

心房颤动导管消融的新利器:脉冲电场消融

张佳琪^{1,2} 池程伟² 刘吉义² 张树龙²

(1. 大连医科大学, 辽宁 大连 116000; 2. 大连大学附属中山医院心内科, 辽宁 大连 116001)

【摘要】 心房颤动导管消融的两种主要能源分别是射频能源与冷冻能源。脉冲电场作为治疗心律失常的新消融能量, 由于其在细胞膜上形成纳米级的小孔导致细胞凋亡, 产生不可逆电穿孔, 具有非热性、瞬时性和心肌组织优先选择性的特点, 使心房颤动导管消融更简单、更安全和更有效, 从而有可能为心房颤动消融带来革命性变化。

【关键词】 心房颤动; 导管消融; 脉冲电场消融

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.03.004

A Promising New Ablation Modality for Treatment of Atrial Fibrillation: Pulsed Field Ablation

ZHANG Jiaqi^{1,2}, CHI Chengwei², LIU Jiyi², ZHANG Shulong²

(1. *Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning, China*; 2. *Department of Cardiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, Liaoning, China*)

【Abstract】 Radiofrequency ablation and cryoablation are the two main energy sources for catheter ablation of atrial fibrillation. As a new ablation energy for the treatment of arrhythmia, pulsed electric field forms nano pores on the cell membrane, resulting in cell apoptosis and irreversible electroporation. It has the characteristics of non thermal, transient and preferential selectivity of myocardial tissue, making atrial fibrillation catheter ablation simpler, safer and more effective, which may bring revolutionary changes to atrial fibrillation ablation.

【Key words】 Atrial fibrillation; Catheter ablation; Pulsed field ablation

心房颤动(房颤)节律控制是指通过心脏复律、抗心律失常药物治疗和/或射频导管消融治疗等措施尝试恢复并且维持窦性心律。近年来研究表明在维持窦性心律和改善生活质量等方面导管消融治疗优于抗心律失常药物治疗^[1]。因其中两种主要的消融方法(射频消融和冷冻消融)对消融区域组织的破坏缺乏选择性,所以邻近的食管、冠状动脉和膈神经等可能会受到损伤^[2]。而脉冲电场作为治疗房颤的一种新能源,采用一系列微秒瞬时发放的持续性高振幅电脉冲,在心肌细胞膜上形成不可逆电穿孔,达到非热消融的目的,使房颤导管消融治疗更加安全有效^[3]。近期脉冲电场消融(pulsed field ablation, PFA)在基础研究及临床心脏消融领域均取得很大的进展^[4]。现介绍 PFA 的机制以及其在房颤治疗中的应用,为临床电生理医生提供借鉴。

1 PFA 损毁细胞/组织的机制

电穿孔是脉冲电场损毁细胞的基本原理,可分为

可逆与不可逆电穿孔,其中可逆电穿孔是指构成细胞膜的磷脂双分子层在电场作用下重新排列,形成纳米级亲水孔道,从而提高细胞膜通透性。短时间施加的低强度电场会导致细胞膜形成可逆的瞬时孔道,可用于药物或基因的传递,但不会导致细胞死亡。不可逆电穿孔是指长时间施加的高强度电场,使细胞膜上形成大孔径和多孔道,从而导致通透性变化以及胞内稳态破坏,最终细胞凋亡或坏死,目前已应用于相关领域如诱导肿瘤靶细胞死亡等^[5]。

由于不同细胞在 PFA 中达到电穿孔的阈值不同,所以脉冲电场对组织的选择具有特异性。在众多类型细胞中,心肌细胞对脉冲电场的敏感性较高^[6],因而脉冲电场理论上具备可在不对组织造成热损伤的情况下破坏心肌细胞的特点。

2 PFA 在房颤消融中的应用

近年来, PFA 逐渐应用于心脏电生理领域,替代直流电消融,以其短时程和高电压释放多个电脉冲能

量的优势,避免了电弧放电及气压损伤等相关风险^[7]。2007 年, Lavee 等^[8]最先采用脉冲电流对 5 头猪的左心耳和/或右心耳进行消融,结果显示电极接触的心房组织均达到完全透壁损伤,且通过起搏来验证电隔离,周围其他组织无损伤及坏死。2018 年 Reddy 等^[9]发表了他们在阵发性房颤患者中使用单相 PFA 的初步临床经验,这其中包括使用心内膜消融导管和线形心外膜导管进行消融。目前初步的动物和人体研究已显示出很可观的结果,但还需进一步的研究来确定这种新能源的长期有效性和安全性。

3 对心肌组织的影响

3.1 组织学

PFA 治疗房颤不会损伤肺静脉周围的组织,而射频导管消融会导致肺静脉周围组织瘢痕形成、内膜增生及心肌坏死^[2-4]。有研究^[10]表明,相比于房颤射频消融,PFA 在隔离肺静脉的同时也会对周围心肌纤维产生破坏和炎症,但不产生凝固性坏死。

与房颤射频消融相比,PFA 导致更均匀的心肌细胞纤维化,肺静脉隔离完成后很少出现传导恢复,并且不会出现由射频消融引起的严重心外膜脂肪炎症以及周围血管损伤^[11]。

3.2 接触依赖性

在传统热消融中,实现组织与导管接触是损伤足够大小的区域和达到预期效果的关键^[12]。组织与导管接触不足和由此导致的不完全透壁损伤的形成往往是热消融后房颤复发的罪魁祸首^[13]。脉冲电场对组织的消融效果类似,但组织与导管接触不是脉冲电场损伤细胞的关键,因为透壁损伤依赖于电场能量的释放,而不是组织与导管的均匀接触。这种特点被称为电场强度依赖性,这些影响是由所提供的电压和施加电压的距离造成的^[14]。

4 对周围组织的影响

4.1 食管损伤

房颤消融手术最严重的致死性并发症是左心房-食管瘘。热消融带来的损伤不仅限于心外膜,很有可能延伸到周围的食管^[15]。有研究表明脉冲电场可引起轻微的食管损伤,但仅限于损伤肌层,而不损害上皮和黏膜肌层。相反,射频损伤导致食管壁受压,外膜、上皮和肌层均遭到破坏^[10]。

Reddy 等^[9]在第 1 个人体 PFA 可行性试验中,22 例患者在全麻下接受 PFA (15 例心内膜消融,7 例心外膜消融)。虽然只有 2 例患者接受消化内镜检查,但并未发现食管损伤。后续 Reddy 等^[16]通过对 29 例房颤患者行 PFA,术后 3~4 d 行食管镜检查,所有患者均未发现食管腔不规则或病变的证据。此外,8

例患者接受了术后延迟钆增强心脏磁共振成像检查,检查表明紧邻食管的左房组织和肺静脉明显增强,提示消融损伤,但食管无任何增强,提示并未发生损伤。

4.2 膈神经损伤

热消融心脏组织会对其附近膈神经造成损伤。神经的电穿孔阈值较高,PFA 不易损伤神经(见图 1^[4])。这可能是由于施万细胞鞘的绝缘效应,或者是由于轴突直径较小,导致在施加高压电场时产生的电动势相对最少。一些动物研究^[17]表明,不可逆电穿孔对神经的影响微乎其微,而另一些研究^[18]则表明,造成的任何附带神经损伤都是暂时的。

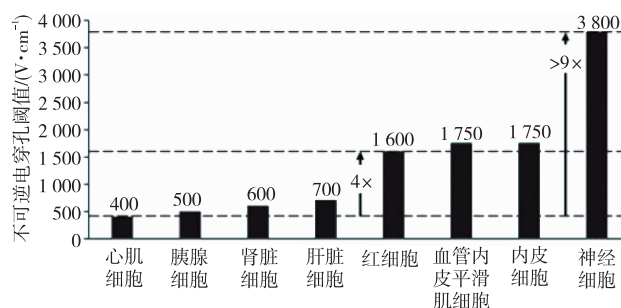


图 1 各类细胞不可逆电穿孔的阈值

Koruth 等^[18]对 6 头猪行低剂量和高剂量 PFA,分别观察 4 周和 2 周,评估基线和随访电压标测、肺静脉电位、开口直径和膈神经存活率,并对所有组织均作组织病理学检查,提示 PFA 对膈神经无损伤。van Driel 等^[19]通过在上腔静脉内释放直流电进行消融,术后右侧膈神经功能即刻及后期随访中均未受到消融影响。上述结果均证实 PFA 能有效地避免膈神经损伤及并发症。

4.3 肺静脉狭窄

传统热消融方式下的肺静脉电隔离会产生较高的肺静脉狭窄风险,其发生率与术式明显相关。肺静脉内点状消融后肺静脉狭窄发生率为 10%,而节段性消融后肺静脉狭窄的发生率 <5%^[20]。PFA 为这一挑战提供了独特的解决方案。

van Driel 等^[21]对猪分别采用 PFA 和射频消融完成环肺静脉隔离。PFA 组的肺静脉 3 个月后未发现狭窄,而射频消融组在 3 个月后则出现明显的肺静脉狭窄。Reddy 等^[22]通过对 25 例持续性房颤患者行 PFA (96 条肺静脉) 和左心房后壁消融 (24 例患者) 均 100% 成功。通过基线的定量分析和 3 个月的 CT 随访比较,其中包括 14 例患者和 54 条肺静脉,均无肺静脉狭窄。提示 PFA 可能是一种不会造成肺静脉狭窄的新型消融方式。

5 PFA 治疗房颤的安全性与有效性

房颤患者导管消融术后主要不良事件包括:左心

房-食管瘘、心脏压塞或穿孔、心肌梗死、膈神经麻痹、肺静脉狭窄、血栓栓塞、脑卒中或短暂性脑缺血发作等。由于脉冲电场具备非热性,应用于房颤消融大概率会减少那些由于射频或冷冻作为消融能源而引起的并发症。

关于食管安全的数据是最可靠的,其安全性在临床试验中得到证实,在手术后的几天内进行食管胃十二指肠镜检查^[16],仅使用脉冲电场时无任何食管损伤的迹象,而在 24 例食管胃十二指肠镜检查患者中,有 2 例使用 lattice-tip 导管在 PFA 和射频消融之间切换的试验中有轻微的黏膜热效应,考虑可能与射频能量发放有关^[23]。关于能量释放相关并发症、膈神经损伤或严重肺静脉狭窄等其他并发症的报道与食管损伤并发症的报道相一致,到目前为止还无这类不良事件的报道^[19,24]。

在较高电场强度的消融过程中,心内超声心动图可观察到大量微泡的形成。射频消融术中微泡的形成与大量的电流输送和无症状性脑栓塞的风险增加有关^[25]。目前无明确证据表明无症状性脑栓塞与脉冲电场形成的微泡相关,这是一种未知的风险,需继续对该并发症进行系统研究。

在一篇关于阵发性房颤患者行 PFA 的有效性的报道^[26]中,采用篮状导管行 PFA 的 84.8% 目标肺静脉和采用花形导管行 PFA 的 96.0% 目标肺静脉在术后早期呈现优化的 PFA 波形,显示出持久的肺静脉隔离。Reddy 等^[26]在三项多中心研究中,对 121 例阵发性房颤患者行 PFA,术后 100% 都达到肺静脉隔离。110 例患者在 (93.0 ± 30.1) d 重新标测肺静脉,84.8% 的患者无肺静脉传导恢复。尽管其他正在开发平台的长期临床随访数据尚待公布,但它们都显示出对房颤患者消融急性期疗效前景看好^[1,26-27]。

6 PFA 的局限性与展望

6.1 局限性

(1) 目前尚无有关房颤患者 PFA 后长期临床结果文章的发表,其长期有效性尚待证明;(2) PFA 围手术期卒中和微小栓子的风险尚未完全明确;(3) PFA 对心脏植入物(如支架和起搏导线等)的影响尚未完全明确;(4) 对于 PFA 预期的组织效应,该电场系统需考虑的因素包括峰值电压、脉冲数、脉冲持续时间、相位性、脉冲形状、脉冲频率以及各种形态导管的选择,但最佳组合尚未确定,每个专有系统都使用其独特的参数组合,需继续进行研究,以确定最佳参数来提供有效的透壁损伤,而不会失去特异的心肌组织选择性^[3]。

6.2 展望

基于上述 PFA 的特点以及动物和临床研究结果

分析,脉冲电场的优势为组织选择性、非热性和瞬时性,并发症少,疗效好,且不需完全贴靠等,均已证实其可行性与安全性^[26],所以脉冲电场有潜力成为新一代主流的消融能量来源^[28]。

随着对脉冲电场研究的深入,其脉宽不断升级优化,由微秒级别达到了纳秒级别,实现了脉宽更短以及电场强度更强等特点。该纳秒脉冲电场为尖锐高能瞬时脉冲电场,可在超短纳秒释放脉冲能量来改变细胞膜的电导率及通透性并跨膜入核,达到超电穿孔。已不断有研究者尝试使用纳秒脉冲电场进行房颤消融,其安全性、有效性及可控性仍需更多的研究证实^[1,26,28-30]。

作为释放能量的载体,导管的设计尤为重要,导管消融相关新器械需从以下三个趋势进行改进:(1)便捷化趋势;(2)智能化趋势;(3)高效化趋势。在器械设计和临床研究实施阶段,更需临床团队全程的投入和参与,才能使所研发器械最大限度地符合临床需求,更好地解决临床问题。

7 总结

PFA 通过不可逆电穿孔机制造成组织破坏,对于心脏疾病的治疗,尤其是房颤患者的环肺静脉隔离治疗,是一种革新性的能量方式,因为它可迅速地在肺静脉内造成大而有效的心肌损伤,而不会导致肺静脉狭窄。与现有消融方式相比,还需对 PFA 行进一步研究,不断改进其安全性和提升其有效性。随着技术的不断发展和完善,PFA 广泛应用于临床指日可待。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mansour M, Heist EK, Agarwal R, et al. Stroke and cardiovascular events after ablation or antiarrhythmic drugs for treatment of patients with atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(10):1192-1199.
- [2] Muthalaly RG, John RM, Schaeffer B, et al. Temporal trends in safety and complication rates of catheter ablation for atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(6):854-860.
- [3] 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.
- [4] Ramirez FD, Reddy VY, Viswanathan R, et al. Emerging technologies for pulmonary vein isolation [J]. *Circ Res*, 2020, 127(1):170-183.
- [5] Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: a new ablation modality—Clinical implications [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2007, 6(1):37-48.
- [6] Sugrue A, Vaidya V, Witt C, et al. Irreversible electroporation for catheter-based cardiac ablation: a systematic review of the preclinical experience [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2019, 55(3):251-265.
- [7] 包阳扬, 吴立群. 心脏脉冲电场消融进展 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2019, 23(6):498-503.
- [8] 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.
- [9] 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.
 - [10] 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.
 - [11] 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.
 - [12] Squara F, Latcu DG, Massaad Y, et al. Contact force and force-time integral in atrial radiofrequency ablation predict transmural lesions [J]. *Europace*, 2014, 16(5):660-667.
 - [13] 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.
 - [14] di Biase L, Diaz JC, Zhang XD, et al. Pulsed field catheter ablation in atrial fibrillation [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2021 Jul 28;S1050-1738(21)00083-9. DOI:10.1016/j.tcm.2021.07.006. Epub ahead of print.
 - [15] Singh SM, d'Avila A, Singh SK, et al. Clinical outcomes after repair of left atrial esophageal fistulas occurring after atrial fibrillation ablation procedures [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(11):1591-1597.
 - [16] 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.
 - [17] Li W, Fan Q, Ji Z, et al. The effects of irreversible electroporation (IRE) on nerves [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4):e18831.
 - [18] Koruth JS, Kuroki K, Kawamura I, et al. Focal pulsed field ablation for pulmonary vein isolation and linear atrial lesions: a preclinical assessment of safety and durability [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(6):e008716.
 - [19] 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.
 - [20] 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):279-342.
 - [21] 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.
 - [22] Reddy VY, Anic A, Koruth J, et al. Pulsed field ablation in patients with persistent atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(9):1068-1080.
 - [23] 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.
 - [24] 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.
 - [25] 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.
 - [26] Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Pulsed field ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 1-year outcomes of IMPULSE, PEF-CAT, and PEF-CAT II [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2021, 7(5):614-627.
 - [27] 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.
 - [28] Kawamura I, Neuzil P, Shivamurthy P, et al. Does pulsed field ablation regress over time? A quantitative temporal analysis of pulmonary vein isolation [J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(6):878-884.
 - [29] Yavin H, Brem E, Zilberman I, et al. Circular multielectrode pulsed field ablation catheter lasso pulsed field ablation: lesion characteristics, durability, and effect on neighboring structures [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2021, 14(2):e009229.
 - [30] Xie F, Zemlin CW. Effect of twisted fiber anisotropy in cardiac tissue on ablation with pulsed electric fields [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0152262.

收稿日期: 2021-09-02

本刊增加论著栏目的启事

本刊 2019 年起新增论著栏目, 论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 5 000 字以内 (包括摘要、图表及参考文献); 论著采用结构式摘要 (含目的、方法、结果和结论), 进展摘要篇幅以 200~400 个汉字为宜, 并有完整的英文摘要 (含文题、作者、单位、摘要和关键词); 关键词以 3~8 个为宜; 论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题, 其他科研基金资助的项目, 请在文稿首页脚注“【基金项目】xxx 科研资助项目 (编号)”, 如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目, 将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿, 请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿 (登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后, 点击“作者投稿”, 在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料: (1) 稿件处理费 50 元 (可通过手机银行转账)。(2) 推荐信 (可发电子版): 来稿需经作者单位审核, 并附单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投、不涉及保密、署名无争议等项, 并加盖公章。如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。(3) 若此项研究为基金项目者, 需附基金批文复印件 (可发电子版)。

本刊编辑部