

· 临床研究 ·

阵发性心房颤动患者环肺静脉消融术后心率变异性变化及其对消融效果的影响

黄立萍, 董颖雪, 常 栋, 丛培鑫, 王 楠, 石佳月, 高连君, 张树龙, 杨延宗*, 林治湖

(大连医科大学附属第一医院心内科, 大连 116011)

【摘要】目的 评价环肺静脉消融(CPVA)对阵发性心房颤动(PAF)患者自主神经功能及其预后的影响。**方法** 连续入选2011年1月至2011年12月就诊的接受CPVA的PAF患者110例[年龄(59.07 ± 11.54)岁, 男67例, 女43例], 患者均接受CPVA至肺静脉电隔离。分别于消融前及术后第2天行动态心电图检查, 观察心率变异性(HRV)时域指标变化及其对消融效果的影响。**结果** 随访 14.46 ± 5.57 个月, 心房颤动(AF)消融成功率为72.45%(71/98)。完成随访的98例患者中, AF无复发71例, 设为消融成功组(男45例、女26例); 复发27例, 设为消融复发组(男15例、女12例)。两组消融前HRV相似, 消融后HRV显著降低($P < 0.05$); 消融成功组HRV均较消融复发组进一步显著降低($P < 0.05$)。**结论** CPVA使HRV显著降低, 产生去自主神经效应, 这可能是CPVA治疗PAF的机制之一。增加去神经效应对PAF消融长期成功率有一定影响, 明确了AF射频消融与HRV之间的关系。

【关键词】 阵发性心房颤动; 心率变异性; 环肺静脉消融

【中图分类号】 R541.7⁺5

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00129

Alteration of heart rate variability and its effect on therapeutic efficiency of circumferential pulmonary vein ablation for paroxysmal atrial fibrillation

HUANG Li-Ping, DONG Ying-Xue, CHANG Dong, CONG Pei-Xin, WANG Nan, SHI Jia-Yue, GAO Lian-Jun, ZHANG Shu-Long, YANG Yan-Zong*, LIN Zhi-Hu

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic effects of circumferential pulmonary vein ablation (CPVA) on the autonomic nerve function and prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF). **Methods** A total of 110 consecutive patients with symptomatic and drug refractory PAF [age of (59.07 ± 11.54) years, 67 males and 43 females] undergoing CPVA in our department from January to December 2011 were enrolled in this study. They all received pulmonary vein isolation (PVI) during CPVA. The time-domain analyses of heart rate variability (HRV) were obtained by 24-hour Holter monitoring before and at 2 days after ablation, and the efficacy of CPVA was evaluated and analyzed according to the changes of HRV. **Results** After the follow-up of (14.46 ± 5.57) months, the success rate for atrial fibrillation (AF) was 72.45% for 98 patients who finished the study. According to the outcome, these patients were divided into 2 groups, success group ($n = 71$, 45 males and 26 females) and recurrence group ($n = 27$, 15 males and 12 females). Before ablation, there was no difference in HRV indices between the success group and recurrence group. After ablation, HRV indices were decreased significantly in both groups ($P < 0.05$), with those in success group dramatically lower than those in recurrence group ($P < 0.05$). **Conclusions** CPVA significantly reduces HRV and induces autonomic dysfunction, which may be one of the underlying mechanisms of its treatment for PAF. Enhancing denervation has effects on the long-term success of PAF ablation. These results identify the relationship between AF ablation and HRV.

【Key words】 paroxysmal atrial fibrillation; heart rate variability; circumferential pulmonary vein ablation

Corresponding author: YANG Yan-Zong, E-mail: yyzheart@126.com

近年来, 自主神经系统异常与心律失常的关系日益受到重视, 而心房颤动(房颤)是临床常见的

心律失常之一, 其机制复杂, 因而成为研究的热点。有研究认为, 自主神经在房颤发生和发展中起着重

要作用,而去自主神经效应可能是房颤治疗的重要机制,但去自主神经效应是否对消融效果产生影响的研究甚少^[1-4]。本研究通过分析阵发性心房颤动(paroxysmal atrial fibrillation, PAF)患者环肺静脉消融(circumferential pulmonary vein ablation, CPVA)前后及消融成功组与消融复发组心率变异性(heart rate variability, HRV)变化,观察射频消融术后心脏自主神经功能的变化及其对消融效果的影响,探讨CPVA治疗房颤的可能机制。

1 对象与方法

1.1 对象

顺序入选2011年1月至12月入院接受CPVA治疗的110例PAF患者,其中年龄最大77岁,最小23岁,均为应用多种抗心律失常药物治疗无效且有明显临床症状者。年龄(59.07 ± 11.54)岁,男67例、女43例,合并高血压18例,合并甲状腺功能亢进症1例(口服他巴唑有效控制甲状腺功能)。术前停用各种抗心律失常药物至少5个半衰期。术前1~2d行食管超声心动图或肺静脉CT检查除外左心房血栓。

1.2 方法

1.2.1 导管射频消融 经左侧股静脉分别将10极导管置于冠状静脉窦,4极导管置于右心室;经右侧股静脉途径先后两次穿刺房间隔,分别置入SR0和SL1的Swartz鞘管,送入环状标测导管及盐水灌注消融导管至左心房。在CARTO XP或Ensite标测系统下重建左心房和肺静脉三维模型,冷盐水灌注导管(功率30~35W,温度上限43℃,盐水流速17ml/min)行CPVA。手术终点(消融终点)为肺静脉内电位消失或者出现分离的自发电活动。如果患者临床发作典型心房扑动(房扑),或者肺静脉隔离后心房程序刺激诱发出典型房扑,则另外行右心房峡部消融至双向阻滞。若存在肺静脉外的触发灶,则术中同时行隔离去除触发灶(如上腔静脉电隔离)。导管消融成功:定义为术后3个月至随访6个月以上期间,未复发30s以上快速性房性心律失常(房颤、房扑或房速),亦无需口服抗心律失常药物。

1.2.2 术后随访 随访内容包括有无房颤、房扑或房速等症性快速性房性心律失常发作。采用电话随访、门诊随访和24h动态心电图(Holter)随访结合方式。患者分别于术前1~2d及术后第2天进行Holter检查,术后每3~6个月进行1次Holter或心电图检查(如有症状随时记录)。

1.2.3 HRV分析 进行HRV的时域分析,以长程

24h连续信息记录,客观地评价24h自主神经对心率的调节,更为客观地反映整体自主神经功能变化的情况。本研究采用的24h HRV时域指标分别为正常窦性RR间期总体标准差(standard deviation of NN, SDNN),每5min正常窦性RR间期平均值的标准差(standard deviation of average NN, SDANN),正常连续窦性RR间期差的均方根(root of mean squared differences, rMSSD),正常连续窦性RR间期差值超过50ms的NN间期所占百分数(percent of the number whose difference between adjacent NN intervals more than 50ms, PNN50),心率变异系数(coefficient of variance, CV),通过HRV分析,评价自主神经功能改变。分析末次消融前后动态心电图记录,计算机自动计算HRV各项时域指标(分析软件为TLC4000,秦皇岛康泰公司)。手工去除伪差及早搏(去除的心搏数必须不超过所有心搏的1%)。房颤持续时间超过20%,剔除出研究。

1.3 统计学处理

采用SPSS11.5统计软件对所有参数进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对t检验;计数资料用率(构成比)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

剔除术中发生严重并发症、失访等患者12例,共98例患者成功完成随访。随访10~22个月,导管消融治疗房颤成功率为72.45%(71/98)。其中3例患者同时存在上腔静脉起源的房颤触发灶,术中行上腔静脉隔离;4例患者存在典型房扑,行三尖瓣峡部消融。术中18例患者发生迷走反射(低血压或严重心动过缓)。根据随访结果将患者分为两组:消融成功组,71例(男45例、女26例),年龄(57.62 ± 9.82)岁;消融复发组,27例(男15例、女12例),年龄(60.11 ± 10.50)岁。两组患者基线资料见表1。

2.2 患者消融前后HRV变化

CPVA产生去神经效应,消融术后HRV时域各项参数均显著降低($P < 0.05$;表2)。

2.3 两组消融前后HRV变化的差异

两组消融术前HRV各项参数差异无统计学意义($P > 0.05$),术后消融成功组各项参数较消融复发组均显著降低(均 $P < 0.05$;表3)。

表1 患者基线资料
Table 1 Baseline data of all subjects

Index	Success group (n = 71)	Recurrence group (n = 27)
Gender(males)	45	15
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	57.62 $\pm$ 9.82	60.11 $\pm$ 10.50
History of atrial fibrillation (months, $\bar{x} \pm s$)	23.10 $\pm$ 5.90	19.39 $\pm$ 5.27
Left atrial diameter (mm, $\bar{x} \pm s$)	37.25 $\pm$ 3.65	39.23 $\pm$ 3.74
Hypertension(n)	13	5
Diabetes mellitus(n)	16	7
Coronary heart disease(n)	9	4
Heart failure(n)	3	2
LVEF($\bar{x} \pm s$)	0.53 $\pm$ 0.16	0.57 $\pm$ 0.85

LVEF: left ventricular ejection fraction

表2 所有患者消融前后HRV变化
Table 2 Changes of HRV before and after ablation ($\bar{x} \pm s$)

Index	Before ablation	After ablation
SDNN(ms)	152.60 $\pm$ 50.82	108.07 $\pm$ 48.85*
SDANN(ms)	209.53 $\pm$ 88.33	170.08 $\pm$ 79.98*
rMSSD(ms)	86.14 $\pm$ 63.11	53.13 $\pm$ 46.11*
PNN50(%)	18.06 $\pm$ 19.21	10.91 $\pm$ 14.61*
CV	0.09 $\pm$ 0.05	0.07 $\pm$ 0.05*

HRV: heart rate variability; SDNN: standard deviation of NN; SDANN: standard deviation of average NN; rMSSD: root of mean squared differences; PNN50: percent of the number whose difference between adjacent NN interval are more than 50ms; CV: coefficient of variance. Compared with before ablation * $P < 0.05$

3 讨论

HRV是反映自主神经功能的一个有效指标^[5]。有研究在心律失常消融过程中通过心电图即刻检测有无HRV改变,来了解房颤时有无迷走神经参与,进而帮助指导消融及判断预后^[6]。本研究结果显示:(1) PAF患者CPVA术后HRV时域指标各项参数显著降低;(2) PAF患者CPVA术后远期维持窦性心律患者SDNN、SDANN、rMSSD、PNN50、CV较房颤复发患者均显著降低($P < 0.05$)。

3.1 CPVA对自主神经功能影响

自主神经在房颤发生和发展中起着重要作用:

HRV分析显示,术前及白昼出现的房颤主要表现为交感神经活性增强。夜间出现的房颤或年轻孤立性房颤,常表现为迷走神经功能增强。必须强调,HRV只是测定自主神经张力的相对改变程度,而不是绝对的迷走或交感神经张力。Tan等^[7]应用数据传感器直接记录犬左颈胸神经节发现迷走和交感神经均是PAF最重要的触发因素。因此,交感神经和迷走神经都是房颤发生和发展的重要机制。在房颤消融过程中可以观察到一过性的迷走神经反射,提示迷走神经受到损伤,迷走神经功能在自主神经对心脏调节中占主导优势。

CPVA可产生去自主神经效应:随着房颤消融射频研究的不断深入,有研究观察到CPVA治疗房颤可造成HRV的改变^[8]。提示该治疗方法在一定程度上达到去除迷走神经作用,损伤了房颤的发病基质^[9]。Hsieh等^[10]首次通过HRV分析发现肺静脉点消融使自主神经出现短暂的功能障碍,推测可能由于射频电流损伤了分布于肺静脉的自主神经纤维,通过自主神经传入纤维反射调节自主神经传出纤维,使自主神经对心脏调节发生改变,可导致HRV时域指标均降低,提示肺静脉点消融可导致去自主神经效应。

本研究结果显示,CPVA术后HRV时域各项参数均降低,提示CPVA可产生包括交感和迷走神经在内的去自主神经效应。其原因可能为:自主神经丛主要分布于右肺静脉周围、左房上壁和前壁、左肺静脉下壁和侧壁、左房和左心耳交界处^[11]。常规CPVA分别围绕左右两侧上下肺静脉口外5mm处,即肺静脉前庭区域射频消融^[12],可直接损伤自主神经丛,从而导致HRV降低,可产生去神经效应,并有可能改善房颤基质。rMSSD可反映迷走神经调节功能,CPVA术后PAF患者rMSSD、PNN50等指标明显降低,提示CPVA使迷走神经张力显著降低;而SDANN的降低反映去交感神经作用;SDNN的降低,反映包括交感和迷走神经总的张力均降低,提示CPVA既可损伤迷走神经,也可损伤交感神经,因而产生包括交感和迷走神经在内的去自主神经效应。因此,消融术后HRV时域各项参数均降低。

表3 消融成功组与消融复发组消融前后HRV变化的差异
Table 3 HRV changes differences between success group and recurrence group before and after ablation ($\bar{x} \pm s$)

Index	Success group (n = 71)			Recurrence group (n = 27)		
	Before ablation	After ablation	Difference	Before ablation	After ablation	Difference
SDNN(ms)	150.62 $\pm$ 51.72	92.10 $\pm$ 40.98**	56.25 $\pm$ 34.38	153.60 $\pm$ 50.64	145.01 $\pm$ 48.95	10.12 $\pm$ 6.91
SDANN(ms)	208.72 $\pm$ 88.13	150.59 $\pm$ 86.01*	57.29 $\pm$ 21.92	210.71 $\pm$ 89.43	186.81 $\pm$ 99.93	23.45 $\pm$ 7.56
rMSSD(ms)	86.10 $\pm$ 62.10	42.62 $\pm$ 39.83**	45.32 $\pm$ 14.29	85.79 $\pm$ 63.15	82.17 $\pm$ 56.28	4.26 $\pm$ 2.98
PNN50(%)	18.04 $\pm$ 19.29	9.83 $\pm$ 11.03*	8.67 $\pm$ 4.68	18.34 $\pm$ 18.64	15.91 $\pm$ 17.61	5.21 $\pm$ 3.98
CV	0.09 $\pm$ 0.05	0.05 $\pm$ 0.04*	0.04 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.05	0.07 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.01

HRV: heart rate variability; SDNN: standard deviation of NN; SDANN: standard deviation of average NN; rMSSD: root of mean squared differences; PNN50: percent of the number whose difference between adjacent NN interval are more than 50ms; CV: coefficient of variance. Compared with after ablation of the recurrence group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.05$

3.2 HRV改变对房颤导管消融术后复发的预测价值

自主神经在房颤发生和维持中起重要作用,随着对这一作用认识的深入,利用去自主神经效应治疗房颤成为目前研究的前沿之一。Pappone等^[3]对497例行CPVA术的房颤患者研究发现,术中34.3%的患者出现迷走反射(心动过缓或血压下降),而进一步消融可完全去除迷走反射,使HRV降低,随访该组患者较术中无迷走神经反射患者房颤复发率显著降低。诱发出迷走神经反射来确定迷走神经位点,并去除迷走神经功能,能明显减少房颤复发,提示迷走神经消融治疗有可能提高房颤消融治疗成功率。去神经效应,可以明显降低房颤易感窗口,从而抑制迷走神经介导的房颤发生,提高房颤消融疗效。SDNN是PAF消融术后远期窦性心律维持的唯一有效预测因子,具有较好的灵敏度和特异度^[13]。

本研究中PAF患者均接受CPVA至全部肺静脉电隔离,但并不能全部长期维持窦性心律,研究显示增加包括交感和迷走神经去神经效应可提高房颤消融治疗成功率,去神经效应越大,远期维持窦性心律可能性越大,提示去神经效应可能是CPVA治疗房颤的一个重要机制。HRV是检测自主神经功能的有效指标,通过HRV分析CPVA对自主神经功能影响,反映了自主神经对窦房结的调节,本研究消融成功组HRV均较复发组显著降低,进一步明确了房颤射频消融与HRV之间的关系。

综上所述,CPVA可显著降低PAF患者HRV,产生去自主神经效应,这可能是CPVA治疗PAF的机制之一。增加去神经效应对房颤消融长期成功率有一定影响。

【参考文献】

[1] Liu Y, Zhang SL, Dong YX, *et al.* Impact of right upper pulmonary vein isolation on atrial vagal innervation and vulnerability to atrial fibrillation[J]. Chin Med J(Engl), 2006, 119(24): 2049-2055.
[2] 张树龙,肖明,董颖雪,等. 上腔静脉隔离对迷走神经功能及心房颤动易感性的影响[J]. 中华心律失常学杂志, 2007, 11(6): 452-456.

[3] Pappone C, Santinelli V, Mauguso F, *et al.* Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation[J]. Circulation, 2004, 109(3): 327-334.
[4] Yamaguchi Y, Kumagai K, Nakashima H, *et al.* Long-term effects of box isolation on sympathovagal balance in atrial fibrillation[J]. Cite J, 2010, 74(6): 1096-1103.
[5] 全国心率变异性分析多中心研究协作组. 心率变异性正常值及其重复性的多中心研究[J]. 中华心律失常学杂志, 2000, 4(3): 165-170.
[6] Lim PB, Malcolme-Lawes LC, Stuber T, *et al.* Feasibility of multiple short, 40-s, intra-procedural ECG recordings to detect immediate changes in heart rate variability during catheter ablation for arrhythmias[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2011, 32(2): 163-171.
[7] Tan AY, Zhou S, Ogawa M, *et al.* Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines[J]. Circulation, 2008, 118(9): 916-925.
[8] 李易,李绍龙,刘屹,等. CARTO系统指导下环肺静脉前庭电学隔离治疗心房颤动的初步探讨[J]. 中国心血管病研究, 2008, 6(4): 258-260.
[9] 陶四明,郑甲林,李建美,等. 环肺静脉前庭电隔离对阵发性心房颤动患者消融术后心率的影响[J]. 中国心血管病研究, 2012, 10(2): 127-130.
[10] Hsieh MH, Chiou CW, Wen ZC, *et al.* Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins[J]. Circulation, 1999, 100(22): 2237-2243.
[11] Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, *et al.* Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system[J]. Anat Rec, 1997, 247(2): 289-298.
[12] 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[J]. Circulation, 2001, 104(21): 2539-2544.
[13] 常栋,褚振亮,丛培鑫,等. 去神经效应对环肺静脉消融治疗阵发性心房颤动远期疗效影响[J]. 中华心律失常学杂志, 2012, 16(2): 87-92.

(编辑:张青山)