

射频导管消融术治疗血管迷走性晕厥的进展

颜如玉 朱世杰 赵海玉 彭健

(南方医科大学南方医院心血管内科, 广东 广州 510515)

【摘要】 血管迷走性晕厥属于神经介导性晕厥,是最常见的晕厥类型,尤其是在无明显心脏或神经系统疾病的患者中。其易复发、难预测的特性严重降低了患者的生活质量,增加了创伤的风险,而药物治疗、倾斜训练、增加水盐的摄入、起搏器植入等治疗目前均未取得良好的治疗效果。近年来,研究发现心脏迷走神经节丛位于心外膜,射频消融可以降低心脏迷走神经节活性,故射频导管消融术成为治疗血管迷走性晕厥的新手段。现就射频导管消融术治疗血管迷走性晕厥的相关成果做一综述。

【关键词】 血管迷走性晕厥;射频导管消融术;迷走神经节丛

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.12.002

Radiofrequency Catheter Ablation in Treatment of Vasovagal Syncope

YAN Ruyu, ZHU Shijie, ZHAO Haiyu, PENG Jian

(Department of Cardiology, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China)

【Abstract】 Vasovagal syncope belongs to neurally-mediated syncope, which is the most common cause of syncope, particularly in patients without apparent cardiovascular or neurologic disease. It is easy to relapse and difficult to predict, which seriously reduces the quality of life of patients and increases the risk of trauma. Treatment with drugs, tilt-training, maintaining fluid and salt intake, and pacemaker have not shown good results. In recent years, it has been found that the cardiac vagal ganglion is located in the epicardium. Radiofrequency catheter ablation can decrease the activity of vagal ganglion, which has been considered as new treatment of vasovagal syncope. This article reviews the related achievements of radiofrequency catheter ablation in the treatment of vasovagal syncope.

【Key words】 Vasovagal syncope; Radiofrequency catheter ablation; Ganglionated plexus

晕厥是一种临床综合征,为一段时期内营养性脑血流不足导致的短暂性意识丧失,通常持续时间相对短暂(8~10 s)。血管迷走性晕厥(vasovagal syncope, VVS)是晕厥最常见的类型,是由于心脏交感神经活性减低而迷走神经活性增强使得心排血量减少,进而导致脑部骤然缺血并诱发晕厥^[1]。虽然VVS并未增加患者的死亡风险,但晕厥反复以及不可预测的发作可能引起外伤,严重降低患者的生活质量。因此VVS的患者仍然需要积极有效的治疗,减少晕厥的发作,提高生活质量。目前药物治疗、直立训练、增加水盐的摄入和起搏器植入等治疗均未取得良好的治疗效果^[2-6]。有研究表明迷走神经节后神经元主要位于心外膜脂肪垫^[7-9],2005年Pachon等^[10]建议将从心内膜表面对这些心外膜神经节进行射频导管消融术(radiofrequency catheter ablation, RFCA)作为VVS的新型治疗策略。

1 RFCA 治疗 VVS 的背景

1.1 VVS 的分型

根据VVS发作时的血压与心率反应特点分成3种类型^[11]:(1)血管抑制型:出现晕厥或先兆晕厥时,以血压下降为主要表现,约占20%;(2)心脏抑制型:出现晕厥或先兆晕厥时,以心率下降为主要表现,约占15%;(3)混合型反应:出现晕厥或先兆晕厥时,血压与心率都存在过度下降,该型的发生率最高,约占65%。心脏抑制型又可分为:2A型,心率<40次/min持续>10 s,但无>3 s的停搏,血压下降出现在心率减慢之前;2B型,心脏停搏>3 s,血压下降发生在心率减慢之后或同时出现。

1.2 VVS 的诊断

VVS的诊断主要依据典型的晕厥病史、目击者的观察、排除性诊断和直立倾斜试验。直立倾斜试验是通过维持长时间的直立静止体位再现VVS,是诊断

基金项目:南方医科大学临床研究重点启动项目(LC2016ZD002)

通信作者:彭健, E-mail: jianpeng2003@126.com

VVS 的金标准,若可诱发出与低血压或心动过缓相关的晕厥或先兆晕厥症状即为阳性:(1)心率减慢:心率 <50 次/min、窦性停搏或以交界性逸搏心率,或二度以上的房室传导阻滞;(2)血压下降:收缩压 ≤ 80 mm Hg (1 mm Hg=0.133 3 kPa)和/或舒张压 ≤ 50 mm Hg 或平均动脉压下降 $\geq 25\%$;(3)可疑阳性:有先兆表现,但心率和血压未达到阳性标准^[12]。

1.3 RFCA 治疗 VVS 的原理

心脏神经由副交感神经、交感神经和感觉神经系统组成。副交感神经的节后神经元靠近心脏,位于心外膜或心外膜旁(心外膜脂肪垫),而交感神经和感觉神经的节后神经元位于离心脏较远的椎旁神经节链或中枢神经系统^[7-10]。综上所述,迷走神经是唯一节后神经元位于心外膜的支配心脏的神经,心内膜 RFCA 可对迷走神经的节后神经元造成不可逆的损伤,从而实现永久性的心内膜去神经化,而交感神经和感觉神经则仅为神经末梢受到影响,这种损伤是可逆的,这为从心内膜表面对心外膜迷走神经节进行 RFCA 提供了理论基础。

2 迷走神经节丛的定位方法

目前对于迷走神经节丛(ganglionated plexus, GP)的数量和位置尚未达成共识,临床上对 GP 定位的方法主要是高频刺激(high frequency stimulation, HFS)、频谱分析(spectrum analysis, SA)、解剖学方法(anatomic approach, AA)和心内电图(electrogram, EGM)^[13-15]。HFS 是用 HFS 心房时,若出现 RR >2.0 s、窦性停搏、房室传导阻滞和平均 RR 间期延长 50% 等则提示该区域为 GP 支配区域,但重复的 HFS 有引起房性心律失常的风险。SA 是通过傅里叶转换频率来定义不同的心肌组织,包含神经纤维的心肌组织呈现高度碎片化和不均匀的传导,频率向右偏移;而不包含神经纤维的心肌组织呈现均匀和快速的传导,频率向左偏斜。SA 很少独立使用,常常是结合 HFS 或 AA。AA 是根据心房的解剖结构对可能存在 GP 的区域进行经验性 RFCA。动物与人体的研究表明,大部分的迷走神经纤维集中在上腔静脉与主动脉根部之间,以及肺静脉与左心房连接处的脂肪垫上^[7-9]。EGM 是指在窦性心律时根据心房的 EGM 将其分为正常 EGM、低振幅变频 EGM 和高振幅变频 EGM 三个区域,低振幅变频 EGM 和高振幅变频 EGM 区域为 GP 可能区域。

在最近发表的一项荟萃分析中, Aksu 等^[16]对比了通过 HFS 和 AA 两种方法指导迷走神经节消融的术后复发率,结果显示通过 AA 指导的 RFCA 可能导致较高的复发率。然而 Sun 等^[17]的一项前瞻性、非随机研究对 57 例患者分别通过 HFS ($n=10$) 或 AA ($n=$

47) 的定位方法在左心房进行迷走神经节 RFCA,发现 AA 组的平均手术时间和透视时间与 HFS 组相比均显著减少[平均手术时间:(43.7 ± 6.1) min vs (50.2 ± 3.8) min, $P=0.002$; 透视时间:(6.1 ± 2.9) min vs (11.2 ± 1.7) min, $P<0.001$],而两组在晕厥或晕厥前兆的再发生率中无统计学差异(0% vs 10.6%, $P=0.348$)。Aksu 等^[15]的研究表明 EGM 指导的 RFCA 的效果与 HFS+AA 联合方法指导的 RFCA 的效果相近,且 EGM 不需要使用额外的设备。目前关于这几种 GP 定位方法的优劣仍在探究。同时 Lemery 等^[18]的研究用 I-123-间碘苄胍对心脏自主神经节定位,也为未来心脏自主神经节定位提供了新的思路。

临床研究中常见的 GP 的 RFCA 位置如下^[13,19-20](见图 1):(1)左上 GP:位于左上肺静脉根部外上区;(2)左下 GP:位于左下肺静脉根部后下区;(3)右前神经节丛(RAGP):位于右上肺静脉根部前上区;(4)右下神经节丛(RIGP):位于右下肺静脉根部后下区;(5)左后内侧神经节丛(PLMGP):位于左房后壁、下腔静脉和冠状窦口之间;(6)上腔主动脉 GP:位于上腔静脉根部与右房连接处的后间隔壁。

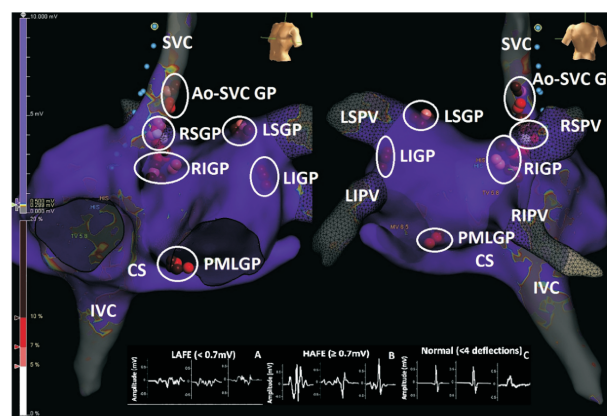


图 1 常见的 GP 消融位置^[20]

3 RFCA 治疗 VVS 的临床实践研究

目前发表的相关临床研究中,不同的作者报道了双心房消融^[10,14-15,19-20]、单独左心房消融^[17,21]和单独右心房消融^[22-23]治疗 VVS 的成功结果(见表 1),但不同研究中 RFCA 的手术方式、成功率和临床预后存在一定的差异。Pachon 等^[14]的研究对 43 例患者进行双心房 RFCA 后随访(45 ± 22)个月,93% 的患者未再出现晕厥,88% 的患者未再出现晕厥或晕厥前兆,且患者术后随访动态心电图的最小心率和平均心率较术前增加。Hu 等^[19]的研究对 115 例患者进行双心房 RFCA,术中发现 RAGP 消融时患者的心率明显增快[(61.3 ± 12.2) 次/min 增加到 (82.4 ± 14.7) 次/min, $P<0.001$],而在左上 GP、左下 GP 和 RIGP 消融时仅

观察到迷走神经反射而心率无明显增加,提示 RAGP 有可能是窦房结迷走神经的最终共同通路,术后平均随访 18 个月,92.2% 患者(106 例)未再出现晕厥或晕厥前兆。Aksu 等^[20]的研究对 25 例患者进行双心房或单独左心房 RFCA,术中发现消融左上 GP 最容易出现迷走神经反射,术后随访(9.5±6.0)个月,所有患者术后均未再出现晕厥。Sun 等^[17]的研究对 57 例患者分别通过 HFS($n=10$)或 AA($n=47$)的定位方法进行单独左心房迷走神经节 RFCA,在平均 36 个月的随访过程中,HFS 与 AA 两组在晕厥或晕厥前兆的发生率中无统计学差异(0% vs 10.6%, $P=0.348$)。Yao

等^[21]的研究对 10 例患者进行单独左心房 RFCA 后随访(30±16)个月,100% 的患者术后未再发生晕厥并诉症状明显改善,但有 5 例患者出现晕厥前兆;术后复查直立倾斜试验 4 例患者阳性(其中 2 例出现晕厥前兆),但患者发生晕厥的时间明显较术前延长,这可能与该研究只行单独左心房 RFCA 和消融点数较少,致迷走神经改良效果差有关。目前只进行单独右心房 RFCA 的研究较少,只有少数的病例报告,有效性的证据相对较差^[22-23]。目前迷走 GP 的 RFCA 的相关严重并发症暂未发现,仅有研究报道少数患者术中出现一过性窦性心动过速^[17]。

表 1 关于 RFCA 治疗 VVS 已发表的研究的特点

作者及年份	研究人数	年龄(岁)	神经节定位方法	消融位置	无晕厥(%)	无晕厥及晕厥前兆(%)	直立倾斜阳性(%)	功率(W)	消融温度(℃)	消融点数	平均随访时间(月)
Pachon, 2005 ^[10]	6	47.5±16.0	SA+AA	LA+RA	100	100	20	30	60	28±15	9.2
Pachon, 2011 ^[14]	43	32.9±15.0	SA+AA	LA+RA	93	88	11	30~50	45~60	48±9	45
Yao, 2012 ^[21]	10	50.4±6.4	HFS	LA	100	50	40	60	60	9±1	30
Sun, 2016 ^[17]	57(10 vs 47)	43.2±13.0	HFS vs AA	LA	100 vs 89	50 vs 77	20	NS	NS	9±1 vs 34±5 ^a	36
Hu, 2019 ^[19]	115	42.9±17.9	HFS+AA	LA+RA	96	92	NS	40	60	4.1±1.2 ^b	21.4
Aksu, 2020 ^[20]	25	39.6±14.0	EGM	LA+RA 或 LA	100	100	NS	NS	NS	NS	9.5
Aksu, 2019 ^[15]	20(12 vs 8)	36.0±12.8	EGM vs HFS+AA	LA+RA	100 vs 75	100 vs 100	NS	35	43	47.4±26.0 vs 36.8±4.0 ^c	24
Rebecchi, 2012 ^[23]	2	31 和 45	AA	RA	100	100 vs 0	0	30~70	60	54 ^d	8 和 5
Suenaga, 2015 ^[22]	1	17	AA	RA	100	100	0	25	50	10	122

注:NS:未提及;LA:左心房;RA:右心房;^a:比较了 HFS 和仅解剖引导消融,前者为 HFS 组,后者为解剖入路组;^b:介绍了每一个 GP 的消融次数;^c:比较了 EGM 和 HFS+AA 联合方式引导消融,前者为 EGM 组,后者为联合方式组;^d:介绍了 2 例中 1 例的消融数目。

因为 GP 的部位和数量因人而异,所以对于不同的患者需要制定个体化的 RFCA 方案,在术中根据是否出现迷走反射和心率的变化来调整消融的部位及时间,才能达到满意的临床疗效。毫无疑问,迷走神经节 RFCA 是治疗 VVS 的一项有效手段,多项单中心的观察性研究已证实其效果,但与 RFCA 治疗心律失常不同,迷走神经节 RFCA 并不要求达到消融局部心肌细胞的坏死,即不需达到“透壁损伤”,目前迷走神经节 RFCA 的终点尚不明确,虽然部分中心以迷走神经反射消失作为消融终点,但仍缺少相关依据,目前仍需多中心的随机对照实验来进一步完善这项新技术。

4 结语

迷走神经节 RFCA 可能是 VVS 患者的潜在有效、可行的治疗方式,与药物治疗和起搏器植入相比,从根源上解决了心脏神经功能紊乱的问题。该技术在不断地发展优化,成功率和临床预后也达到了满意的水平。RFCA 治疗仍有许多问题待解决:如迷走神经结消融终点的确定;解剖学定位的个体差异;HFS 诱发心律失

常;缺乏对研究结果的标准化和随机、对照的临床试验等。未来尚需大样本、多中心、随机对照研究和更长时间的随访观察来评价其有效性和安全性。

参考文献

- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope[J]. Eur Heart J, 2018, 39(21):1883-1948.
- Aydin MA, Mortensen K, Salukhe TV, et al. A standardized education protocol significantly reduces traumatic injuries and syncope recurrence: an observational study in 316 patients with vasovagal syncope[J]. Europace, 2012, 14(3):410-415.
- Brignol M, Menozzi C, Moya A, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial[J]. Circulation, 2012, 125(21):2566-2571.
- 郑晓琳, 邱春光. 起搏器治疗血管迷走性晕厥[J]. 心电与循环, 2020, 39(1):11-14, 18.
- Ector H. Home orthostatic training in vasovagal syncope modifies autonomic tone: results of a randomized, placebo-controlled pilot study[J]. Europace, 2010, 12(6):910.

(下转第 1263 页)

- hypoxemia in patients with acute Stanford type A aortic dissection[J]. *Thorac Dis*, 2018, 10(3):1628-1634.
- [6] Maia L, Cruz F, de Oliveira M, et al. Effects of obesity on pulmonary inflammation and remodeling in experimental moderate acute lung injury[J]. *Front Immunol*, 2019, 29(10):1215.
- [7] Huffmyer JL, Groves DS. Pulmonary complications of cardiopulmonary bypass[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2015, 29(2):163-175.
- [8] Bignami E, Guarnieri M, Saglietti F, et al. Different strategies for mechanical VENTilation during Cardiopulmonary Bypass(CPBVENT 2014): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2017, 18(1):264.
- [9] Xu S, Liu J, Li L. Cardiopulmonary bypass time is an independent risk factor for acute kidney injury in emergent thoracic aortic surgery: a retrospective cohort study[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2019, 14(1):90.
- [10] Kise Y, Kuniyoshi Y, Ando M, et al. Transapical aortic perfusion using a deep hypothermic procedure to prevent dissecting lung injury during re-do thoracoabdominal aortic aneurysm surgery[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2017, 12(1):32.
- [11] Buggeskov KB, Maltesen RG, Rasmussen BS, et al. Lung protection strategies during cardiopulmonary bypass affect the composition of blood electrolytes and metabolites—A randomized controlled trial[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(11):462.
- [12] Saddy F, Sutherasan Y, Rocco PR, et al. Ventilator-associated lung injury during assisted mechanical ventilation[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2014, 35(4):409-417.
- [13] Curley GF, Laffey JG, Zhang H, et al. Biotrauma and ventilator-induced lung injury clinical implications[J]. *Chest*, 2016, 150(5):1109-1117.
- [14] Duan XZ, Xu ZY, Lu FL, et al. Inflammation is related to preoperative hypoxemia in patients with acute Stanford type A aortic dissection[J]. *Thorac Dis*, 2018, 10(3):1628-1634.
- [15] Kapur R, Kim M, Shanmugabhavanathan S, et al. C-reactive protein enhances murine antibody-mediated transfusion-related acute lung injury[J]. *Blood*, 2015, 126(25):2747-2751.
- [16] Agassandian M, Shurin GV, Ma Y, et al. C-reactive protein and lung diseases[J]. *Biochem Cell Biol*, 2014, 53:77-88.
- [17] Wend D, Du X, Dong JZ, et al. Value of D-dimer and C reactive protein in predicting in-hospital death in acute aortic dissection[J]. *Heart*, 2013, 99(16):1192-1197.
- [18] Störmann P, Lustenberger T, Relja B, et al. Role of biomarkers in acute traumatic lung injury[J]. *Injury*, 2017, 48(11):2400-2406.
- [19] Jin M, Yang Y, Pan X, et al. Effects of pulmonary static inflation with 50% xenon on oxygen impairment during cardiopulmonary bypass for Stanford type A acute aortic dissection: a pilot study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(10):e6253.
- [20] Sugano Y, Anzai T, Yoshikawa T, et al. Serum C-reactive protein elevation predicts poor clinical outcome in patients with distal type acute aortic dissection: association with the occurrence of oxygenation impairment[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 102(1):39-45.
- [21] Mori K, Tamune H, Tanaka H, et al. Admission values of D-dimer and C-reactive protein(CRP) predict the long-term outcomes in acute aortic dissection[J]. *Intern Med*, 2016, 55(14):1837-1843.
- [22] Voelker MT, Spieth P. Blood transfusion associated lung injury[J]. *Thorac Dis*, 2019, 11(8):3609-3615.
- [23] Roy S, Saha K, Mukherjee K, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary artery bypass grafting: a comparison between on-pump and off-pump techniques[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2014, 30(4):333-341.
- [24] Ozolina A, Strike E, Jaunalksne I, et al. PAI-1 and t-PA/PAI-1 complex potential markers of fibrinolytic bleeding after cardiac surgery employing cardiopulmonary bypass[J]. *BMC Anesthesiol*, 2012, 12:27.
- [25] Satyam A, Graef ER, Lapchak PH, et al. Complement and coagulation cascades in trauma[J]. *Acute Med Surg*, 2019, 6(4):329-335.

收稿日期:2019-11-04

(上接第 1233 页)

- [6] Hawkins NM, Krahn AD. Does any therapy really work for neurocardiogenic syncope? [J]. *Cardiol J*, 2014, 21(6):616-624.
- [7] Xia Y, Zhao W, Yang ZJ, et al. Catheter ablation of cardiac fat pads attenuates Bezold-Jarisch reflex in dogs[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(5):573-578.
- [8] 朱静文, 蒋桔泉. 迷走神经干预在心血管疾病中的治疗作用[J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(3):301-305.
- [9] Stavrakis S, Po S. Ganglionated plexi ablation: physiology and clinical applications[J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2017, 6(4):186-190.
- [10] Pachon JC, Pachon EI, Lobo TJ, et al. “Cardioneuroablation”—new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation[J]. *Europace*, 2005, 7(1):1-13.
- [11] 郭继鸿. 血管迷走性晕厥起搏治疗的新模式[J]. *临床心电学杂志*, 2018, 27(4):303-312.
- [12] 翟正芹. 血管迷走性晕厥的诊断和管理[J]. *心电与循环*, 2020, 39(1):6-10.
- [13] Aksu T, Guler TE, Yalin K, et al. Catheter ablation of bradyarrhythmia: from the beginning to the future[J]. *Am J Med Sci*, 2018, 355(3):252-265.
- [14] Pachon JC, Pachon EI, Cunha Pachon MZ, et al. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results[J]. *Europace*, 2011, 13(9):1231-1242.
- [15] Aksu T, Guler TE, Mutluer FO, et al. Electroanatomic-mapping-guided cardioneuroablation versus combined approach for vasovagal syncope: a cross-sectional observational study[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2019, 54(2):177-188.
- [16] Aksu T, Guler TE, Bozyel S, et al. Cardioneuroablation in the treatment of neurally mediated reflex syncope: a review of the current literature[J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2017, 45(1):33-41.
- [17] Sun W, Zheng L, Qiao Y, et al. Catheter ablation as a treatment for vasovagal syncope: long-term outcome of endocardial autonomic modification of the left atrium[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(7):e003471.
- [18] Lemery R, Ben-Haim S, Wells G, et al. I-123-Metaiodobenzylguanidine imaging in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac mapping and ablation of autonomic ganglia[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(1):128-132.
- [19] Hu F, Zheng L, Liang E, et al. Right anterior ganglionated plexus: the primary target of cardioneuroablation? [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(10):1545-1551.
- [20] Aksu T, Guler TE, Bozyel S, et al. Vagal responses during cardioneuroablation on different ganglionated plexi: is there any role of ablation strategy? [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 304:50-55.
- [21] Yao Y, Shi R, Wong T, et al. Endocardial autonomic denervation of the left atrium to treat vasovagal syncope: an early experience in humans[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(2):279-286.
- [22] Suenaga H, Murakami M, Tani T, et al. Frequent neurally mediated reflex syncope in a young patient with dextrocardia: efficacy of catheter ablation of the superior vena cava-aorta ganglionated plexus[J]. *J Arrhythm*, 2015, 31(3):172-176.
- [23] Rebecchi M, de Ruvo E, Strano S, et al. Ganglionated plexi ablation in right atrium to treat cardioinhibitory neurocardiogenic syncope[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012, 34(3):231-235.

收稿日期:2020-04-27