

· 专题笔谈 ·

### 心房颤动发生机制研究进展

杨延宗

心房颤动(房颤)是临床上最为常见的快速心律失常。近年来,随着肺静脉作为房颤发作触发灶的发现<sup>[1]</sup>,以及随后导管射频消融术的进展,房颤的发生机制与治疗成为近年来研究的热点。房颤发生的机制已从胚胎学、解剖学、分子生物学、电生理学等多个方向取得了一定的进展。由于篇幅所限,本文主要从近年来临床研究,以及导管消融治疗的角度,对房颤发生机制的进展作一综述。

#### 1 肺静脉的电生理特点和触发维持机制

肺静脉自律性,折返机制以及触发电活动被认为是肺静脉心律失常起源的发生因素。首先,部分患者肺静脉电隔离后肺静脉内自发电活动的存在证实了肺静脉自律性在房颤发生中有一定的作用<sup>[2]</sup>。其次,对于折返机制,有实验对比房颤组病人和对照组肺静脉的有效不应期,虽然没有发现二者之间显著的差别,但是发现肺静脉远端的心房不应期较近端明显缩短,并可以观察到肺静脉内的传导延迟或阻滞。而这种肺静脉内的自发电活动可以被β-受体阻滞剂,钙离子拮抗剂以及普鲁卡因酰胺所抑制<sup>[3]</sup>。而另一组实验研究显示房颤患者肺静脉的有效不应期要显著小于对照组,而且房颤组病人肺静脉内递减传导也较对照组发生为多<sup>[4]</sup>。这些肺静脉肌袖不应期的差异以及传导阻滞或延迟的存在提示肺静脉肌袖存在着电生理折返的基础。另外,肺静脉开口部位的心肌组织排列极为复杂<sup>[5]</sup>,并且不同肌束之间呈电绝缘现象<sup>[6]</sup>,这一特点又为局部折返的发生提供了解剖基础。第三,在肺静脉-左房电隔离过程中,可以观察到肺静脉内电频率的逐渐减慢,直至消失。提示肺静脉高频电活动的发作与维持在折返机制的基础上,和左房激动的传入也明确相关。加之肺静脉电活动对钙离子拮抗剂的反应特点,提示触发机制亦起到重要作用。因而,肺静脉电生理特性

显示了上述各机制均对房颤的发生起到了一定的作用,而在此理论基础上的肺静脉消融电隔离对多数房颤患者起到的治疗作用也证实了肺静脉在房颤发作中的重要性。

最近两项研究显示,应用 CARTO 指导下环肺静脉解剖消融术,环肺静脉消融可以不必产生肺静脉的完全电隔离而同样达到治疗效果<sup>[7,8]</sup>。这一研究结果也引发了肺静脉在房颤发作与维持中的意义的争论,以及肺静脉电隔离在房颤消融治疗中是否必要的疑问。但是 Hocini 等<sup>[9]</sup>研究发现,至少 55% 以上的患者此种方法消融后可以产生肺静脉的电学隔离。进而 Karch 等<sup>[10]</sup>对照研究并未发现这种解剖消融的方法优于肺静脉节段电隔离。最近的一篇报道甚至显示在解剖消融的基础上进一步肺静脉电隔离治疗可以增加房颤消融的成功率<sup>[11]</sup>。更重要的是,采用双 Lasso 结合三维解剖标测结合的方法,Ouyang 等<sup>[12,13]</sup>进行了左房环肺静脉线性消融肺静脉电隔离,并且对阵发性房颤和持续性房颤都达到了较高的治疗成功率。其随后在一组 29 例房颤此方法消融后发生房速复发的病例研究发现,21 例患者出现肺静脉-心房传导的恢复。而对 7 例无房颤复发病人标测显示无传导的恢复。对传导恢复的患者再消融时均可找到原消融线径的传导缺口,局部消融后所有患者不再复发<sup>[14]</sup>。这些结果证实,肺静脉在房颤的发生与维持机制中,具有重要的作用。

但是,还应该认识到,仅仅肺静脉电隔离治疗在部分病人中,尤其是在一些持续性房颤的病人仍不能达到满意的治疗效果,这提示房颤的发作与维持存在着肺静脉以外的其他机制。

#### 2 其他触发灶的消融

除肺静脉外,房颤还可以起源于其他的触发灶,如上腔静脉、冠状窦、Marshall 韧带、左房后壁,左心耳、卵圆窝、界嵴等。而且这些部位在房颤发作时的电生理特点亦可呈现出自主电活动增加,局部微折返以及触发机制参与的特征。有报道显示,起源于肺静脉以外的阵发性房颤的发生率甚至可达 28% ~

收稿日期:2005-02-15

作者单位:116011 大连市,大连医科大学附属第一医院心脏中心

作者简介:杨延宗,男,1958年10月生,河北深州人,医学博士,主任

医师,教授。Tel:0411-83632383

万方数据

47%。显然,其他触发灶的存在对于房颤的发生机制也起着重要的补充作用<sup>[15]</sup>。

### 3 碎裂电位与房颤

Nademanee 等<sup>[16]</sup>利用三维电解剖系统建立双心房的几何构型,于房颤节律下标测碎裂电位区域,发现这些碎裂电位区域常位于心房间隔、肺静脉口部、左心房顶部、左后间隔靠二尖瓣环处以及冠状静脉窦口周围。在这些碎裂电位区域消融可使 95% 的患者房颤终止,而随访 1 年的成功率为 91%。Oral 等在 CARTO 指导的环肺静脉解剖消融基础上增加碎裂电位消融,并获得了更好的随访结果。Hais-saguerre 等<sup>[17,18]</sup>对持续性房颤患者在肺静脉电隔离,左房线性消融等基础上结合碎裂电位消融,也获得了满意的疗效。

碎裂电位发生的机制仍不清楚,目前认为其存在的区域可能为局部的传导延缓或者阻滞区,折返子的关键部位,房颤折返环发生碰撞的部位,或者是局部神经等插入处,进而局部有效不应期明显缩短而易于形成折返的部位。虽然碎裂电位的发生机制还不清楚,但是前述消融治疗的成功表明碎裂电位在房颤的发生与维持上也起着重要作用,其发生机制、特点仍需进一步探索。

### 4 线性消融与折返

房颤发生与维持的经典机制是多发子波折返和自旋波折返机制,在此基础上外科迷宫术发展了起来。进而,结合肺静脉在房颤中的特殊地位,CARTO 指导下环肺静脉解剖消融术建立了起来。在肺静脉隔离的基础上,连接双上肺静脉的左房顶部连线,左下肺静脉与二尖瓣环之间的左房峡部连线,左房前壁的消融线,以及右房三尖瓣环峡部消融线先后被临床应用。近年,Hocini 和 Jais 等<sup>[19,20]</sup>先后针对左房顶部以及二尖瓣峡部线性消融完全阻滞的可行性,以及他们对房颤消融(尤其是持续性房颤的消融)成功率的影响进行研究。对于心房顶部连线,45 例患者中有 43 例可以形成确切的完全阻滞,并且与单独肺静脉电隔离组对比成功率明显增加。对于二尖瓣峡部消融线,100 例患者中 92 例形成左房峡部阻滞,与单独肺静脉电隔离组对比成功率亦明显增加。显然,这些结果进一步支持了房颤发生与维持的折返基础,而且这种折返在维持中存在着关键部位。

万方数据

### 5 自主神经与房颤

许多研究发现自主神经张力改变在房颤中起着重要作用。Patrick 等研究认为肺静脉内有迷走神经丛,刺激肺静脉内的神经丛能够诱发房颤;Smeets 等发现刺激迷走神经可以缩短心房有效不应期,因此缩短了心房激动的波长,波长越短,在心房内同时存在多个折返微波的可能性越大,多个折返环的形成,有利于房颤的维持。Liu 和 Nattel 通过刺激麻醉犬的交感神经和双迷走神经,发现交感神经和迷走神经对 AERP 有相似的影响,但刺激迷走神经可使房颤持续时间明显延长,并且使不应期离散度升高;而刺激交感神经对不应期离散度影响不明显。Chen 等也在临床上观察到阵发性房颤的发作与迷走神经或交感神经的活动有关系。

在射频消融过程中,Pappone 等<sup>[21]</sup>在肺静脉环形消融时把部分病人迷走神经反射的成功消融作为靶点和消融终点之一,并发现可以提高手术的成功率,从另一侧面证实了迷走神经在房颤发生中的重要作用。但是自主神经在房颤发生中是否起独立的作用还不清楚。Scherlag 等首先在狗的实验中,在肺静脉基底部分脂肪垫内高频刺激神经节丛(心房不应期内刺激而不激动心房),可以诱发房颤以及房室传导阻滞。临床对照实验表明,通过心内膜导管射频消融左上以及右上肺静脉附近至迷走反射消失后,在左房心内膜肺静脉窦边缘的高频神经刺激同样在患者中可以诱发房颤以及房室传导阻滞,在这些相应的部位继续消融可以消除这些迷走神经反射。在小样本病人短期随访中发现,对于肺静脉前庭电隔离,辅以神经节丛消融可以使房颤消融成功率从 70% 增加到 91%。由于这项临床实验刚刚开始,其实验结果还需要进一步观察<sup>[22]</sup>。但是目前的结果也进一步支持了自主神经在房颤发生中所起的作用。

### 6 房颤巢(nest AF)假说

Pachon 等通过对心房电位频谱进行快速傅立叶转换后,识别出两种类型的心房肌:紧凑型(compact)和颤动型(fibrillar)。紧凑型心房肌表现为多细胞连接的传导正常,长而稳定的心房不应期,傅立叶转换左偏,为正常的心房肌组织并在心房中起主导地位。而颤动型表现为不均一传导,细胞间连接稀少,短不应期,傅立叶转换右偏。这种类型的心房肌多位于神经接入、静脉接入、房间隔、左房顶或病理

性组织部位。其中,紧凑型可向颤动型心房肌转换。在房颤发作中,紧凑型心房肌表现为被动或者旁观者的角色,而颤动型心房肌表现为主动或者是震荡回声的角色。显然,这些房颤巢在房颤的发作与维持中起重要作用。对92名药物治疗无效的房颤患者标测发现,房颤巢位于左房要远远多于右房,以左房顶,左肺静脉周,房间隔等部位多发。对房颤巢进行消融后,随访(11.2±7)个月总成功率达到了89.1%。通过上述研究,Pachon等<sup>[23]</sup>提出新的房颤假说,即房颤可能不单是传统上认为的折返机制造成的,也可以通过房颤巢之间反复的激动与震荡造成,通过对房颤巢的消融可以成功治疗房颤。显然,这一假说还有待进一步的评价与验证。

综上所述,虽然目前大量的研究以及临床证实房颤的发生有着上述不同机制的存在,但是房颤发生的确切机制仍不清楚。显然,房颤由阵发性房颤发展到慢性房颤的过程中是有众多机制参与的,而且不同的机制之间可以呈现动态交互的作用。房颤发生的初始可以简单地呈肺静脉局灶驱动。而发展到另一个终点,慢性房颤时可以表现为其他因素以及心房电重构交织参与为主,而最初的局灶驱动因素反而不起重要的作用。正因为房颤发生机制的复杂性以及不同机制的相互作用,因而今后的研究方向将会进一步针对不同房颤患者的不同机制,逐渐寻找个体化的治疗方案。

#### 参考文献

- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998, 339:659-666.
- Weerasooriya R, Jais P, Scavee C, et al. Dissociated pulmonary vein arrhythmia: incidence and characteristics. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003, 14:1173-1179.
- Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses and effects of radiofrequency atrial fibrillation. *Circulation*, 1999, 100: 1879-1886.
- Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2002, 106:2479-2485.
- Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA. Atrial structure and fibers: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc Res*, 2002, 54:325-336.
- Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Tachycardia and bradycardia coexisting in the same pulmonary vein. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002; 13:186-188.
- Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2001, 104: 2539-2544.
- Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation*, 2003, 108: 2355-2360.
- Hocini M, Sanders P, Jais P, et al. Techniques for curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004, 15:1467-1471.
- Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, et al. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation*, 2005, 111: 2875-2880.
- Roberto M, Roberto V, Vittorio C, et al. Comparison Between Anatomical and Integrated Approaches to Atrial Fibrillation Ablation: Adjunctive Role of Electrical Pulmonary Vein Disconnection. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16: 1293-1297.
- Ouyang F, Ernst S, Chun J, et al. Electrophysiological findings during ablation of persistent atrial fibrillation with electroanatomic mapping and double-Lasso catheter technique. *Circulation*, 2005, 112:3038-3048.
- Ouyang F, Bansch D, Ernst S, et al. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 2004, 110:2090-2096.
- Ouyang F, Antz M, Ernst S, et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double-Lasso technique. *Circulation*, 2005, 111: 127-135.
- Chen SA, Tai CT. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non - pulmonary vein foci. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16:229-232.
- Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43:2044-2053.
- Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Catheter ablation of long - lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16: 1125-1137.
- Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Catheter ablation of long - lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16:1138-1147.

- 19 Hocini M, Jais P, Sanders P, et al. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circulation*. 2005; 112: 3688-3696.
- 20 Jais P, Hocini M, Hsu LF, et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation*, 2004, 110:2996-3002.
- 21 Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 2004, 109: 327-334.
- 22 Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Cardiac Electrophysiol*, 2005, 13:37-42.
- 23 Pachon MJC, Pachon M EI. A new treatment for atrial fibrillation based on spectral analysis to guide the catheter RF-ablation. *Europace*, 2004, 6:590-601.

## ·病例报告·

### 氨氯地平联用福辛普利钠致黄疸、肝损害 1例

杨俊娟 袁云波

患者,男性,78岁。确诊原发性高血压3年,阵发性心房颤动半年,既往无肝肾病史,不吸烟饮酒。联合服用氨氯地平 5mg/d,福辛普利钠 5mg/d,比索洛尔 2.5mg/d 降血压治疗。服药1个月后复诊时,诉近1个月纳差、乏力、消瘦,测血压 140/70mmHg,体形消瘦,皮肤、巩膜黄染,未发现其他阳性体征。心脏超声心动图示左房增大。FT3、FT4、TSH 正常。腹部B超:胆囊肿大。肝功能:ALT 1518 IU/L, AST 1502 IU/L, GGT 371 IU/L, TBIL 132.3  $\mu\text{mol/L}$ , DBIL 96.7  $\mu\text{mol/L}$ , IBIL 35.6  $\mu\text{mol/L}$ 。甲型、丙型病毒性肝炎抗体阴性,乙型肝炎两对半检查阴性,肾功能正常。停用氨氯地平、福辛普利钠并保肝治疗1个月后,纳差、乏力症状消失,黄疸消退,复查 ALT 77 IU/L, AST 52 IU/L, GGT 117IU/L, TBIL 38  $\mu\text{mol/L}$ , DBIL 15.05  $\mu\text{mol/L}$ ;继续治疗1个月余,肝功能正常。

讨论:本例患者为老年男性,确诊原发性高血压并阵发

性心房颤动,氨氯地平与福辛普利钠联用,治疗合理,服药1个月后,出现黄疸、肝功能损害。B超排除肝胆恶性肿瘤及感染、梗阻性疾病,并排除了病毒性肝炎。停药2个月后,复查肝功能正常,提示肝损害系上述两药所致药物性肝炎。氨氯地平口服后,经肝脏代谢,主要由肾脏排泄,常见不良反应为头痛、水肿、心悸等。福辛普利钠是前体药物,在肝内水解为活性代谢产物福辛普利拉而起作用,福辛普利拉 44%~50%经肾清除,46%~50%经肝代谢后从肠道排出,常见副作用是头晕、咳嗽、上呼吸道症状等。

肝脏常易受到药物的损害,这不仅是因为肝细胞本身对化学物质特别敏感,更重要的是由于肝脏有丰富的血流和药物代谢酶系,大多数药物都要经过肝脏转化,许多药物或代谢产物可通过直接作用或致敏反应引起肝脏损伤及黄疸。氨氯地平 and 福辛普利拉经肝脏代谢,单独应用极少引起肝损害。本病例为老年人,由于其肝肾功能均有不同程度的减退,所以在氨氯地平联用福辛普利钠时,二者联合作用导致肝损害,因此在联用经肝脏代谢的药物时,尤其是老年人,应注意监测肝功能,若发现异常,要考虑药物性肝损害的可能,应及时停药,使肝功能逆转恢复,以避免肝功衰竭危及生命。

收稿日期:2005-12-12

作者单位:100034 北京市,北京大学第一医院心内科(杨俊娟), 653100 玉溪市,云南省玉溪市人民医院内科(袁云波)

作者简介:杨俊娟,女,1966年生,北京人,医学博士,主任医师/副教授。Tel:66511764/13701381270, E-mail: yjj66@yahoo.com.cn