

- [21] Guo D, Zhao X, Wu Y, et al. L-type calcium current reactivation contributes to arrhythmogenesis associated with action potential triangulation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18(2):196-203.
- [22] Sato D, Xie LH, Sovari AA, et al. Synchronization of chaotic early afterdepolarizations in the genesis of cardiac arrhythmias[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(9):2983-2988.
- [23] Horvath B, Banyasz T, Jian Z, et al. Dynamics of the late Na<sup>+</sup> current during cardiac action potential and its contribution to afterdepolarizations[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 64:59-68.
- [24] Sato D, Clancy CE, Bers DM. Dynamics of sodium current mediated early afterdepolarizations[J]. *Heliyon*, 2017, 3(9):e00388.
- [25] Jones DC, Gong JQX, Sobie EA. A privileged role for neuronal Na<sup>+</sup> channels in regulating ventricular [Ca<sup>2+</sup>] and arrhythmias[J]. *J Gen Physiol*, 2018, 150(7):901-905.
- [26] Guo D, Lian J, Liu T, et al. Contribution of late sodium current (I<sub>Na-L</sub>) to rate adaptation of ventricular repolarization and reverse use-dependence of QT-prolonging agents[J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(5):762-769.
- [27] Qi D, Yang Z, Robinson VM, et al. Heterogeneous distribution of I<sub>Na-L</sub> determines interregional differences in rate adaptation of repolarization[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(6):1295-1303.
- [28] Li W, Yu Y, Hou JW, et al. Larger rate dependence of late sodium current in cardiac Purkinje cells: a potential link to arrhythmogenesis[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(3):422-431.
- [29] Zygmunt AC, Eddlestone GT, Thomas GP, et al. Larger late sodium conductance in M cells contributes to electrical heterogeneity in canine ventricle[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(2):H689-H697.
- [30] Brette F, Orchard CH. No apparent requirement for neuronal sodium channels in excitation-contraction coupling in rat ventricular myocytes[J]. *Circ Res*, 2006, 98(5):667-674.

收稿日期:2019-06-28

## 心肌梗死后左心室壁瘤相关室性心律失常的形成机制与治疗进展

刘磊 杨震

(宁夏医科大学总医院心内科, 宁夏 银川 750000)

**【摘要】**左心室壁瘤是大面积急性透壁心肌梗死后的机械并发症,常因改变左心室正常解剖结构而促进折返环通路的形成,诱发反复性和难治性的室性心律失常,导致心脏性猝死。近年来研究提示参与心肌梗死后左心室壁瘤相关室性心律失常的形成机制众多,左心室壁瘤除导致机械性心室壁和心脏传导系统的改变外,还涉及离子通道、细胞外基质、缝隙连接通道和交感神经重构等多种因素,故而单纯内科药物保守治疗和传统手术的效果欠佳。非体外循环下冠状动脉旁路移植术加室壁瘤成形术并联合双极射频消融是近年来针对该类患者的新治疗方法,较以往的治疗方式具有明显的优势。现对心肌梗死后左心室壁瘤相关室性心律失常的形成机制与治疗进展做简要综述。

**【关键词】**左心室壁瘤;室性心律失常;机制;治疗

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.013

## Mechanism and Progress in Treatment of Post-infarction Left Ventricular Aneurysm with Ventricular Arrhythmias

LIU Lei, YANG Zhen

(Department of Cardiology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750000, Ningxia, China)

**【Abstract】**Left ventricular aneurysm is one of the mechanical complications secondary to massive acute myocardial infarction. Left ventricular aneurysm can lead to the changes of the anatomic structure of left ventricle, facilitating the formation of reentrant circuit, which provide the substrate for recurrent and intractable ventricular arrhythmias and consequently lead to sudden cardiac death. Recent researches demonstrated that the mechanisms of ventricular arrhythmias related to post-infarction left ventricular aneurysm are complicated and multifactorial. In addition to the changes of both ventricular structure and cardiac conduction system, many other factors are involved, such as ion channels, extracellular matrix, gap junction and sympathetic nerve system. Therefore, the effects of medicines and conventional surgery are

not ideal. In recent years, off-pump coronary artery bypass grafting in combination with ventricular aneurysm plasty and bipolar radiofrequency ablation is a new treatment strategy for these patients which provide obvious advantages over the previous methods. This paper briefly reviewed the developmental mechanisms and therapeutic progresses of post-infarction ventricular aneurysm-related ventricular arrhythmias.

**【Key words】** Left ventricular aneurysm; Ventricular arrhythmias; Mechanism; Treatment

心肌梗死后左心室壁瘤 (post-infarction left ventricular aneurysm, PI-LVA) 是透壁心肌梗死后心室重塑所致的严重后遗症, 常为梗死区域由薄弱的纤维组织瘢痕和坏死心肌层替代, 病变室壁外展膨出, 使坏死区域心肌丧失收缩功能, 局部心室肌顺应性下降出现反常运动, 形成左心室壁瘤 (left ventricular aneurysm, LVA)。现今, 急性心肌梗死早期有效血运重建使 PI-LVA 的发病率由 30% ~ 35% 下降至 5% ~ 15%<sup>[1]</sup>, 但 10 年生存率仅 34%<sup>[2]</sup>。有研究表明, 该类患者的死亡事件往往为突发, 这与 PI-LVA 所致的室性心律失常息息相关, 特别是伴有血流动力学紊乱的恶性室性心律失常导致的心脏性猝死, 且针对该类患者传统治疗方式往往疗效欠佳。近年来, 针对 PI-LVA 相关室性心律失常的治疗方式不断推陈出新, 诸多新技术已不断应用于该领域。现就近年来 PI-LVA 相关室性心律失常的机制研究和最新治疗方式两方面做简要综述。

## 1 PI-LVA 相关室性心律失常的产生机制

室性心动过速的发生机制通常可分为三大类, 自律性增高、触发和折返。而对于 PI-LVA, 心肌细胞缺血坏死后形成梗死瘢痕, 周边存活的心肌组织被纤维结缔组织割离, 从而产生了一条曲折的激动途径穿过瘢痕区形成折返通道, 该区域易引发折返激动, 是触发室性心律失常的首要原因; 对于小范围缺血灶, 也有区域较小的微折返可表现为灶状起源室性心动过速; 梗死瘢痕周边区域存活的心肌细胞可因缺血和缺氧致交感神经反射性兴奋, 其自律性会显著高于正常心肌区域, 并且有可能形成异位兴奋灶而激发室性心动过速和心室颤动。

### 1.1 PI-LVA 形成后心室电重构

#### 1.1.1 离子通道重塑

在 PI-LVA 的周边区域因处于缺血状态导致心肌细胞膜稳态受损, 钠钾泵功能受影响以及细胞内钠离子外漏致细胞内钠离子活性下降, 其结果是心肌细胞快钠电流下降而致动作电位上升幅度和速率降低。但梗死瘢痕形成区域内存活的心室肌细胞钠电流处于相对正常状态, 故而使梗死瘢痕内功能相对正常的存活细胞与其周边细胞形成兴奋传导差异, 从而触发折返。PI-LVA 患者往往伴有相对严重的心肌缺血以及慢性心功能不全, 其特异性钙调蛋白激酶与多功能钙调蛋白激酶被显著激活致表达量上升, 并使肌质网

上的钙离子释放通道兰尼碱受体过磷酸化, 肌质网内钙离子流失增加致细胞内钙平衡系统失调, 而因细胞内高钙浓度环境激活钠钙交换体产生的内向钠电流可使心肌细胞自律性增高, 常引发延迟后除极而使室性心律失常发生率上升。

#### 1.1.2 细胞外基质与细胞间连接的重构

1.1.2.1 细胞外基质的重构: PI-LVA 形成后心脏可因心肌细胞缺血缺氧以及心功能不全而发生一系列致电生理异常的病理性改变导致细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重塑<sup>[3]</sup>。该病理生理机制系在 PI-LVA 形成后的心脏和成纤维细胞中的内质网钙释放激活通道被激活, 进而使钙池操纵性钙通道开放导致钙池操纵性钙内流现象的发生, 该过程可使通道中的成孔亚单位表达增强, 而致心肌过度分泌纤维胶原<sup>[4]</sup>; 并且在合并收缩功能不全的心脏, 心室肌细胞的 ECM 中收缩蛋白表达增多<sup>[5]</sup>, 两因素协同作用下可加剧心肌间质纤维化, 阻截连续的心肌纤维束, 导致局部电活动紊乱, 在 PI-LVA 的背景下, 极易触发折返<sup>[6]</sup>。

1.1.2.2 细胞间重构: 缝隙连接是维持相邻心肌细胞间电偶联、信息通讯和化学信号呈递的动态性结构<sup>[7]</sup>, 心肌细胞缝隙连接蛋白的表达包括 Cx40、Cx43 和 Cx45, 心室肌细胞主要表达 Cx43。Cx43 在心肌细胞表面的分布特点对于心肌电传导的快速性、均一性和同步性等特点起决定性作用。据报道, 缺血性心肌病的患者心肌组织中 Cx43 的表达量以及分布会发生显著改变<sup>[8]</sup>, 而 PI-LVA 因心肌缺血程度较重可加剧这一后果, 导致严重 Cx43 重塑<sup>[9]</sup>, 其变化主要包括 Cx43 表达量降低、脱磷酸化和缝隙连接侧面化等。单纯的 Cx43 表达量降低对于致心律失常无决定性作用, 但若合并心肌缺血和缺氧等病理因素, Cx43 介导的电偶联极易发生功能失调, 从而增加诱发心律失常的潜在可能性。与此相异的是激活环磷酸腺苷依赖的蛋白激酶 A 从而增加 Cx43 的表达量, 则可发挥抗心律失常作用<sup>[10]</sup>, 这也侧面印证了 Cx43 的表达量与心律失常的关系。Cx43 的磷酸化可调控 Cx43 数量表达与降解水平, 而调控 Cx43 的磷酸化水平可影响缝隙连接对于小分子物质的通透性, 脱磷酸化可降低其通透性<sup>[11]</sup>, 而缝隙连接的电传导速率与通透性的变化呈正相关, 故根据资料推测 Cx43 脱磷酸化可降低心肌细胞之间的电传导速度而触发心律失常。

在正常的心肌细胞中, Cx43 在端-端连接分布量

约 3 倍于侧-侧连接,当 PI-LVA 形成后,其梗死瘢痕边缘的心肌因供血供氧不足,心肌细胞 Cx43 会出现明显的偏侧化重新分布,散乱分布于侧-侧连接。有学者认为缝隙连接侧面化重塑可使心肌细胞电兴奋传导紊乱,呈现绕弯式传导而诱发心律失常<sup>[12]</sup>。早期研究有学者标测发现 Cx43 重塑部位与折返环形成通路所在位置高度重合,这也印证了 Cx43 的重塑与 PI-LVA 相关室性心律失常折返环通路的形成息息相关。

综上,PI-LVA 的形成可使 ECM 与细胞间连接重塑而易诱发多种因素参与的室性心律失常。近年来,研究人员发现通过抑制 G 蛋白  $\beta\gamma$  亚单位与 G 蛋白偶联受体激酶 2 来抑制 ECM 的重构<sup>[13]</sup>,以及通过抗心律失常肽 AAP10 对 Cx43 脱磷酸化的抑制来延缓 Cx43 的重构<sup>[14]</sup>等,且未来有望应用于临床。

## 1.2 PI-LVA 形成后心室交感神经重构

心血管系统相关生理效应主要由交感和副交感神经系统介导,二者相互作用、动态平衡以确保心血管系统在各种环境中的应答,对心脏正常功能的维持以及电活动的稳定具有决定性作用,其功能失调可引发各种类型心律失常。PI-LVA 梗死瘢痕区域呈现去神经化,而周边区域神经则发生 Schwann 鞘增生与轴索再生致周围神经神经丛密度增加,该病理生理改变是心脏神经重构的根基。现阶段研究发现,参与心脏交感神经重构相关的主要调控因子包括神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、生长相关蛋白-43 和脑信号蛋白等<sup>[15-17]</sup>。PI-LVA 形成后心室肌的交感神经分布呈现不均一性,梗死瘢痕周围区域心室肌的交感神经呈过度支配状态,对儿茶酚胺敏感性增高,使动作电位时程缩短,跨壁复极离散度增大。交感激活状态下,梗死瘢痕周边心肌易表现为失神经超敏,其自律性显著高于梗死瘢痕区域和正常区域,极易成为异位起搏灶触发室性心律失常。有研究表明,长期对心肌梗死犬模型的左侧星状神经节进行阈下电刺激,导致梗死区域周边交感神经异常增生出芽和交感神经密度增高,可增加恶性致死性心律失常的发生率<sup>[18]</sup>。

位于下丘脑内侧区的室旁核(paraventricular nucleus, PVN)是交感神经参与心血管系统功能调控的中心。近些年在动物实验中发现, PVN 通过某些炎性介质和异常激活的途径参与心肌梗死后交感神经重构。核因子  $\kappa\text{B}$  (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ ) 是心肌梗死后交感神经过度支配的主要炎性调节介质, NF- $\kappa\text{B}$  活化与心肌梗死后瘢痕形成过程中神经萌芽相关。NF- $\kappa\text{B}$  信号通路激活可增加 PVN 白介素-1 $\beta$  和 NGF 的表达,加剧交感神经重构。而靶向阻断 PVN 中的 NF- $\kappa\text{B}$  通路可能是改善交感神经重构并降低室性心律失常发生率的潜在方法<sup>[19]</sup>。Hu 等<sup>[20]</sup>报道了 MICRO-155 拮抗剂可抑制 NF- $\kappa\text{B}$  活化,减少促炎性细胞因子和

NGF 的表达,可抑制心肌梗死后交感神经重构以及减少由其诱导的室性心律失常。Shi 等<sup>[21]</sup>报道了 PVN 中的磷脂酰肌醇-3-激酶途径是介导交感神经的活动途径之一,该途径激活是心肌梗死后大鼠交感神经重构和发作心律失常的主要机制之一,通过对磷脂酰肌醇-3-激酶途径靶向抑制可减少室性心律失常的易感性。

## 2 PI-LVA 相关室性心律失常的治疗

### 2.1 急性心肌梗死的早期再灌注治疗

PI-LVA 在透壁心肌梗死(尤其是左心室前壁心肌梗死)的患者较为多见。虽然部分急性心肌梗死患者可发生自发性再灌注,但多数患者在心肌坏死的进程中伴有冠状动脉持续血栓性闭塞,及时恢复冠状动脉血流是恢复心肌供氧平衡、预防远期并发症和改善预后的首选治疗方法,而无论是溶栓或 PCI 治疗能否取得最大效益的关键取决于采取措施的时间<sup>[22]</sup>。能否预防和避免 PI-LVA 的形成,早期再血管化治疗具有重要意义。

### 2.2 PI-LVA 相关室性心律失常的内科治疗

PI-LVA 相关室性心律失常的发生机制纷繁复杂,常规药物治疗效果局限,故而重在预防。抗重构治疗是治疗 PI-LVA 的基础,通过抑制心室重塑可改善电重构和交感神经重构,从而减少 PI-LVA 相关室性心律失常的发生。血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂和  $\beta$  受体阻滞剂可通过遏制肾素-血管紧张素系统和肾上腺神经系统的过度激活来稳定或逆转心室重构;他汀类药物可通过减少心肌细胞内氧化反应关联等作用来抑制缺血心肌纤维化,改善心室重塑;近年来,心钠素广泛应用于临床,有研究表明心钠素可通过抑制肾素-血管紧张素系统以改善心室重塑<sup>[23]</sup>。

### 2.3 PI-LVA 相关室性心律失常的外科治疗

外科手术是 PI-LVA 的主要治疗方式<sup>[24]</sup>。其中并发恶性室性心律失常是其手术指征之一,手术方式包括线性缝合术、补片修补术以及在冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)的基础上同期行 LVA 成形术等。CABG 同期行 LVA 成形术是目前临床上应用较多的术式之一, CABG 可解决因冠状动脉病变导致的心肌缺血,减少室性心律失常异源起搏灶; LVA 成形术可重塑左心室结构,改善左心室顺应性,减少室性心律失常的发生。但该术式未对折返途径进行电生理干预,术后远期随访再发恶性致死性心律失常所致的心脏性猝死的发生率依旧较高<sup>[25]</sup>。因此,对潜在折返环行电生理干预是改善患者远期预后的关键。

### 2.4 PI-LVA 相关室性心律失常的射频消融治疗

#### 2.4.1 心室内膜下冷冻消融

冷冻消融术最早于 1998 年开始应用于心房颤动

的消融治疗,后发展迅速,现已广泛应用于各种心律失常的治疗。该技术相对于传统射频消融具有定位精确、组织侵袭程度低、血管内皮损伤程度小、手术并发症少以及术后再发心律失常风险低等优势。针对单纯 LVA 成形术无法有效阻遏折返环通路这一问题, Sartipy 等<sup>[26]</sup>在 LVA 成形术同期进行心室内膜剥脱联合冷冻消融术,以求同时达到改善心室肌顺应性和消除折返通路两个目的,术后近期随访未再发严重室性心律失常的患者占 90%,但远期 5 年生存率仅 59%,且与单纯行 LVA 成形术相比无显著差异。Hashimoto 等<sup>[27]</sup>针对 PI-LVA 合并室性心律失常的患者单纯应用心室内膜冷冻消融,也取得了一定效果。上述单纯处理心内膜的术式虽可取得一定疗效,但并不能将折返环通路完全根除,且远期预后无明显改善。有学者研究证实,梗死瘢痕附近区域的心外膜以及心外膜下层存在折返环形成的关键通路<sup>[28]</sup>。所以临床上开始关注心外膜射频消融治疗 PI-LVA 相关室性心律失常的可行性,并将其与 LVA 的外科治疗相结合,以求更大获益。

#### 2.4.2 心外膜单极射频消融

心外膜单极射频消融的原理是在左心室壁进行标测的同时行单极射频消融术,使局部心室肌细胞坏死。对于 PI-LVA 相关室性心律失常,该方法可对潜在于心外膜的折返环通路精准消融。但该术式仍具有局限性,首先是术者难以确保心室内、外膜完全透壁消融,疗效依赖术者经验,且致心脏穿孔以及破裂的风险较大。其次,有可能在心室内、外膜消融部位之间产生新的异位起搏灶或折返通路,导致临床疗效局限<sup>[29]</sup>。中国有学者<sup>[30]</sup>在非体外循环下,将 LVA 成形术结合 LVA 心外膜单极射频消融用于治疗 PI-LVA 相关室性心律失常,取得一定疗效。这表明,针对 PI-LVA 相关室性心律失常,予以心脏电生理治疗具备一定临床意义,但由于技术特点的局限性使得效果一般,复发率高。如何才能取得更好的疗效以及预后,仍需进一步探索更优的治疗方式。

#### 2.4.3 CARTO XP 标测下行双极射频消融

CARTO XP 是新一代快速三维心脏电解剖标测系统,通过磁场定位技术对心脏进行三维电解剖标测,目前临床上已广泛用于心律失常的射频消融治疗,提升了治疗复杂性快速心律失常的成功率。在 CARTO 系统下进行电压标测可明确区分正常心肌、缺血心肌与瘢痕组织的界限,根据电压值标色可直观显示瘢痕区域,标测异常电传导可精确定位折返环通路,明确消融范围和指导电生理治疗,故对于 PI-LVA 相关室性心律失常的射频消融治疗具有显著优势,并成为其首选的标测方式。双极射频消融可同时在心肌内、外膜均匀消融,相较于传统射频消融术式,双极射频消融具备以下特点:首先,双极射频消融的能量集中、电

流密度高,可使组织温度迅速升高致持续高能热损伤形成局部透壁消融,而临近组织热损伤小。其次,连续性透壁消融可确保对潜在以及隐匿的折返环通路完全阻断。有研究表明,经皮心内膜与心外膜下层同期双极射频消融相较于经皮传统心外膜下层单极射频消融具有难以替代的优越性<sup>[29]</sup>。术前应用 CARTO 系统对心脏行心室三维电解剖重建,标测 LVA 以及边缘区域,确定折返环通路的位置与 LVA 梗死瘢痕的位置关系,明确消融部位和范围,并联合双极射频消融治疗 PI-LVA 相关室性心律失常的方式已在临床上得到广泛应用。

近年来在中国, Yu 等<sup>[31]</sup>最先采用非体外循环冠状动脉旁路移植术(off-pump coronary artery bypass grafting, OPCABG)下行 LVA 线性封闭成形术联合双极射频消融的治疗方案来治疗 PI-LVA 频发室性心律失常,取得了良好的效果。戴龙圣等<sup>[32]</sup>将 56 例 PI-LVA 频发室性心律失常的患者平均分为两组,分别予以 OPCABG 下行 LVA 成形术联合双极射频消融(射频组)与 OPCABG 下行单纯 LVA 成形(非射频组)。术后 Holter 监测显示两组患者室性心律失常的发生较术前均有不同程度下降,并且同非射频组相比,射频组下降程度更大,效果更为显著。CARTO 标测指导下双极射频消融联合 OPCABG + LVA 成形术可同时完成冠状动脉血运重建、心室解剖结构重建和对恶性室性心律失常的电生理干预,可提高 PI-LVA 相关室性心律失常的治愈率,是治疗 PI-LVA 相关心律失常具备一定发展前景、可行性高和安全有效的治疗方案。

#### 2.4.4 针刺型导管射频消融

应用双极射频消融可解决大多数 PI-LVA 相关室性心律失常。然而,仍有部分患者存在消融失败和术后复发等情况。其主要原因是致心律失常基质深入心肌内部,而目前临床上对此束手无策。近期,一篇发表于《JACC》杂志的研究报道,一种可伸缩的新型针刺型射频消融导管的出现可能打破这一僵局<sup>[33]</sup>。通过 CARTO 系统标测消融区域,该导管头端针头可插入心肌深部进行基质消融。该研究共纳入 31 例受试者,均患有不同病因或不同类型室性心动过速,且具有药物难以控制以及至少一次接受传统消融手术失败的经历,在 259 d 的中位随访期中,15 例患者无复发性心律失常,6 例患者病情有所改善。虽然该研究存在样本少和无对照组等局限性,但对于难治性室性心律失常提供了新思路。值得一提的是,该研究提及了针刺型导管射频消融对于瘢痕相关室性心动过速的有效性。故而可推断,对于难治性 PI-LVA 相关室性心动过速的治疗,针刺型导管射频消融具备理论可行性。

### 3 展望

PI-LVA 相关室性心律失常是临床上相当棘手的

问题之一。在笔者看来,最佳治疗方针仍是以内科抗心室重塑治疗为根基,在此基础上行 CABG 和 LVA 成形术并联合射频消融治疗。因为该方案可三管齐下同时解决冠状动脉血运重建、左心室解剖学异常和梗死瘢痕折返环干预,是目前理论上能最大限度减少 PI-LVA 相关室性心律失常发生率的方案,并对患者的生活质量和远期预后有质的提升。但该方案因对医疗团队的要求较高致其在临床上开展困难,且其临床应用前景和远期疗效仍需进一步评估与验证。

### 参考文献

- [1] Shen WF, Tribouilloy C, Mirode A, et al. Left ventricular aneurysm and prognosis in patients with first acute transmural anterior myocardial infarction and isolated left anterior descending artery disease [J]. *Eur Heart J*, 1992, 13 (1): 39-44.
- [2] Yang H, Zhang FF, Peng XH, et al. Efficacy of medication directed by home-monitoring cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure patients [J]. *Chin Med Sci J*, 2014, 29 (1): 61-62.
- [3] 贾政,魏玲,刘茜,等. 重组腺病毒介导 KLOTHO 基因转导对大鼠心力衰竭心肌重构的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43 (3): 219-226.
- [4] Ross GR, Bajwa T, Edwards S, et al. Enhanced store-operated  $Ca^{2+}$  influx and ORAI1 expression in ventricular fibroblasts from human failing heart [J]. *Biol Open*, 2017, 6 (3): 326-332.
- [5] DeAgüero JL, McKown EN, Zhang L, et al. Altered protein levels in the isolated extracellular matrix of failing human hearts with dilated cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2017, 26: 12-20.
- [6] Yue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89 (4): 744-753.
- [7] Michela P, Velia V, Aldo P, et al. Role of connexin 43 in cardiovascular diseases [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 768: 71-76.
- [8] Nikolaidou T, Cai XJ, Stephenson RS, et al. Congestive heart failure leads to prolongation of the PR interval and atrioventricular junction enlargement and ion channel remodelling in the rabbit [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10): e0141452.
- [9] Greener ID, Sasano T, Wan X, et al. Connexin43 gene transfer reduces ventricular tachycardia susceptibility after myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60 (12): 1103-1110.
- [10] Mayama T, Matsumura K, Lin H, et al. Remodelling of cardiac gap junction connexin 43 and arrhythmogenesis [J]. *Exp Clin Cardiol*, 2007, 12 (2): 67-76.
- [11] Ai X, Pogwizd SM. Connexin 43 downregulation and dephosphorylation in non-ischemic heart failure is associated with enhanced colocalized protein phosphatase type 2A [J]. *Circ Res*, 2005, 96 (1): 54-63.
- [12] Imanaga I. Pathological remodeling of cardiac gap junction connexin 43 - With special reference to arrhythmogenesis [J]. *Pathophysiology*, 2010, 17 (2): 73-81.
- [13] Travers JG, Kamal FA, Valiente-Alandi I, et al. Pharmacological and activated fibroblast targeting of G $\beta\gamma$ -GRK2 after myocardial ischemia attenuates heart failure progression [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (8): 958-971.
- [14] Dhein S, Hagen A, Jozwiak J, et al. Improving cardiac gap junction communication as a new antiarrhythmic mechanism: the action of antiarrhythmic peptides [J]. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2010, 381 (3): 221-234.
- [15] 马金,陈秋雄,吕渭辉. 神经重构在心肌梗死后心律失常中的作用及机制 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40 (2): 260-263.
- [16] Luo D, Hu H, Qin Z, et al. Stimulation of ganglionated plexus attenuates cardiac neural remodeling and heart failure progression in a canine model of acute heart failure post-myocardial infarction [J]. *Auton Neurosci*, 2017, 208: 73-79.
- [17] Chen RH, Li YG, Jiao KL, et al. Overexpression of Sema3a in myocardial infarction border zone decreases vulnerability of ventricular tachycardia post-myocardial infarction in rats [J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17 (5): 608-616.
- [18] Swissa M, Zhou S, Gonzalez-Gomez I, et al. Long-term subthreshold electrical stimulation of the left stellate ganglion and a canine model of sudden cardiac death [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43 (5): 858-864.
- [19] Wang Y, Tan J, Yin J, et al. Targeting blockade of nuclear factor- $\kappa$ B in the hypothalamus paraventricular nucleus to prevent cardiac sympathetic hyperinnervation post myocardial infarction [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 707: 134319.
- [20] Hu J, Huang CX, Rao PP, et al. Inhibition of microRNA-155 attenuates sympathetic neural remodeling following myocardial infarction via reducing M1 macrophage polarization and inflammatory responses in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 851: 122-132.
- [21] Shi Y, Yin J, Hu H, et al. Targeted regulation of sympathetic activity in paraventricular nucleus reduces inducible ventricular arrhythmias in rats after myocardial infarction [J]. *J Cardiol*, 2019, 73 (1): 81-88.
- [22] Arslan F, Bongartz L, Ten BJM, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: comments from the Dutch ACS working group [J]. *Neth Heart J*, 2018, 26 (9): 417-421.
- [23] Song W, Wang H, Wu Q. Atrial natriuretic peptide in cardiovascular biology and disease (NPPA) [J]. *Gene*, 2015, 569 (1): 1-6.
- [24] Jatene AD. Left ventricular aneurysmectomy. Resection or reconstruction [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985, 89 (3): 321-331.
- [25] Błaszcyk K, Wasniewski M, Grajek S. Contribution of atrioventricular node inputs on orthodromic atrioventricular reentrant tachycardia cycle length [J]. *Kardiologia Pol*, 2010, 68 (2): 232-236.
- [26] Sartipy U, Albage A, Straat E, et al. Surgery for ventricular tachycardia in patients undergoing left ventricular reconstruction by the Dor procedure [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81 (1): 65-71.
- [27] Hashimoto K, Watanabe I, Okumura Y, et al. Comparison of endocardial and epicardial lesion size following large-tip and extra-large-tip transcatheter cryoablation [J]. *Circ J*, 2009, 73 (9): 1619-1626.
- [28] Boukens BJ, Christoffels VM, Coronel R, et al. Developmental basis for electrophysiological heterogeneity in the ventricular and outflow tract myocardium as a substrate for life-threatening ventricular arrhythmias [J]. *Circ Res*, 2009, 104 (1): 19-31.
- [29] Izquierdo M, Sánchez-Gómez JM, Ferrero de Loma-Orsorio A, et al. Endo-epicardial versus only-endocardial ablation as a first line strategy for the treatment of ventricular tachycardia in patients with ischemic heart disease [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8 (4): 882-829.
- [30] Yang H, Zhang FF, Peng XH, et al. Efficacy of medication directed by home-monitoring cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure patients [J]. *Chin Med Sci J*, 2014, 29 (1): 61-62.
- [31] Yu Y, Gao MX, Wang C, et al. Bipolar radiofrequency ablation for left ventricular aneurysm-related ventricular arrhythmia [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144 (4): e101-e102.
- [32] 戴龙圣,刘长城,高铭鑫,等. CARTO 标测下行双极射频消融治疗左室室壁瘤合并室性心律失常的随机对照试验 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2017, 24 (9): 27-32.
- [33] Stevenson WG, Tedrow UB, Reddy V, et al. Infusion needle radiofrequency ablation for treatment of refractory ventricular arrhythmias [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (12): 1413-1425.

收稿日期: 2019-05-23