

· 综述 ·

心房颤动患者心房传导速度研究进展

吴亦融¹ 徐健^{1,2}

(1. 安徽医科大学附属安徽省立医院心血管内科, 安徽 合肥 230000; 2. 中国科学技术大学附属第一医院心血管内科, 安徽 合肥 230000)

【摘要】 心房基质变化是目前心房颤动导管消融的研究热点,其主要表现为心房传导速度变慢、传导路径复杂,心房传导的异常进一步促进心房颤动的发生和维持。当前并无针对传导异常区域的消融策略,但已有一些研究通过传导速度异常识别导管消融靶点。心房传导速度指导心房颤动导管消融的研究有很大前景。

【关键词】 心房颤动;心房纤维化;传导速度;缓慢传导区;心房重构

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.007

Atrial Conduction Velocity in Patients with Atrial Fibrillation

WU Yirong¹, XU Jian^{1,2}

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Anhui Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, Anhui, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital to University of Science and Technology of China, Hefei 230000, Anhui, China)

【Abstract】 Current studies about atrial fibrillation are focusing on the atrial substrates, which are manifested as slow atrial conduction velocity and complex conduction paths. Abnormal atrial conduction further promotes the occurrence and maintenance of atrial fibrillation. Currently, there is no catheter ablation strategy for the abnormal conduction area. However, some studies have identified catheter ablation targets through conduction abnormality. The study of atrial conduction velocity has great prospect.

【Key words】 Atrial fibrillation; Atrial fibrosis; Conduction velocity; Slow conduction zone; Atrial remodeling

1 引言

心房颤动是一种常见的心律失常,随着人口老龄化,心房颤动发病率逐年上升^[1]。自第一次记录到心房颤动心电图到心房颤动导管消融,已经历半个多世纪,然而心房颤动的触发及维持的机制尚未完全阐明。目前认为,心房颤动并不完全由肺静脉触发,还包括非肺静脉触发灶,并依赖心房基质维持^[2]。随着阵发性心房颤动进展为持续性心房颤动,心房经历电和结构重构,心房基质参与的维持机制更多。

目前,已逐渐重视心房颤动导管消融对心房基质的改良。持续性心房颤动中,单纯使用环肺静脉隔离存在相对较高的复发率。当前,通过可实现电生理标测手段对心房异常基质进行识别主要表现为:低压

压区、碎裂电位、慢传导区。针对这些区域,对应的有碎裂电位消融、心房基质改良等手术策略。但对心房缓慢传导区的研究很少,针对慢传导的心房颤动消融策略至今未见报道。就目前已有的对心房慢传导区的研究成果分以下几个方面进行阐述。

2 心房传导速度受心房重构等影响

心房传导速度描述了一个动作电位扩布的方向及速度。它揭示了心肌组织的微观结构,揭示了部分房性心律失常的电生理机制并为新的消融策略提供可能。心房传导速度的标测,可以识别潜在的折返,并且一些慢传导区极有可能是转子的触发锚点^[3]。现阶段认为,慢传导区可能代表了心房基质的病理状态,包括心肌纤维化、细胞间偶联减少、心肌离子通道

基金项目:安徽省中央引导地方科技发展专项项目(2017070802D145)

通讯作者:徐健, E-mail: 958532006@qq.com

异常。心房传导速度变慢、传导阻滞、心房传导各向异性和折返形成可能在心房颤动等心律失常的触发及维持中起关键作用^[4]。影响心房传导速度的原因可归纳为以下几个方面。

2.1 心房电重构

心房的电重构主要表现为心房肌细胞跨膜离子通道表达功能异常,心肌传导速度决定于心肌细胞离子流的性能^[5]。

快钠通道是一种跨膜蛋白,决定心肌 0 期快速去极化,在维持细胞兴奋性和电生理功能上起到关键作用。有关快钠通道影响心肌传导速度已经被证实并且被详细阐述^[6]。钠离子电流极速度及离子通道电流密度下降均可导致传导速度变慢。但是,心房颤动患者快钠通道异常表达仍存在争议。在动物体内进行心房快速起搏诱发心房颤动,钠离子流强度随着快速起搏时间延长而减少,而其他离子通道电流未发生改变^[7]。但是在另一些研究中发现心房颤动与窦性心律状态下,快钠通道静息电位电压及离子通道密度并不存在显著差异^[8]。目前指南及共识认为,心房颤动触发维持主要因为依赖 L 型钙离子通道、瞬时外向钾离子通道、延迟整流钾离子通道和外向整流钾离子通道等改变,导致心房有效不应期和动作电位时限改变形成。除部分特发性心房颤动患者 SCN5A 基因突变导致钠离子通道蛋白异常表达影响钠离子流^[9],更普遍定义的心房颤动患者,快钠离子通道变化及继发心肌传导变化仍需进一步研究证实。

2.2 心房结构重构

心房颤动患者心肌超微结构发生改变,心房肌细胞退行性变、内质网聚集、线粒体堆积等。同时心房颤动患者心房间质也发生巨大改变,进一步可导致传导速度的减慢。

2.2.1 细胞间质胶原蛋白异常沉积

任何对心肌细胞结构产生的影响都潜在提高了心房颤动发生率,而其中至关重要的就是心肌纤维化。心房纤维化早于心房颤动的发生而心房颤动的发生进一步促进心房重构^[10]。心肌纤维化过程中,原本的成纤维细胞呈病理性增生并向肌成纤维细胞转变,而肌成纤维细胞合成胶原能力远大于成纤维细胞,肌成纤维细胞在多种炎性因子及细胞因子如转化生长因子- $\beta 1$ 、结缔组织生长因子、血小板衍生生长因子、基质金属蛋白酶以及金属蛋白酶组织抑制因子的介导下,迁移至损伤区域后迅速增殖,促进大量如 I 型、III 型胶原及纤维连接蛋白表达^[11],这些基质蛋白在心肌细胞外基质累积并使其空间逐渐增大,从而影响心肌细胞间的电传导^[10]。

2.2.2 细胞间偶联减少

心肌细胞是一种功能性的多聚体,依靠缝隙连接蛋白组成的缝隙连接彼此偶联,心肌缝隙连接间电阻抗是心肌传导速度的关键因素^[12],心房重构导致缝隙连接蛋白异常表达,由心肌细胞之间的端-端连接变为心肌细胞与肌成纤维细胞间的侧-侧连接,且分布紊乱,心肌细胞电流阻力增大由此减慢了心肌传导速度^[5,13]。除此之外,部分特发性心房颤动患者 CJA5 基因突变也通过缝隙连接蛋白表达异常,导致心肌细胞电流阻力增大^[5],从而导致减慢传导速度。

在已发生心房重构的患者体内,肾素-血管紧张素-醛固酮系统的表达增高,对离子通道及缝隙连接蛋白产生调节作用,加速心房结构和电重构。

2.3 其他因素

除了心房组织的微观结构改变影响扩布速度外,仍存在其他因素影响心房传导速度。

2.3.1 传导方向

心肌纤维通过缝隙连接彼此相连,心肌排列差异可影响心肌传导。针对心房颤动患者的研究中发现不同方向的扩布导致相同区域的心房传导速度发生变化^[14]。不同方向的扩布,与心肌纤维正常排列顺序形成不同的夹角,垂直于心肌纤维排列的扩布方向发生改变且杂乱无章,表现为传导速度变慢、电位碎裂和电位低电压。

2.3.2 频率

Grossi 等^[15]最初在针对心房间隔部传导速度的研究中发现,随着起搏频率增快传导速度呈现负相关。心房其他部位同样适用,通过左心房内膜进行标测发现心房传导速度与频率存在与上述一致的依赖关系^[16]。

2.3.3 年龄

心房传导速度随年龄发生相应的变化,Kojodjojo 等^[17-18]的研究先后针对左右心房进行传导速度计算,均提示年龄增大可导致患者出现心房传导速度变慢。

3 心房传导异常促进心房颤动发生及维持

通过心房结构重构,心房传导出现一系列变化,主要体现在心房传导速度减慢和传导路径复杂两个方面。心房传导的异常进一步促进心房颤动发生和维持。

3.1 传导速度减慢

现阶段,传导速度减慢与折返机制相关的房性心动过速发生有较明确的关系,虽然对心房颤动的维持机制尚未明确,但已有诸多研究提供了线索。十余年前已有研究提示心房颤动患者心房间以及房内传导存在差异。心房颤动与对照组(一般选择室上性心动

过速组或无心律失常组)相比,心房颤动患者心房传导更加缓慢^[19]。Konings 等^[20]通过高频刺激诱发出心房颤动,应用心外膜标测发现心房颤动患者心房传导速度较非心房颤动患者慢。当心内膜的高密度标测得以实现时,有关传导速度的研究也有新的发现。心房颤动患者右房平均传导速度较非心房颤动患者显著减慢^[21]。与之相似,心房颤动患者左房的平均传导速度较非心房颤动患者明显缓慢^[17],这些研究虽然无法代表心房的各个区域传导,也未考虑其他因素对传导速度的影响,但足够说明心房颤动患者存在心房传导异常且心房传导速度减慢与心房颤动发生相关。

那么,传导速度变慢是否存在于特定的心房区域? Platonov 等^[22]发现心房慢传导区存在于心房的后间隔。更深入的研究表明阵发性心房颤动患者后间隔尤其在通过冠状动脉窦口部的传导速度较非心房颤动患者明显减慢^[23]。但是, Papageorgiou 等^[24]研究发现心房颤动患者尽管 Koch 三角和后间隔部心肌呈现出传导缓慢,但与心房颤动发生并无明显关系。通过对左房内膜高密度标测,左房后壁、间隔部、肺静脉区呈现出更慢的传导速度^[16,21]。同时也发现左房传导缓慢部位与电压标测时低电压区存在部位相似,这在一定程度上说明左房及左房特定部位的传导延缓可反映心肌纤维化且与心房颤动的发生和维持有关。但是目前为止,尚无研究报道非心房颤动患者是否存在特定部位的传导速度减慢。因此,心房颤动患者出现的与心房部位相关的传导速度差异是否与心房颤动发生存在必然联系暂无定论。

3.2 传导路径复杂

3.2.1 多发子波产生

多发子波折返假说在 20 世纪被 Moe^[25]提出后,人们通过重复迷走神经刺激诱发心房颤动的动物模型、计算机模型、长程持续性心房颤动物模型等反复对此假说进行了验证^[26]。由于心房颤动患者心外膜各部位局部不应期及可兴奋性不同,致使同时产生多个 <1 cm 的微折返,这些微折返向不同方向传导扩布触发心房颤动发生,当同时存在 4~6 个子波即可以维持心房颤动发生,并且,相同表面积的心房其子波的数量可随着心房颤动持续时间的延长而增多^[27]。不仅如此,通过体表心电图成像技术、开胸进行心外膜高密度标测均发现心房表面存在多个方向各异的扩布,这些独立存在的扩布由多个折返子波形成并在空间上随机运行和分布,互不相干。子波之间相互碰撞、湮灭、分裂和融合共同维持心房颤动^[28-29]。

3.2.2 多发传导阻滞

持续性心房颤动较快速刺激诱发出心房颤动

波相对狭窄且更易发生传导阻滞^[30]。持续性心房颤动中,心肌扩布表现出高度的动态性以及位置的多变性,而颤动波扩布的传导阻滞区(边界)分布往往呈现出一定的规律,并与心肌的结构密切相关。在右房中,传导阻滞界往往平行于心房梳状肌,或是平行于界嵴。在左房后壁,传导阻滞多沿后壁呈头向尾分布,这种现象可能系由延伸至左房后壁的肺静脉肌袖导致心肌纤维排列紊乱产生^[31]。心房肌纤维解剖和排列顺序导致局部传导阻滞,且在持续性心房颤动中显著增加,这也证明了这些因素作为维持心房颤动的机制而存在。

3.2.3 心房内外膜传导联系

心房的内外膜之间存在较大差异,这不仅仅体现在解剖学方面,内外膜不应期、传导速度和扩布方向等方面也存在巨大差异,这说明了心外膜的电生理特性存在很大不同。这种心房内外膜的电学差异被称为电活动传导分离。心房内外膜的传导分离可继发形成跨膜突破,在持续性心房颤动患者中,心房传导分离更为显著^[32]。随之形成的传导突破数量也呈正相关增长^[33]。这种心房内外膜电活动分离及继发产生的传导突破数量的增加提高了心房基质的复杂性,为心房颤动发生提供良好的基础。

4 心房缓慢传导区与心房颤动导管消融

既往研究已经证实左房低电压(双极电位振幅 < 0.5 mV)是心房颤动复发的预测因素^[34]。在此基础上, Miyamoto 等^[35]的研究发现双极电位振幅与心房传导速度存在相关关系,且心房低电压区较非低电压区传导速度显著变慢。因此,在低电压区标测基础上进行传导速度标测,识别缓慢传导区,进行进一步的干预,对心房颤动消融患者的整体预后存在积极意义。

此外, Honarbakhsh 等^[16]发现相比较其他电压区域,双极电位振幅位于 0.2~0.5 mV 之间的区域,传导速度随频率变化而显著变化。在标测过程中发现,维持心房颤动的转子、微折返环大多位于上述特定区域。目前研究已经证实传导速度变化可促进折返形成^[36]。进一步推想,微折返和转子更有可能在这些与频率相关的传导速度变化显著的低电压区内产生及维持。

目前技术虽不能实现全胸腔实施标测传导速度,直接针对缓慢传导区的消融仍无病例报道,但已有的研究成果为识别消融靶点提供了启示。随标测手段发展,逐点评估心房传导速度将为心房颤动导管消融提供新的策略。

参考文献

- [1] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial

- fibrillation; a Global Burden of Disease 2010 Study[J]. *Circulation*, 2014, 129(8):837-847.
- [2] Higa S, Lo LW. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation originating from non-pulmonary vein areas [J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2018, 7(4):273-281.
- [3] Zaman JA. The rotor revolution: conduction at the eye of the storm in atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*, 2014, 7(6):1230-1236.
- [4] Begg GA, Holden AV, Lip GY, et al. Assessment of atrial fibrosis for the rhythm control of atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220:155-161.
- [5] King JH, Huang CL. Determinants of myocardial conduction velocity: implications for arrhythmogenesis[J]. *Front Physiol*, 2013, 4:154.
- [6] Kléber AG. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias[J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(2):431-488.
- [7] Gaspo R, Bosch RF, Talajic M. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model [J]. *Circulation*, 1997, 96(11):4027-4035.
- [8] Chen L, Li QY, Yang Y, et al. Inhibitory effects of tetrandrine on the Na(+) channel of human atrial fibrillation myocardium[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(2):166-174.
- [9] Liu M, Yang KC. Cardiac sodium channel mutations: why so many phenotypes? [J]. *Curr Top Membr*, 2016, 78:513-559.
- [10] Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(8):943-959.
- [11] McDowell KS, Arevalo HJ, Maleckar MM. Susceptibility to arrhythmia in the infarcted heart depends on myofibroblast density [J]. *Biophys J*, 2011, 101(6):1307-1315.
- [12] Dhillon PS, Gray R, Kojodjojo P, et al. Relationship between gap-junctional conductance and conduction velocity in mammalian myocardium[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(6):1208-1214.
- [13] Nattel S. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(22):2335-2345.
- [14] Wong CX, Stiles MK, John B, et al. Direction-dependent conduction in lone atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(9):1192-1199.
- [15] Grossi S, Grassi F, Galleani L, et al. Atrial conduction velocity correlates with frequency content of bipolar signal [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2016, 39(8):814-821.
- [16] Honarbakhsh S, Schilling RJ, Orini M, et al. Structural remodeling and conduction velocity dynamics in the human left atrium: relationship with reentrant mechanisms sustaining atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(1):18-25.
- [17] Kojodjojo P, Kanagaratnam P, Markides V, et al. Age-related changes in human left and right atrial conduction [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17(2):120-127.
- [18] Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(1):109-116.
- [19] Kumagai K, Akimitsu S, Kawahira K, et al. Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 1991, 84(4):1662-1668.
- [20] Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans [J]. *Circulation*, 1994, 89(4):1665-1680.
- [21] Zheng Y, Xia Y, Carlson J, et al. Atrial average conduction velocity in patients with and without paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2017, 37(6):596-601.
- [22] Platonov PG, Yuan S, Hertervig E, et al. Further evidence of localized posterior interatrial conduction delay in lone paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2001, 3(2):100-107.
- [23] Xia Y, Hertervig E, Kongstad O, et al. Deterioration of interatrial conduction in patients with paroxysmal atrial fibrillation: electroanatomic mapping of the right atrium and coronary sinus [J]. *Heart Rhythm*, 2004, 1(5):548-553.
- [24] Papageorgiou P, Monahan K, Boyle NG, et al. Site-dependent intra-atrial conduction delay Relationship to initiation of atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 1996, 94(3):384-389.
- [25] Moe GK. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge [J]. *Am Heart J*, 1959, 58(1):59-70.
- [26] Abildskov JA. Additions to the wavelet hypothesis of cardiac fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1994, 5(6):553-559.
- [27] Verheule S, Tuyls E, van Hunnik A, et al. Fibrillatory conduction in the atrial free walls of goats in persistent and permanent atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3(6):590-599.
- [28] Lee G, Kumar S, Teh A, et al. Epicardial wave mapping in human long-lasting persistent atrial fibrillation: transient rotational circuits, complex wavefronts, and disorganized activity [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(2):86-97.
- [29] Cuculich PS, Wang Y, Lindsay BD, et al. Noninvasive characterization of epicardial activation in humans with diverse atrial fibrillation patterns [J]. *Circulation*, 2010, 122(14):1364-1372.
- [30] 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.
- [31] Roberts-Thomson KC, Stevenson I, Kistler PM, et al. The role of chronic atrial stretch and atrial fibrillation on posterior left atrial wall conduction [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(8):1109-1117.
- [32] de Groot NM, Houben RP, Smeets JL, et al. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: epicardial breakthrough [J]. *Circulation*, 2010, 122(17):1674-1682.
- [33] Eckstein J, Zeemering S, Linz D, et al. Transmural conduction is the predominant mechanism of breakthrough during atrial fibrillation: evidence from simultaneous endo-epicardial high-density activation mapping [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(2):334-341.
- [34] Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2009, 119(13):1758-1767.
- [35] Miyamoto K, Tsuchiya T, Narita S, et al. Bipolar electrogram amplitudes in the left atrium are related to local conduction velocity in patients with atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2009, 11(12):1597-1605.
- [36] Koller ML, Maier SK, Gelzer AR, et al. Altered dynamics of action potential restitution and alternans in humans with structural heart disease [J]. *Circulation*, 2005, 112(11):1542-1548.

收稿日期:2019-02-20