

## 血管迷走性晕厥介入治疗的研究进展

胡雪梅<sup>1</sup> 胥雪莲<sup>1</sup> 唐炯<sup>2</sup>

(1. 重庆医科大学附属大学城医院心血管内科, 重庆 401331; 2. 云南省阜外心血管病医院心血管内科, 云南昆明 650000)

**【摘要】** 血管迷走性晕厥指由自主神经功能异常引起的短暂性、可逆性意识丧失。常规方式、药物治疗欠佳时可考虑介入治疗, 包括心脏起搏和心脏神经射频消融术。永久起搏器适用于反复晕厥伴心脏抑制的中老年患者, 闭环刺激起搏效果可能优于传统起搏方式。射频消融能够从根源上解决心脏自主神经功能紊乱问题, 然而其尚需更多研究综合评估。

**【关键词】** 血管迷走性晕厥; 介入治疗; 永久起搏器; 心脏神经节丛射频消融术

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.08.005

## Interventional Therapy of Vasovagal Syncope

HU Xuemei<sup>1</sup>, XU Xuelian<sup>1</sup>, TANG Jiong<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China; 2. Department of Cardiology, Fuwai Yunnan Cardiovascular Hospital, Kunming 650000, Yunnan, China)

**【Abstract】** Vasovagal syncope refers to transient, reversible loss of consciousness caused by autonomic dysfunction. Interventional therapy, including cardiac pacing and cardioneuroablation may be considered when general approach to therapy and pharmacotherapy are unsatisfactory. Permanent pacemakers are indicated for middle-aged and elderly patients with recurrent syncope with cardiac depression, and closed-loop stimulation pacing may be better than traditional pacing. Cardioneuroablation can solve the problem of cardiac autonomic dysfunction from the root, but it needs to be comprehensively evaluated by more studies.

**【Key words】** Vasovagal syncope; Interventional therapy; Permanent pacemaker; Cardioneuroablation

晕厥指脑灌注不足引起的短暂性意识丧失, 血管迷走性晕厥 (vasovagal syncope, VVS) 最常见, 约占 40%<sup>[1-3]</sup>。VVS 的发生机制与迷走神经异常兴奋及交感神经抑制有关, 一般不会危及生命, 但反复发作会影响日常生活, 常见于女性<sup>[4]</sup>。对反复发作、日常生活受影响的患者可考虑介入治疗, 现主要介绍植入永久起搏器和心脏神经节丛射频消融术 (cardioneuroablation, CNA) 治疗 VVS 的原理和研究进展。

### 1 VVS 的基本介绍

#### 1.1 临床表现及诊断

VVS 发作一般由长时间站立、脱水、剧烈疼痛、血管减压药等触发, 多与心脏前负荷降低或情绪压力增加有关, 发作前有脸色苍白、恶心、呕吐、出汗等先兆症状, 非典型发作无上述表现, 多首发于中老年时期<sup>[5]</sup>。VVS 的诊断依据患者临床表现、直立倾斜试验 (head-up tilt test, HUTT)、动态心电图和植入式循环记录仪等检查结果, 并且排除其他原因所致晕厥或意识

丧失。需要注意的是, HUTT 包括非药物和药物激发两个阶段, 具有良好的特异性和敏感性, 但对非典型、老年患者阳性预测值较低。通常根据晕厥发作时的临床表现及 HUTT 结果将 VVS 分为 3 种类型, 包括血管抑制型 (血压下降为主)、心脏抑制型 (心率下降为主或不伴心脏停搏) 和混合型, 其中混合型发生率最高, 而老年人多为血管抑制型<sup>[6]</sup>。

#### 1.2 常见治疗措施

对患者进行健康教育、增加水和盐摄入和物理训练是常规治疗手段, 效果欠佳时可进行药物治疗。侧重于选择具有扩张血容量、增加静脉回流或增加血管张力效果的药物, 如盐酸米多君、5-氟尿嘧啶、 $\beta$ 受体阻滞剂和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂等<sup>[1-2]</sup>。少数难治性、晕厥反复发作患者建议接受起搏器植入或 CNA。

### 2 起搏器治疗 VVS

#### 2.1 治疗原理

VVS 的发生包括代偿期和晕厥期。在代偿期, 患

者可能因为静脉淤积首先出现每搏量下降,然后小动脉收缩减少引起总外周阻力降低,最后出现心脏抑制,心率、血压急剧下降,该过程是代偿期和晕厥期的转折点,脑血管灌注不足,最终导致晕厥<sup>[7-8]</sup>。起搏器通过触发快频率心室起搏,恢复心率、血压,避免脑缺血缺氧发生<sup>[9]</sup>。临床上越来越多难治性心脏抑制型 VVS 患者选择接受永久起搏器治疗。

## 2.2 研究进展

传统起搏方式包括频率骤降、频率平滑、高级滞后和突然心动过缓反应,主要通过感知晕厥前心率下降激活,然而,近年来其有效性争议不断。闭环刺激(closed loop stimulation, CLS)起搏通过推导右心室局部阻抗对每个心动周期中右心室收缩速度进行监测,收缩速度受心率和心肌收缩力影响,因此 CLS 能够识别心肌收缩力变化<sup>[10-11]</sup>。研究<sup>[7-8,10-11]</sup>发现,VVS 患者心肌收缩力增加先于血压、心率下降,理论上 CLS 较传统起搏方式能更早触发心室起搏。

CLS 起搏在心脏抑制型 VVS 患者中的应用受到越来越多关注。Palmisano 等<sup>[10]</sup>的研究结果证实 CLS 能实现早期心率增加。他们发现 CLS 从晕厥前 8 min 激活起搏,维持心率在 90 次/min 左右,使血压下降减少了 22 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa),晕厥发作时间延迟 4 min。CLS 起搏治疗 VVS 的疗效已得到多项研究支持<sup>[10,11-14]</sup>。一项多中心、安慰剂对照的 BIOSync 试验<sup>[14]</sup>发现与无主动起搏组相比,双腔起搏器 CLS 起搏组晕厥发生率明显降低(16% vs 53%),2 年相对和绝对风险降低为 77% 和 46%。另一项随机、对照的 SPAIN 研究结果<sup>[11]</sup>同样支持 CLS 起搏能显著减少晕厥发作,并且发现 CLS 起搏使晕厥首次复发时间延长了 2 年。另外,CLS 起搏可引起前驱症状,减少患者因意识丧失所造成的摔倒损伤。值得注意的是,虽然上述研究<sup>[11,14]</sup>得到阳性结果,但是试验对象均为 40 岁以上、HUTT 或植入式循环记录仪提示为心脏抑制型的 VVS 患者,目前尚无研究证实 CLS 起搏在治疗血管抑制型和混合型 VVS 时效果更佳。

目前,尚无临床研究直接将 CLS 起搏与传统起搏进行比较,但是,不少研究者认为采用 CLS 起搏治疗心脏抑制型 VVS 效果优于传统起搏。一方面,CLS 起搏通过测量右心室局部阻抗来监测心肌收缩性,理论上说能更及时触发心室起搏<sup>[7-8,10-11]</sup>。另一方面,对多项研究进行荟萃分析<sup>[15]</sup>发现 CLS 能更有效降低晕厥复发率。

## 2.3 适应范围

2021 年欧洲指南<sup>[16]</sup>认为心脏起搏适用于年龄 ≥ 40 岁、有反射性晕厥严重临床表现的心脏抑制型 VVS

患者,等级为 IA 类。

## 3 射频消融治疗 VVS

### 3.1 治疗原理

心脏神经系统包括感觉神经、交感神经和副交感神经,前二者的节后神经元位于椎旁神经节链或中枢神经系统中,离心脏较远,可在心内膜受到破坏后恢复功能,而后者主要位于心脏旁脂肪垫,靠近心脏,会在破坏后形成长期或永久性去神经支配<sup>[17-19]</sup>。CNA 通过在心内膜面对心脏自主神经节丛(ganglionated plexus, GP)进行导管消融,抑制迷走神经功能,从根源上解决 VVS 患者迷走神经异常亢进的问题<sup>[1-2,18]</sup>。

### 3.2 研究进展

近年来,越来越多研究结果<sup>[20-22]</sup>支持 CNA 能够治疗迷走神经诱导的症状性心动过缓及 VVS。Pachon-M 等<sup>[22]</sup>研究发现接受 CNA 的患者 2 年后副交感和交感神经活动显著减少,缓慢性和快速性心律失常显著减少,提示 CNA 后存在显著的去神经支配。Debruyne 等<sup>[20]</sup>和 Hu 等<sup>[21]</sup>研究均发现接受 CNA 的 VVS 患者在术后随访期间出现晕厥或先兆症状的概率显著降低。上述研究<sup>[20-22]</sup>均未发现手术相关重大并发症。然而,CNA 作为一种新型治疗策略,其在实施过程中还存在不少难点和争议点。

第一,如何对消融靶点进行定位? 研究<sup>[23]</sup>发现,心脏主要有 5 个自主 GP,分布于左心房肺静脉口周围,包括左上 GP、左下 GP、左侧 GP、右前神经节丛(right anterior ganglionated plexus, RAGP)和右下 GP。目前,标测 GP 的方法主要有解剖定位、高频刺激和频谱分析,解剖定位为最基本方法,频谱分析常结合高频刺激或解剖定位。目前,尚未明确何种标测方法对治疗效果更佳,Sun 等<sup>[24]</sup>比较了解剖定位和高频刺激两种方式对疗效的影响,结果为阴性。

第二,如何对消融策略进行选择? 先前的研究多为左心房消融,双心房消融也有报道,近年来,右心房消融得到了越来越多的支持。Hu 等<sup>[21]</sup>研究发现 RAGP 消融可能是 CNA 治疗的基石,研究者进行 RAGP 消融时观察到患者心率从(61.3 ± 12.2)次/min 增加到(82.4 ± 14.7)次/min,而在其他部位仅观察到迷走神经反应,提示 RAGP 可能是窦房结迷走神经的最终共同通路。Debruyne 等<sup>[20,25]</sup>对 VVS 患者进行心脏神经调节(RAGP 部分消融),结果发现与左侧或双侧多部位消融相比,心脏神经调节手术风险更小、更快速。然而,对一些功能性房室传导阻滞患者进行消融还需要 RAGP 联合其他 GP 消融<sup>[26]</sup>。总体来看,对单独右心房消融的研究较少,其有效性还需进一步研究证实。

第三,如何对自主神经张力进行客观评估? 心率变异性是目前最常用的指标,具有易行、无创等优点, Pachon-M 等<sup>[22]</sup>通过心率变异性发现 CNA 后 2 年患者再神经支配停止。近年来也有研究使用心率减速力 (deceleration capacity, DC) 来评估自主神经张力,并且也具备上述优点。DC 通过计算窦性心律 RR 间期周期性变化得出, DC 值升高反映迷走神经兴奋性增强,反之则为减弱。郑黎晖等<sup>[27]</sup>通过比较消融前后 DC 值发现未复发组患者在术后 1 天 DC 值迅速降低,在术后 1 年内始终低于基线水平,而复发组和对照组 DC 值与基线相比无统计学差异,提示 CNA 能通过降低迷走神经张力预防 VVS 复发。Zheng 等<sup>[28]</sup>研究发现 DC > 7.5 ms 预示心脏迷走神经张力异常升高,可作为开展 CNA 的一条重要参考指标。

### 3.3 适应范围

由上文可知,心脏起搏难以排除低血压或血管抑制反射的潜在作用,并且缺乏 40 岁以下患者获益的证据。CNA 能够从根源上解决自主神经功能紊乱的问题,因此,欧洲和美国指南<sup>[1-2]</sup>推荐年龄在 40 岁以下、反复发作的心脏抑制型或混合型 VVS 患者选择 CNA 治疗。

## 4 总结与展望

VVS 是一种自主神经功能异常导致的短暂性意识丧失,对于少数反复发作、严重影响生活质量的患者可能需要介入治疗。

永久起搏器可以通过高频起搏增加心率及心输出量,对于年龄 ≥ 40 岁且为心脏抑制型的 VVS 患者,起搏器在一定程度上能够缓解及预防晕厥发作。CLS 双腔起搏通过检测心脏阻抗测量值的变化激活,疗效可能优于传统起搏方式。值得注意的是,起搏治疗不会完全消除血管舒张导致的晕厥复发,尚无研究和指南支持其用于伴血管抑制反射的患者。另外,关于患者选择、模式选择、HUTT 诊断价值、疗效评估等方面还存在争议,尚需更多研究进一步明确。

选择性消融心脏自主 GP 能够改善迷走神经功能,减少 VVS 患者发生晕厥,是一种潜在有效的策略。经过不断的实践, CNA 手术成功率及预后不断改善。然而,关于射频消融术的报道大部分都不是大样本、多中心研究,证据力度相对较弱。另外,对患者选择标准的制定、消融部位和范围意义的解释、消融终点的确定、消融前后心脏自主神经功能的评估以及 CNA 的长期有效性等问题尚未达成共识,尚需大量多中心、随机、对照研究对其有效性和安全性进行全面评估。

## 参考文献

- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(21):1883-1948.
- Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: Executive Summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(5):620-663.
- Virag N, Erickson M, Taraborrelli P, et al. Predicting vasovagal syncope from heart rate and blood pressure: a prospective study in 140 subjects [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(9):1404-1410.
- Alboni P, Messop AC, Lauri A, et al. Are women really more affected by vasovagal syncope than men? [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2021, 22(2):69-78.
- Garcia A, Marquez MF, Fierro EF, et al. Cardioinhibitory syncope: from pathophysiology to treatment—Should we think on cardioneuroablation? [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2020, 59(2):441-461.
- 颜如玉, 朱世杰, 赵海玉, 等. 射频导管消融术治疗血管迷走性晕厥的进展 [J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(12):1231-1233 + 1263.
- Jardine DL, Wieling W, Brignole M. The pathophysiology of the vasovagal response [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(6):921-929.
- van Dijk JG, Ghariq M, Kerkhof FI, et al. Novel methods for quantification of vasodepression and cardioinhibition during tilt-induced vasovagal syncope [J]. *Circ Res*, 2020, 127(5):e126-e138.
- Olshansky B. Vasovagal syncope: to pace or not to pace [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(14):1729-1731.
- Palmisano P, Dell'Era G, Russo V, et al. Effects of closed-loop stimulation vs. DDD pacing on haemodynamic variations and occurrence of syncope induced by head-up tilt test in older patients with refractory cardioinhibitory vasovagal syncope: the Tilt test-Induced REsponse in Closed-loop Stimulation multicentre, prospective, single blind, randomized study [J]. *Europace*, 2018, 20(5):859-866.
- Baron-Esquivas G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, et al. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(14):1720-1728.
- Russo V, Rago A, de Rosa M. Does cardiac pacing reduce syncopal recurrences in cardioinhibitory vasovagal syncope patients selected with head-up tilt test? Analysis of a 5-year follow-up database [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 270:149-153.
- Brignole M, Russo V, Arabia F, et al. Cardiac pacing in severe recurrent reflex syncope and tilt-induced asystole [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5):508-516.
- Brignole M, Tomaino M, Aerts A, et al. Benefit of dual-chamber pacing with Closed Loop Stimulation in tilt-induced cardio-inhibitory reflex syncope (BIOSync trial): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18(1):208.
- 郑晓琳, 邱春光. 起搏器治疗血管迷走性晕厥 [J]. *心电与循环*, 2020, 39(1):11-14, 18.
- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(35):3427-3520.
- Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, et al. "Cardioneuroablation"—New treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation [J]. *Europace*, 2005, 7(1):1-13.
- Stavrakis S, Po S. Ganglionated plexi ablation: physiology and clinical applications [J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2017, 6(4):186-190.
- van Dijk JG, van Rossum IA, Thijs RD. The pathophysiology of vasovagal syncope: novel insights [J]. *Auton Neurosci*, 2021, 236:102899.
- Debruyne P, Rossenbacker T, Collienne C, et al. Unifocal right-sided ablation

- treatment for neurally mediated syncope and functional sinus node dysfunction under computed tomographic guidance[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11(9):e006604.
- [21] Hu F, Zheng L, Liang E, et al. Right anterior ganglionated plexus: the primary target of cardioneuroablation? [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(10):1545-1551.
- [22] Pachon-M JC, Pachon-M EI, Pachon CTC, et al. Long-term evaluation of the vagal denervation by cardioneuroablation using Holter and heart rate variability [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(12):e008703.
- [23] Jin M, Yang Y, Pan X, et al. Effects of pulmonary static inflation with 50% xenon on oxygen impairment during cardiopulmonary bypass for stanford type A acute aortic dissection: a pilot study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(10):e6253.
- [24] Sun W, Zheng L, Qiao Y, et al. Catheter ablation as a treatment for vasovagal syncope: long-term outcome of endocardial autonomic modification of the left atrium[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(7):e003471.
- [25] Debruyne P, Rossenbacker T, Janssens L, et al. Durable physiological changes and decreased syncope burden 12 months after unifocal right-sided ablation under computed tomographic guidance in patients with neurally mediated syncope or functional sinus node dysfunction[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2021, 14(6):e009747.
- [26] Debruyne P, Wijns W. Cardio-neuromodulation: the right-sided approach [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3(9):1056-1057.
- [27] 郑黎晖, 孙巍, 刘尚雨, 等. 左心房去神经化导管消融治疗对血管迷走性晕厥患者心脏自主神经功能的影响 [J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(12):1203-1207.
- [28] Zheng L, Sun W, Liu S, et al. The diagnostic value of cardiac deceleration capacity in vasovagal syncope[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(12):e008659.

收稿日期:2022-02-26

(上接第 689 页)

- [26] Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, et al. Surgical management of ventricular tachycardia unrelated to myocardial ischemia or infarction[J]. *Am J Cardiol*, 1982, 49(2):397-410.
- [27] Gerlis LM, Schmidt-Ott SC, Ho SY, et al. Dysplastic conditions of the right ventricular myocardium: Uhl's anomaly vs arrhythmogenic right ventricular dysplasia[J]. *Br Heart J*, 1993, 69(2):142-150.
- [28] Possner M, Gensini FJ, Mauchley DC, et al. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: an overview of pathology and management[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(12):157.
- [29] Kumar TKS, Boston US, Knott-Craig CJ. Neonatal ebstein anomaly [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 29(3):331-337.
- [30] Landi F, Sandoval E, Martinez J, et al. Combined heart and liver transplantation for Uhl's anomaly: a case report[J]. *Transplant Proc*, 2021, 53(9):2751-2753.
- [31] Takizawa K, Suzuki S, Honda Y, et al. Long-term survival of Uhl's anomaly with total cavopulmonary conversion [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2009, 17(2):203-205.
- [32] Greer ML, MacDonald C, Adatia I. MRI of Uhl's anomaly [J]. *Circulation*, 2000, 101(24):e230-e232.
- [33] Sano S, Ishino K, Kawada M, et al. Total right ventricular exclusion procedure: an operation for isolated congestive right ventricular failure [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 123(4):640-647.

收稿日期:2023-03-23