

心房颤动的神经机制及治疗研究进展

曾文辉 朱家全 梅举 袁源

基金项目:国家自然科学基金(8197020285、82000308)

作者单位:200092 上海市,上海交通大学医学院附属新华医院心胸外科

通信作者:袁源, E-mail: yuanyuancts@126.com

【摘要】 心房颤动(房颤)是临床最常见的心律失常。自主神经系统在房颤的发生及维持中起着重要作用。心脏受内外在自主神经的调节。外在自主神经中的交感神经纤维主要来源于椎旁神经节,特别是星状神经节,星状神经节与胸腔内的多条神经和结构相连,是心脏交感神经支配的最重要来源。心脏内在的自主神经是一个由轴突和神经节丛组成的网络,包含各种交感和副交感神经元,它们与外在自主神经相互影响,共同维持心脏搏动速率及节律。目前通过调节自主神经活性的方法控制房颤的心室率及心脏节律已被广泛研究并逐步应用于临床治疗,常用自主神经调控方法包括皮下神经刺激、心脏神经节丛消融、去交感神经化、刺激迷走神经和星状神经节消融及部分切除等。本文就影响房颤相关神经机制及神经调控方法进展进行综述。

【关键词】 心房颤动; 心脏自主神经; 神经调控; 星状神经节; 皮肤交感神经活动

doi: 10.3969/j.issn.1672-5301.2022.03.015

中图分类号 R541.7 文献标识码 A 文章编号 1672-5301(2022)03-0272-04

Research progress of neural mechanisms and therapeutic opportunities for atrial fibrillation

ZENG Wen-hui, ZHU Jia-quan, MEI Ju, YUAN Yuan. Department of Cardiothoracic Surgery, Shanghai Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: YUAN Yuan, E-mail: yuanyuancts@126.com

【Fund program】 National Natural Science Foundation of China(8197020285, 82000308)

【Abstract】 Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in the clinic. Autonomic nervous system plays a significant role in the occurrence and maintenance of AF. The heart is regulated by the internal and external autonomic nerves. The sympathetic nerve fibers of the external autonomic nervous system mainly originate from the paraspinal ganglion, especially the stellate ganglion (SG). SG is the most important source of cardiac sympathetic innervation and is connected with many nerves and structures in the thoracic cavity. The intrinsic autonomic nerve of the heart is a network of axons and ganglions plexus, consisting of various sympathetic and parasympathetic neurons, which interacts with the external autonomic nerve to maintain the heart's beating rate and rhythm. At present, the methods of controlling the ventricular rate and cardiac rhythm of atrial fibrillation by regulating the autonomic nerve activity have been widely studied and gradually applied in the clinical treatment. The commonly used autonomic nerve regulation methods include subcutaneous nerve stimulation, ganglionated plexi ablation, renal sympathetic denervation, low-level vagal nerve stimulation and stellate ganglion ablation and partial ectomy. In this paper, the neural mechanisms that influence AF and the progress of neuroregulatory approaches are reviewed.

【Keywords】 Atrial fibrillation; Cardiac autonomic nerve; Neuromodulation; Stellate ganglion; Skin sympathetic nerve activity

心房颤动(房颤)是临床最常见的心律失常,具有较高的致残率和病死率,已成为现代心脏病学的一大挑战。房颤发病率随年龄增长而增加,普通人群高达0.9%,80岁以上更是接近10%,不仅严重影响人类健康和生活质量,更造成了巨大社会医疗负担^[1]。当前临床治疗房颤的效果并不满意,房颤行电复律2年

内复发率高达84%;药物治疗房颤的窦率维持率最高仅60%^[2]。外科心外膜消融治疗房颤,成功率虽达82%,但创伤较大且存在手术并发症风险,另有部分患者仍需进一步行起搏器治疗。自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)活性异常是房性心律失常发生的重要机制,降低ANS活性的神经调节

技术在动物模型上已成功应用,并进行了相关临床试验,来控制包括房颤在内的房性心律失常^[3]。

1 心脏自主神经系统

心脏既受外在ANS调节,也受内在ANS调节。外在ANS既包括交感神经成分,也包括副交感神经成分,心脏的交感纤维主要来源椎旁神经节,包括颈上神经节、星状神经节(stellate ganglion, SG)或颈胸神经节,以及胸神经节^[4]。其中,SG是心脏交感神经主要来源,与胸内多个神经结构和皮肤相连,SG中神经节细胞的神经递质多为酪氨酸羟化酶(TH)阳性,为交感表型;另外小部分神经节细胞(约5%)TH阴性,而胆碱乙酰转移酶(ChAT)阳性。一些神经节细胞同时表达TH和ChAT,表型转换可能发生于疾病状态或神经调节之后^[2]。来自延髓的副交感神经纤维几乎全部走行在迷走神经内,大多数心脏副交感神经纤维汇聚在上腔静脉和主动脉之间的脂肪垫上,迷走神经内走行神经纤维既有副交感也有交感成分,在犬和人中交感神经纤维占迷走神经约1%~5%^[5]。心脏内在ANS是一个复杂网络,由心房表面的神经丛(ganglionated plexi, GP)和心外膜脂肪垫内心室组成,其中含有大量共存的交感和副交感神经元;GP调节着心脏内外自主神经的相互作用,GP集中在心房壁上不同位置,在肺静脉-左心房交界处其密度最高^[6]。

2 心脏自主神经影响心脏电生理的分子机制

交感神经对心脏的影响主要是通过L型钙通道增加钙离子内流心肌细胞内和肌浆网的自发钙释放和摄取来提高心输出量^[7]。心脏副交感神经通过激活G蛋白门控钾通道(G-protein-gated K⁺ channel, IKACH)和缩短心房动作电位时程(action potential duration, APD),进而缩短心房有效不应期(effective refractory period, ERP)^[8]。异常的神经活动会导致心房和心室的心律失常,在心房中过度交感神经刺激通过增强其自律性、早期后除极(early after depolarization, EAD)或延迟后除极而促进了局灶异位兴奋;交感神经和副交感神经同时激活都可以导致心房APD缩短以及过长的钙瞬变,可以导致晚期出现EAD,诱发房颤发生;它们也能促进折返性心动过速的发生^[9]。由于肺静脉的APD较短,因此特别容易发生钙离子瞬变而引发心律失常;电刺激肺静脉周围的GP可同时刺激肾上腺素能神经和胆碱能神经,并可能引发房性心律失常。

3 房颤的神经调节及治疗

目前,经心内膜导管消融和经心外膜手术消融

治疗房颤在临床广泛应用。肺静脉隔离术(pulmonary vein isolation, PVI)是房颤消融的基础,但单纯行PVI术后5年的房颤复发率超过50%^[10]。外科心外膜消融治疗房颤,成功率虽达82%,但仍有部分患者在术后长期随访过程中出现房颤复发^[11,12]。近年来,随着对心脏自主神经系统研究的不断深入,通过调节自主神经功能控制房颤的手段也被不断探索。

3.1 皮下神经刺激(subcutaneous nerve stimulation, SCNS)

皮下神经调节相对容易进行操作。由于上肢和胸部的节后交感神经纤维主要来自SG,胸部SCN可激活皮肤中的交感轴突,引起SG的钙积聚和重塑,甚至细胞死亡。Kusayama等^[13]在犬模型中发现,长期间歇性SCNS可导致SG重构、SG神经活动(SG nerve activity, SGNA)降低、自发性房性快速性心律失常及去甲肾上腺素浓度降低;在持续性房颤犬的动物模型中,胸部SCNS通过SG重构减少了SGNA并控制了心室率,另外还发现了脑干神经发生了重构及左心室射血分数的恢复^[14]。这提示胸段SCN可能是治疗房性心律失常的一种新的神经调节方法,另外由于皮肤容易触及,这些发现可能会促进未来神经调节治疗房颤的临床试验。

3.2 心脏神经节丛消融

如上所述,肺静脉周围的GP在触发房性心律失常中起作用,因此也可作为神经调节的靶点。一项随机多中心试验结果表明,在阵发性房颤患者中,PVI加GP消融成功率明显高于单独PVI或单纯GP消融,且术后3年的房颤复发率及消融相关房扑发生率均较低^[15]。此外,仅消融左心房主干,而不完全消融PVI,房颤复发率约52%。这需要进一步的研究来确定最佳的GP消融位置及适当的策略来确定治疗效果。

3.3 肾交感神经去神经化

肾交感神经去神经化(renal sympathetic denervation, RDN)加导管消融是一种调节传入和传出交感神经的方法,已被研究用于治疗难治性高血压,其可能机制是,消融传入神经减少了对中枢神经系统的反馈激活,从而减少了对心脏或其他结构的交感输入^[16]。在阻塞性睡眠呼吸暂停猪模型中,RDN抑制心房ERP缩短并降低房颤诱发率;RDN也减少了持续性房颤山羊模型的心房纤维化及房颤的复杂性^[17]。这些变化反过来又与阵发性房性快速性心律失常发作的显著减少有关,这表明RDN对ANS的调节可能有效地减少房性心律失常的发生,防止心房基质的产生以维持心律失常。最近的一项前瞻性临床试验将29例阵发性房颤合并高血压患者随机分为RDN加导

管消融组和单纯导管消融组,结果显示,RDN消融后 12 个月房性心律失常复发率更低,这表明 RDN 可能有助于控制房颤^[18]。

3.4 低水平迷走神经刺激 迷走神经刺激(vagal nerve stimulation, VNS)通过缩短肺静脉-心房 ERP 和 APD 来诱发房颤。在降低心率所需的 1V 刺激强度下,VNS 可降低心脏内在神经活动,即使刺激强度低于阈值 50%,抗心律失常作用仍然存在^[19]。低水平迷走神经刺激(low-level VNS, LL-VNS)可逆转快速心房起搏引起的电重构,Shen 等^[20]应用直接神经记录证实持续性 LL-VNS 通过抑制 SGNA 抑制动态犬阵发性房性快速性心律失常。LL-VNS 抑制房颤的机制尚不完全清楚,组织学上,LL-VNS 导致左侧 SG 结构重塑,其特征是 TH 染色的神经节细胞明显减少;LL-VNS 还导致左侧 SG 的小电导钙激活的 2 型 K⁺通道上调,并增加其在细胞膜上的表达;这些变化可能有助于神经节细胞的后超极化,减少神经元放电的频率^[2]。LL-VNS 可以从功能和结构上重塑左侧 SG,减少交感神经流出到心脏,从而具有抗房颤的特性,因此,VNS 的作用并不局限于它与副交感神经系统的相互作用^[21]。Stavrakis 等^[22]将 54 例心脏手术患者随机分为 LL-VNS 组和 Sham 组,在上腔静脉附近迷走神经节前纤维上缝合临时起搏导线,LL-VNS 组术后房颤发生率减少。迷走神经广泛分布,可通过耳朵前突起 Tragus 来刺激迷走神经耳支,在犬模型中,耳屏刺激减少了快速心房起搏引起的电和结构重构^[23]。在一项对 40 例患者接受房颤消融的前瞻性研究中,耳屏刺激组中发生房颤持续时间和全身细胞因子水平均低于耳屏刺激组^[24]。对于耳屏刺激治疗房颤的临床疗效也需要多中心及更大规模的前瞻性随机试验来验证。

3.5 SG 消融及部分切除 自主神经重构是房颤触发和维持的重要结构基础,合理干预自主神经可以改善房颤的治疗效果,而交感神经活性升高对房颤的触发和维持有重要的促进作用^[3,25]。SG 消融与阻滞可逆转心房电重构并同时降低房颤发生率。在一项包含 36 例阵发性房颤患者的临床研究中,Leftheriotis 等^[26]利用 SG 局部注射利多卡因或酒精来达到药物性阻滞的效果,发现阻滞后方颤发生率明显降低,且左右侧 SG 阻滞对左右两侧心房具有相同的作用。研究表明,切除交感干的 SG 可以通过降低交感神经活性有效抑制房颤^[27]。但切除 SG 的并发症多,故未被应用到房颤治疗中。除 SG 外,

T3-T4 交感神经节也是心脏交感干的重要组成部分,而切断 T3-T4 交感干则是安全、可行的,现已被用于治疗手汗症^[28]。研究发现切断胸部交感干可以通过降低心脏自主神经活性减慢心率,表明切断胸部交感干可以减弱交感神经对心脏的支配,这对改善房颤治疗效果可能有重要意义^[29]。

4 结论

房颤的神经机制研究中,心脏 ANS 被认为起着重要作用。外在 ANS 和内在 ANS 同时激活交感迷走神经,增加钙内流,同时缩短 APD,通过 EAD 诱发房颤,触发肺静脉放电。神经调节方法,如电刺激和 RDN,可引起 SG 重塑,减少交感神经放电频率,对房颤治疗可能亦有效。需要进一步临床试验来验证神经调节方法,来确定它们在房颤管理中的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

5 参考文献

- [1] Waldron NH, Fudim M, Mathew JP, et al. Neuromodulation for the treatment of heart rhythm disorders[J]. *JACC Basic to Translational Science*, 2019, 4(4): 546-562. DOI: 10.1016/j.jacbts.2019.02.009
- [2] Shen MJ, Chang HC, Park HW, et al. Low-level vagus nerve stimulation upregulates small conductance calcium-activated potassium channels in the stellate ganglion[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(6):910-915. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.01.029
- [3] Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy[J]. *Circ Res*, 2014, 114(9):1500-1515. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.30377.
- [4] Kawashima T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution [J]. *Anat Embryol*, 2005, 209(6): 425-438. DOI: 10.1007/s00429-005-0462-1
- [5] 王巍, 姜兆磊, 梅举. 星状神经节参与心房颤动发病的研究进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2017, 44(5):295-298. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2017.05.012
- [6] 蔡捷, 梅举, 姜兆磊. 心脏自主神经作用于心房颤动的研究进展[J]. *中国心血管病研究*, 2020, 18(1):42-46. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2020.01.009
- [7] Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling [J]. *Nature*, 2002, 415(6868):198-205. DOI: 10.1038/415198a
- [8] Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(1):14-19. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv514

- [9] Burashnikov A, Antzelevitch C. Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity [J]. *Circulation*, 2003,107(18):2355-2360. DOI: 10.1161/01.CIR.0000065578.00869.7C
- [10] Seki A, Green HR, Lee TD, et al. Sympathetic nerve fibers in human cervical and thoracic vagus nerves [J]. *Heart Rhythm*, 2014,11(8):1411-1417. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.04.032
- [11] Mei J, Ma N, Ding F, et al. Complete thoracoscopic ablation of the left atrium via the left chest for treatment of lone atrial fibrillation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014,147(1):242-246. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.10.005
- [12] Ma N, Lu R, Zhao D, et al. Left atrial appendage fibrosis and 3-year clinical outcomes in atrial fibrillation after endoscopic ablation: A histologic analysis [J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 109(1):69-76. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.05.055
- [13] Kusayama T, Wan J, Yuan Y, et al. Neural mechanisms and therapeutic opportunities for atrial fibrillation [J]. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*, 2021, 17(1): 43-47. DOI: 10.14797 / FVDN2224
- [14] Yuan Y, Jiang Z, Zhao Y, et al. Long-term intermittent high-amplitude subcutaneous nerve stimulation reduces sympathetic tone in ambulatory dogs [J]. *Heart Rhythm*, 2018,15(3):451-459. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.10.028
- [15] Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, et al. Ganglionated plexus ablation vs linear ablation in patients undergoing pulmonary vein isolation for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation: a randomized comparison [J]. *Heart Rhythm*, 2013,10(9):1280-1286. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.04.016
- [16] Esler M. Renal denervation for hypertension: observations and predictions of a founder [J]. *Euro Heart J*, 2014,35(18):1178-1185. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu091
- [17] Linz D, van Hunnik A, Hohl M, et al. Catheter-based renal denervation reduces atrial nerve sprouting and complexity of atrial fibrillation in goats [J]. *Circ-Arrhythmia Elec*, 2015,8(2):466-474. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.002453
- [18] Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, et al. Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: The ERADICATE-AF randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020,323(3):248-255.
- [19] Yu L, Scherlag BJ, Li S, et al. Low-level vagosympathetic nerve stimulation inhibits atrial fibrillation inducibility: direct evidence by neural recordings from intrinsic cardiac ganglia [J]. *J Cardiovasc Elec*, 2011, 22(4): 455-463. DOI: 10.1111 / j. 1540-8167.2010.01908.x
- [20] Shen MJ, Shinohara T, Park HW, et al. Continuous low-level vagus nerve stimulation reduces stellate ganglion nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmias in ambulatory canines [J]. *Circulation*, 2011, 123(20): 2204-2212. DOI: 10.1161 / circulationaha.111.018028
- [21] Chinda K, Tsai WC, Chan YH, et al. Intermittent left cervical vagal nerve stimulation damages the stellate ganglia and reduces the ventricular rate during sustained atrial fibrillation in ambulatory dogs [J]. *Heart Rhythm*, 2016,13(3):771-780. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.11.031
- [22] Stavrakis S, Humphrey MB, Scherlag B, et al. Low-level vagus nerve stimulation suppresses post-operative atrial fibrillation and inflammation: A randomized study [J]. *JACC. Clin Elec*, 2017,3(9):929-938. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.02.019
- [23] Chen M, Yu L, Liu Q, et al. Low level tragus nerve stimulation is a non-invasive approach for anti-atrial fibrillation via preventing the loss of connexins [J]. *Int J Cardiol*, 2015,179:144-145. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.114
- [24] Stavrakis S, Humphrey MB, Scherlag BJ, et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015,65(9):867-875. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.12.026
- [25] Jiang Z, Zhao Y, Tsai WC, et al. Effects of vagal nerve stimulation on ganglionated plexi nerve activity and ventricular rate in ambulatory dogs with persistent atrial fibrillation [J]. *JACC Clin Elec*, 2018,4(8):1106-1114. DOI: 10.1016 / j. jacep. 2018.05.003
- [26] Leftheriotis D, Flevari P, Kossyvakis C, et al. Acute effects of unilateral temporary stellate ganglion block on human atrial electrophysiological properties and atrial fibrillation inducibility [J]. *Heart Rhythm*, 2016,13(11):2111-2117.
- [27] 蔡捷, 姜兆磊, 卢荣鑫, 等. 选择性切除左侧星状神经节下部对心房颤动犬快速心室率的影响 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2019,26(1):88-91.
- [28] Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias [J]. *Circ Res*, 2014,114(6):1004-1021.
- [29] Cai J, Tang M, Liu H, et al. Effects and mechanisms of cutting upper thoracic sympathetic trunk on ventricular rate in ambulatory canines with persistent atrial fibrillation [J]. *Cardiol Res Prac*, 2021,2021:8869264.

(收稿日期:2022-01-28)