

· 老年人心律失常专栏 ·

心房颤动去神经治疗的临床效应

王曦敏, 侯应龙*

(山东大学附属千佛山医院心内科, 济南 250014)

【摘要】构成心脏自主神经系统的交感神经与迷走(副交感)神经在房颤(AF)的发生与维持中起着重要的作用, 由此以心房神经丛(GP)消融为主的去神经治疗亦成为AF单独或辅助的介入疗法之一。然而GP消融带来的神经与心房重构现象也日益受到关注。

【关键词】心房重构; 射频消融; 神经丛

【中图分类号】 R541.7⁺5

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00005

Clinical efficiency of ganglionated plexus ablation for atrial fibrillation: a review

WANG Xi-Min, HOU Ying-Long*

(Department of Cardiology, Affiliated Qianfuoshan Hospital, Shandong University, Ji'nan 250014, China)

【Abstract】 The cardiac autonomic nervous system (ANS) which consists of sympathetic and vagal (parasympathetic) nerves plays an important role in the initiation and maintenance of atrial fibrillation (AF). Catheter ablation focusing on atrial ganglionated plexus (GP) has become the first-line or adjuvant therapeutic strategy for AF. However, there is of growing concern about the nervous and atrial remodeling induced by GP ablation.

【Key words】 atrial remodeling; radiofrequency ablation; nerve plexus

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81270237), Shandong Provincial Sci & Tech Development Program (2011GSF11837) and Shandong Provincial Natural Science Foundation (ZR2012HM043).

Corresponding author: HOU Ying-Long, E-mail: houyinglong@sina.com

心房颤动(简称房颤, atrial fibrillation, AF)是临床常见心律失常之一。持续房颤可以引起心房结构与功能紊乱、心力衰竭、心动过速性心肌病、血栓形成及其相关并发症,严重影响患者的生活质量。目前,针对房颤的治疗策略主要包括药物治疗、导管消融与外科治疗。在导管消融方面,心房神经丛(ganglionated plexus, GP)消融已经成为房颤单独或辅助手段之一,尽管获得了一定的疗效,但其所介导的神经与心房重构现象也日益受到关注。

1 心脏自主神经系统及其与房颤的关系

房颤的发生和维持需要多种机制的共同参与,其中构成心脏自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)的交感神经与迷走(副交感)神经起着重要作用^[1]。心脏ANS可分为外在ANS与内在ANS,心脏外在ANS^[2]由脑干及GP之前的神经纤维

构成;而位于心脏表面、大血管附近的GP及连接GP的神经纤维构成心脏内在ANS。GP实际上是迷走与交感神经末梢在心脏表面的“聚集地”,具有整合心脏局部神经信息的功能(整合中心)。在哺乳动物,与心房活动相关的GP主要有4个,分别是前右GP,位于右上肺静脉前;下右GP,位于右下肺静脉下;左上GP,位于Marshall韧带心外膜插入点附近、左上肺静脉根部;左下GP,位于左下肺静脉之下。其中,前右GP主要影响窦房结(sinoatrial node, SAN)及其附近心房肌的功能,下右GP主要影响房室结(atrioventricular node, AVN)及其附近心房肌的功能^[3-5]。一系列研究证实心脏ANS通过多种机制参与了房颤的发生与维持^[1,6-9],而消融心房GP可以有效地消除肺静脉的快速放电,从而消除房颤^[2,5],由此,GP消融成为房颤导管消融单独或辅助的治疗手段之一。

收稿日期: 2013-11-12; 修回日期: 2013-11-28

基金项目: 国家自然科学基金(81270237); 山东省科技发展计划(2011GSF11837); 山东省自然科学基金(ZR2012HM043)

通信作者: 侯应龙, E-mail: houyinglong@sina.com

2 房颤去神经治疗的临床疗效

2004年, Platt等^[10]首次报道了22例仅行GP消融、而未行肺静脉隔离的持续性房颤患者,在随后6个月的短期随访期间,89%患者无房颤复发,证实GP消融治疗阵发性房颤具有可行性。Calò等^[11]的近期研究表明,对迷走神经介导的阵发性房颤患者行右房多个GP解剖部位消融,在长期随访期间,近70%的患者未复发房颤。Oral等^[12]以在注射异丙肾上腺素时不再诱发出房颤作为消融终点,对153例由高频电刺激诱发的持续性房颤患者通过迷走刺激反应定位并消融GP,在平均11个月的随访期内,77%的患者未服用抗心律失常药物且未复发房颤,提示由迷走刺激反应定位并消融GP治疗阵发性房颤是有效的。在另外一项临床实验中, Pappone等^[13]对297例房颤患者行环肺静脉(pulmonary vein, PV)部消融手术,术中有100例患者于环肺静脉部消融过程中出现了迷走反射,术后上述反射消失,在12个月的随访期间,术中出现迷走反射的患者99%未复发房颤,而没有诱发出迷走反射的患者成功率为85%。Mikhaylov等^[14]分别对样本量相同、病情一致的两组房颤患者行GP消融和PV消融,评估两种消融策略的成功率,发现在36个月的随访期间,GP消融的疗效虽然不及PV消融,但仍然获得了34.3%的成功率。然而, Katritsis等^[15]发现GP联合PV消融的房颤治愈成功率>80%,优于PV单独消融的成功率。Scherlag等^[16]报道33例房颤患者行环PV+GP消融,27例仅仅接受PV消融,经过平均6个月的随访,行PV+GP消融的患者的房颤治愈率为91%,仅行PV消融的患者成功率为71%,结果提示PV联合GP消融可以提高房颤治愈成功率。2010年, Zhang等^[17]的一项关于比较不同消融策略对治疗房颤的荟萃(meta)分析结果显示,GP联合PV消融明显增加房颤治愈率,且明显增加窦性节律的维持,然而,当两者单独比较时,GP消融并不优于PV消融策略。

3 房颤去神经化治疗后的神经与心房重构

Oh等^[18]于2006年行犬的右肺静脉脂肪垫和下腔静脉-左心房脂肪垫射频消融,发现消融即刻房颤诱发率明显降低,但4周后房颤的诱发率却明显比消融前增加,提示GP消融后可能存在神经重构的现象。Sakamoto等^[19]将18只犬随机分为3组,分别行脂肪垫消融、PV消融+脂肪垫消融、左房后部消融+脂肪垫消融,消融前,刺激迷走神经引起SAN和AVN功能的改变,消融后即刻,迷走神经刺激对SAN和AVN的支配作用消失,但4周后迷走神经刺激出现

SAN功能的改变,提示GP消融后存在早期的心房神经再生现象。黄从新团队的一项研究将犬随机分为消融组(消融右心房两个GP)和对照组,8周后消融组房颤诱发性增加,尽管对照组及实验组GP消融即刻并未诱发房颤,但与对照组比较,消融组犬右心房的心房尿钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)水平明显增加^[20]。GP消融组的右心房生长相关蛋白43(growth-associated protein 43, GAP43)、酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)、胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)神经表达量较对照组明显减低。这些进一步提示,去神经后的确存在神经重构现象。

有关去神经治疗后神经重构的机制目前并不十分清楚。首先,在心房消融的局部可能存在不均一的神经再生。传统观点认为神经元破坏后无法再生,而轴突的破坏却仍有再生的能力。目前的射频消融技术很难判断是否仅仅破坏了轴突,因此不能排除轴突损坏后的神经再生现象。其次,消融区域可能会有胆碱能受体及肾上腺素能受体表达水平的代偿性上调。在一项犬的迷走神经去神经化研究中,手术移除支配SAN和AVN的迷走神经节,结果发现SAN及AVN的去神经化后,乙酰胆碱的敏感性增加^[21]。因此,推测心房去神经化后,也可能存在上述受体敏感性增加及表达增强。第三,因为ANS存在复杂的网络关系,神经丛不仅支配附近的心房肌组织,也可同时影响其他部位的心房肌电生理功能,由于消融不可能达到完全的去神经化,因此也使得神经重构增加了空间上的复杂性。

除了存在神经重构现象之外,心房神经丛消融后,靶组织区是否会由于失去了神经支配而萎缩导致心房肌的收缩不良、心房直径及容积的改变?黄从新团队在GP消融8周后超声检测发现心房直径没有明显的改变,但未能观察远期影响。Oh等^[18]报道GP消融后消融区脂肪垫形态明显改变,镜下观察消融区,结缔组织被大量的纤维化组织所代替,不可避免地引起心房组织透壁性损伤。Wylie等^[22]发现,心内膜消融引起疤痕组织形成,降低了左房收缩功能,是否GP消融造成的疤痕组织也会产生相同的负效应?由于目前研究资料有限,对此,仍需要进一步探索和研究。

【参考文献】

- [1] Coumel P, Attuel P, Lavalley J, et al. The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin[J]. Arch Mal Coeur Vaiss, 1978, 71(6): 645-656.
- [2] Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, et al. Ganglionated plexi

- modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(1): 61–68.
- [3] Ardell JL. Structure and function of mammalian intrinsic cardiac neurons[A]/Armour JA, Ardell JL. *Neurocardiology*[M]. New York: Oxford Univ Press, 1994: 95–114.
- [4] Arora RC, Waldmann M, Hopkins DA, *et al.* Porcine intrinsic cardiac ganglia[J]. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 2003, 271(1): 249–258.
- [5] James TN. Combinatorial roles of the human intertruncal plexus in mediating both afferent and efferent autonomic neural traffic and in producing a cardiogenic hypertensive chemoreflex[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2004, 46(6): 539–572.
- [6] Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, *et al.* Autonomic mechanism for initiation of rapid firing from atria and pulmonary veins: evidence by ablation of ganglionated plexi[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84(2): 245–252.
- [7] Po SS, Scherlag BJ, Yamanashi WS, *et al.* Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions[J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3(2): 201–208.
- [8] Lim PB, Malcolm-Lawes LC, Stuber T, *et al.* Intrinsic cardiac autonomic stimulation induces pulmonary vein ectopy and triggers atrial fibrillation in humans[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(6): 638–646.
- [9] Lim PB, Malcolm-Lawes LC, Stuber T, *et al.* Stimulation of the intrinsic cardiac autonomic nervous system results in a gradient of fibrillatory cycle length shortening across the atria during atrial fibrillation in humans[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(11): 1224–1231.
- [10] Platt M, Mandapati R, Scherlag BJ, *et al.* Limiting the number and extent of radiofrequency applications to terminate atrial fibrillation and subsequently prevent its inducibility[abstract][J]. *Heart Rhythm*, 2004, 1: S11.
- [11] Calò L, Rebecchi M, Sciarra L, *et al.* Catheter ablation of right atrial ganglionated plexi in patients with vagal paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(1): 22–31.
- [12] Oral H, Chugh A, Good E, *et al.* A tailored approach to catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2006, 113(15): 1824–1831.
- [13] Pappone C, Santinelli V, Manguso F, *et al.* Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2004, 109(3): 327–334.
- [14] Mikhaylov E, Kanidieva A, Sviridova N, *et al.* Outcome of anatomic ganglionated plexi ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: a 3-year follow-up study[J]. *Europace*, 2011, 13(3): 362–370.
- [15] Katritsis DG, Giazitzoglou E, Zografos T, *et al.* Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: a randomized study[J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(5): 672–678.
- [16] Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, *et al.* Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2005, 13(1): 1–6.
- [17] Zhang Y, Wang Z, Zhang Y, *et al.* Efficacy of cardiac autonomic denervation for atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(6): 592–600.
- [18] Oh S, Zhang Y, Bibevski S, *et al.* Vagal denervation and atrial fibrillation inducibility: epicardial fat pad ablation does not have long-term effects[J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3(6): 701–708.
- [19] Sakamoto S, Schuessler RB, Lee AM, *et al.* Vagal denervation and reinnervation after ablation of ganglionated plexi[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139(2): 444–452.
- [20] Zhao QY, Huang H, Zhang SD, *et al.* Atrial autonomic innervation remodeling and atrial fibrillation inducibility after epicardial ganglionic plexi ablation[J]. *Europace*, 2010, 12(6): 805–810.
- [21] Kaseda S, Zipes DP. Supersensitivity to acetylcholine of canine sinus and AV nodes after parasympathetic denervation[J]. *Am J Physiol*, 1988, 255(3 Pt 2): H534–H539.
- [22] Wylie JV Jr, Peters DC, Essebag V, *et al.* Left atrial function and scar after catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5(5): 656–662.

(编辑: 王雪萍)