

脉冲电场用于心律失常消融的研究进展

崔利军 王永德

(泰达国际心血管病医院心血管内科, 天津 300457)

【摘要】 脉冲电场消融是一种很有前景的治疗心律失常的新型非热消融技术, 依靠不可逆电穿孔机制造成组织破坏。心肌容易受到不可逆的损伤, 而食管、膈神经、肺静脉和冠状动脉则相对不易受到损伤。因其具有的组织特异性和非热消融等优点, 在心律失常的消融治疗, 特别是在心房颤动肺静脉隔离过程中, 显示它是一种非常有吸引力的能源。

【关键词】 脉冲电场消融; 心房颤动; 不可逆电穿孔; 心律失常

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.01.003

Pulsed Electric Field for Ablation of Arrhythmia

CUI Lijun, WANG Yongde

(Department of Cardiology, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China)

【Abstract】 Pulsed field ablation is a promising new non-thermal ablation technique for the treatment of arrhythmia, which relies on irreversible electroporation mechanism to cause tissue destruction. The myocardium is vulnerable to irreversible damage, while the esophagus, phrenic nerve, pulmonary veins and coronary arteries are relatively immune. Due to its advantages of tissue specificity and non-thermal ablation, it has been shown to be a very attractive energy source in the ablative treatment of arrhythmia, especially in the process of pulmonary vein isolation in atrial fibrillation.

【Key words】 Pulsed field ablation; Atrial fibrillation; Irreversible electroporation; Arrhythmias

脉冲电场消融 (pulsed field ablation, PFA) 是一种利用高振幅脉冲电场通过不可逆电穿孔 (irreversible electroporation, IRE) 机制对组织进行消融的非热消融技术。在肿瘤学等其他医学领域, IRE 已被用作诱导靶向细胞死亡的治疗模式。PFA 目前被研究作为心律失常介入治疗的替代能源。与其他能源相比, PFA 的非热性质和独特的组织特定损伤特性, 使它可能具有卓越的安全性。现对 PAF 相关生物学特点以及在心律失常消融领域的进展进行综述。

1 PFA 的生物物理学原理

PFA 利用高压电场在靠近目标组织处产生损伤。电穿孔是因施加电场而改变细胞膜电位, 在细胞膜上形成跨膜亲水孔隙而导致渗透性增加。如果施加电场后细胞膜上的孔发生反转, 细胞就可存活, 因此被称为“可逆电穿孔”。可逆电穿孔诱导的瞬时通透性已被用作基因插入细胞的方法^[1] 以及在肿瘤组织中引入有效但不渗透的药物^[2-3]。如果在施加电场后细胞膜上产生的孔洞未反转, 则称为 IRE。不可逆的膜孔形成导致细胞内外离子浓度趋于平衡, 并由此导致

细胞死亡, 可能机制包括改变膜电压梯度导致下游膜蛋白失活以及诱导细胞凋亡导致的细胞死亡^[4]。随后, 在临床上被用于消融肿瘤组织。高压电场可产生不可逆的电穿孔, 由于脉冲持续时间短, 加热可忽略不计, 并能通过传导或对流的方式快速消散。这产生了一种非热消融机制, 以细胞膜为目标, 并保留细胞外基质。由于 PFA 的组织特异性, 进而在肿瘤学以外的临床领域也得到广泛关注。

2 PFA 后组织学表现以及对心肌组织的影响

PFA 对组织的影响程度取决于组织特性、纤维取向和局部环境中的非均匀性。特定的组织特征如纤维取向已被证明会影响有效损伤灶的大小。当细长的纤维取向与施加电场的电极平行时, 损伤灶尺寸更大^[5]。2007 年有学者应用直流电来实现 IRE 对猪的心脏进行消融^[6]。这是通过使用线性双极电极实现的, 组织学显示实现透壁消融但无明显的温度升高, 并在多个心脏部位进行消融验证^[7]。PFA 后在肉眼和组织学检查显示与射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 有显著差异。肉眼检查显示, PFA 治疗

后的心肌与邻近正常心肌组织的界限非常明显。IRE 后心肌组织的组织学变化不一,但消融病灶有明显的边界^[8]。与附近未受影响的组织相比,病变的一致性表现为心肌细胞消失,结构性细胞外基质保留,以及残余纤维化或成纤维细胞。一些研究比较了 PFA 与 RFA 引起的组织学病变。与 RFA 引起的损伤灶不同, PFA 引起的损伤灶无凝固性坏死,但有肌纤维断裂和炎症。经 PFA 治疗的肺静脉被正常结缔组织包围,而肺静脉 RFA 导致肺静脉周围结缔组织瘢痕、内膜增生、心肌坏死和弹性膜增生。与 RFA 相比, PFA 导致了更为均匀的纤维化重构,在损伤灶中很少有孤立存活的心肌细胞。PFA 不引起心外膜脂肪炎症,损伤灶内的动脉也未受影响,而 RFA 常导致动脉内膜增生和血栓形成。最后,与 RFA 相比, PFA 损伤灶内未发现由于对流冷却作用而在动脉周围有心肌存活的迹象。两种能量方式均未显示有心内膜血栓形成^[8]。长期来看,由 PFA 引起的损伤灶表现为均质纤维化,无心内膜破裂,很少残留局部存活的心肌细胞,而且引起最小的动脉重构,减小对血管的损伤。

3 PFA 与 RFA 在消融速度、接触依赖及电生理学方面的比较

热消融技术需几秒钟到几分钟实现稳态温度梯度,近几年 RFA 的高功率和短时程消融策略也是讨论热点,但完全的肺静脉隔离仍需较长时间^[9]。相比之下, PFA 的效果几乎是瞬间的,一次 PFA 在一次心跳内完成,3~4 次 PFA 通常会造成透壁损伤灶。因此,如果使用环状电极导管,可在 4 次心跳内实现静脉隔离。实际上,包括消融期间在肺静脉内放置导管,以及做重叠损伤病灶以确保永久静脉隔离,预计单侧静脉隔离在 1~2 min 内可以实现。因此,总手术时间 60~90 min 可常规完成四根静脉隔离^[10]。对于热消融方式,实现导管和组织接触至关重要,以达到适当的病灶大小和预期效果。不充分的接触和由此产生的不完全透壁损伤往往是心房颤动(房颤)消融后复发的原因。与热消融模式不同, PFA 不是接触依赖的,它是利用电场原理,要求与组织接近就可以。影响因素包括施加电压的大小和传递电压的距离,增加电压将导致对组织的影响增加,这种效应称为与电场强度的相关性^[11]。PFA 依靠电场的产生,而不依赖直接接触内膜的程度,是一个非常有吸引力的替代 RFA 治疗肺静脉的方法。PFA 的直接作用是破坏心肌细胞膜,这是导致心肌组织传导阻滞和肺静脉等组织电隔离的机制^[8]。研究表明,电穿孔可导致肺静脉电位降低以及有效破坏神经节丛^[12]。有研究显示,当 PFA 靶向消融犬心脏的浦肯野纤维时,可明显降低电位和

易损窗口^[11]。在一项研究中,消融电极双极记录的局部电图振幅在 PFA 组中有 67.5% 降低到 <0.5 mV, 而 RFA 组只有 27.0% 降低到 <0.5 mV ($P < 0.001$)。此外,100% 的 PFA 和 92.0% 的 RFA 在消融后起搏失夺获 ($P = 0.005$)^[8]。

4 PFA 的组织特异性

4.1 心肌组织的敏感性

单个组织对特定的电场强度有独特的敏感性。PFA 可提高安全性,因为心肌似乎对这种方式的损伤有很高的敏感性。未成熟心肌细胞的细胞系已被用于建立心肌细胞跨膜信号转导的模型。与其他细胞组织相比,这种细胞系具有较低的生存阈值,脉冲强度 > 375 V/cm 可导致稳定的心肌细胞破坏^[13]。在心脏内部,不同的区域对电穿孔有不同的敏感性,心室心内膜比心外膜更容易发生电穿孔。为什么心脏组织对低电场更敏感的确切机制尚不完全清楚,但可能与细胞大小、细胞运动方向与电场作用方向不同、细胞膜特征以及对非特异性阳离子进入细胞的敏感性有关。

4.2 肺静脉

Haïssaguerre 等^[14]的开创性工作确定了肺静脉是诱发房颤的主要诱因。这一发现彻底改变了电生理学领域,并开始对局灶性诱因进行定向 RFA 和对肺静脉开口行电隔离。尽管它可减少房颤复发,但它最初导致了较高的肺静脉狭窄率。从肺静脉口消融到前庭消融减少了这种风险,但并不能完全消除。利用热消融方式实现肺静脉隔离一直在有效性和安全性之间寻找平衡点,而 PFA 可能为这一挑战提供一个独特的解决方案。van Driel 等^[15]最初的动物研究将 PFA 直接应用于肺静脉口,并使用环状导管以单极方式输送直流电流,对比观察 RFA 3 个月后, PFA 组证明在肺静脉内形成透壁损伤但未发现狭窄,而 RFA 组出现明显的肺静脉狭窄。一项使用球囊型导管双极高压脉冲的动物研究显示,对肺静脉进行透壁损伤消融,同样未观察到肺静脉狭窄^[16]。Stewart 等^[8]的动物研究将这些病变与射频产生的病灶进行比较,组织学检查发现均质化替代纤维化,也证明脉冲消融在肺静脉内的透壁损伤并未产生狭窄。与 RFA 相比,从目前的临床试验结果来看,似乎并不担心 PFA 会引起肺静脉狭窄^[17-20]。

4.3 食管

应用 RFA 及冷冻消融实施肺静脉隔离术最可怕的并发症是左心房后壁消融对食管的附带损伤,并形成心房食管瘘。热损伤不局限于心包膜,并可延伸至食管前部。PFA 可引起最小的食管损伤^[21]。Hong 等^[22]直接将脉冲电场应用于食管上,电穿孔损伤的特点是只损伤肌层,而保留上皮和肌层黏膜;相反, RFA

损伤导致食管壁受压,外膜、上皮细胞和肌层的破坏。Neven 等^[23]直接对猪食道组织进行电穿孔线性消融,消融两个月后未发现组织学改变,在达到足够的心房透壁消融的能量水平时不对食道产生影响。食道为何对电穿孔损伤不敏感的机制尚不清楚,但 PFA 似乎是一种安全的方式。

4.4 冠状动脉

由冷冻和射频等消融能量形成的损伤灶可通过附近冠状动脉和静脉血流的对流来减少,也被称为冷/热沉降效应。PFA 在不依赖冷热变化的情况下产生损伤灶,因此不受附近血流的限制。尽管对流冷却确实对 RFA 造成的动脉损伤有保护作用,但如果 RFA 在非常接近动脉或静脉的位置进行,就会发生血管狭窄或闭塞^[24]。然而,一项在大鼠颈动脉进行 PFA 的实验显示血管细胞外结构也未见明显损伤^[25]。另有动物研究也表明 PFA 后 3 周和 3 个月随访时心脏血管未见管腔狭窄^[23]。有两种可能的解释,一种是冠状动脉周围的结缔组织有一个广泛的细胞外网络,这限制了大细胞的数量和 IRE 的损伤范围;另一种解释可能是血管周围的结缔组织电阻率高。虽然机制不是非常清楚,目前认为当 PFA 应用于心脏血管系统附近时是安全的。

4.5 膈神经

膈神经的损伤考虑是由于邻近心脏热消融的位置导致的。一些动物研究表明,PFA 对膈神经的影响很小,也有人认为任何间接神经损伤都是暂时的^[25]。van Driel 等^[26]在上腔静脉内进行心内膜 IRE,目的是验证是否会损伤膈神经,结果表明在可造成透壁心肌损伤的同时,并未发现对膈神经产生功能或组织学损伤。

5 脉冲电场在心律失常消融的应用经验

目前 PFA 在房颤的肺静脉隔离、心脏自主神经丛、希氏束-浦肯野纤维和心室内膜上已实现了成功消融^[11,27-29]。Reddy 等^[10]在 2018 年首次将 PFA 应用于人类房颤的肺静脉隔离术,该研究显示了 PFA 很大的应用前景,术中使用单相波形的双极 PFA,实现 100% 的急性肺静脉隔离率而且无严重并发症。然而,一项评估 PFA 治疗阵发性房颤的研究中,随访 3 个月后结果显示,有 18% 的患者仍保持所有肺静脉隔离。随着系统的不断改善和术者经验的积累,纳入 IMPULSE 和 PEFCAT 两项试验共 81 例患者,术后 3 个月随访时患者的肺静脉隔离率逐步提高到 100%,并发症发生率非常低。随访 1 年,87.4% ± 5.6% 的患者无再发心律失常事件^[29],这些研究都未发现肺静脉狭窄。然而对于持续性或永久性房颤,单纯肺静脉隔离可能是不足够的,需联合其他消融术式。Reddy 等^[30]的一项研究

评估 PFA 在持续性房颤的应用效果,共纳入 25 例持续性房颤患者,行双侧肺静脉隔离及左房后壁消融,肺静脉和左房后壁平均消融时间分别是 22 min 和 10 min,急性成功率 100%。随访 2 ~ 3 个月重复验证发现,使用 Pentaspline 导管的 96% (82/85) 的肺静脉和 100% (21/21) 的左房后壁保持电隔离,他们认为将 PFA 扩展到持续性房颤的消融是安全可靠的。

Padmanabhan 等^[31]的一项动物研究评价了 IRE 在犬的心脏神经节丛应用的有效性和安全性,结果显示在 21 个位点中的 20 个 (95.2%) 成功地产生了有效损伤灶,同时无食道、邻近的大动脉或肺静脉受损,他们认为采用 IRE 可安全、有效、有选择性地对心脏神经节丛进行心外膜消融。

希氏束-浦肯野纤维在多种不同室性心律失常的发生和维持中起着关键作用。基于组织的特异性,通过调节 PFA 的参数可达到消融不同组织的目的,一项离体的动物实验显示 PFA 可靶向消融浦肯野纤维组织,显著降低心室颤动的易损窗口,无法再次诱发心室颤动^[11]。Sugrue 等^[13]进一步在体内模型中证实 PFA 对浦肯野纤维靶向消融提供了一种新颖和安全的方法,而且对下层心肌无明显损伤。

Koruth 等^[32]的一项临床前研究是在猪的左、右心室内膜进行消融,PFA 治疗后可在显著降低电位的同时无室性心律失常产生,消融后起搏阈值明显升高或失夺获。在消融损伤灶中,纤维组织均匀取代了肌细胞,周围有一个狭窄的肌细胞溶解区,而神经束和血管则被保留在纤维化周围,心内膜病变愈合良好,无任何表面破裂或血栓黏附。Koruth 等^[32]认为 PFA 在心室消融时可产生均匀的心肌特异性损伤,而且是安全的。目前仍有许多评估 PFA 安全性和有效性的临床试验正在进行中。

6 可能存在的安全问题

目前 PFA 主要是通过直流脉冲发生器实现的,直流电作用在血液中可能会导致电解和气体的形成。在高输出 PFA 期间,可通过心内超声心动图观察到微泡的形成,这与过量的电流输出有关,可能会增加无症状脑栓塞的风险。但在使用 PFA 期间观察到微泡形成非常有限的病例中,有一小部分患者接受了消融前后脑磁共振成像检查,并未发现无症状性脑栓塞的证据^[33]。这需进一步继续进行系统的研究。尽管目前进行了大量关于 PFA 的研究,临床实践中 PFA 系统也已进行多次优化,但想要在达到组织特异性消融的同时极大地降低副作用,仍然很难优化电场水平、脉冲持续时间、脉冲数量、脉冲频率以及它们的组合^[34]。

7 总结与展望

PFA 是依靠 IRE 机制造成组织破坏的新型心律

失常消融方式。因其具有的组织特异性和非热消融等优点,在心律失常的消融治疗方面,特别是肺静脉隔离治疗房颤方面,显示是一种有吸引力的能源,因为它可在肺静脉内迅速产生有效的透壁损伤灶,而不会导致肺静脉狭窄。PFA 似乎产生了非热性质的损伤灶,心脏组织也对 PFA 更敏感,这些特征可减少并发症损伤。将来仍需对 PFA 进行进一步的研究,以验证其安全性以及与现有能量消融方式相比的潜在优势。

参 考 文 献

- [1] Gehl J. Electroporation: theory and methods, perspectives for drug delivery, gene therapy and research [J]. *Acta Physiol Scand*, 2003, 177(4): 437-447.
- [2] Brock RM, Beitel-White N, Davalos RV, et al. Starting a fire without flame: the induction of cell death and inflammation in electroporation-based tumor ablation strategies [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1235.
- [3] Liu ZG, Chen XH, Yu ZJ, et al. Recent progress in pulsed electric field ablation for liver cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(24): 3421-3431.
- [4] Nesin V, Bowman AM, Xiao S, et al. Cell permeabilization and inhibition of voltage-gated Ca^{2+} and Na^{+} channel currents by nanosecond pulsed electric field [J]. *Bioelectromagnetics*, 2012, 33(5): 394-404.
- [5] Ben-David E, Ahmed M, Faroja M, et al. Irreversible electroporation: treatment effect is susceptible to local environment and tissue properties [J]. *Radiology*, 2013, 269(3): 738-747.
- [6] Lavee J, Onik G, Mikus P, et al. A novel nonthermal energy source for surgical epicardial atrial ablation: irreversible electroporation [J]. *Heart Surg Forum*, 2007, 10(2): E162-E167.
- [7] Yao C, Dong S, Zhao Y, et al. Bipolar microsecond pulses and insulated needle electrodes for reducing muscle contractions during irreversible electroporation [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2017, 64(12): 2924-2937.
- [8] Stewart MT, Haines DE, Verma A, et al. Intracardiac pulsed field ablation: proof of feasibility in a chronic porcine model [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(5): 754-764.
- [9] Leshem E, Zilberman I, Tschabrunn CM, et al. High-power and short-duration ablation for pulmonary vein isolation: biophysical characterization [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(4): 467-479.
- [10] Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. Ablation of atrial fibrillation with pulsed electric fields: an ultra-rapid, tissue-selective modality for cardiac ablation [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(8): 987-995.
- [11] Livia C, Sugrue A, Witt T, et al. Elimination of Purkinje fibers by electroporation reduces ventricular fibrillation vulnerability [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(15): e009070.
- [12] Madhavan M, Venkatachalam KL, Swale MJ, et al. Novel percutaneous epicardial autonomic modulation in the canine for atrial fibrillation: results of an efficacy and safety study [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2016, 39(5): 407-417.
- [13] Sugrue A, Vaidya VR, Livia C, et al. Feasibility of selective cardiac ventricular electroporation [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0229214.
- [14] Haïssaguerre 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.
- [15] van Driel VJ, Neven KG, van Wessel H, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation: electroporation versus radiofrequency [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(4): 734-738.
- [16] Witt CM, Sugrue A, Padmanabhan D, et al. Intrapulmonary vein ablation without stenosis: a novel balloon-based direct current electroporation approach [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(14): e009575.
- [17] Howard B, Haines DE, Verma A, et al. Reduction in pulmonary vein stenosis and collateral damage with pulsed field ablation compared with radiofrequency ablation in a canine model [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(9): e008337.
- [18] Kuroki K, Whang W, Eggert C, et al. Ostial dimensional changes after pulmonary vein isolation: pulsed field ablation vs radiofrequency ablation [J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(9): 1528-1535.
- [19] Loh P, van Es R, Groen MHA, et al. Pulmonary vein isolation with single pulse irreversible electroporation: a first in human study in 10 patients with atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(10): e008192.
- [20] Bradley CJ, Haines DE. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in the treatment of atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(8): 2136-2147.
- [21] Koruth JS, Kuroki K, Kawamura I, et al. Pulsed field ablation versus radiofrequency ablation: esophageal injury in a novel porcine model [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(3): e008303.
- [22] Hong J, Stewart MT, Cheek DS, et al. Cardiac ablation via electroporation [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009, 2009: 3381-3384.
- [23] Neven K, van Es R, van Driel V, et al. Acute and long-term effects of full-power electroporation ablation directly on the porcine esophagus [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(5): e004672.
- [24] Maor E, Ivorra A, Leor J, et al. The effect of irreversible electroporation on blood vessels [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2007, 6(4): 307-312.
- [25] Pothineni NV, Kancharla K, Katoor AJ, et al. Coronary artery injury related to catheter ablation of cardiac arrhythmias: a systematic review [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019, 30(1): 92-101.
- [26] van Driel VJ, Neven K, van Wessel H, et al. Low vulnerability of the right phrenic nerve to electroporation ablation [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(8): 1838-1844.
- [27] Caluori G, Odehmalova E, Jadczyk T, et al. AC pulsed field ablation is feasible and safe in atrial and ventricular settings: a proof-of-concept chronic animal study [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 552357.
- [28] Yavin H, Shapira-Daniels A, Barkagan M, et al. Pulsed field ablation using a lattice electrode for focal energy delivery: biophysical characterization, lesion durability, and safety evaluation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(6): e008580.
- [29] Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, et al. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(3): 315-326.
- [30] Reddy VY, Anter E, Rackauskas G, et al. Lattice-tip focal ablation catheter that toggles between radiofrequency and pulsed field energy to treat atrial fibrillation: a first-in-human trial [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(6): e008718.
- [31] Padmanabhan D, Naksuk N, Killu AK, et al. Electroporation of epicardial autonomic ganglia: safety and efficacy in medium-term canine models [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019, 30(4): 607-615.
- [32] Koruth JS, Kuroki K, Iwasawa J, et al. Endocardial ventricular pulsed field ablation: a proof-of-concept preclinical evaluation [J]. *Europace*, 2020, 22(3): 434-439.
- [33] Haines DE, Stewart MT, Dahlberg S, et al. Microembolism and catheter ablation I: a comparison of irrigated radiofrequency and multielectrode-phased radiofrequency catheter ablation of pulmonary vein ostia [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(1): 16-22.
- [34] Wojtaszczyk A, Caluori G, Pešl M, et al. Irreversible electroporation ablation for atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(4): 643-651.

收稿日期: 2021-07-30