

希氏-浦肯野系统起搏动物实验研究的现况与展望

胡奕然^{1,2} 金汉^{1,3} 华伟¹

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 心血管疾病国家重点实验室 阜外医院心律失常中心, 北京 100037; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院心脏及大血管病中心, 北京 100071; 3. 北京大学第一医院心内科, 北京 100034)

【摘要】 希氏-浦肯野系统起搏是目前炙手可热的生理性起搏技术,但相关研究仍处在起步阶段,尤其是基础研究方面较为滞后。动物实验研究是生命科学研究和发展重要的基础和支撑条件,对深入认识希氏-浦肯野系统起搏,明确起搏治疗背后的相关分子和细胞学机制尤为关键。现回顾希氏-浦肯野系统起搏动物实验研究相关文献并进行综述。

【关键词】 希氏束起搏;左束支起搏;动物实验

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.03.002

Current Situation and Prospective of Experimental Studies on Animal Models of His-Purkinje System Pacing

HU Yiran^{1,2}, JIN Han^{1,3}, HUA Wei¹

(1. *The Cardiac Arrhythmia Center, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China*; 2. *Department of Cardiology and Macrovascular Disease, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100071, China*; 3. *Department of Cardiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China*)

【Abstract】 His-Purkinje system pacing is a promising physiological pacing technology. However, the related research is still in its infancy, especially in the basic research. Animal experimental research is an important foundation and supporting condition for the research and development of life sciences. It is particularly key to deeply understand the pacing of His-Purkinje system and clarify the relevant molecular and cytological mechanisms behind pacing therapy. This paper reviews and summarizes the literature related to the animal experimental research of His-Purkinje system pacing.

【Key words】 His-bundle pacing; Left bundle branch pacing; Animal study

希氏-浦肯野(希浦)系统起搏能夺获心脏固有的传导系统,保证正常的心室肌电激动顺序,是目前公认最为生理性的起搏方式^[1]。最新指南明确了希浦起搏主要包括希氏束起搏(His-bundle pacing, HBP)和左束支起搏(left bundle branch pacing, LBBP)这两种起搏方式,相比于传统右心室起搏方式,能获得更优的心室电学和机械同步性^[2]。近年来公布的临床研究结果发现,希浦起搏能改善有起搏适应证患者的临床预后^[3-4]。

尽管作为新技术,希浦系统起搏仍处在起步阶段,相关基础和临床研究的证据仍需不断夯实^[2]。动物实验研究是生命科学研究和发展重要的基础和支

撑条件,对深入认识希浦系统起搏,明确起搏治疗背后的相关分子和细胞学机制尤为关键。因此,现就希浦系统解剖学及电传导特点,以及希浦起搏动物实验研究的现状做一综述。

1 希浦系统解剖及电传导特点

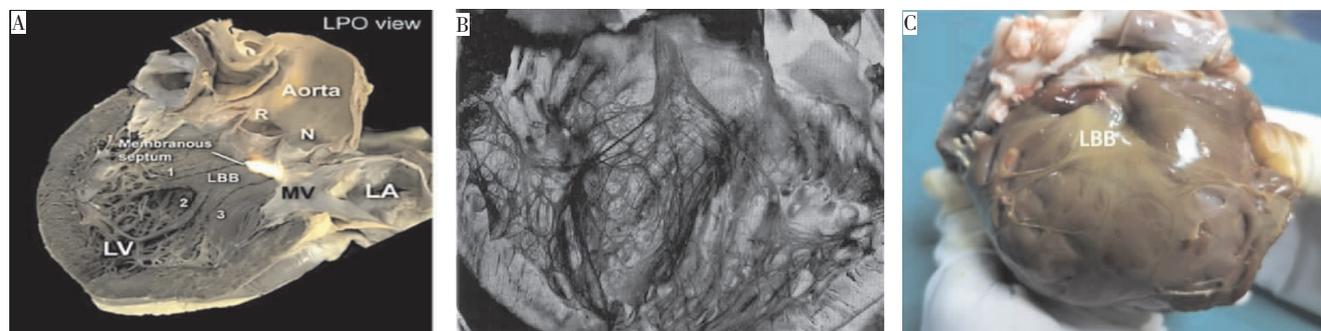
解剖上看,希氏束分为穿行段和分支段,长为15~20 mm,起自房室结远端,穿过中央纤维体后走行在三尖瓣环室间隔膜部下方,在室间隔肌部上缘分为左、右束支成分^[5]。日本学者通过对105例老年人的心脏传导系统进行解剖,发现希氏束的走行大致分为3型: I型(46.7%),最常见,希氏束走行于室间隔膜部下缘,由薄层心肌组织覆盖,易与周围心肌组织区分; II

型(32.3%),希氏束与室间隔膜部分离,由较厚的心肌组织覆盖,难与周围心肌组织区分;Ⅲ型(21.0%),希氏束裸露,走行于心内膜下^[6]。左束支作为希氏束向下在左心室面发出的重要传导束,大多数情况下以带状结构出现于主动脉无冠状窦和右冠状窦之间的膜部间隔下方,其主干短粗,随后分为左前分支及左后分支,走行于室间隔左侧心内膜下,呈扇形分布在

左心室心内膜面形成复杂的浦肯野纤维网^[7]。人和哺乳动物在希浦系统解剖和走行方面大致相似(见表 1^[5-8]和图 1)。从心脏电传导角度而言,正常房室结下传的电激动直接激动希氏束成分,沿左右束支成分快速下传,最终到达心内膜下广泛分布的浦肯野纤维网,保证了左右心室电激动的同步性,因此,希浦系统起搏是理论上最为生理性的起搏方式^[1,9]。

表 1 对比人和哺乳动物的希浦系统解剖及走行特点

	希氏束走行	希氏束长度	左束支及分支走行
人	穿过中央纤维体走行在三尖瓣环室间隔膜部下方	穿过中央纤维体部分长度为 0.25 ~ 0.75 mm,无分支部分的总长度为 2 ~ 3 mm	主干及近端分支(左前和左后,部分合并间隔支)走行于膜部间隔下方,在左心室腔内形成了一个复杂的心内膜下网状结构
犬	向前和向下穿过心脏的纤维体,走行于心内膜下方。至少有 3 个离散的分支束通过近端的希氏束分支连接到房室结末端	穿过纤维体部分长度为 1.0 ~ 1.5 mm,较人类穿行段明显更长	主干在主动脉瓣下方可见,分为三支向下往心尖方向延伸,在左心室心内膜面形成一个完整的希浦纤维网
猪	希氏束走行于室间隔顶部的右侧,然后进入室间隔顶部的纤维体内	与人类穿行段相比非常短,为 0.1 ~ 0.25 mm	主干穿过膜部间隔下缘,走行于室间隔左心室心内膜面,发出浦肯野纤维分支分布在左心室心内膜下



注:图 A 为 1 例人尸检心脏标本显示的左束支及分支^[5],图 B 为 1 例犬心脏的左束支及分支病理染色标本^[9],图 C 为作者团队实验室提供的 1 例利用卢戈氏碘液染色法显示猪心脏的左束支及分支。Aorta 为主动脉,R 为右冠状窦,N 为无冠状窦,LA 为左心房,MV 为二尖瓣,LBB 为左束支,Membranous septum 为膜部室间隔,LV 为左心室。

图 1 人和哺乳动物左束支及分支解剖及走行特点的病理标本图

2 起搏和电学参数研究

自 1967 年 Scherlag 等^[10]报道了如何记录犬希氏束电位的方法学,HBP 一直备受关注。由于当时理论和实践认识上的局限性,加上植入工具有限,早期动物实验仅限于利用标测导管记录希氏束电位,并进行临时起搏以观察 HBP 的急性期电学参数等情况^[11-12]。

随着技术的快速发展和成熟,Amitani 等^[13]首次开展了希氏束区域植入主动起搏导线并完成短期随访观察的动物实验。研究人员选取了 6 只成年比格犬,利用 11 F 递送鞘管塑成 J 型弯形状,经右颈内静脉途径送入希氏束区域,然后借助 5 F 双极标测导管寻找到希氏束电位,将主动螺旋导线(型号 4068,美国美敦力公司)成功旋入该指定部位完成犬的 HBP。术中测得急性期平均起搏阈值为 $(1.15 \pm 0.69) \text{ V} / 0.5 \text{ ms}$,R 波感知为 $(7.28 \pm 2.04) \text{ mV}$ 。随访实验犬 2

个月发现,R 波感知保持稳定,为 $(5.63 \pm 1.62) \text{ mV}$,但起搏阈值升高至 $(2.83 \pm 1.06) \text{ V} / 0.5 \text{ ms}$ 。随后将实验犬安乐死后进行组织病理学分析,显示导线头端仅有轻微的炎性细胞浸润,包括希氏束在内的传导系统均未观察到明显的病理学变化。因此,该动物实验证实了利用主动螺旋导线实施永久性 HBP 的可行性,并发现了 HBP 阈值慢性期升高的特点。

针对希氏束区域影像学不明确以及 HBP 植入困难等问题,Yin 等^[14]率先尝试应用当时先进的心腔内超声心动图(intracardiac echocardiography,ICE)技术指导犬实施 HBP。研究人员选取了 6 只成年犬,经左颈内静脉途径送入 11 F 递送鞘管作为血管通路,借助 ICE(型号:Acuson Sequoia C256)提供的超声影像学信息,将起搏导线送入三尖瓣环隔叶区域实施 HBP,并完成房室结消融。实验结果显示,1 只犬完成直接

HBP, 另外 5 只犬完成希氏束旁起搏。急性期平均起搏阈值为 $(3.0 \pm 1.0) \text{ V}/0.5 \text{ ms}$, 平均希氏束导线植入时间为 $(40 \pm 28) \text{ min}$ 。同时, 研究人员利用 ICE 直接观察急性期的血流动力学情况, 显示 HBP 对比右心耳起搏在左心室急性期血流动力学方面并无显著差异。该动物实验为临床开展 ICE 指导 HBP 提供了操作技术参考及相关可行性依据。

由于 LBBP 植入较 HBP 更为简单, 且起搏参数更为理想, 是目前更为关注的生理性起搏新技术^[15]。为了直接对比 LBBP 和 HBP 的电学参数特点, Chen 等^[16]首次开展了 LBBP 植入的动物实验。对于 3 只成年犬, 先通过标测希氏束电位的方法植入 HBP 导线, 然后借助 HBP 导线作为影像学标识, 利用现有成熟的 Select Secure™ 系列鞘管(美国美敦力公司)完成 LBBP 导线植入。术中测试参数证实, LBBP 的起搏阈值 $[(0.67 \pm 0.15) \text{ V}/0.4 \text{ ms vs } (2.30 \pm 0.66) \text{ V}/0.4 \text{ ms}, P=0.014]$ 和 R 波感知 $[(11.33 \pm 3.06) \text{ mV vs } (2.67 \pm 0.42) \text{ mV}, P=0.008]$ 均显著优于 HBP。另外, LBBP 植入犬的左心室达峰时间显著短于 HBP 植入犬 $[(39.67 \pm 1.53) \text{ ms vs } (52.33 \pm 3.51) \text{ ms}, P=0.005]$ 。其次, 解剖实验犬左右心室肌用 5% 卢戈氏碘液染色法显示出左束支及其分支结构后, 可明确观察到左束支导线头端靠近左束支区域, 从解剖病理学角度进一步明确起搏夺获左束支的证据。

3 心电生理及电激动传导特点研究

希氏束解剖上主要分为穿行段和分支段, 那么起搏不同希氏束部位在心电方面是否有差异, Mattson 等^[17]开展了动物实验旨在回答上述问题。研究人员选取了 5 只实验犬, 通过外科手段实施一种“可视化心脏方法”分离出心脏组织并维持正常的心电活动。之后, 将 4 根美敦力 3830 导线分别植入 4 个不同的希氏束区域: (1) 区域 1 为冠状静脉窦近端; (2) 区域 2 为前间隔连接处与冠状静脉窦之间的中间部位; (3) 区域 3 为前间隔连接处的近端; (4) 区域 4 为三尖瓣环靠近前间隔的心室侧。这 4 个区域囊括了希氏束的近端、穿行段和远端部分(图 2)。动物实验结果显示, 区域 1 无法夺获希氏束。区域 2~4 的希氏束夺获阈值并无显著性差异。希氏束近端到远端所记录到的希氏束-心室间期逐渐缩短, 且起搏近端能获得更优的起搏 QRS 波群形态及相对更窄的起搏 QRS 波群时限。区域 2 的选择性 HBP 比例最高(80%), 而该比例在区域 3 和 4 分别为 25% 和 50%。最后, 对这 4 个区域进行组织病理学染色发现, 区域 1 靠近房室结, 该处绝大部分由纤维束成分构成, 故起搏该处无法夺获传导系统。而区域 2 靠近房室结远端和希氏束近端, 故

起搏该处能直接夺获希氏束, 且选择性 HBP 比例最高。区域 3 靠近希氏束远端, 而区域 4 邻近右束支起始段。综上, 本动物实验揭示了起搏犬不同希氏束区域与起搏 QRS 波群形态之间的关系, 并提示起搏近端希氏束可能获得更优的电激动顺序。

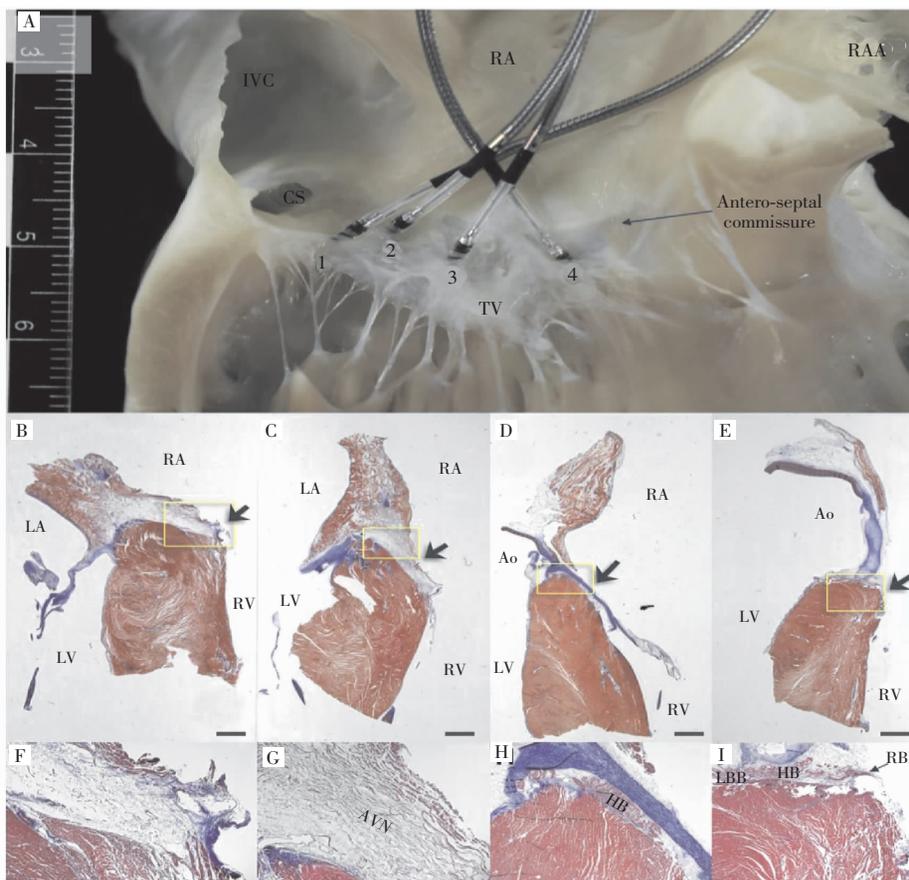
除了观察起搏 QRS 波群形态及时限等传统指标评价希浦系统起搏的同步性特点, 通过三维电解剖标测技术能获得更为准确的电激动顺序和传导时间。最近, Hirahara 等^[18]通过 Langendorff 技术分离了 7 只犬的心脏组织, 在高位右心房、希氏束、右心室心尖和左心室游离壁心外膜分别植入起搏导线, 利用 64 极网篮电极和 128 极袜套电极进行犬心内外膜高密度标测以对比窦性心律、HBP、右心室心尖起搏和双心室起搏的电激动顺序和传导时间。实验结果显示, 无论是选择性还是非选择性 HBP, 在总的激动时间、激动顺序以及起搏 QRS 波群时限方面均明显优于传统右心室起搏和双心室起搏, 且与窦性心律相比并无显著差异。此外, 非选择性 HBP 尽管较选择性 HBP 有着更宽的起搏 QRS 波群时限, 但心室整体激动顺序和时间对比, 二者并无显著性差异。因此, 该动物实验从电生理角度进一步证实了 HBP 能获得正常的心室电激动传导顺序, 且优于传统双心室起搏。此外, Qian 等^[19]运用高密度电解剖标测方法评估了 LBBP 的生理性特点。研究者对于 4 只实验猪植入型号为 3830 的起搏导线完成 LBBP, 并利用波士顿科学公司的 64 极标测导管分别在窦性心律和 LBBP 状态下完成左心室心内膜高密度电激动标测。随后, 他们将起搏导线改植入右心室间隔部位, 并再次完成标测。结果显示, LBBP 在左心室整体激动时间方面与窦性心律相比并无显著性差异 $[(109.5 \pm 9.9) \text{ ms vs } (100.3 \pm 10.1) \text{ ms}, P=0.070]$, 但显著优于传统右心室间隔部位起搏方式 $[(109.5 \pm 9.9) \text{ ms vs } (133.0 \pm 21.2) \text{ ms}, P=0.048]$ 。该研究提示, LBBP 这项新兴的生理性起搏技术同样能保证左心室正常的电激动和传导性。

4 左心室收缩顺应性研究

通过超声学技术评价起搏对心肌的影响是常用的实验方法。Zhou 等^[20]通过起搏实验犬心脏的不同部位并观察相应左心室收缩顺应性特点来明确最优的生理性起搏位点。研究人员选取 12 只成年犬, 通过右股动脉和静脉途径送入可控弯电极分别至右心房、希氏束、右心室流出道、右心室心尖处、左心室高位间隔和左心室心尖处, 在上述部位至少起搏 5 min, 每个部位间隔 10 min。同时, 利用超声二维斑点追踪技术收集上述部位起搏后的左心室旋转、左心室扭转、旋转最高峰时间、扭转最高峰时间和扭转同步性指数等反映左心室收

缩顺应性的指标并进行对比。动物实验结果显示,相较于起搏前和起搏右心房,起搏希氏束、右心室流出道、右心室心尖处、左心室高位间隔和左心室心尖处均会显著降低心尖和心底处的旋转和扭转能力,心尖处旋转最高峰时间、扭转最高峰时间和扭转同步性指数值均显著延

长。然而,起搏希氏束较心室其他部位能获得相对更优的心底及心尖处心肌旋转和扭转的参数值,并观察到更高的左心室收缩末期压力。因此,该动物实验同样证实了 HBP 的生理性,起搏希氏束部位较其他心室部位能获得更好的左心室机械顺应性。



注:图 A 为导线植入区域 1~3 位于犬的右心房内,区域 4 位于三类瓣瓣下,图 B~E 为通过 Masson 染色法在低倍镜下(1×)观察起搏导线植入上述四个部位(箭头)的组织病理学特点;图 F~I 为通过 Masson 染色法在高倍镜下(40×)观察相应 B~E 图组织切片的黄色框区域。RA 为右心房,RBB 为右束支,HB 为希氏束,AVN 为房室结,Ao 为主动脉,CS 为冠状窦,IVC 为下腔静脉,LA 为左心房,LBB 为左束支,LV 为左心室,RAA 为右心耳,RV 为右心室,TV 为三尖瓣。

图 2 可视化心脏方法显示起搏导线位置和相应的组织病理学特点

5 小结与展望

生理性起搏是公认的最理想的起搏方式,希浦系统起搏的问世激起了心脏起搏领域研究的热潮^[1,8]。就目前而言,所报道的绝大多数为临床研究,而涉及希浦系统起搏的动物实验和基础研究较为匮乏。尽管国内外学者在希浦系统起搏动物实验方面已开展了关于起搏电学参数、电激动和传导特点以及左心室收缩顺应性等研究工作,这种新兴的起搏方式对于心肌细胞跨膜离子流变化,离子通道及缝隙连接蛋白表达、心肌能量代谢和细胞凋亡等方面的影响尚未明确(图 3)。因此,掌握希浦系统的解剖特点,全面了解希浦系统起搏的基础研究现状,并依此合理开展希浦系统起搏动物实验,有望深入认识生理性起搏治疗背

后的确切分子细胞学机制,为临床进一步优化希浦系统起搏植入策略、发掘新的植入位点以及明确最优生理性起搏适应证患者提供科学的理论依据。

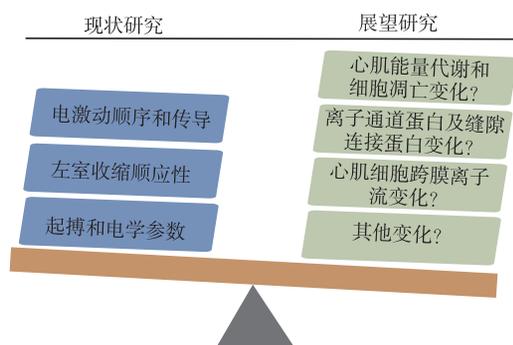


图 3 希浦系统起搏动物实验现状和展望研究示意图

参 考 文 献

[1] Sharma PS, Vijayaraman P, Ellenbogen KA. Permanent His bundle pacing: shaping the future of physiological ventricular pacing [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(1):22-36.

[2] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心电生理专业委员会. 希氏-浦肯野系统起搏中国专家共识 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2021, 25(1):10-36.

[3] Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(20):2319-2330.

[4] Sharma PS, Patel NR, Ravi V, et al. Clinical outcomes of left bundle branch area pacing compared to right ventricular pacing: results from the Geisinger-Rush Conduction System Pacing Registry [J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19(1):3-11.

[5] Padala SK, Cabrera JA, Ellenbogen KA. Anatomy of the cardiac conduction system [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2021, 44(1):15-25.

[6] Kawashima T, Sasaki H. A macroscopic anatomical investigation of atrioventricular bundle locational variation relative to the membranous part of the ventricular septum in elderly human hearts [J]. *Surg Radiol Anat*, 2005, 27(3):206-213.

[7] Elizari MV. The normal variants in the left bundle branch system [J]. *J Electrocardiol*, 2017, 50(4):389-399.

[8] Hara T. Morphological and histochemical studies on the cardiac conduction system of the dog [J]. *Arch Histol Jpn*, 1967, 28(3):227-246.

[9] 蔡彬妮, 李琳琳, 黄心怡, 等. 左束支起搏的心脏电学和机械同步性及中远期导线稳定性研究 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(1):55-61.

[10] Scherlag BJ, Kosowsky BD, Damato AN. A technique for ventricular pacing from the His bundle of the intact heart [J]. *J Appl Physiol*, 1967, 22(3):584-587.

[11] Karpawich PP, Gates J, Stokes KB. Septal His-Purkinje ventricular pacing in canines: a new endocardial electrode approach [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1992, 15(11 Pt 2):2011-2015.

[12] Mabo P, Scherlag BJ, Munsif A, et al. A technique for stable His-bundle recording and pacing: electrophysiological and hemodynamic correlates [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1995, 18(10):1894-1901.

[13] Amitani S, Miyahara K, Sohara H, et al. Experimental His-bundle pacing: histopathological and electrophysiological examination [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1999, 22(4 Pt 1):562-566.

[14] Yin L, Laske TG, Rakow N, et al. Intracardiac echocardiography-guided His bundle pacing and atrioventricular nodal ablation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2008, 31(5):536-542.

[15] Zhang S, Zhou X, Gold MR. Left bundle branch pacing: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(24):3039-3049.

[16] Chen X, Jin Q, Li B, et al. Electrophysiological parameters and anatomical evaluation of left bundle branch pacing in an in vivo canine model [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(1):214-219.

[17] Mattson AR, Mattson E, Mesich ML, et al. Electrical parameters for physiological His-Purkinje pacing vary by implant location in an ex vivo canine model [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(3):443-450.

[18] Hirahara AM, Lange M, Shah A, et al. His bundle pacing shows similar ventricular electrical activation as sinus: selective and nonselective His pacing indistinguishable [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(1):H13-H22.

[19] Qian Z, Hou X, Wang Y, et al. Physiological left bundle branch pacing validated by ultra-high density ventricular mapping in a swine model [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(1):e007898.

[20] Zhou ZW, Zhang BC, Yu Y, et al. Acute impact of pacing at different cardiac sites on left ventricular rotation and twist in dogs [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e111231.

收稿日期:2021-11-18

投 稿 须 知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页 2019 格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后未接到本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如须另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投及多稿一投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部