h,融化后加入 FITC-CD61 标记 PMP,采用流式细胞术测定 PMP 水平,并设阴性对照,阴性对照中加入 IgG。计算每毫升血浆中 PMP 水平。(3)D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶-抗凝血酶 III 复合物(TAT)、血小板 α 颗粒膜糖蛋白(GMP-140):将采集的外周静脉血以 3 000 r/min 离心,取血清,通过化学发光法测定 D-D、Fib 水平(仪器及配套试剂购自美国贝克曼库尔特公司);ELISA 测定 TAT、GMP-140 水平(试剂盒购自美国 Sigma 公司)。(4)观察两组患者术后血栓、心包压塞、局部血肿发生情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术前后 PMP 比较 两组患者术前 PMP 差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者术后 PMP 均高于术前($P<0.05$),观察组低于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者手术前后 PMP 比较($\bar{x} \pm s$, $\times 10^5$ /mL)

组别	n	术前	术后	t	P
对照组	80	5.43±1.14	9.85±1.34	22.471	0.000
观察组	80	5.38±1.26	7.67±1.28	11.404	0.000
t		0.263	10.522		
P		0.793	0.000		

2.2 两组患者凝血指标比较

两组患者术前 D-D、Fib、TAT、GMP-140 比较差异无统计学意义($P<0.05$);两组患者术后 D-D、Fib、TAT、GMP-140 均高于术前($P<0.05$),观察组低于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.3 术后 PMP 与 D-D、Fib、TAT、GMP-140 相关性分析

术后 PMP 与 D-D、Fib、TAT、GMP-140 均呈正相关($P<0.05$),见表 4。

表 3 两组患者凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	D-D(mg/L)		Fib(g/L)		TAT(ng/mL)		GMP-140(ng/mL)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
对照组	80	0.12±0.05	0.32±0.06 ^a	2.76±0.51	3.69±0.67 ^a	2.68±0.84	91.25±4.97 ^{ab}	8.69±2.04	12.64±2.57 ^a
观察组	80	0.13±0.04	0.23±0.05 ^{ab}	2.83±0.58	3.34±0.65 ^{ab}	2.75±0.91	38.73±5.16 ^a	8.72±2.13	10.27±2.25 ^{ab}
t		1.397	10.307	0.811	3.354	0.506	65.569	0.091	6.206
P		0.164	0.000	0.419	0.001	0.614	0.000	0.928	0.000

^a: P<0.05,与术前比较; ^b: P<0.05,与对照组比较。

表 4 术后 PMP 与 D-D、Fib、TAT、GMP-140 相关性分析

项目	PMP	
	r	P
D-D	0.512	0.000
Fib	0.538	0.000
TAT	0.497	0.000
GMP-140	0.503	0.000

2.4 两组患者术后血栓、心包压塞、局部血肿发生率比较

对照组:1 例在射频消融时见消融导管顶端有血栓形成(通过心脏内超声发现),术后随访 1 年内出现脑栓塞 6 例、深静脉血栓 3 例。观察组:术后 1 年内脑栓塞 1 例,深静脉血栓 1 例。两组均无心包压塞发生,两组局部血肿发生率无明显差异(P>0.05),但观察组术后血栓发生率低于对照组(P<0.05),见表 5。

表 5 两组血栓和局部血肿发生率比较[n(%)]

组别	n	局部血肿	血栓
对照组	80	3(3.75)	10(12.50)
观察组	80	2(2.50)	2(2.50)
χ ²		0.206	5.766
P		0.650	0.016

3 讨论

房颤是危害严重的心律失常,发作时心功能受损、附壁血栓等对患者生活质量造成严重影响。房颤最常见、最严重的并发症是由血栓脱落引起的缺血性脑卒中。房颤血栓形成机制复杂,与房颤时的病理、生理改变关系密切。房颤患者血管内皮细胞、凝血、抗凝血、血小板、纤溶系统等相关因子水平发生改变,血液流变学也发生变化,使房颤患者存于高凝状态^[5-6]。房颤患者高凝状态的形成机制复杂,其中血小板激活途径为其重要原因。PMP 为一种特殊的微粒群,在不同刺激的作用下血小板活化,细胞膜以出芽方式形成伪足或小囊泡,伪足或小囊泡脱落进入血液循环系统形成细小膜性微粒即为 PMP^[7]。PMP 从血小板上脱落,其促凝活性和血小板类似^[8];PMP 膜

成分和血小板膜成分相同,其可表达和血小板膜相同的因子和糖蛋白,这些因子和蛋白在病理状态下具有促凝活性,可提供凝血因子的催化,表明具有很强的促凝作用^[9-10]。房颤时血流动力学发生改变,血管内皮受到损伤,血液中凝血、抗凝血、纤溶系统、血小板等发生变化,刺激血小板活化,活化的血小板释放 PMP,PMP 携带血小板膜相关的糖蛋白和细胞因子,为血栓形成提供平台,并促进细胞微粒之间的聚集和黏附,从而促进房颤血栓形成^[11]。

射频消融术治疗房颤虽疗效明显,但也存在不足,射频消融术可影响凝血功能,增加血栓形成风险。冷冻消融术为新型的消融方法,相对射频消融术具有一定优势,其对房颤血小板功能和凝血指标的影响较小^[12]。本研究发现,两组患者术后 PMP 均高于术前,表明两种方法均可影响房颤患者的 PMP 水平,观察组低于对照组,表明冷冻消融术对房颤患者 PMP 的影响较射频消融术小。射频消融术可造成内皮细胞损伤,抗凝作用下降,释放组织因子促进血小板黏附并活化,活化的血小板释放 PMP;冷冻消融术对内皮撕裂比较小,其导管头端可将血液冷冻为血液球,对细胞具有保护作用^[13-14],对血小板活性的影响小,故其对 PMP 水平升高的影响小。

凝血功能异常可增加血栓形成风险。本研究发现,术后观察组患者 D-D、Fib、TAT、GMP-140 低于对照组,血栓形成率低于对照组,术后 PMP 与 D-D、Fib、TAT、GMP-140 呈正相关(P<0.05)。D-D 与活化因子交联,被纤溶酶水解后形成特异性降解物,继发性纤溶活性增加或凝血酶增多可升高 D-D 水平,因此 D-D 可反映继发性纤溶亢进或高凝状态^[15]。Fib 是一种具有凝血功能的蛋白质,其水平升高可促进血栓形成^[16]。TAT 为凝血酶和抗凝血酶结合形成的一种复合物,是机体凝血和抗凝血互相作用的产物,可反映凝血酶生成及活性高低的指标,其水平升高提示凝血系统激活,机体处于高凝状态^[17]。GMP-140 为反映血小板活性和血栓形成倾向的标志物,静息状态下,其很少表达,血小板激活时 GMP-140 可整合至活化的血小板膜,血小板破坏时 GMP-140 被释放入血,血浆中 GMP-140 水平为血小板活化的标志物,血浆

GMP-140 水平升高表示血液处于高凝状态^[18]。PMP 具有与血小板相似的促凝作用,PMP 可能通过与 D-D、Fib、TAT、GMP-140 相互作用,共同参与血栓的形成过程。

综上所述,冷冻消融术对房颤术后 PMP 和血栓形成的影响小,在临床应用中具有一定优势。

参考文献

- [1] PROIETTI M,ROMANAZZI I,ROMITI G F, et al. Real-world use of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation;a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2018, 49(1): 98-106.
- [2] 刘威,向真,刘振芳,等. 射频消融术中不同剂量肝素钠对凝血功能的干预作用[J]. *海南医学*, 2016, 27(17): 2795-2797.
- [3] OMRAN H,GUTLEBEN K J,MOLATTA S, et al. Second generation cryoballoon ablation for persistent atrial fibrillation;an updated meta-analysis[J]. *Clin Res Cardiol*, 2018, 107(2): 182-192.
- [4] CAMPELLO E,RADU C M,DUNER E, et al. Activated platelet-derived and leukocyte-derived circulating microparticles and the risk of thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia: a role for pf4-bearing microparticles [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2018, 94(2): 334-341.
- [5] WARMUS P,ADAMCZYK-SOWA M. Stroke as the first manifestation of atrial fibrillation [J]. *Wiad Lek*, 2018, 71(9): 1829-1834.
- [6] DIMITROPOULOS G,RAHIM S M,MOSS A S, et al. New anticoagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation:what the future holds [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(1): 71-86.
- [7] WANG Y,ZHANG S,LUO L, et al. Platelet-derived microparticles regulates thrombin generation via phosphatidylserine in abdominal sepsis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(2): 1051-1060.
- [8] 杨正亮,金红,李琪,等. 血小板微粒在血栓性疾病中的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(16): 2292-2294.
- [9] LOPEZ E,SRIVASTAVA A K,PATI S, et al. platelet-derived microvesicles;a potential therapy for trauma-induced coagulopathy[J]. *Shock*, 2018, 49(3): 243-248.
- [10] EL-GAMAL H,PARRAY A S,MIR F A, et al. Circulating microparticles as biomarkers of stroke;a focus on the value of endothelial and platelet-derived microparticles[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 16739-16754.
- [11] 柳菲,孟兆慧,王丽. 非瓣膜性房颤患者血小板微粒及其与超敏 C 反应蛋白的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(12): 2012-2015.
- [12] 李森军,张敏霞,李同斌. 射频消融术与冷冻消融术对房颤患者凝血参数及血小板功能的影响 [J]. *血栓与止血学*, 2018, 24(6): 957-960.
- [13] MALTONI S,NEGRO A,CAMERLINGO M D, et al. Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation techniques for atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2018, 19(12): 725-738.
- [14] JIN E S,WANG P J. Cryoballoon ablation for atrial fibrillation;a comprehensive review and practice guide[J]. *Korean Circ J*, 2018, 48(2): 114-123.
- [15] MILHEM A,INGRAND P,TRÉGUER F, et al. Exclusion of intra-atrial thrombus diagnosis using d-dimer assay before catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2019, 5(2): 223-230.
- [16] WEI C C,ZHANG S T,LIU J F, et al. Association between fibrinogen and leukoaraiosis in patients with ischemic stroke and atrial fibrillation [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(11): 2630-2637.
- [17] FIDAN S,ERKUT M,COSAR A M, et al. Higher thrombin-antithrombin III complex levels may indicate severe acute pancreatitis [J]. *Dig Dis*, 2018, 36(3): 244-251.
- [18] CAMPBELL J D. Self-defense against bacillus anthracis toxins;is p-selectin the key[J]. *Virology*, 2017, 8(7): 1059-1061.