

干预自主神经对心房颤动影响的研究进展

那丞 黄织春

(内蒙古医科大学附属医院心血管内科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】 心房颤动是临床中常见的快速型心律失常。阵发性心房颤动的病理生理机制相对单一, 消融术式首选肺静脉电隔离术, 临床疗效满意。相比之下, 持续性心房颤动的发生机制较为复杂, 消融术式百花齐放: 肺静脉电隔离术及其基础上的复合术式、肾去交感化、复杂心房碎裂电位消融及神经节消融等。大量动物实验及临床研究证实自主神经与心房颤动的发生及维持关系较为密切, 现就干预自主神经对心房颤动的影响做一综述。

【关键词】 心房颤动; 自主神经系统; 导管消融

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.01.009

Effect of Autonomic Nerve Intervention on Atrial Fibrillation

NA Cheng, HUANG Zhichun

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is a common tachyarrhythmia in clinic. The pathophysiological mechanism of paroxysmal atrial fibrillation is relatively simple, pulmonary vein electrical isolation is the preferred method for ablation, and the clinical efficacy is satisfactory. In contrast, the mechanism of the occurrence of persistent atrial fibrillation is more complicated, and the ablation method shows a state of full bloom: pulmonary vein electrical isolation and its composite surgery, renal decompression, complex atrial fragmentation potential ablation and ganglion plexus ablation. A large number of animal experiments and clinical studies have confirmed that the relationship between autonomic nerves and the occurrence of atrial fibrillation is relatively close. This article reviews the effect of autonomic nerve intervention on atrial fibrillation.

【Key words】 Atrial fibrillation; Autonomic nervous system; Catheter ablation

近年来,随着中国人口老龄化,心房颤动(房颤)的发病率逐年上升,作为脑卒中的主要病因,其致死率和致残率居高不下。纵观国内外大量学者对房颤发生机制的基础及临床研究发现,与房颤有关的机制包括:肺静脉异常电活动、心房重构、自主神经系统调节失衡及其重构、心房肌组织肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增高、细胞肥大和凋亡、细胞因子释放、炎症、氧化应激和遗传等。

近期大量研究发现,心脏自主神经系统在房颤的发生和发展中具有重要意义,探索自主神经与房颤之间的关系,定位自主神经消融靶点,更好地确定神经丛消融的标准化方案,有望发现房颤治疗的新术式,减轻患者的经济及精神负担。

1 肺静脉电隔离术及其基础上复合术式

射频导管消融术治疗房颤的有效性和安全性使接

受手术的患者数量急剧增加。房颤的射频导管消融术即运用经皮导管将环状标测电极置入心内膜,检测导致房颤的部位,进而直接释放射频电流,导致射频靶点局部心内膜凝固坏死,消除病灶。

临床工作中,对于药物难治性房颤,指南^[1]指出:肺静脉电隔离术(pulmonary veins isolation, PVI)是房颤射频导管消融的基石,比其他新兴术式应用广泛。其中包括:环 PVI、环肺静脉前庭电隔离术和节段性 PVI。房颤射频导管消融的专家共识认为,国内外大多数电生理中心以完成环 PVI 作为阵发性房颤的主要术式。一项 meta 分析对比了环 PVI、节段性 PVI 和环肺静脉前庭电隔离术三种不同的射频消融方法单次及多次消融治疗房颤,可维持较高比率的窦性心律。环 PVI 的长期消融明显优于节段性 PVI,对于阵发性房颤患者则首选环 PVI 或环肺静脉前庭电隔离术,而持

基金项目:内蒙古自治区应用技术研究及开发资金计划(201802112)

通信作者:黄织春, E-mail: hhhthuangzhichun@sina.com

续性和永久性房颤患者,选择环肺静脉前庭电隔离术+心房复杂碎裂电位(complex fractionated atrial electrogram, CFAE)消融联合治疗效果更优^[2]。《2017 HRS/EHRA/ESAS/APHS/SOLAECE 房颤导管和外科消融专家共识》^[3]认为房颤射频导管消融术后复发的关键因素是 PVI 后肺静脉传导的恢复,并且建议初始 PVI 后观察 20~30 min,并验证双向传导阻滞,部分特殊病例可适当延长观察时间。

对于持续性、长程持续性和永久性房颤,需在 PVI 基础上联合其他发生机制的消融术式,个性化治疗房颤。常见的附加消融术式为:肾去交感神经术(renal denervation, RDN)和 CFAE 等。

大量研究发现,外源性交感神经系统在房颤的发生中扮演重要角色,特别是肾交感神经。在肾动脉周围分布有肾交感传出神经和传入神经;其中,肾交感传出神经沿肾动脉走行,激活后血管收缩,心率增加,肾血流减少,肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增加,自主神经系统失衡,促使房颤发生,房颤伴高血压的发生机制亦如此^[4]。动物实验发现,RDN 可抗心律失常,是一种经皮微创手术,通过单端电极导管或多电极系统将射频能量传至肾动脉壁,选择性地消融交感神经末梢,达到治疗目的。通过 RDN,可降低全身交感神经系统兴奋性,改善心肌重构,稳定心肌细胞电生理特性,明显减少房颤的发生。对于顽固性高血压合并房颤者,还可有效降压,并降低房颤术后复发率^[5]。

Atti 等^[6]就 RDN 联合 PVI 改善高血压合并房颤患者的临床疗效进行 meta 分析后发现,与单纯 PVI 相比,联合术式可显著地降低房颤复发率,且所有患者并发症的发生率无统计学意义,证实了联合术式的可行性。通过 2019 年美国心律失常学会公布的经导管肾动脉消融术治疗房颤的单盲、随机临床研究及其随访结果显示:对于症状性阵发性房颤伴难治性高血压患者,PVI+RDN 可有效地降低房颤复发率,发挥抗心律失常作用。笔者认为,虽然多项研究证实了联合术式的有效性,但这些研究都是在高血压的病理基础上进行的,无法准确地评估去交感神经化治疗房颤是降压作用所致,抑或与去自主神经效应有关,近期相关实验已在设计筹备中。

国内外学者发现,CFAE 同样是房颤维持的关键位点,即房颤时心房连续低振幅(0.06~0.15 mV)的碎裂激动电位,平均周长 ≤ 120 ms 且无基线持续 10 s 以上^[7]。其不同点在于:消融靶点不再以左心房为主,也不再强调肺静脉是否完全隔离,而是通过自动标测软件寻找碎裂电位区域进行消融。然而,随后的研究发现^[8],单纯 CFAE 消融治疗房颤的成功率较 PVI

低,随即 PVI+CFAE 消融术式应运而生。Chen 等^[9]在 PVI+CFAE 消融研究中发现,广泛的 CFAE 消融的致心律失常作用同样值得思考,过度消融损伤会引起多部位传导延缓甚至阻滞,心房激动时间延长,抑或促使心房产生更大的折返环路。

近期,大量研究^[10]证实 CFAE 增加与高频刺激神经节活动和心脏自主神经系统有关。有研究发现神经丛与 CFAE 解剖位置大致相同,更有研究^[11]表明,CFAE 可通过内源性心脏自主神经系统的活动诱导和维持,它的形成不仅需改变局部电生理特性,还需激活局部和远端的自主神经元。神经节丛(ganglionated plexus, GP)所在区域始终为极度碎裂的心房电位,常易误认为 CFAE。因此,CFAE 可能具有自主基础。但针对 GP 的消融可产生类似的疗效,并且心肌损伤明显减少;且 CFAE 的范围远超 GP 的分布面积,所以 GP 消融不等同于 CFAE 消融^[11]。

2 通过调节自主神经治疗房颤

PVI 后为何还会发生房颤?由于存在种种疑虑,国内外学者把视线转移至房颤发生机制中另一重要靶点——心脏自主神经系统。心脏自主神经系统包括来自大脑和脊髓的外源性心脏自主神经系统和位于心脏表面、大血管附近的心脏 GP 及连接 GP 的神经纤维构成的内源性心脏自主神经系统^[12]。

房颤一旦发生,自主神经便发生重构。自主神经重构是指随着心肌缺血、损伤和坏死,心脏相应区域的自主神经纤维会发生密度、形态甚至空间分布的改变。以神经再生、交感神经和迷走神经分布不均一为特征的心脏自主神经重构参与了房颤的发病机制,并且与电重构、结构重构相互协同、相互促进,形成恶性循环,从而触发及维持房颤。

心脏各部位自主神经分布存在差异性。鉴于越来越多的证据表明肺静脉以外的心房区域(如冠状窦和左心耳)对持续性房颤^[13]的维持具有重大意义,因此理解自主神经重构的区域差异至关重要。Gussak 等^[14]着重分析左房后部、左心耳及左房游离壁三个区域自主神经支配及神经生长因子的作用;正常犬左房后部的神经束大小明显大于左心耳和左房游离壁,不除外心房脂肪垫内及周围的左房后部中存在神经束的“源头”,这些纤维束中迷走神经数量较交感神经占优势;对于持续性房颤犬而言,左房后部神经束明显肥大,左房自主神经分布广泛增加,空间分布更加不均一,数量较前增多,副交感神经仍处于主导地位;与此同时,研究右心房后部、右心耳和右房游离壁三个区域同样发现了大量的自主神经纤维。此研究还探索了不均一分布的副交感神经纤维导致房颤电生理图紊乱的

规律,通过计算分析有望更直接和简便地评估自主神经在房颤中的作用,也可通过心率变异性分析自主神经系统的调节功能。然而,目前尚不能确定左心耳中神经生长因子释放与心房自主神经重构之间的关联,甚至上述相关犬科动物的研究是否可上升到人类房颤的发展,还需进一步探索。

笔者认为,后续的研究可充分结合影像学,如核素神经显像,利用自主神经显像剂标测房颤发生后的自主神经重构区,进而确定房颤的治疗靶点,指导治疗。

2.1 自主神经消融治疗房颤

随着对房颤触发机制认识的不断深入,相关的神经治疗也逐渐被应用于临床及科研活动,如 GP 消融术、低水平迷走神经刺激和脊髓刺激等。

GP 不仅可作为神经信号的转换站,还可独立地参与心脏电生理活动,故 GP 又被称为神经网络的“整合中心”^[15]。靠近肺静脉窦的四个主要 GP 分为:左上 GP(位于左心房顶部,靠近左上肺静脉内侧),右前 GP(位于右上肺静脉前部),左下和右下 GP(位于左房后壁的下侧,在左下和右下肺静脉的正下方),其他 GP 位于 Marshall 韧带内。肺静脉交界处周围的神经密度在左房最大,在左肺静脉交界处的 5 mm 范围内,心外膜大于心内膜。

GP 消融通过破坏自主神经,可使神经递质的释放减少,改善 PVI 的结果,达到治疗目的。Qin 等^[16]研究发现左房后部去神经术可有效抑制房颤的诱发及心房重构;2005 年, Scherlag 等^[17]通过刺激右上肺静脉底部发现 GP,随后注射利多卡因进行神经阻滞,可抑制房颤的发生;一项研究对单独 PVI、单独 GP 消融及二者联合术式进行比较,对于阵发性房颤患者,后者可有效降低复发率;此项研究中,GP 采用解剖学定位,消融终点为消除迷走反应(包括心动过缓、心搏骤停、房室传导阻滞和低血压);也有研究定位 GP 的方法为高频电刺激,进而引发迷走反应,但这种高频电刺激的方法可能导致刺激不足,无法准确定位心外膜^[18]。

一些研究表明,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSA)是房颤治疗失败的可能因素,心脏自主神经系统参与缺氧型房颤。Yu 等^[19]发现,GP 消融可逆转或预防间歇性缺氧引起的房颤发生率增加;自主神经张力的改变参与缺氧诱发的房颤,可通过 GP 消融治疗;血气改变在研究中无显著意义。但本研究采用心率变异性间接分析自主神经活动,缺乏准确性。

尽管多项研究表明 GP 在房颤发生中的重要作用,但对于标准化的消融方案目前尚未达成共识,尚不清楚如何选择目标部位并确定是否已成功完成 GP 消融。很明显,需新的技术和策略来改进 GP 消融技术,

管理房颤患者。

目前笔者即将研究的核素神经显像指导下房颤的射频消融技术,即应用交感神经和副交感神经显像剂标测自主神经,进而比较房颤前后自主神经的个体化重构区,确定关键重构位点,利用多种核素指导下构建的三维结构图进行射频消融术,更加精准地定位心脏自主神经重构位点,明确心肌摄取量在房颤前后的变化。近期,有关房颤动物模型建立及相关自主神经显像的研究正在筹备中。

2.2 刺激自主神经治疗房颤

更多的研究将房颤治疗转向刺激自主神经,如迷走神经的刺激强度决定了其与房颤的关系^[20]。高水平迷走神经刺激诱发房颤的能力与窦性心律减慢程度成正相关;反之,低水平迷走神经刺激^[21](即显著低于心动过缓阈值水平的神经刺激)作用等同于抗肾上腺素能作用,通过降低交感神经水平而预防房颤的发生。Stavrakis 等^[22]通过临床研究证实了低水平经皮电刺激耳侧迷走神经耳支可抑制房颤的发生,房颤一旦发生后再刺激时则不能有效终止。这项研究提出了无创神经调节治疗房颤的新模式,进一步证实了迷走神经与房颤之间微妙的关系,但其局限性在于未能找到合适的生物标志物来评估及预测病情,故在临床应用中受到了制约。

既往研究表明,脊髓刺激可能抑制房颤的发生及维持,但其机制难以捉摸。Wang 等^[23]通过建立快速心房起搏犬模型的自主神经重构,进而发现脊髓刺激可通过抑制自主神经重构来抑制快速心房起搏诱导的房颤,脊髓刺激发挥作用的潜在机制可能是促进调节神经生长因子的表达;随后,Dai 等^[24]通过对比脊髓刺激组(用 90% 的阈值电压刺激 T1 ~ T2 脊柱水平进行脊髓刺激)和脊髓阻滞组(通过在 T2 ~ T3 水平向硬膜外腔注射 2% 利多卡因进行脊髓阻滞)后发现,脊髓刺激可使迷走神经作用增强,心房有效不应期延长,减弱了星状神经节对心房电重构和房颤诱导的作用;还可调节迷走神经、星状神经节及 GP 的神经活动,具有潜在的抗心律失常作用。这项研究提示脊髓在调节心脏自主神经系统活动的同时,还可削弱其促心律失常作用。笔者认为,脊髓刺激可能打破电重构和自主神经重构之间的恶性循环,从而有效抑制房颤^[20]。但目前有关脊髓刺激治疗房颤的临床研究尚不完善,仍需更多的实验进行论证,进而应用于临床工作中。

近期,有学者^[25]发现治疗房颤的关键因素之一在于控制心室率,使用常规贴片电极同时记录浅表皮肤交感神经活动和心电图,结果提示皮肤交感神经活动爆发与心率加速有关,对皮肤交感神经活动进行干预

有望控制房颤患者的心室率。

3 结语

房颤的发生机制相对复杂,治疗策略更是百花齐放。心脏自主神经系统与房颤的发生关系密切,近年来相关的文献报道层出不穷,干预自主神经治疗房颤这一研究领域虽获得显著成就,但临床治疗的成功率相比传统 PVI,缺乏标准化治疗方案,同时存在消融不完全和消融边界确定不清等局限性。总之,想要攻克房颤治疗这一堡垒,仍需开展更多的大样本、多中心、长期随访跟踪和治疗方案规范的高质量临床与基础研究。

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].中华心律失常学杂志,2018,22(4):279-346.
- [2] 马神洲.不同射频消融方法治疗房颤的远期效应:meta分析[D].2013.
- [3] Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation[J]. Heart Rhythm, 2017, 14(10):e275-e444.
- [4] Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic periaortic renal nerves in man[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(7):635-643.
- [5] Tsai WC, Chan YH, Chinda K, et al. Effects of renal sympathetic denervation on the stellate ganglion and brain stem in dogs[J]. Heart Rhythm, 2017, 14(2):255-262.
- [6] Atti V, Turagam MK, Garg J, et al. Renal sympathetic denervation improves clinical outcomes in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation and history of hypertension: a meta-analysis[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2019, 30(5):702-708.
- [7] Deisenhofer I, Estner H, Zrenner B, et al. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: incidence, electrophysiological characteristics, and results of radiofrequency ablation[J]. Europace, 2006, 8(8):573-582.
- [8] Nademanee K, Mckenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(11):2044-2053.
- [9] Chen M, Yang B, Chen H, et al. Randomized comparison between pulmonary vein antral isolation versus complex fractionated electrogram ablation for paroxysmal atrial fibrillation[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011, 22(9):973-981.
- [10] Lee KN, Choi JI, Kim YG, et al. Comparison between linear and focal ablation of complex fractionated atrial electrograms in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized trial[J]. Europace, 2019, 21(4):598-606.
- [11] Lin J, Scherlag BJ, Zhou J, et al. Autonomic mechanism to explain complex fractionated atrial electrograms (CFAE)[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007, 18(11):1197-1205.
- [12] Shivkumar K, Ardell JL. System and method for monitoring and treating arrhythmia and cardiac function via the intrinsic cardiac nervous system; U. S. Patent Application 15/568,073[P]. 2018-5-3.
- [13] Romero J, Michaud GF, Avendano R, et al. Benefit of left atrial appendage electrical isolation for persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. Europace, 2018, 20(8):1268-1278.
- [14] Gussak G, Pfenniger A, Wren L, et al. Region-specific parasympathetic nerve remodeling in the left atrium contributes to creation of a vulnerable substrate for atrial fibrillation[J]. JCI Insight, 2019, 4(20):e130532.
- [15] Aksu T, Guler TE, Bozyel S, et al. Vagal responses during cardioablation on different ganglionated plexi: is there any role of ablation strategy? [J]. Int J Cardiol, 2020, 304:50-55.
- [16] Qin M, Li L, Liu X, et al. Neural substrate of posterior left atrium: a novel modulation for inducibility and remodeling of atrial fibrillation in canine[J]. PLoS One, 2017, 12(5):e0176626.
- [17] Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, et al. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(11):1878-1886.
- [18] Maclean E, Yap J, Saberwal B, et al. Initial experience with the convergent procedure for longstanding persistent atrial fibrillation: a 5 year dataset[J]. Data Brief, 2020, 30:105417.
- [19] Yu XM, Lu ZB, He WB, et al. Cardiac autonomic ganglia ablation suppresses atrial fibrillation in a canine model of acute intermittent hypoxia[J]. Autonomic Neurosci, 2017, 205:26-32.
- [20] Antzelevitch C, Patoeckai B. Brugada syndrome: clinical, genetic, molecular, cellular and ionic aspects[J]. Curr Prob Cardiol, 2016, 41(1):7-57.
- [21] Jiang Z, Zhao Y, Tsai WC, et al. Effects of vagal nerve stimulation on ganglionated plexi nerve activity and ventricular rate in ambulatory dogs with persistent atrial fibrillation[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2018, 4(8):1106-1114.
- [22] Stavrakis S, Stoner JA, Humphrey MB, et al. TREAT AF (Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation to Suppress Atrial Fibrillation): a randomized clinical trial[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2020, 6(3):282-291.
- [23] Wang SY, Zhou XY, Huang B, et al. Spinal cord stimulation suppresses atrial fibrillation by inhibiting autonomic remodeling[J]. Heart Rhythm, 2016, 13(1):274-281.
- [24] Dai Z, Huang C, Zhao Q, et al. Effects of extrinsic cardiac nerve stimulation on atrial fibrillation inducibility: the regulatory role of the spinal cord[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2017, 28(7):819-827.
- [25] Kusayama T, Wan JY, Doytchinova A, et al. Skin sympathetic nerve activity and the temporal clustering of cardiac arrhythmias[J]. JCI Insight, 2019, 4(4):e125853.

收稿日期:2020-06-24