

心房颤动脉冲电场消融的研究进展

马正科¹ 何智余² 姚亚丽²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院心脏中心, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】 脉冲电场消融与治疗心房颤动的射频消融和冷冻消融相比, 具有组织特异性、超快速非热消融、不易损伤邻近组织器官等特点, 有望成为心房颤动消融领域的一大进步。现主要介绍心房颤动脉冲电场消融及其进入心房颤动领域之路、机制、特性等方面的研究进展。

【关键词】 心房颤动; 脉冲电场消融; 电穿孔; 肺静脉隔离

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2021. 02. 005

Pulsed Field Ablation of Atrial Fibrillation

MA Zhengke¹, HE Zhiyu², YAO Yali²

(1. *The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China*; 2. *Heart Center, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China*)

【Abstract】 Compared with radiofrequency ablation and cryoablation in the treatment of atrial fibrillation, pulsed field ablation has the characteristics of tissue specificity, ultra-rapid non-thermal ablation and not easy to damage adjacent tissues and organs, so it is expected to be a great progress in the field of atrial fibrillation ablation. This paper mainly introduces the research progress of pulsed field ablation of atrial fibrillation and its way, mechanism and characteristics.

【Key words】 Atrial fibrillation; Pulsed field ablation; Electroporation; Pulmonary vein isolation

自 1998 年 Haïssaguerre 等^[1]的开创性工作确定肺静脉是诱发心房颤动(房颤)的主要触发因素,并且证实局部射频消融(radiofrequency ablation, RFA)能够消除心房异位起搏点以来,导管消融已被逐步证明是治疗症状性房颤的有效选择。肺静脉隔离(pulmonary vein isolation, PVI)是治疗症状性房颤、提高生活质量导管消融的基石^[2-3]。目前 RFA 或冷冻消融是房颤导管消融最主要的能量形式,但二者均存在不能完全隔离肺静脉的缺点,消融后的电连接被认为是房颤复发的主要因素,研究表明使用冲洗导管进行 RFA 隔离肺静脉后再通的发生率仍然很高^[4-5]。此外,这些消融方法对心肌不具有组织选择性,且依赖导管的贴靠,可能会影响食管、膈神经等邻近结构,因而可能会造成心房食管瘘、肺静脉狭窄和膈神经损伤等并发症。基于此,寻找一种更安全、通用的 PVI 的方法已成为房颤研究者的使命。脉冲电场消融(pulsed field ablation, PFA)通过不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)机制,利用高电压和短持续时间的脉冲序列来造

成组织损伤,而不会产生明显的加热^[6]。目前研究表明 PFA 可作为治疗房颤的一种新型非热消融技术。随着 PFA 在心脏领域研究的不断深入,对于房颤甚至其他心律失常的治疗将具有重要的意义。

1 PFA 的房颤之路

1982 年 Neumann 等^[7]使用脉冲电场暂时渗透细胞膜,将外来 DNA 输送到细胞内,由此开启了电穿孔的医学应用之路。2005 年 Davalos 等^[8]在论文中提出,IRE 在无有害热效应的情况下可独立消融大量的组织,而不需要辅助药物。这为以后用 IRE 消融肿瘤组织起到里程碑的作用。2007 年 Lavee 等^[9]利用 IRE 在猪心外膜心房消融的结果显示,PFA 作为新能源可非常迅速、精确和完全地进行跨壁消融,而无局部加热效应。2011 年 Wittkamp 等^[10]首次证明了采用 IRE 技术电隔离肺静脉的临床前可行性。这为 PFA 作为一种安全有效的房颤消融方式提供了临床前证据。2014 年 van Driel 等^[11]的临床前试验比较了 RFA 与 PFA 后肺静脉狭窄情况的研究,3 个月的随访后结果

显示, PFA 相比于 RFA 不会引起肺静脉狭窄, 而 RFA 组显示出明显的肺静脉狭窄(其比消融前缩小 $7\% \pm 17\%$)。2018 年 Reddy 等^[12]首次将 PFA 应用于人体房颤消融。目前 PFA 在心脏自主神经节丛、浦肯野纤维系统和心室内膜上已实现了成功消融^[13-16]。这使得 PFA 在心脏领域的研究又向前迈进了一步, 期待更多的研究数据以便指导临床应用。

2 PFA 的消融机制

PFA 是一种用脉冲电场形成局部高电压差, 通过在细胞膜上形成不可逆的纳米级孔隙和细胞内容物的泄露的方式从而破坏细胞膜的稳定性^[17]。PFA 的理论基础源于电穿孔, 是指在外加电场的作用下, 利用脉冲发生器发放微秒、纳秒级电脉冲使细胞膜产生不稳定的电位, 这样的刺激导致跨膜电位的形成, 它可局部克服磷脂双层的介电强度, 导致在脂质双层中形成亲水性纳米级的孔隙, 从而使细胞膜通透性发生改变。使用更强的电场当超过阈值能量水平引起细胞膜永久通透, 破坏细胞内环境稳态, 从而导致细胞凋亡, 这个过程被称为 IRE^[18-19]。

然而, 目前的一项研究提出了电穿孔可能的新机制。该研究发现在水合程度更高、静电作用更有利于离子进入的电压传感域中, 孔洞更有可能发生。电压传感域中的毛孔可扩展成复合孔, 这些毛孔会被脂质头基稳定下来。这种复杂的孔隙比传统的脂孔要稳定得多^[20]。以上针对 PFA 消融机制的研究似乎可揭示细胞膜通透性和细胞死亡之间具有正相关性, 然而最新一项研究 $1 \mu\text{s}$ 双相高频 IRE 脉冲的间期和脉冲之间的延迟 ($0.5 \sim 10\,000 \mu\text{s}$) 对细胞膜通透性及细胞系存活的影响, 表明两相脉冲之间较长的间期延迟和脉冲间延迟都会导致较低的细胞存活率(即更有效的细胞杀伤), 而对细胞膜通透性的影响则更加模糊。较低的细胞存活率不一定是较高的膜通透性的结果。这表明膜通透性和细胞存活率之间存在更为复杂的相互作用, 表明细胞存活率除了受膜通透性的影响外, 还受其他因素的影响^[21]。因此, 对 PFA 消融机制的研究仍需大量的工作以便能更好地指导临床实践。

3 PFA 的组织选择性

既往研究已表明诱导细胞坏死所需的脉冲强度活力阈值因组织类型而异, 心肌细胞是最敏感的组织^[22-24]。这就使得利用 PFA 进行 PVI 时对邻近组织消融风险降到最低, 而传统的 RFA 和冷冻消融因为是利用热量变化对组织进行消融, 依赖于凝固性坏死, 就可能对食管、膈神经等周围组织造成损伤。PFA 可在消融区域内保持组织基质的完整性, 并且不依赖消融

导管的贴靠就可实现对组织的消融。正如迄今为止的临床前经验所表明的, 有重要的临床前数据支持在食管、膈神经、冠状动脉和肺静脉狭窄情况 PFA 的安全性^[11, 16-17, 25-28]。

最近 Kuroki 等^[29]回顾性的观察性研究表明, 与 RFA 相比, PFA 可显著降低门静脉狭窄的发生率和严重程度。该研究对肺静脉开口的长轴和短轴通过心脏 CT 扫描重建成三维图像进行定量和定性评价。结果显示 PFA 组较 RFA 组肺静脉口直径减小[长轴为 $(0.9 \pm 8.5)\%$ vs $(-11.9 \pm 16.3)\%$, $P < 0.001$; 短轴为 $(3.4 \pm 12.7)\%$ vs $(-12.9 \pm 18.5)\%$, $P < 0.001$]。在 RFA 队列中, 轻度 ($30\% \sim 49\%$)、中度 ($50\% \sim 69\%$) 和重度 ($70\% \sim 100\%$) 肺静脉狭窄/狭窄的发生率分别为 9.0% ($15/166$)、 1.8% ($3/166$) 和 1.2% ($2/166$), 但在 PFA 队列中无 1 例出现 ($P < 0.001$)。Stewart 等^[24]的临床前研究表明 PFA 与 RFA 对猪心内膜消融时均可产生边界清楚、表面积相近且无心内膜血栓的跨壁心房病变。2 周后进行组织病理学和尸检发现与 RFA 损伤相比, PFA 所致的心壁重构更为均匀; PFA 消融术中含有极少孤立的存活心肌细胞。而 RFA 消融后的炎症反应更强并可延伸至心外膜脂肪、动脉损伤和血栓形成。这一研究结果也同样得到了 Koruth 等^[30]研究的支持, 并发现双相 PFA 损伤比单相 PFA 和 RFA 更持久。

在积累了大量的临床前研究的基础上, 2018 年 Reddy 等^[12]描述了在人类中首次使用 PFA 治疗房颤, 使用心内膜和心外膜递送系统来实现 PVI。他们实现了 100% 的 PVI, 每个患者的能量传递时间 $\leq 1 \text{ min}$, 而且无明显的并发症。随后的评估 PFA 治疗阵发性房颤的安全性和有效性的研究中, 纳入 IMPULSE 和 PEFCAT 两项试验共 81 例患者, 经过连续的波形改善, PVI 的患者在 3 个月的耐久性从 18% 提高到 100%。中位数 120 d 的随访中, 除 1 例手术相关的心脏压塞外, 无其他主要不良事件发生。随访 12 个月, $87.4\% \pm 5.6\%$ 的患者无再发心律失常事件^[17]。尽管这一研究中位随访时间只有 120 d, 对远期的 PVI 预测尚不清楚, 但也展示出 PFA 这种简便且超快速的 PVI 具有良好的持久性和安全性, 尤其对心肌组织具有良好的选择性。

然而, 对于持续性或长程持续性房颤, 单纯 PVI 的效果并不显著, 需要联合其他消融术式, 常见的为线性消融、非肺静脉触发灶消融、基质标测及消融、肾去交感化等^[31]。为了弥补 PFA 不能进行线性消融的缺点, 已有动物实验证明利用特制导管(PFA 与射频消融可相互转换)可将局灶性 PFA 持续隔离静脉, 形成

线状病变,且无并发症。PFA 病变未损伤膈神经、血管和食管^[32]。目前 Reddy 等^[33]创造性地将脉冲电场和射频两种不同的能源集合在同一导管上进行的人体试验证明了可安全、快速地使用脉冲电场/射频组合的方法消融房颤。该研究将 76 例患者分为射频/脉冲电场组(40 例)或脉冲电场/脉冲电场组(36 例)进行消融。结果显示不仅所有患者的 PVI 100% 完成,而且包括二尖瓣峡部、三尖瓣峡部和左心房顶线在内的线性消融也 100% 完成。

目前 PFA 主要是通过直流脉冲发生器实现的,尽管有大量关于 PFA 的研究,但仍不清楚哪些电场水平、脉冲持续时间、脉冲数量、脉冲频率以及它们的组合,对于获得无热效应或有限副作用的组织特异性死亡是最佳的^[34]。在一项较宽的脉冲宽度范围内,电池取向如何影响电穿孔相对于电场方向的研究中,作者观察到纳秒脉冲导致垂直电池的电穿孔增加,而毫秒脉冲导致平行电池的电穿孔增加。相反,几微秒的脉冲对两个方向的细胞的影响程度相同。因此,为了达到最均匀的效果,除了改变电场取向之外,还可使用微秒范围的脉冲。PFA 实现 PVI 时必须实现穿壁消融,沿静脉周向穿透心壁。透壁连续消融的必要性意味着处理相对于电场方向有明显不同取向的细胞,因此,实现均匀的、与细胞方向无关的电穿孔可确保可靠的治疗效率^[35]。

4 PFA 的非热消融特性

与 RFA 或冷冻消融相比,PFA 不需要导管与组织直接接触达到致命的组织温度就可产生相近的消融结果。PFA 通过将组织置于直流电场范围内实现消融,而不必改变受影响组织的温度。PFA 利用高电压、短时限的脉冲释放能量,这使消融过程产生焦耳加热的可能性较小。研究指出如果要在 1 000 V/cm 的幅度下提供 100 μ s 的单个脉冲,则活体组织中必须预期的最大温度升高约为 0.36 $^{\circ}$ C。对于 2 000 V/cm,最大温度升高约为 1.44 $^{\circ}$ C。考虑到热损伤阈值报告为 50 $^{\circ}$ C,这种温度升高不太可能对组织产生任何热影响^[14]。Reddy 等和 Stewart 等研究表明 PFA 的传递方式未产生具有临床意义的热量^[17,24,36]。

然而,有研究表明 PFA 在不同的参数设计对温度的发展和分布都有影响^[37-38]。目前的一项数学模拟研究发现 PFA 消融区域出现轻度高温,而在相对较小的区域发生了直接热消融效应^[39]。但该实验仅为数学模拟,并未考虑到组织特性、解剖等其他因素的影响,需进行大量的研究以期随着不断优化的 PFA 方案,设置最佳理想消融参数,以最小的热效应产生安全有效的消融区域。

5 总结与展望

PFA 是基于 IRE 机制使细胞死亡的新型消融方式,因其具有的组织特异性、非热消融等优点使得其在房颤消融的应用得到关注,人体试验的成功无疑振奋人心,但对于 PFA 的机制、参数优化设计、非热消融及在持续性房颤等方面仍需不断探索、不断研究,力求让 PFA 在房颤甚至对于其他心律失常的治疗方面取得更大的突破。

参考文献

- [1] Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(10): 659-666.
- [2] Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 417-427.
- [3] Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation; the CABANA randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(13): 1261-1274.
- [4] Ullah W, Mclean A, Tayebjee MH, et al. Randomized trial comparing pulmonary vein isolation using the SmartTouch catheter with or without real-time contact force data [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(9): 1761-1767.
- [5] Kautzner J, Neuzil P, Lambert H, et al. EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2015, 17(8): 1229-1235.
- [6] Bradley CJ, Haines DE. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in the treatment of atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(8): 2136-2147.
- [7] Neumann E, Schaefer-Ridder M, Wang Y, et al. Gene transfer into mouse lymphoma cells by electroporation in high electric fields [J]. *EMBO J*, 1982, 1(7): 841-845.
- [8] Davalos RV, Mir LL, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation [J]. *Ann Biomed Eng*, 2005, 33(2): 223-231.
- [9] Lavee J, Onik G, Mikus P, et al. A novel nonthermal energy source for surgical epicardial atrial ablation: irreversible electroporation [J]. *Heart Surg Forum*, 2007, 10(2): E162-E167.
- [10] Wittkamp FH, van Driel VJ, van Wessel H, et al. Feasibility of electroporation for the creation of pulmonary vein ostial lesions [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(3): 302-309.
- [11] van Driel VJ, Neven KG, van Wessel H, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation: electroporation versus radiofrequency [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(4): 734-738.
- [12] Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. Ablation of atrial fibrillation with pulsed electric fields: an ultra-rapid, tissue-selective modality for cardiac ablation [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(8): 987-995.
- [13] Padmanabhan D, Naksuk N, Killu AK, et al. Electroporation of epicardial autonomic ganglia: safety and efficacy in medium-term canine models [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019, 30(4): 607-615.
- [14] Sugrue A, Maor E, Ivorra A, et al. Irreversible electroporation for the treatment of cardiac arrhythmias [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018, 16(5): 349-360.
- [15] Sugrue A, Vaidya VR, Livia C, et al. Feasibility of selective cardiac ventricular electroporation [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0229214.
- [16] Koruth JS, Kuroki K, Iwasawa J, et al. Endocardial ventricular pulsed field ablation: a proof-of-concept preclinical evaluation [J]. *Europace*, 2020, 22(3): 434-439.

- [17] Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, et al. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(3):315-326.
- [18] Edd JF, Horowitz L, Davalos RV, et al. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2006, 53(7):1409-1415.
- [19] Rubinsky B, Onik G, Mikus P, et al. Irreversible electroporation: a new ablation modality—clinical implications[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2007, 6(1):37-48.
- [20] Rems L, Kasimova MA, Testa I, et al. Pulsed electric fields can create pores in the voltage sensors of voltage-gated ion channels[J]. *Biophys J*, 2020, 119(1):190-205.
- [21] Vižintin A, Vidmar J, Ščančar J, et al. Effect of interphase and interpulse delay in high-frequency irreversible electroporation pulses on cell survival, membrane permeabilization and electrode material release[J]. *Bioelectrochemistry*, 2020, 134:107523.
- [22] Kaminska I, Kotulska M, Steck A, et al. Electroporation-induced changes in normal immature rat myoblasts (H9C2)[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2012, 31(1):19-25.
- [23] Skolucka N, Daczewska M, Saczko J, et al. ETM study of electroporation influence on cell morphology in human malignant melanoma and human primary gingival fibroblast cells[J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2011, 1(2):94-98.
- [24] Stewart MT, Haines DE, Verma A, et al. Intracardiac pulsed field ablation: proof of feasibility in a chronic porcine model[J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(5):754-764.
- [25] Neven K, van Es R, van Driel V, et al. Acute and long-term effects of full-power electroporation ablation directly on the porcine esophagus[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(5):e004672.
- [26] van Driel VJ, Neven K, van Wessel H, et al. Low vulnerability of the right phrenic nerve to electroporation ablation[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(8):1838-1844.
- [27] du Pré BC, van Driel VJ, van Wessel H, et al. Minimal coronary artery damage by myocardial electroporation ablation[J]. *Europace*, 2013, 15(1):144-149.
- [28] Koruth JS, Kuroki K, Kawamura I, et al. Pulsed field ablation versus radiofrequency ablation: esophageal injury in a novel porcine model[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(3):e008303.
- [29] Kuroki K, Whang W, Eggert C, et al. Ostial dimensional changes after pulmonary vein isolation: pulsed field ablation vs radiofrequency ablation[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(9):1528-1535.
- [30] Koruth J, Kuroki K, Iwasawa J, et al. Preclinical evaluation of pulsed field ablation: electrophysiological and histological assessment of thoracic vein isolation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12(12):e007781.
- [31] 易甜甜, 苏立, 殷跃辉. 基于心房基质的持续性心房颤动个体化消融策略[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(5):507-511.
- [32] Koruth JS, Kuroki K, Kawamura I, et al. Focal pulsed field ablation for pulmonary vein isolation and linear atrial lesions: a preclinical assessment of safety and durability[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(6):e008716.
- [33] Reddy VY, Anter E, Rackauskas G, et al. Lattice-tip focal ablation catheter that toggles between radiofrequency and pulsed field energy to treat atrial fibrillation: a first-in-human trial[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(6):e008718.
- [34] Wojtaszczyk A, Caluori G, Pešl M, et al. Irreversible electroporation ablation for atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(4):643-651.
- [35] Dermol-Černe J, Batista Napotnik T, Reberšek M, et al. Short microsecond pulses achieve homogeneous electroporation of elongated biological cells irrespective of their orientation in electric field[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):9149.
- [36] Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. Ablation of atrial fibrillation with pulsed electric fields: an ultra-rapid, tissue-selective modality for cardiac ablation[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(8):987-995.
- [37] van den Bos W, Scheffer HJ, Vogel JA, et al. Thermal energy during irreversible electroporation and the influence of different ablation parameters[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27(3):433-443.
- [38] Wagstaff PG, de Bruin DM, van den Bos W, et al. Irreversible electroporation of the porcine kidney: temperature development and distribution[J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(4):168.e1-e7.
- [39] Agnass P, van Veldhuisen E, van Gemert MJC, et al. Mathematical modeling of the thermal effects of irreversible electroporation for in vitro, in vivo, and clinical use: a systematic review[J]. *Int J Hyperthermia*, 2020, 37(1):486-505.

收稿日期:2020-07-08

欢迎投稿 · 欢迎订阅