

心房颤动转子标测与消融的研究进展

解忠慧 崔凯军

(四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 环肺静脉消融术对于持续性心房颤动患者效果不佳, 近年研究发现转子是持续性心房颤动的重要机制。在持续性心房颤动患者中, 针对转子进行消融可取得很好的临床效果。

【关键词】 心房颤动; 导管消融术; 转子

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.002

Rotors Ablation in Atrial Fibrillation

XIE Zhonghui, CUI Kaijun

(Department of Cardiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Circumferential pulmonary vein ablation is not effective in patients with persistent atrial fibrillation. In recent years, studies have found that the rotor is an important mechanism of persistent atrial fibrillation. In patients with persistent atrial fibrillation, ablation of the rotor can achieve fine clinical results.

【Key words】 Atrial fibrillation; Catheter ablation; Rotor

针对持续性心房颤动(房颤)的治疗, 在环肺静脉消融术式的基础上, 现已衍生出数十种不同术式, 但都效果不佳。近期, 针对转子的一系列研究在持续性房颤患者中取得了很好的疗效。目前发现, 转子在电生理图上特征性地表现为一簇时空分散的电图, 标测并消融转子, 有可能终止房颤的维持并避免由异位冲动再次引发的房颤。

1 心房颤动消融技术的进展

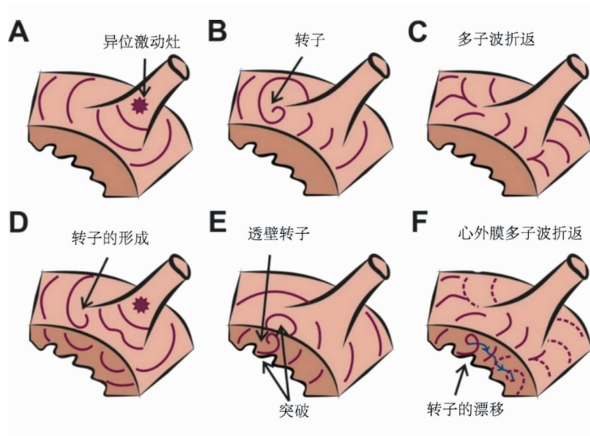
房颤是临床上最常见的一种心律失常, 可导致心力衰竭、血栓栓塞和脑卒中等严重的并发症。1998年, Haïssaguerre 等^[1]发现肺静脉内存在很多快速激动的触发灶, 在这些触发灶进行局部消融可取得良好的效果, 但触发灶数量多, 且有些深入肺静脉中, 手术难度较大, 易造成肺静脉狭窄。2000年, Pappone 等^[2]开创了在 CARTO 三维系统指导下的肺静脉前庭环状隔离术, 简化了术式, 减少了肺静脉狭窄等并发症。但以上两种术式对持续性房颤的疗效不甚理想。2005年, Haïssaguerre 首创递进式消融术, 可对持续性房颤患者取得明确的效果, 但该术式耗时长, 对心房组织造成广

泛瘢痕, 容易并发房性心动过速等并发症^[3]。在上述术式的基础上, 现已衍生出数十种不同术式, 但都对持续性房颤效果不佳。近期, 美国退伍军人医疗中心的 Narayan 等^[4]针对转子的一系列研究使更多的目光投向转子消融, 并且在持续性房颤患者中取得了不俗的成绩, 目前更涌现出多种针对转子的标测方法。

2 转子的病理生理学基础

20 世纪初期, Schuessler 等在犬类实验中发现房颤可被稳定的驱动子维持。Kalifa 等^[5]通过光学标测第一次在山羊模型中发现电学螺旋波(转子)驱使房颤的形成。转子不同于传统的折返, 它的中心无解剖障碍, 也不是功能性阻滞区, 而是由波峰和波尾相互连接形成的奇点。转子的传播速度与波峰面的弯曲度有关, 弯曲度越高, 传播速度越慢, 凹面的波峰传播速度最快。在奇点处波峰面高度弯曲, 传播速度极慢, 形成波峰以奇点为中心的圆周电活动(见图 1B)。波峰向前激动组织拖出波尾, 兴奋的组织处于绝对不应期。波尾后的组织逐渐恢复可兴奋性, 以供波峰面下一周期的激动。奇点还可沿着可兴奋组织做复杂

的蛇曲运动,整体上看表现为转子在局部有限地漂移(见图2)。转子的生成有些类似于水流中树枝两侧产生的旋涡,或风吹过电线形成的小风团(见图1F)。虽然转子的形成和这些现象的机制不同,但却有相似的动力学。根据流体力学原理,两个波在其传播矢量有夹角的状态下相遇即可产生螺旋波或当一个平面波传播过程中被切断时,也会在两个断端产生一对旋转方向相反的螺旋波^[6]。Cabo等^[7]在羊的心脏薄片中先做出一条人工的瘢痕,再在瘢痕附近发出一个刺激,当这个刺激到达瘢痕边缘时的弯曲度小于临界曲率的时候,这个激动波就会脱落成一个转子(见图3)。进一步试验发现,应用钠通道阻滞剂(河豚毒素)使组织兴奋性下降易于生成转子,在瘢痕附近连续快速激动可更快地产生一连串的转子(见图4)。在心力衰竭或陈旧性心肌梗死患者中,心肌解偶联、紊乱、纤维化并形成许多小瘢痕,在来自于肺静脉的异位激动或其他位置的局灶快速激动下就会产生很多转子。这些转子可在心脏中稳定存在,或沿着可兴奋组织蛇曲漂移颤动样传导,驱动房颤的发生。研究显示标测这些转子,并消融转子的中心和所在位置潜在地产生转子的微小瘢痕或兴奋性下降的区域,就有可能终止房颤的维持并避免异位冲动再次引发房颤。

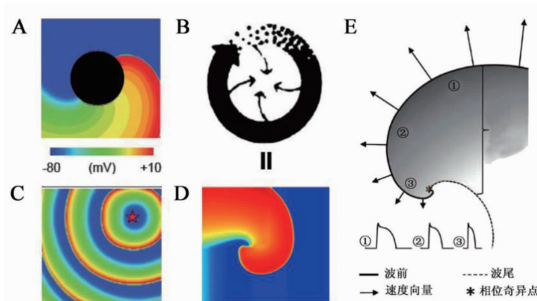


注:A.肺静脉内的异位激动灶;B.心房中的转子;C.多子波折返;D.由于异位激动灶的触发形成转子;E.由心内膜传导向心外膜的转子;F.转子在心内膜漂移。

图1 房颤理论

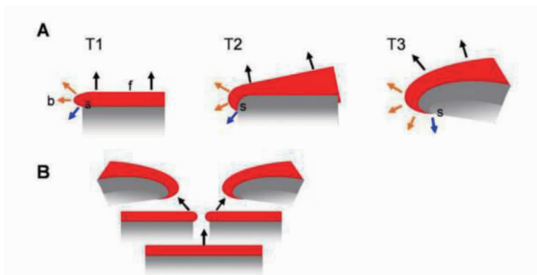
但也有研究提出不同的看法,虽然瘢痕和各向异性有助于螺旋波的产生,但并不是螺旋波产生的必要条件,只要在相对不应期给予冲动,在无纤维化的心脏中也可诱发螺旋波。虽然螺旋波可锚定于瘢痕位置稳定存在或在其中蛇曲移动,但物理研究显示螺旋波漫游是转子和激活媒质的自身特性,可能由于分岔现象产生,即使在均质介质中也会发生漂移,所以漫游轨迹可能并不一定是沿着瘢痕组织移动产生

的。数字模拟实验显示转子倾向于向温度低和兴奋性低的位置移动,这些基础实验有助于消融方案的制定^[8]。在基础研究中还发现,离子通道阻滞剂可改变螺旋波的动力学,虽然目前离子通道阻滞剂在房颤患者中尚不能取得很好的效果,但仍是房颤治疗中重要的一环。由于持续性房颤患者心脏中存在连接蛋白和多种离子通道重构,例如 I_{Na} 、 I_{to} 、 I_{KACH} 、 I_{KATP} 减少, I_{K1} 上调等,所以可能作用于三种或以上的离子通道阻滞剂才能取得更好的效果。能否应用离子通道阻滞剂改善电重构的心肌,预防转子发生减少对心房组织的消融也是有意义的研究。



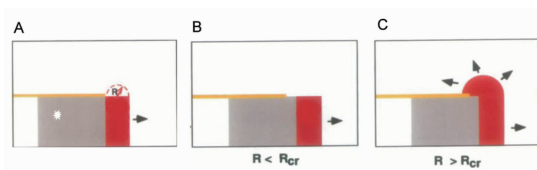
注:A.解剖性折返;B.功能性折返;C.局灶激动;D.转子或螺旋波;E.①②③分别为从奇点依次向外不同部位的动作电位时程。

图2 转子和螺旋波的概念



注:A.平面波的断端产生螺旋波的原理:根据流体力学,一个向前传播的平面波(f,黑色箭头为传播方向),在波的断端(b)也会向其他方向扩布(橙色和蓝色箭头)。这样在断端的速度合成矢量不再与波的前沿垂直,使波的断端比波的前沿慢。离断端越近速度越慢。随着时间推移(T2、T3)断端会越来越慢,形成螺旋波的中心;B.平面波被瘢痕组织割裂形成两个旋转方向相反的螺旋波。

图3 转子的形成机制(脑皮质)



注:A.在瘢痕附近给予一个刺激;B.刺激到达瘢痕边缘时的弯曲度小于临界曲率,激动波脱落成一个转子;C.刺激到达瘢痕边缘时的弯曲度大于临界曲率,激动波会沿着瘢痕继续传播。

R为弯曲度; R_{cr} 为临界曲率。黄色为瘢痕,白色星状为给予的刺激。

图4 转子的形成机制图(心肌组织)

3 转子的检测技术和消融效果

3.1 房颤患者心脏转子的发现

2006 年, Haïssaguerre 等^[9]利用星状电极在房颤患者中标测局灶驱动子,除快速放射状传导的局灶电激动,还发现了一种在不同电极间顺序激动,传导时间为房颤周期 75% ~ 100% 的一种复杂折返电活动。在这种电活动处消融,可有效延长房颤周长甚至终止房颤,在电活动周围消融,使之与周围心肌组织隔离,心律恢复为窦性心律的情况下,该处电活动还是保持着快速驱动。这种特征性电活动与后来 Seitz 等发现的转子的电生理特点相符,所以这可能是第一次在人类心肌中标测到转子的电活动(见图 5)。此后,很多学者在动物模型中可发现转子^[10],但这些研究者在人类心脏中未标测出转子,或认为转子是不稳定的电活动^[9,11-12]。2012 年, Narayan 等^[13]进行了 FIRM 研究,利用 64 极篮状电极在 NavX 或 CARTO 三维标测系统下行高密度标测,发现几乎所有房颤患者心脏中存在转子,且持续性房颤患者比阵发性房颤患者的转子多,还有 1/4 的转子存在于右房(见图 6)。同年, Narayan 等^[4]进行了 CONFIRM 研究,在 92 例患者(72% 为持续性房颤)中 97% 的患者心脏中可发现转子, FIRM 组的术中房颤自行终止率明显高于传统消融组(86% vs 20%), 长期随访成功率也明显更高(82.4% vs 44.9%)。CONFIRM 的多中心研究也成功重复了以上成果,甚至在 1 例患者中,发现转子可稳定存在 8 个月,并在此处消融,房颤成功转复窦性心律^[14-16]。但 64 极篮状电极对心房明显扩大的患者贴靠不良,没有其他患者标测准确,消融效果也随之降低^[17]。应用星状电极或环状电极标测转子可弥补贴靠不良的缺点,但却无法从整体上同时标测整个心房,可能也会导致转子标测不全或重复标测。所以改良、可与扩大的心房良好贴靠的篮状高密度标测电极有待研发,才能同时做到同步、瞬时和精确。

3.2 体外标测转子技术

2014 年, Haïssaguerre 等^[18]利用体表非侵入性床旁标测系统,对患者进行心电监测,发现转子随心跳而变化,不能发现稳定的驱动灶,且人均转子数量为 10 个,对持续性房颤患者进行转子消融,房颤终止率为 15%, 转子消融组与递进式消融组远期成功率无差异。Haïssaguerre 等未发现稳定的转子,可能由于体外标测用于紊乱心律准确度不高,且体外标测依赖于大量算法,并不是对心内膜的直观观测,且由于心内膜与心外膜之间存在纤维结构,所以在心外膜标测到的电生理图形不同于心内膜,不能准确地反映转子位

置。心内膜和心外膜之间存在的折返也参与了房颤的驱动和维持(见图 1E、F),所以 Hansen 等^[19]提出可在心内膜和心外膜同时标测,使标测更立体,可更精准全面地消融。房颤心脏中有多个激动的频率,通过傅立叶转换可将时域转化为频域,进而区分不同频率的激动。频域图可展示频率和能量的关系,房颤术中的频域图横轴为频率,纵轴为电压,电压最大的频率即为主频值。2016 年, Zhou 等^[20]开创了体外无创标测主频,发现标测到的主频位点和消融点相契合,相对于心外膜标测电生理图来讲无内外膜的差异,有助于在术前长时间观测转子位点,指导消融。

3.3 转子的其他特征

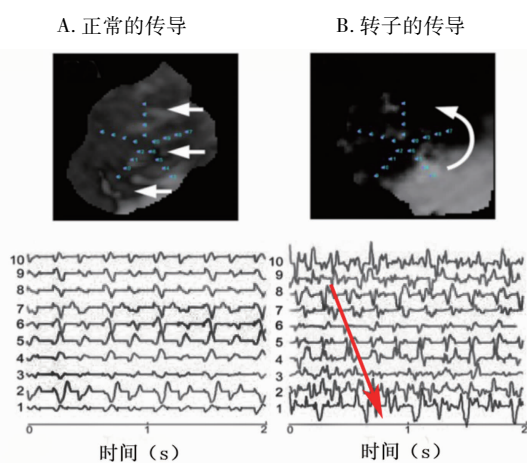
虽然对转子的消融取得了一定的效果,但对于转子的其他特性未深入了解,学者们猜测转子与低电压区和碎裂电位有关。但 Lin 等^[21]发现并不是所有的转子周围都存在碎裂电位,所以只消融碎裂电位就会错过转子,这可能是碎裂电位消融效果不佳的原因。2016 年, Jadidi 等^[22]纳入了 85 例患者,试验组在低电压区的碎裂电位处、电极间传导时间大于房颤周长 70% 电位处(转子的电生理特征)和快速放射状传导的局灶电位处进行消融,房颤自行终止率为 73%。打停位点 80% 在低电压区, 20% 在低电压区边缘。试验组与单纯肺静脉隔离组对照,随访 13 个月后,窦性心律维持率分别为 69% 和 47%。Nakahara 等^[23]分析了左心房与升主动脉、降主动脉和脊柱相接触的位置与转子的关系,发现 55% 的转子存在于左心房接触区。认为其他解剖结构和左心房的相互接触与心房肌的独特传导特性有关,导致此处心肌更利于持续性房颤的维持。同时也发现转子与主频区和低电压区有着紧密的联系。在笔者中心进行的临床试验中发现,转子与窦性心律下低电压的重合率要高于房颤心律下低电压的重合率 $[(0.89 \pm 0.17) \text{ vs } (0.76 \pm 0.29), P=0.154]$ (本中心未发表数据)。Salinet 等^[24]在进行傅里叶快速转换后发现,即使转子在左心房漂移,但转子总与主频区相邻或重合,在此位置进行消融取得很好的效果。以上研究结果表明,转子与碎裂电位关系不大,但与低电压标测和主频标测相结合,可更精准地指导消融。2017 年, Seitz 等^[25]通过动物实验和数字模拟技术验证了转子的中心出现的特征性电生理图形(spatio-temporal dispersion, STD),即在至少三个相邻的双极电极记录到时空离散传导的电活动,传导间期布满整个房颤周期。试验组为只在 STD 处消融,对照组为环肺静脉隔离组和递进式消融组(见图 4B)。随访 18 个月,试验组比对照组的远期成功率

更高(85% vs 59%),且手术时间和放射时间明显减少。这个研究颠覆了以往的认知,在未进行环肺静脉消融的情况下就取得良好的消融效果,不过不少学者对此提出疑问。肺静脉是转子的高发位置,且肺静脉往往为主频区位置所在,而既往研究显示主频区与转子的位置高度重合,所以不进行环肺静脉消融取得这样的成果还需多中心重复才有可信度。此外,就像碎裂电位分为主动和被动,Bellmann 等认为转子也分为主动和被动。2018 年,Bellmann 等^[26]首次应用电子流技术鉴别主动的转子和被动的转子,主动的转子表现为电子流由奇点向外流动,被动的转子表现为电流由外部流向奇点。对 25 例房颤患者进行 FIRM 标测发现 43 个转子,再行电子流标测发现其中 24 个为主动转子,16 个为被动转子,3 个未能标测到。该项技术是只能辅助 FIRM 标测消融,还是比 FIRM 标测能更精确地指导消融,还有待进一步临床干预研究来验证。近年也有研究发现术中采用伊布利特可隐去部分被动激动的区域,从而减少无效消融的部位^[27]。

4 展望

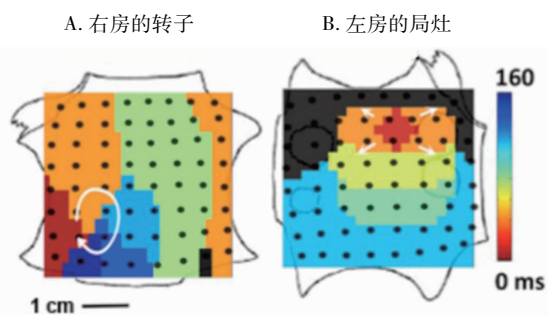
目前对于房颤患者转子消融还处于观望状态。第一,不同医疗中心采用该术式得到了截然不同的手术效果。第二,针对转子的标测还有很大的局限性,64 极篮状电极虽可全面、瞬时地标测心房,但由于贴靠不良造成标测精确度不高;环状电极和星状电极虽然解决了贴靠不良造成精确度不高的问题,但无法整体、瞬时地标测心房,容易将漂移的转子认成多个转子,造成不必要的消融。第三,即使消融与低电压不重合的转子可提升术中终止率,但这些转子一般可被电复律消除,目前一些物理实验也提示可通过调节心肌兴奋性,使转子终止^[28],且转子的漂移轨迹不一定沿着病变组织,如何区分功能性和心肌病变导致的转子,以及是否有必要消融这些转子和漂移轨迹还有待进一步研究。第四,在转子中心进行消融依然会形成点、片状瘢痕,如果有平面波经过还是会被割裂成两个螺旋波,目前采用的在转子中心消融的方法是否能有效预防转子再次发生尚存在疑问。而且在美国心律协会 2019 年会上,REAFFIRM 研究公布了研究结果,未能证实环肺静脉消融术联合转子消融术的消融效果优于常规肺静脉隔离术(12 个月窦性心律维持率:69.3% vs 67.5%, $P=0.96$)。虽然转子参与房颤的维持,但是否有必要消融,怎样消融还有待进一步研究。

近 20 年来,房颤消融技术日新月异,人们认识到肺静脉隔离对阵发性房颤的消融效果良好,但对持续性房颤的消融效果却差强人意。房颤是一种进行性疾病,阵发性房颤会向持续性房颤缓慢进展。患者的心肌随着房颤病程或由于伴随的基础心脏病发生明显的电重构或结构重构,导致持续性房颤的机制复杂多样,不光由肺静脉起源的局灶激动触发,复杂多样的维持机制可能在其中起到更重要的作用,包括围绕解剖障碍的折返、功能性折返和转子等。需更加全面地研究了解其中的电生理机制,使异位触发灶的隔离和基质改良更合理地结合,让持续性房颤的消融方案更加个体化,损伤更小,术后并发症更少,远期成功率更高。同时既往研究也揭示,单纯追求术中打停率并不能降低房颤的远期复发率,还可能因为过度消融,造成不必要的心肌损伤^[29]。所以房颤的治疗不应局限于术中打停,而应注重于预防下次房颤的发生,相信通过更深入的机制研究,药物和消融术都能在房颤治疗中起到重要的作用,真正使持续性房颤的患者受益,改善他们的生活质量。



注:A.用 20 极星状电极在房颤患者非转子区标测,各电极间激动基本同步;B.用 20 极星状电极在房颤患者的转子区域中心标测,可发现激动在电极间顺序激动。

图 5 转子的电生理图特征



注:A.用 64 极篮状电极在房颤患者右房标测到的转子;B.用 64 极篮状电极在房颤患者左房标测到的局灶,红色的位置为异位兴奋点。

图 6 房颤患者心房标测

参考文献

- [1] Haïssaguerre M, Jais 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] Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2000, 102(21): 2619-2628.
- [3] O'Neill MD, Jais P, Takahashi Y, et al. The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation-evidence for a cumulative effect [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2006, 16(3): 153-167.
- [4] Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(7): 628-636.
- [5] Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev AV, et al. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2006, 113(5): 626-633.
- [6] Huang X, Xu W, Liang J, et al. Spiral wave dynamics in neocortex [J]. *Neuron*, 2010, 68(5): 978-990.
- [7] Cabo C, Pertsov AM, Davidenko JM, et al. Vortex shedding as a precursor of turbulent electrical activity in cardiac muscle [J]. *Biophys J*, 1996, 70(3): 1105-1111.
- [8] Malki G, Zlochiver S. Cardiac spiral wave drifting due to spatial temperature gradients-A numerical study [J]. *Med Eng Phys*, 2018, 61: 69-80.
- [9] Haïssaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation [J]. *Circulation*, 2006, 113(5): 616-625.
- [10] Zlochiver S, Yamazaki M, Kalifa J, et al. Rotor meandering contributes to irregularity in electrograms during atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5(6): 846-854.
- [11] Allesie MA, de Groot NM, Houben RP, et al. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3(6): 606-615.
- [12] de Groot NM, Houben RP, Smeets JL, et al. Electropathological substrate of longstanding persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: epicardial breakthrough [J]. *Circulation*, 2010, 122(17): 1674-1682.
- [13] Narayan SM, Krummen DE, Rappel WJ. Clinical mapping approach to diagnose electrical rotors and focal impulse sources for human atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(5): 447-454.
- [14] Narayan SM, Krummen DE, Enyeart MW, et al. Computational mapping identifies localized mechanisms for ablation of atrial fibrillation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e46034.
- [15] Shivkumar K, Ellenbogen KA, Hummel JD, et al. Acute termination of human atrial fibrillation by identification and catheter ablation of localized rotors and sources: first multicenter experience of focal impulse and rotor modulation (FIRM) ablation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(12): 1277-1285.
- [16] Miller JM, Kowal RC, Swarup V, et al. Initial independent outcomes from focal impulse and rotor modulation ablation for atrial fibrillation: multicenter FIRM registry [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(9): 921-929.
- [17] Martinez-Mateu L, Romero L, Ferrer-Albero A, et al. Factors affecting basket catheter detection of real and phantom rotors in the atria: a computational study [J]. *PLoS Comput Biol*, 2018, 14(3): e1006017.
- [18] Haïssaguerre M, Hocini M, Denis A, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2014, 130(7): 530-538.
- [19] Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(35): 2390-2401.
- [20] Zhou Z, Jin Q, Chen LY, et al. Noninvasive imaging of high-frequency drivers and reconstruction of global dominant frequency maps in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation [J]. *IEEE Tran BioMed Eng*, 2016, 63(6): 1333-1340.
- [21] Lin T, Rillig A, Bucur T, et al. Focal impulse and rotor modulation using the novel 64-electrode basket catheter: electrogram characteristics of human rotors [J]. *Europace*, 2015, 17(12): 1791-1797.
- [22] Jadidi AS, Lehmann H, Keyl C, et al. Ablation of persistent atrial fibrillation targeting low-voltage areas with selective activation characteristics [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(3): e002962.
- [23] Nakahara S, Yamaguchi T, Hori Y, et al. Spatial relation between left atrial anatomical contact areas and circular activation in persistent atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(5): 515-523.
- [24] Salinet J, Schlindwein FS, Stafford P, et al. Propagation of meandering rotors surrounded by areas of high dominant frequency in persistent atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(9): 1269-1278.
- [25] Seitz J, Bars C, Theodore G, et al. AF ablation guided by spatiotemporal electrogram dispersion without pulmonary vein isolation: A Wholly Patient-Tailored Approach [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(3): 303-321.
- [26] Bellmann B, Lin T, Ruppersberg P, et al. Identification of active atrial fibrillation sources and their discrimination from passive rotors using electrographical flow mapping [J]. *Clin Res Cardiol*, 2018, 107(11): 1021-1032.
- [27] Vidmar D, Narayan SM, Rappel WJ. Phase synchrony reveals organization in human atrial fibrillation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(12): H2118-H2126.
- [28] 李倩昀, 黄志精, 唐国宁. 通过抑制波头旋转消除心脏中的螺旋波和时空混沌 [J]. *物理学报*, 2018, 67(24): 258-267.
- [29] Kochhäuser S, Jiang CY, Betts TR, et al. Impact of acute atrial fibrillation termination and prolongation of atrial fibrillation cycle length on the outcome of ablation of persistent atrial fibrillation: a substudy of the STAR AF II trial [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(4): 476-483.

收稿日期: 2019-02-10