

## 左房心肌纤维化基质改良的研究进展

王盼盼<sup>1</sup> 刘玉辉<sup>1</sup> 陈椿<sup>1,2</sup>

(1. 南京医科大学研究生院, 江苏 南京 210000; 2. 南京医科大学第一附属医院心血管内科, 江苏 南京 210029)

**【摘要】** 多项研究已证实心房颤动与左房心肌纤维化之间的关系。大部分患者的左房心肌纤维化有明确原因, 但仍有少数患者无明确原因, 称之为纤维化性心房肌病。心脏磁共振延迟钆显像可对左房心肌纤维化进行检测、定位和定量。近来研究表明, 高密度标测可明确左房基质病变, 从而有效指导基质改良, 提高消融获益。多项研究证实在肺静脉隔离的基础上行纤维化基质改良策略可明显提高非阵发性心房颤动的消融成功率。

**【关键词】** 心房颤动; 左房心肌纤维化; 基质改良; 低电压区

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.021

## Substrate Modification Strategy Targeting Left Atrial Fibrosis

WANG Panpan<sup>1</sup>, LIU Yuhui<sup>1</sup>, CHEN Chun<sup>1,2</sup>

(1. *Nanjing Medical University Graduate School, Nanjing 210000, Jiangsu, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China*)

**【Abstract】** Many studies prove the positive correlation between atrial fibrillation and left atrial fibrosis. Most patients have risk factors, but left atrial fibrosis is also identified in some patients without those risk factors, which is called fibrotic atrial cardiomyopathy. Delayed-enhancement magnetic resonance imaging is gaining utility for detection, localization and quantification of the fibrotic substrate. Recently, electroanatomic high density map can depict these fibrotic areas, and guide substrate modification and improve the benefits of ablation. Many studies prove that additional substrate modification strategy after circumferential pulmonary vein isolation can significantly improve the ablation success rate of non-paroxysmal atrial fibrillation.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Left atrial fibrosis; Substrate modification; Low voltage zone

心房颤动(房颤)消融已成为药物治疗效果不佳的症状性阵发性房颤患者的首选节律控制策略<sup>[1]</sup>。自Haïssaguerre等<sup>[2]</sup>最初发现肺静脉触发灶引发房颤以来,肺静脉隔离已成为阵发性房颤消融治疗的基石,但单纯肺静脉隔离治疗非阵发性房颤成功率仍很低,1年的成功率为45%~50%<sup>[3]</sup>。因此,在肺静脉隔离基础上涌现出包括“线性消融”“神经节消融”“复杂碎裂电位消融”“非肺静脉触发灶消融”等在内的各种附加消融术式,但尚无共识和可重复的多中心结果能支持这些策略的优劣。近年来人们发现左房心肌纤维化是房颤消融失败的独立预测因素<sup>[4]</sup>。大部分患者的左房心肌纤维化有明确原因,如慢性心力衰竭、高血压、年龄和性别等,但仍有少数患者无明确原因,称之为纤维化性心房肌病(fibrotic atrial cardiomyopathy, FACM)。而且,心脏磁共振延迟钆显像可对左房心肌纤维化进行检测、定位和定量。在窦性心律下,高密度电压标测系统识别

到的低电压区代表左房心肌纤维化组织<sup>[5]</sup>。近年来,由于人们认识到左房心肌纤维化在房颤维持中起关键作用,相关的消融策略也相应地涌现。现主要讨论左房心肌纤维化基质改良策略的研究进展。

### 1 左房心肌纤维化的危险因素及FACM的定义

目前研究认为,与无左房心肌纤维化的患者相比,有左房心肌纤维化的患者年龄更大,更易表现为非阵发性房颤,CHADS<sub>2</sub>和CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分更高,左房内径更大。Kosiuk等<sup>[6]</sup>分析了900余例患者的临床特征,并建立了DR-FLASH评分系统来预测存在左房低电压区窦性心律下电压<0.5 mV的区域的风险。该评分系统的内容包括糖尿病、肾功能不全、持续性房颤、左房内径>45 mm、年龄>65岁、女性和高血压,各项评分为1分,评分>3分时,存在低电压区的风险显著增加。有些患者的左房心肌纤维化并无明确原因,基因和炎症等可能是其病因。Kottkamp等<sup>[7]</sup>提出

FACM 的概念,主要描述一组特异性和原发性的结构性改变,以心房心肌显著纤维化改变为特征,是患者发生缓慢性心律失常和/或房性快速性心律失常,以及血栓栓塞事件发生的病理生理基础,并根据左房心肌纤维化程度分为 FACM 1、FACM 2 和 FACM 3。

## 2 心脏磁共振延迟钆显像评估左房心肌纤维化

心脏磁共振延迟钆显像已被广泛用于评估心房心肌纤维化,近年来也逐渐被用于左房心肌纤维化的检测、定位和定量。回顾性研究发现,在发生过卒中的患者中,心脏磁共振延迟钆显像检测到的左房心肌纤维化程度更高[(24.4±12.4)% vs (16.2±9.9)%, $P<0.01$ ];且 CHADS<sub>2</sub>评分越高,左房心肌纤维化量就越大( $\geq 2$ 分:18.7±11.4 vs  $<2$ 分:14.7±9.2, $P<0.01$ )<sup>[8]</sup>。Mahnkopf 等<sup>[9]</sup>根据心肌纤维化面积占左房的比例,将纤维化程度分为 4 级,即 Utah 分级:Utah I 1%~5%;Utah II >5%~20%;Utah III >20%~35%;Utah IV >35%。多中心前瞻性的 DECAAF 研究发现心脏磁共振延迟钆显像评估的左房心肌纤维化程度与房颤消融复发独立相关<sup>[10]</sup>。

## 3 电解剖电压标测评估左房心肌纤维化

Rolf 等<sup>[11]</sup>把窦性心律下电压 0.2~0.5 mV 视为纤维化组织,电压>0.5 mV 视为正常心肌。Kottkamp 等<sup>[12]</sup>的观点与之相反,他们认为不是有无纤维化,而是纤维化程度的问题,并认为电压<0.5 mV 为严重纤维化,电压 0.5~1.5 mV 为轻度/中度纤维化,电压>1.5 mV 为无纤维化。也有研究把心房的标测结果分为 5 类,FACM 0:无电压<1.5 mV 的区域;FACM 1:左房心肌纤维化有限,电压 0.5~1.5 mV;FACM 2:1 个严重纤维化区,电压<0.5 mV;FACM 3: $\geq 2$  个局限的严重纤维化区,电压<0.5 mV;FACM 4(“草莓”):心房弥散的严重纤维化,几乎无电压>1.5 mV 的区域<sup>[13]</sup>。Kapa 等<sup>[14]</sup>将低于 95% 采样点的振幅作为异常双极电压值的上限,认为窦性心律下电压 0.2~0.45 mV 为纤维组织。很多研究将双极电压<0.5 mV(除外噪声,无远场电图及起搏夺获)定义为左房心肌纤维化,但双极电压定义纤维化存在局限性,如双极电压的振幅受标测电极的类型、电极尖端大小和方向、标测电极间距、组织接触力和心房肌厚度等因素的影响<sup>[15]</sup>。Yagashita 等<sup>[16]</sup>发现,相同部位的平均双极电压在房颤时比窦性心律时低,而且窦性心律和房颤时的双极电压存在线性关系,这表明也可在房颤时评估左房心肌纤维化基质,但须调整电压界值。统一标测方案,使用相同导管来建左房模型,选择电压界值时需基于心房律,与心脏磁共振延迟钆显像相结合等这些方法可提高辨认左房心肌纤维化的准确性。

## 4 左房心肌纤维化基质改良策略

肺静脉隔离已成为阵发性房颤消融治疗的基石,但单纯肺静脉隔离治疗非阵发性房颤的成功率为 50% 左右。而且 STAR AF II 研究发现,单纯肺静脉隔离治疗、肺静脉隔离+线性消融治疗、肺静脉隔离+复杂碎裂电位消融治疗,这三种方法对治疗持续性房颤的结果无明显差异<sup>[3]</sup>。很多研究表明,左房心肌纤维化是房颤消融失败的独立预测因素,而在肺静脉隔离的基础上对纤维化区域行基质改良策略可能改善消融疗效。

### 4.1 盒状隔离纤维化区域

Kottkamp 等<sup>[12]</sup>的研究表明,肺静脉隔离联合盒状隔离纤维化区域(box isolation of fibrotic area, BIFA)消融可提高非阵发性房颤和阵发性房颤手术失败者的成功率。BIFA 消融是通过点对点消融隔离严重纤维化区域来改良基质。通常,BIFA 消融线和肺静脉隔离线连接以防止致心律失常通道产生。该研究发现,60% 的非阵发性房颤为 FACM 2~3,行 BIFA 消融后随访 1 年的单次手术成功率为 72%,且行 1.2 次/例的成功率可提高到 83%。

Schreiber 等<sup>[5]</sup>发现 FACM 0 在术后 1 年的单次和多次手术(1.1 次/例)成功率分别为 84% 和 94%,FACM 1~2 的成功率分别为 81% 和 93%,而 FACM 3~4 的成功率为 41% 和 61%。左房心肌纤维化最常见的部位是前间隔,占 33.5%;其次是左房前上部,占 24.3%;后上部占 22%;后下部占 19.6%;前部靠近左心耳处占 0.5%。女性比男性更常表现为 FACM 3~4。他们建议心房表现为 FACM 4(“草莓”)时不行二次消融手术,因为实现稳定窦性心律的可能性很低。

### 4.2 Bachmann 束消融

Schreiber 等<sup>[5]</sup>认为左房前间隔是最常见的左房心肌纤维化部位。Bachmann 束是沿着两侧心房前壁走行的宽肌束,通过心外膜混入左房前间隔心肌可能易致心律失常,特别是存在心房大量心肌纤维化的情况下<sup>[17]</sup>。研究表明肺静脉隔离联合 BIFA 消融可提高非阵发性房颤的消融成功率。左房前间隔是 Bachmann 束混入左房心肌的区域,完全隔离该区域具有一定的特殊性及其复杂性。Moser 等<sup>[18]</sup>发现有少部分患者可通过单纯环盒消融达到完全隔离前间隔。重新标测大部分患者未完全隔离的盒,发现盒内仍有 1 处(73%)、2 处(15%)或 3 处(12%)局灶的最早激动区域,且远离环状消融线,提示为 Bachmann 束插入端,可通过局灶消融这些区域而达到完全隔离。单次术后随访 12 个月,研究组成功率较对照组稍高(82% vs

71%,  $P=0.2$ ), 这表明局灶消融 Bachmann 束对完全隔离前间隔纤维化区域至关重要。而行单纯 BIFA 消融达到完全隔离的患者中, Bachmann 束插入端都相对靠近右上肺静脉, 环右肺静脉消融和 BIFA 消融可能消融到靠近右肺静脉处的 Bachmann 束, 从而达到完全隔离。

#### 4.3 均质化消融

非阵发性房颤广泛消融术后常出现房性心动过速(房速), 同样影响患者的生活质量。杨刚团队<sup>[19]</sup>提出的非阵发性房颤的优化消融策略, 即在接受肺静脉隔离及下腔静脉-三尖瓣峡部隔离后, 再针对窦性心律下心房基质改良策略被称为“南京方法”, 可明显降低术后房速发生率, 提高手术成功率。基质改良策略包括消融低电压区(双极电压 0.1~0.4 mV)和过渡区(双极电压 0.4~1.3 mV)以实现双极电压<0.1 mV, 并定义为电静默, 以实现均质化。如果房颤变为房速, 则进行激活和拖带标测来辨别房速的机制和最佳消融部位, 并进行消融。术后随访 30 个月, 此消融策略与“步进式”消融策略相比, 维持窦性心律的比例分别为 69.8% 和 51.3%; 单次术后房速的发生率为 3.5% (3/86) vs 30% (24/78),  $P=0.0003$ 。可见对于非阵发性房颤, 肺静脉隔离及下腔静脉-三尖瓣峡部隔离后继续行窦性心律下选择性电生理指导心房基质改良这一消融策略的临床获益优于传统的“步进式”消融策略, 可治疗房颤和预防术后房速的发生。

Yamaguchi 等<sup>[20]</sup>在心房快速起搏诱发房颤下对 101 例非阵发性房颤患者的低电压区(窦性心律下双极电压<0.5 mV 的区域)行基质均质化消融; 但当房颤导致血流动力学不稳时, 则在窦性心律下消融低电压区。房颤下基质改良终点是低电压区持续消融 10 s, 窦性心律下消融终点为电压降低>50%。此研究发现, 有低电压区行基质改良的手术结果与无低电压区行单纯肺静脉隔离的结果无明显差异(72% vs 79%,  $P=0.4$ ), 而存在低电压区但是行单纯肺静脉隔离的手术成功率很低(38% vs 72%,  $P<0.001$ ), 且区域性低电压区的消融并不增加主要手术并发症的发生率。

#### 4.4 联合消融

Rolf 等<sup>[11]</sup>首次在窦性心律下行电压标测来指导个体化基质改良, 包括穿越和环低电压区(相邻 3 个部位的电压值<0.5 mV)线性消融和均质化等联合消融方法。均质化消融的终点是局部电图和局部失夺获等明显减少, 但因潜在的损伤(如房间隔靠近房室结处, 左房后壁靠近食管处)或因广泛局部消融产生大折返性心动过速(如靠近房顶或左房前部)而无法行均质化消融时, 则行线性消融。线性消融的终点为局

灶电图振幅降低、局部失夺获和存在线性阻滞等。此研究发现, 存在低电压区与无低电压区患者的消融后无房颤/房速比例分别为 62% 和 70% ( $P=0.09$ )。而存在低电压区但行单纯肺静脉隔离的患者成功率为 27%。在肺静脉隔离基础上行联合消融可明显提高存在左房心肌纤维化的持续性房颤的成功率, 而即使是持续性房颤, 无低电压区时也不必行基质改良。而且联合消融并不增加主要手术并发症的发生率, 但 10% 患者的左房收缩功能可能恶化。

#### 5 小结与展望

很多研究均表明, 在肺静脉隔离基础上行电压和心脏磁共振延迟钆显像指导的个体化基质改良可提高非阵发性房颤的消融成功率, 但关于这些消融策略的研究也存在许多不足<sup>[21]</sup>。主要包括: (1) 这些临床研究大都是小型和非随机的观察性研究。(2) 电压标测和心脏磁共振延迟钆显像检测到的左房心肌纤维化的准确性和可重复性较差。(3) 基质改良的终点尚无统一标准。(4) 左房心肌纤维化基质可能并非静止不变, 而是一直在进展, 但目前尚无终止纤维化进展的手段。(5) 尚未发展为纤维化的心房组织包括细胞结构改变、离子通道功能异常和连接蛋白紊乱等也可表现为电异质性并可能维持房颤, 这些被称为隐藏基质, 但目前无法检测及量化, 尚无靶向消融隐藏基质的手术策略。(6) 手术时间和透视时间比行单纯肺静脉隔离时间长, 但手术并发症并未明显增加<sup>[22]</sup>。(7) 这些消融策略可能会影响左房舒张功能, 导致“左房僵硬综合征”<sup>[2]</sup>。

虽说肺静脉隔离+纤维化基质改良消融存在很多不足, 但以纤维化为指导的消融策略很有前景。Seitz 等<sup>[23]</sup>的一项针对 105 例行房颤消融患者的非随机前瞻性研究表明, 电图的时空分布可能代表可视的房颤驱动轨迹, 这些区域可能进一步代表左房心肌纤维化和心肌细胞异常的部位。单靶靶向消融这些时空电图区域, 随访 18 个月后, 1.4 次手术/例的有房性心律失常的复发率为 15%。该策略的消融范围相对较小, 手术和透视时间较短, 适用于所有房颤类型, 且完全根据患者情况进行消融。此研究是非随机性研究, 且使用了大量抗心律失常药物, 但该策略为房颤消融提供了一个新方向。

#### 参考文献

- [1] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation; executive summary; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *Circulation*, 2014, 130 (23): 2071-2104.

- [2] Haïssaguerre M, Jaïs 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.
- [3] Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19):1812-1822.
- [4] Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(2):285-292.
- [5] Schreiber D, Rieger A, Moser F, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation with box isolation of fibrotic areas: lessons on fibrosis distribution and extent, clinical characteristics, and their impact on long-term outcome [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2017, 28(9):971-983.
- [6] Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(11):2207-2212.
- [7] Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(7):797-799.
- [8] Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(7):831-838.
- [9] Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation [J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(10):1475-1481.
- [10] Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study [J]. *JAMA*, 2014, 311(5):498-506.
- [11] Rolf S, Kircher S, Arya A, et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(5):825-833.
- [12] Kottkamp H, Berg J, Bender R, et al. Box isolation of fibrotic areas (BIFA): a patient-tailored substrate modification approach for ablation of atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(1):22-30.
- [13] Kottkamp H, Schreiber D, Moser F, et al. Therapeutic approaches to atrial fibrillation ablation targeting atrial fibrosis [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3(7):643-653.
- [14] Kapa S, Desjardins B, Callans DJ, et al. Contact electroanatomic mapping derived voltage criteria for characterizing left atrial scar in patients undergoing ablation for atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(10):1044-1052.
- [15] Tschabrunn CM, Roujol S, Dorman NC, et al. High-resolution mapping of ventricular scar: comparison between single and multielectrode catheters [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(6):10.
- [16] Yagishita A, Oliveira S, Cakulev I, et al. Correlation of left atrial voltage distribution between sinus rhythm and atrial fibrillation: identifying structural remodeling by 3-D electroanatomic mapping irrespective of the rhythm [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(8):905-912.
- [17] Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication [J]. *Europace*, 2016, 18(10):1455-1490.
- [18] Moser F, Rieger A, Pönisch C, et al. A novel ablation approach in atrial fibrillation patients undergoing fibrotic-based substrate modification: targeting the bachmann's bundle? [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(6):844-853.
- [19] Yang G, Yang B, Wei Y, et al. Catheter ablation of nonparoxysmal atrial fibrillation using electrophysiologically guided substrate modification during sinus rhythm after pulmonary vein isolation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(2):e003382.
- [20] Yamaguchi T, Tsuchiya T, Nakahara S, et al. Efficacy of left atrial voltage-based catheter ablation of persistent atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(9):1055-1063.
- [21] Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, et al. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(21):2225-2232.
- [22] Mohanty S, Mohanty P, di Biase L, et al. Long-term follow-up of patients with paroxysmal atrial fibrillation and severe left atrial scarring: comparison between pulmonary vein antrum isolation only or pulmonary vein isolation combined with either scar homogenization or trigger ablation [J]. *Europace*, 2017, 19(11):1790-1797.
- [23] Seitz J, Bars C, Théodore 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.

收稿日期:2020-05-14

(上接第 1191 页)

- [27] Lee SB, Kim MK, Kang S, et al. Triglyceride glucose index is superior to the homeostasis model assessment of insulin resistance for predicting nonalcoholic fatty liver disease in Korean adults [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2019, 34(2):179-186.
- [28] Zheng R, Du Z, Wang M, et al. A longitudinal epidemiological study on the triglyceride and glucose index and the incident nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1):262.
- [29] Baumgartl J, Baudler S, Scherner M, et al. Myeloid lineage cell-restricted insulin resistance protects apolipoprotein E-deficient mice against atherosclerosis [J]. *Cell Metab*, 2006, 3(4):247-256.
- [30] Poon AK, Meyer ML, Tanaka H, et al. Association of insulin resistance, from mid-life to late-life, with aortic stiffness in late-life: the Atherosclerosis Risk in Communities Study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):11.
- [31] Lee SB, Ahn CW, Lee BK, et al. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):41.
- [32] Park GM, Cho YR, Won KB, et al. Triglyceride glucose index is a useful marker for predicting subclinical coronary artery disease in the absence of traditional risk factors [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1):7.
- [33] Mao Q, Zhou D, Li Y, et al. The triglyceride-glucose index predicts coronary artery disease severity and cardiovascular outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019:6891537.
- [34] Luo E, Wang D, Yan G, et al. High triglyceride-glucose index is associated with poor prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):150.

收稿日期:2019-12-04