

## 基于环肺静脉隔离的心房颤动导管消融策略选择治疗进展

赵灿<sup>1</sup> 吴永全<sup>2</sup>

(1. 首都医科大学附属北京友谊医院心内科, 北京 100050; 2. 首都医科大学附属北京安贞医院心内科, 北京 100029)

**【摘要】** 心房颤动是心内科常见病, 目前对心房颤动的治疗包括药物及非药物治疗。近年来经导管射频消融方法治疗心房颤动得到了飞跃式的发展, 不同医院的电生理中心选择不同的射频消融的术式, 但绝大部分都是基于环肺静脉隔离。目前尚无统一的且效果最佳的消融策略, 主张采取个体化原则, 以最小的“消融代价”取得最好的效果。现就心房颤动射频导管消融策略选择进展做一综述。

**【关键词】** 心房颤动; 导管消融; 环肺静脉消融; 心脏神经节丛

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.12.003

## Catheter Ablation Strategies for Atrial Fibrillation Based on Circumferential Pulmonary Vein Isolation

ZHAO Can<sup>1</sup>, WU Yongquan<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China)

**【Abstract】** Atrial fibrillation is a common disease in cardiology. At present, the treatment of atrial fibrillation includes pharmacological and non-drug treatment. In recent years, transcatheter radiofrequency ablation has achieved rapid development in the treatment of atrial fibrillation. Electrophysiological centers in different hospitals choose different radiofrequency ablation procedures, but most of them are based on circumferential pulmonary vein isolation. There is no unified and best-effect ablation strategy, and it is advocated to adopt the principle of individualization to obtain the best results with the minimum “ablation cost”. This article reviews the progress of catheter ablation strategies for atrial fibrillation.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Catheter ablation; Circumferential pulmonary vein ablation; Ganglionated plexus

心房颤动(房颤)是心内科临床医师经常遇到的疾病,房颤的发病率随年龄增长而增加,房颤可以导致脑栓塞,可致残使患者生活质量急剧下降,甚至引起死亡<sup>[1-2]</sup>,房颤的基本治疗方式包括口服抗凝药物、控制快速心室率及恢复窦性心律,其中恢复窦性心律包括两种方式,即药物和非药物。长期服用药物对于某些患者效果不好,且副作用比较明显,所以越来越多的人接受非药物治疗房颤,房颤的非药物治疗近年来得到了飞跃式的发展,非药物治疗目前有射频消融,还有外科手术治疗,其中射频消融因创伤小、恢复快,更容易被接受,其发展迅速,接受度越来越高。在 20 世纪 90 年代,Haissaguerre 等<sup>[3]</sup>就发现阵发性房颤会由肺静脉口内一些局灶的触发活动所诱发,根据这一发现他认为,经导管射频消融肺静脉与左心房之间的电连

接,可治疗肺静脉电位引起的房性期前收缩而诱发的房颤,后射频导管消融广泛应用于临床,治疗阵发性房颤取得了成功,标志着进入了射频消融治疗房颤的新时代。此后,对房颤的产生机制及维持机制的研究已逐步成为心脏电生理领域的热点。其后的十余年,人们不断地探索改进导管消融治疗房颤的方法和术式,消融术逐渐由外科倾向于微创导管消融,当然消融的术式也多种多样,且不断在改良中,消融能量选择也日益增多,比如射频、冷冻球囊、超声和激光等,各有特点。术者无论选择何种手术方法,选择何种消融能量,均是建立在对房颤发生及维持的机制上。

近年来,房颤导管消融技术得到了飞速发展,消融术式多种多样,有肺静脉节段性消融电隔离术、环肺静脉线性隔离术、环肺静脉线性消融术、复杂碎裂电位消

融以及神经节消融,其中消融的基础基石是环肺静脉消融(circumferential pulmonary vein ablation, CPVA),并在世界范围内被广泛接受,如果能比较好地行 CPVA 会使肺静脉-心房完全的电隔离。房颤的发生和维持机制比较复杂,一直是学者研究的热点,但目前为止,房颤的发生及维持机制仍不是十分清楚,至今没有一个理论可以完美解释房颤发生发展过程中所见过的全部现象。众所周知,目前关于房颤机制人们普遍接受的有三大假说:局灶激动学说、多发子波折返和主导折返环伴颤动样传导理论。消融领域的专家一致认为房颤的触发之地在肺静脉前庭,房颤在心房中的维持可能是以多发子波的形式,左房自主神经丛也参与其中。目前全球不同的医院结合各自的经验采取不同的消融术式策略,也同时在积极探索更好的消融术式策略,但是无论最终采取什么样的消融术式方法,都是为了提高消融的成功率,降低房颤的远期复发率。结合各中心的医疗硬件软件条件选择适合自己中心的术式,才能在安全的基础上提高房颤消融成功率。

## 1 CPVA 与房颤

肺静脉肌袖是心脏的一个重要特征性解剖部位,很早就进入到人类的视线,但未引起重视,后来发现,房颤的发生可能与此结构相关,对于肺静脉肌袖越来越重视,人们开始对其解剖及电生理特性进行更深入的研究,肺静脉与左心房后壁相连,但是连接处并无像心房心室连接处的那种瓣膜,肺静脉内侧 1~2 cm 有心房肌细胞的延伸,厚度为 1.0~1.5 mm,且有逐渐减少趋势,与袖口类似,故被称为心肌袖,心肌袖成分主要为纤维组织,而越靠近心肌袖远处心肌细胞就越少,成分的改变就越明显<sup>[4]</sup>。随着纤维组织的增多,就会发生电生理的变化,肺静脉内传导速度会出现不均衡的现象,这就为微小折返的产生创造了良好的结构性条件,诱发房颤的出现。起源于肺静脉的局灶兴奋可诱发房颤<sup>[5]</sup>,其发生机制目前不是十分明确,研究发现部分异常心肌传导细胞分布在肌袖中,其房颤机制可能与其相关,这些细胞包括 P 细胞、移行上皮细胞和蒲肯野纤维,正是肺静脉肌袖处这些细胞离子通道及其产生的动作电位,最终导致心律失常出现<sup>[6-7]</sup>,特定条件下,如病理状态,如果钙钠钾通道改变,会导致肺静脉肌袖电活动增加,出现异位心律失常,进而诱发房颤<sup>[7]</sup>。

解剖学的研究为房颤消融提供经验性的理论,支持房颤的中心是左房,消融掉左房的病灶,才能解决房颤。CPVA 方法的出现也是以此为理论基础,由 Pappone 等<sup>[8]</sup>最早提出环肺静脉前庭消融的概念,并借助 Carto 三维系统精准标测完成。肺静脉与左心房

连接处称为肺静脉前庭,属于移行区,肺静脉前庭区与房颤的发生密切相关,是触发地,如果肺静脉受刺激形成快速的激动,那么此区域内比较容易产生颤动样传导,因此环肺静脉前庭这一重要解剖学区域,既是房颤的触发地又是房颤维持的土壤,此处消融房颤,在理论上是站得住脚的。值得一提的是,此种术式消融点离肺静脉开口有一段距离,这就降低了肺静脉狭窄的发生率。Ouyang 等<sup>[9]</sup>利用环状标测电极导管结合三维技术,进行环肺静脉线性消融,命名为环肺静脉电隔离术,该研究入选了 40 例持续性房颤患者,先行消融后用双 Lasso 导管标测,然后进行补点消融,实现肺静脉电隔离(pulmonary vein isolation, PVI)的效果,随访了(8±2)个月,维持窦性心律的患者为 95%;Pappone 等<sup>[8]</sup>早期也行环肺静脉线性消融,但两者是有不同的,前者具有非常明确的消融终点,要求达到同侧上、下 PVI。Pappone 的环肺静脉线性消融是目前应用比较多的术式,同时也是消融持续性房颤必须的一个基础流程。随着消融例数的增多和术者经验的积累,发现在治疗阵发性房颤方面 CPVA 术成功率很高,但对持续性房颤来讲,并不尽如人意,复发率比较高,因此在 CPVA 术的基础上催生其他手术方法联合消融房颤成为必然。

## 2 心脏神经节丛消融与房颤

心房中存在自主神经系统并受其调节,房颤的发生和维持与自主神经系统之间有千丝万缕的联系。左房心脏神经节丛(ganglionated plexus, GP)包括 4 个,方位分别在右前、右下、左上和左下,解剖学上述位置的神经细胞团密度高,聚集在一起,被命名为神经节丛,所有心房的 GP 结合就组成了所谓的心脏自主神经系统。GP 分为两大类,一个是交感神经,另一个是迷走神经,当刺激自主神经系统后,会导致房颤的出现,无论是刺激迷走神经还是交感神经都可能诱发房颤,只是机制不同。迷走神经受到刺激后,会促使乙酰胆碱的释放,顺序激活乙酰胆碱敏感性钾电流,继而缩短心房肌动作电位时限和不応期,导致离散度增大,上述改变是折返形成的前驱条件,为折返提供了温床。如果交感神经受到刺激,那么会增加细胞内钙浓度,进而会增加心肌细胞的自律性和触发活动,自主神经系统的激活和重塑会参与房颤的触发及维持<sup>[10]</sup>。心房或肺静脉不应期的缩短会最终诱发房颤;射频消融 GP 后心房不应期可以逆转,肺静脉诱发房颤的作用也会被抑制,消融 GP 是房颤消融策略步骤中的重要一环,在理论和实际上都能助力房颤消融,提高其成功率<sup>[11-13]</sup>。

自主神经功能与房颤可以相互促进,上面提到刺激自主神经系统可以诱发房颤,同样房颤发生后,会促

进自主神经功能发生更大的变化,很多学者开始研究 GP 消融对房颤究竟有何种影响,试图通过消融 GP 减少房颤的发生,提高房颤患者的生活质量<sup>[14]</sup>。部分学者用高频刺激心内膜的某些区域,可以观察到迷走神经反应,遂将这些区域称为 GP 区域,对 GP 区域进行消融后,迷走神经反应会减弱直至消失。解剖学专家通过解剖左房,发现 GP 密度最高的地方在肺静脉与左房交界处,并且发现重要的递减分布趋势,即越靠近肺静脉远端与左房前壁,GP 的分布越少;GP 相关的研究也发现,自肺静脉-左房交界起,位于左房内 5 mm 范围内肾上腺能与胆碱能神经密度最高,所以 5 mm 范围为 GP 消融的解剖定位范围参考<sup>[15]</sup>。

既往有学者进行了一项随机对照试验的荟萃分析<sup>[16]</sup>,分析了房颤患者行肺静脉前庭和 GP 消融的效果,主要终点是单次手术后无持续性房颤或房性快速性心律失常,与单纯肺静脉前庭消融相比,GP 消融联合肺静脉前庭消融在阵发性房颤且无明显结构性心脏病的患者中具有更好的预后。专家研究认为,消融 GP 内自主神经元后造成的不可逆毁损,是后期获益的重要原因。Choi 等<sup>[17]</sup>分析回顾了近年来 10 项有关 GP 消融的临床试验,分析结果认为联合 GP 消融治疗房颤可行,而且行之有效,CPVA 联合 GP 消融在维持无房颤复发期上明显优于单纯的 CPVA,尤其是阵发性房颤患者获益会更大。Katritsis 等<sup>[18]</sup>的研究比较了 3 种不同的术式对房颤消融效果的影响,3 种术式分别为 PVI 术、GP 消融术和 PVI+GP 消融术,随访时间为两年,研究结果表明两年后无房颤或房性心动过速复发的比例分别为 56%、48% 和 74%。研究表明,两种术式结合会发挥各自的优势,扩大获益,一方面从源头斩断房颤,另一方面可破坏房颤维持赖以生存的土壤基质,从两方面下手消灭房颤并且有效避免复发。

既往的临床研究证实,消融房颤术式中单独或联合消融 GP、直接或间接消融 GP,都会有疗效,只是程度上会有差别,这说明 GP 与房颤有不可分割的关系<sup>[19]</sup>。“章鱼假说”就是在此基础上由 Po 教授提出的:Po 认为在心脏自主神经内部存在一个心房神经网络,这个神经网络高度整合,高度激活 GP(章鱼头)后,神经递质会由近至远释放;而自 GP 发出的轴突(章鱼触须)的激活又可逆性地激活远处的 GP,导致最终诱发房颤。位于肺静脉-左心房交界处的 GP 兴奋后可以发放快速冲动,异位兴奋灶不仅来源于肺静脉处,但肺静脉处是最多的,房间隔、冠状静脉窦和 Marshall 韧带也可以有异位兴奋灶,神经轴突密集分布在这些地方,GP 消融将心房去迷走神经,可以感受肺静脉消融的效果,提高房颤消融的成功率<sup>[20]</sup>。

根据“章鱼假说”,笔者中心提出 GP 扩大化经验消融的理论概念,即不仅消融章鱼头,消融的范围还包括章鱼触须,这样既可抑制章鱼头由近至远梯度性地释放神经递质,又可以抑制经过章鱼触须的远处激活,把章鱼整体消融,即在 GP 解剖部位行较广泛的消融,毁损 GP 解剖部位。本中心并未定位 GP,比如采用高频刺激诱导迷走反应,因为部分文献已经证实此法敏感性并不高<sup>[21]</sup>,即使标测了 GP,消融后不复发的成功率也不是非常理想,反而增加了手术时间,有研究表明,即使实现了去神经的目的,消融中也有 1/3 的患者出现迷走反应,阳性率并不高<sup>[22]</sup>,部分学者尝试用射频消融的方法定位传出神经,进而定位 GP,但是当射频电流毁损传出神经时也会引起迷走反应,因为射频刺激也会诱发乙酰胆碱的大量分泌并引起迷走反应,如何准确定位神经丛及消融仍未得到有效解决<sup>[23]</sup>。目前本中心仅是经验性的消融,对比研究正在进行当中,范围未明确的界定,根据患者左房的大小和肺静脉解剖结构不同而有所差别,在常见 GP 消融的位置上范围进一步扩大,消融终点为消融部位电压降低至 0.1 mV 或电活动消失。

### 3 逐级消融

目前关于导管消融房颤的方法比较多,但各中心的方法不一致,尚无明确统一的消融术式,房颤的时间越长,心房重构就越明显,所以对持续性房颤如果采用单一的术式,其成功率比较低。目前无论是国内还是国外的电生理中心采用多种消融术式联合的“递进式”消融策略,这种策略主要包括 PVI、腔静脉电隔离、复杂心房碎裂电位(complex fractionated atrial electrograms, CFAEs)消融、左房顶部线消融和二尖瓣峡部线性消融等;那么如何选择消融的顺序,哪种顺序、哪种组合消融成功率更高,患者能最大获益,均还有争论,也是目前房颤消融的热点,目前国内外很多电生理中心采取复合消融策略,即不同的消融术式相结合的策略,包括 PVI+线性消融、PVI+CFAEs、PVI+GP 消融、逐级消融等。不同的组合消融的成功率是不一样的,即使是同一种组合,在不同的电生理中心,报道的成功率也不一样,但是值得注意的是,总体来说,似乎心房消融越广泛,持续性房颤消融后维持窦性心律的概率越高。

房颤消融后远期的效果一直是医生关注的话题,就目前临床研究数据而言,其长期效果并不是十分理想,复发率相对比较高,因而积极探索效果更好的房颤消融术式,提高远期成功率具有非常重要的意义。因此本中心结合房颤机制及本中心的经验提出,无论对于阵发性房颤还是持续性房颤均在肺静脉前庭电隔离

基础上行 GP 扩大化消融,并且结合伊布利特,术中房颤转为窦性心律的概率高,术中使用伊布利特避免了电除颤给患者带来的痛苦。

目前很多电生理中心采用二、三尖瓣峡部和左房顶部线消融等期望提高房颤消融的成功率,尤其是对持续性房颤显得尤为重要,但是对完美的线性消融的要求是非常高的,即达到双向传导阻滞,这一技术并不是所有的电生理医生都能完美完成的,而且如果不能在初次消融术中就达到双向阻滞的效果,那么术后反而会增加大折返性心动过速的发生,这是很多电生理医生不愿意看到的,也是不得不面对的一个问题,这可能也是本中心尝试探索选择自己术式的一个原因,也是各中心尝试选择适合自己消融策略的一个原因。目前国内学者提出的 2C3L,“2C”指 2 个环状(circle)消融、“3L”指 3 条线性(liner)消融,是比较热门的消融方法,但是完成并达到 2C3L 策略终点,在标准上和实现上都存在一些难度,三尖瓣环峡部消融虽然历史悠久,但是阻滞率也不是特别高,这是一个值得重视的问题。二尖瓣峡部的线性消融难度比较高,经心内膜消融常常达不到理想的终点,有时候需增加冠状静脉窦内消融,甚至经心包消融,因此本中心结合目前的手术条件,采用 CPVA+GP 扩大化消融,术中联合伊布利特转复,既避免了线性消融达到双向阻滞带来的技术上的困难,又有一定的成功率,不失为一个可以选择的消融策略。

总之,对持续性房颤而言,目前尚无统一的且效果最佳的消融策略,主张采取个体化原则,以最小的“消融代价”取得最好的效果。患者不同,各医院消融条件不同,应依据术者本人的手术经验、房颤的持续时间、电生理标测的难易结果以及消融过程中的不同反应等灵活制定房颤消融方案和策略,并且反复衡量利弊,尤为重要的是不仅要在减轻患者经济负担的基础上提高消融的成功率,而且还要减少严重并发症的出现。

### 参考文献

- [1] 黄从新,张澍,黄德嘉,等.心房颤动:目前的认识和治疗建议 2018[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2018,32(4):315-367.
- [2] 董佳佳,程康安.亚临床心房颤动的认识与进展[J].中国心血管杂志,2017,22(5):373-376.
- [3] Haissaguerre 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.
- [4] Ellis CR, Saavedra P, Kanagasundram A, et al. Pulmonary vein sleeve length and association with body mass index and sex in atrial fibrillation[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2018, 4(3):412-414.
- [5] Johannes S, Silver M, Reza W. Pulmonary vein isolation with the multipolar nMARQ™ ablation catheter: efficacy and safety in acute and long-term follow up[J]. J Atr Fibrillation, 2017, 9(6):1600.
- [6] Tsuneoka Y, Irie M, Tanaka Y, et al. Permissive role of reduced inwardly-rectifying potassium current density in the automaticity of the guinea pig pulmonary vein myocardium[J]. J Pharmacol Sci, 2017, 133(4):195-202.
- [7] Xiao Y, Cai X, Atkinson A, et al. Expression of connexin 43, ion channels and  $Ca^{2+}$ -handling proteins in rat pulmonary vein cardiomyocytes[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(5):3233-3241.
- [8] 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.
- [9] Ouyang F, Ernst S, Chun J, et al. Electrophysiological findings during ablation of persistent atrial fibrillation with electroanatomic mapping and double Lasso catheter technique[J]. Circulation, 2005, 112(20):3038-3048.
- [10] Qin M, Zeng C, Liu X. The cardiac autonomic nervous system: a target for modulation of atrial fibrillation[J]. Clin Cardiol, 2019, 42(6):644-652.
- [11] Giannopoulos G, Kossyvakis C, Angelidis C, et al. Coincidental ganglionated plexus modification during radiofrequency pulmonary vein isolation and post-ablation arrhythmia recurrence[J]. Europace, 2017, 19(12):1967-1972.
- [12] Yu X, Lu Z, He W, et al. Cardiac autonomic ganglia ablation suppresses atrial fibrillation in a canine model of acute intermittent hypoxia[J]. Auton Neurosci, 2017, 205:26-32.
- [13] Buckley U, Rajendran PS, Shivkumar K. Ganglionated plexus ablation for atrial fibrillation: Just because we can, does that mean we should? [J]. Heart Rhythm, 2017, 14(1):133-134.
- [14] Carnagarin R, Kiuchi MG, Ho JK, et al. Sympathetic nervous system activation and its modulation: role in atrial fibrillation[J]. Front Neurosci, 2019, 12:1058.
- [15] Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S, et al. Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(1):132-143.
- [16] Kampaktsis PN, Oikonomou EK, Choi DY, et al. Efficacy of ganglionated plexi ablation in addition to pulmonary vein isolation for paroxysmal versus persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2017, 50(3):253-260.
- [17] Choi E, Chen P. Is the atrial neural plexus a therapeutic target in atrial fibrillation? [J]. Methodist Debaque Cardiovasc J, 2015, 11(2):82-86.
- [18] Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(24):2318-2325.
- [19] Choi EK, Zhao Y, Everett TH 4th, et al. Ganglionated plexi as neuromodulation targets for atrial fibrillation[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2017, 28(12):1485-1491.
- [20] Stavrakis S, Po S. Ganglionated plexi ablation: physiology and clinical applications[J]. Arrhythm Electrophysiol Rev, 2017, 6(4):186-190.
- [21] Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D, et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. Circulation, 2006, 114(9):876-885.
- [22] Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation[J]. Circulation, 2004, 109(3):327-334.
- [23] Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, et al. Ganglionated plexi ablation for longstanding persistent atrial fibrillation[J]. Europace, 2010, 12(3):342-346.

收稿日期:2020-04-18