

Surgical Management of Atrial Fibrillation

心房纤颤的 外科治疗

汤敏◎编著 梅举◎主审



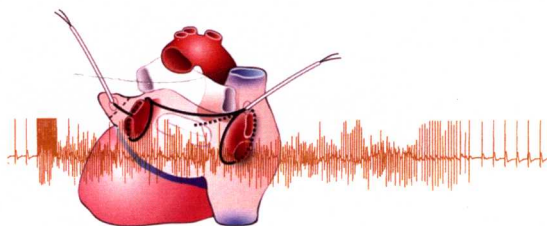
上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS



Surgical Management of Atrial Fibrillation

心房纤颤的 外科治疗

汤敏◎编著 梅举◎主审



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

内 容 提 要

本书从房颤电生理和组织学机制的阐述入手,介绍了外科治疗房颤的历史以及目前常用的房颤治疗方法,对孤立性房颤和房颤合并其他心脏疾病的治疗方法逐一进行阐述。书中不仅介绍了经典手术的方法,对于神经节消融、杂交消融手术等尚未完全标准化的术式也有一定篇幅的描述,并辅以相当数量的手术示意图。

本书内容简洁、实用,可作为房颤治疗的临床医师和研究生的参考读物。

图书在版编目(CIP)数据

心房纤颤的外科治疗 / 汤敏编著. — 上海: 上海交通大学出版社, 2015

ISBN 978-7-313-13366-3

I. ①心… II. ①汤… III. ①心房纤颤—外科手术 IV. ①R654.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 154996 号

心房纤颤的外科治疗

编 著: 汤 敏

出版发行: 上海交通大学出版社

邮政编码: 200030

出 版 人: 韩建民

印 制: 上海景条印刷有限公司

开 本: 787mm×1092mm 1/32

字 数: 130 千字

版 次: 2015 年 6 月第 1 版

书 号: ISBN 978-7-313-13366-3/R

定 价: 39.80 元

地 址: 上海市番禺路 951 号

电 话: 021-64071208

经 销: 全国新华书店

印 张: 6.25

印 次: 2015 年 6 月第 1 次印刷

版权所有 侵权必究

告读者: 如发现本书有质量问题请与印刷厂质量科联系

联系电话: 021-51002358

前言

虽然心律失常在公元 1 世纪的文献中就被提及,但直到 19 世纪,心房纤颤(房颤)才被医学家在文献中报道。两位奥地利医生 Rothberger 和 Winterberg 首先描述了绝对不等的心律是这类心律失常最显著的特征。1902 年,James Mackenzie 发现房颤患者的颈静脉压力曲线中相当于心房收缩压力变化的部分消失。1903 年,荷兰人 Einthoven 发明了心电图机,从此心电图成为诊断心律失常最主要的工具。此后不久,Rothberger、Winterberg 和 Lewis 共同建立了诊断房颤的心电图标准,这三条标准被应用至今:R-R 间期绝对不等,P 波消失,代之以快速不规则的 F 波。

房颤直接导致心房的有效收缩消失,减少约 20%的心输出量,从而产生或加重患者的心力衰竭;心房内血流淤滞导致心房血栓形成,血栓脱落导致体循环栓塞,特别是造成脑梗死。即使患者未出现明显心力衰竭或栓塞,阵发性的心率增快和心律绝对不齐,也严重影响患者的生活质量。因房颤导致患者住院、致残后治疗和康复的费用逐年增长。

房颤的发现虽然至今已经超过 100 年,但对其发病机制和治疗手段的研究却一直较为滞后。可喜的是,20 世纪 80 年代以来,人类在房颤的基础和临床研究领域均取得了显著进展。基础研究方面,不仅能在电生理水平阐述房颤的发病机制,而且分子水平的研究进展加深了人们对于电生理机制的理解,也为寻找

新的药物提供了可能的靶点。临床治疗方面,III型迷宫手术、微创迷宫手术、杂交消融手术等外科治疗方式的出现,使房颤这一传统的“纯内科”疾病有了外科的解决方案,将房颤治疗推向了一个新的水平。

本书从介绍房颤的发病机制和病理生理入手,阐述了迷宫手术的原理和方法,并由此介绍了新型能源在迷宫手术中的应用和各类微创迷宫手术方法。由于房颤经常合并其他心脏疾病,书中对瓣膜病合并房颤和冠心病合并房颤的外科治疗也做了相应阐述。考虑到抗凝在房颤外科治疗中的地位,在本书的最后一章对新型口服抗凝药进行了简单介绍。书中不仅介绍了经典手术的方法,对于神经节消融、杂交消融手术等尚未完全标准化的术式也有一定篇幅的描述。

本书的撰写和出版得到了全国临床重点专科、上海交通大学医学院附属新华医院心胸外科主任梅举教授的大力支持,并承蒙其审阅。感谢陈长志、沈赛娥教授对本书出版提供的宝贵意见和建议。科室同事及研究生刘浩、袁源、赵乃时、姜兆磊、尹航、安康等为本书的顺利出版也提供了很大帮助,在此一并表示感谢。

汤 敏

2015 年 4 月

目 录

第一章 房颤的病理生理学和分子生物学机制 /1

第一节 房颤发生的电重构、结构重构和功能重构 /2

第二节 房颤发生的分子生物学机制 /8

第三节 诱发房颤的病理生理过程 /12

参考文献 /16

第二章 自主神经重构与房颤 /21

第一节 自主神经系统在心脏的分布 /22

第二节 心脏自主神经重构与房颤的关系 /23

第三节 自主神经干预在房颤治疗中的作用 /27

参考文献 /36

第三章 迷宫手术 /39

第一节 迷宫手术原理 /39

第二节 迷宫手术的历史沿革 /40

第三节 Maze III型手术 /42

第四节 迷宫IV型手术 /49

第五节 迷宫IV型手术的改良 /51

第六节 冠状静脉窦的冷冻消融 /53

第七节 左心耳的切除或隔离 /53

第八节 迷宫手术疗效 /55

参考文献 /58

第四章 外科房颤消融术的新型替代能源 /61

第一节 冷冻消融 /62

第二节 射频消融 /63

第三节 微波消融 /67

第四节 高强度聚焦超声 /69

第五节 激光 /72

参考文献 /74

第五章 微创外科消融治疗孤立性房颤 /77

第一节 术前准备 /77

第二节 手术方法和结果 /81

第三节 杂交手术 /90

参考文献 /96

第六章 瓣膜病合并房颤的外科治疗 /103

第一节 心脏瓣膜病合并房颤的病理生理 /104

第二节 瓣膜病合并房颤的药物治疗 /107

第三节 迷宫手术适应证及禁忌证 /108

第四节 瓣膜病合并房颤的手术治疗 /109

参考文献 /134

第七章 冠心病合并房颤的外科治疗 /137

第一节 心肌梗死与房颤的双向关联性 /138

第二节 心肌梗死合并房颤对预后的影响 /139

第三节 心肌梗死合并房颤的治疗 /140

参考文献 /146

第八章 新型口服抗凝药与非瓣膜性房颤患者预防脑栓塞 /151

第一节 NOACs 的三期临床研究 /152

第二节 临床试验比较 /158

第三节 NOACs 在冠心病中的应用 /160

第四节 血栓形成和出血 /163

第五节 抗凝效果的评价:血液检查 /164

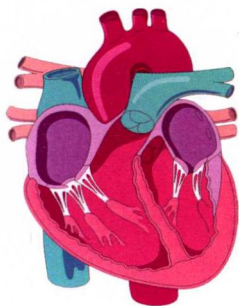
第六节 择期或紧急手术时的药物调整 /171

第七节 临床实际应用与展望 /176

参考文献 /178

附 录 英汉缩略语 /184

索 引 /187



第一章

房颤的病理生理学和分子生物学机制

心房纤颤(简称房颤)是临床最为常见的慢性心律失常,对其发病机制的研究最早可以追溯至 18 世纪,当时房颤被称为“永久心律不齐(pulsus irregularis perpetuus)”。当时的人们认为房颤的发病机制为情绪,或归因于“躯体性谵妄(delirium cordis)”^[1]。1902 年,James MacKenzie 在记录房颤患者颈静脉波形时,发现这类患者的颈静脉波形中心室波形特别明显,而心房收缩波消失^[2]。近代心律失常的研究在荷兰人 Eindhoven 发明了心电图机后开始兴起。房颤电生理的机制研究在最近 20 年获得重要发现,并且与房颤发病相关的基因研究也逐渐盛行,并找到与房颤发病有关的基因,这些发现有助于我们从分子生物学水平理解房颤的发病机制。

本章节从房颤电生理以及与房颤相关的基因研究两个方面阐述房颤的病理生理机制。通过临床上诱发房颤相关的病理生理过程与上述机制间的联系,阐述房颤的发病机制。章节的最后对房颤的电生理、结构及功能重构间的关系进行了小结。

第一节 房颤发生的电重构、结构重构和功能重构

动物实验研究表明,房颤的电生理机制主要有两类,分别为“兴奋灶”理论(automatic focus)和多折返环理论(multi-wavelet re-entry)。这两类机制不是彼此排斥的,相反,它们会在同一心房组织内同时或先后存在。而电生理机制不是脱离心房组织凭空存在的,在未结构重构的心房中,上述机制导致的房颤通常是阵发性的,但在心房重构后经常为持续性或长程房颤。

一、兴奋灶理论

早在 20 世纪 40 年代,Scherf 等^[3]就是用乌头碱刺激局部心房制造房颤动物模型,对该处心房肌电隔离后,房颤自动终止。20 世纪 90 年代,Haissagure 等^[4]发现肺静脉周围存在的兴奋灶是阵发性房颤发生的重要机制,肺静脉隔离(pulmonary vein isolation,PVI)治疗阵发性房颤也取得了以往方法所不及的疗效。但进一步研究发现:兴奋性病灶可以存在于肺静脉以外的其他部位,如左心房后壁、右心房、上腔静脉、Marshall 韧带、终嵴和冠状静脉窦等。

正常心房肌细胞的动作电位以及离子成分如图 1-1 所示;各离子通道结构蛋白的基因如表 1-1 所示。晚期后除极(delayed after depolarization,DAD)发生于 4 期,主要是由于舒

张期肌质网上的 Ryanodine 受体(ryanodine receptor, RyR)自发释放 Ca^{2+} , 从而触发膜电位到达阈电位(见图 1-2a)。由于动作电位 2、3 期的外向 K^{+} 电流减小, 动作电位时程明显延长, 导致 Ca^{2+} 和 Na^{+} 通道复活, Ca^{2+} 或 Na^{+} 内流, 从而引发早期后除极(early after depolarization, EAD)(见图 1-2b)。DAD 在房颤发病中的发生率高于 EAD。

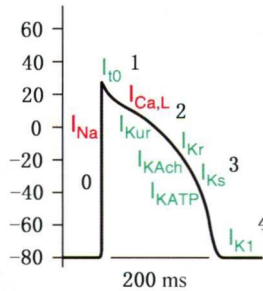


图 1-1 心房肌动作电位及相应时段对应的离子通道电流

表 1-1 心房肌离子通道及其所对应的结构蛋白基因

离子通道	结构蛋白基因
I_{Na}	SCN5A、SCN1B、SCN2B
$I_{\text{Ca,L}}$	CACNA1C、CACNAB2
I_{to}	KCND2、KCND3
I_{Kur}	KCNA5
I_{Kr}	KCNH2、KCNE1
I_{Ks}	KCNQ1、KCNE1、KCNE4、KCNE5
I_{KACh}	KCNJ3、KCNJ5
I_{KATP}	ABCC9、KCNJ8、KCNJ11
I_{K1}	KCNJ2、KCNJ4、KCNJ12

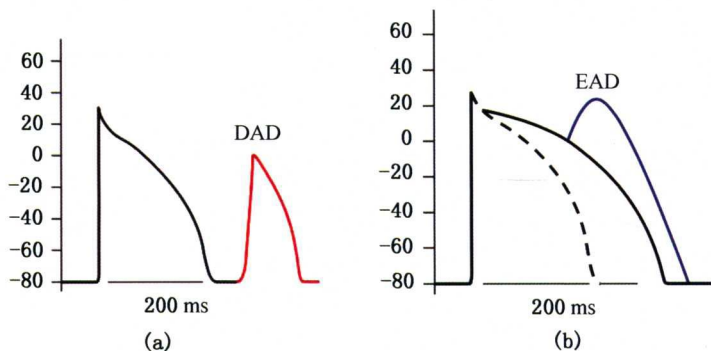


图 1-2 后除极示意图

注：(a) DAD,发生于动作电位 4 期,主要离子成分为钙离子；(b) EAD,发生于动作电位 2 或 3 期,主要离子成分为钙离子或钠离子。

二、多折返环理论

折返机制是指兴奋性恢复的心肌组织再次被激活。通常,折返环形成需要以下三个必要条件：

- (1) 一个提早出现的房性异位搏动。
- (2) 异位搏动传导时遭遇部分心肌传导阻滞,使电冲动单向传导。
- (3) 单向传导时间较长,待先前传导阻滞心肌恢复兴奋性后被电冲动激活。

单向传导时间是由传导距离和传导速度决定的。传导距离越长或传导速度越慢,所需的传导时间则较长。传导速度是由动作电位 0 期除极高度决定的,即与 Na^+ 通道的功能有关。单

向传导时间如果超过心肌组织的有效不应期 (effective refractory period, ERP), 电冲动就能被折返。因此, 心肌细胞的 ERP 决定了折返时的最高频率; 心房肌 ERP 和传导速度共同决定了折返环的最小直径。房颤时, 多折返环理论主张在心房内同时存在若干折返环, 而这些折返环还能自主维持, 故造成心房内电活动杂乱无章的局面。

心房的结构性重构, 如心肌纤维化、桥连蛋白分布不均等均可导致传导速度减慢, 从而延长传导时间。心肌电生理特性改变, 如 Na^+ 通道特性改变、缝隙连接传导速度减慢均能影响传导时间。心房内电生理特性的不均匀分布, 特别是复极不均一 (re-polarization dispersion, RpD) 导致的心房内各处存在电位差异也是促进折返形成的重要因素。

三、心房电重构

无论是兴奋灶还是折返机制造成的其他房性心动过速都是阵发性的, 无法长期维持, 而房颤可以持续性存在, 甚至是“永久性”的。房颤是否有自我维持的电生理机制, 这种机制是否是心房重构的一部分, 是房颤电生理研究的热点。

心动过速引发的电生理重构首先在动物实验中被发现。荷兰科学家 Wijffels 等^[5]使用持续快速的电脉冲刺激清醒状态下的山羊心房肌, 发现多数山羊随刺激时间的延长, 心房肌细胞 ERP 逐渐缩短。与 ERP 缩短同步, 心房发生房颤的持续时间也逐渐延长, 该现象被称为“房颤促房颤 (AF begets AF)” (见图 1-3)。进一步研究表明, “房颤促房颤”最重要的电生理基础

是 Ca^{2+} 通道的病理生理改变。数小时的心房心动过速就能引发 Ca^{2+} 在肌质网中滞留,后者导致 L 型 Ca^{2+} 通道电流减少约 2/3。L 型 Ca^{2+} 通道是参与动作电位 2 期(平台期)的主要离子通道, Ca^{2+} 电流的减少使平台期明显缩短,从而导致动作电位时程明显缩短^[6]。动作电位时程的缩短加快了折返发生的理论频率,为形成高频折返和小直径折返环提供了心房介质。

慢性房颤患者除了 L 型 Ca^{2+} 通道电流减少, Na^{+} 电流也发现有所减小。 Na^{+} 通道电流的减小降低了心房电传导的速度,在诱发心动过速导致的房颤中也起到一定作用。

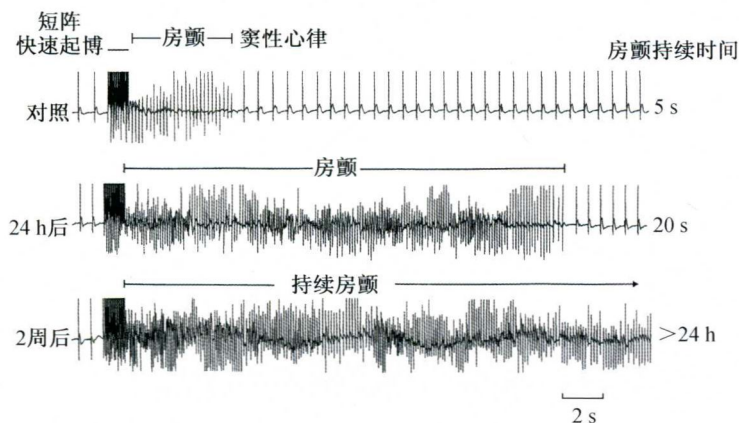


图 1-3 房颤促房颤

注:使用高频刺激(high frequency stimulation, HFS)清醒状态下的山羊左心房。随着 HFS 时程的延长,所诱发的房颤持续时间逐渐延长。2 周后,几乎所有山羊的房颤持续时间均超过 24 h。

四、心房的功能重构

房颤导致的心房收缩乏力在 20 世纪 70 年代就被观察到^[7],但其机制始终不明。房颤电重构研究中 L 型 Ca^{2+} 通道电流的减少导致平台期钙离子内流减少,从而导致心房收缩乏力。图 1-4 显示在房颤持续 12~48 h 后恢复窦性心律,其心房压力与房颤发生前压力曲线的对比。房颤导致的心房收缩功能的重构与电重构类似。随房颤持续时间的延长,其收缩功能受损情况越严重,且恢复窦性心律后,心房收缩功能恢复至正常的时间也越长。

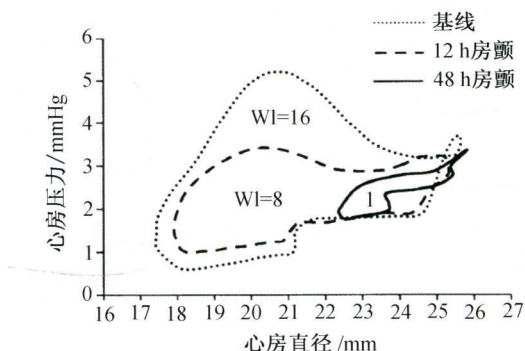


图 1-4 房颤持续 12~48 h 后恢复窦性心律,心房压力与房颤发生前压力曲线的对比

五、心房的结构重构

心房肌细胞的细胞外间质除了对细胞进行支撑作用、心房

收缩力的传导以及保持心房几何机构外,还对心房电传导起到调节作用。某些病理状态或生理情况下,心肌细胞的纤维化或心肌间质胶原蛋白的不均匀沉积,造成心房电传导的局部阻滞,而这些传导阻滞为折返回路的形成也提供了解剖结构。

第二节 房颤发生的分子生物学机制

房颤的分子生物学主要牵涉两个大类的问题,一是研究可能导致房颤发生的基因,二是研究房颤后有哪些基因功能发生了变化。对引发房颤的基因研究集中在影响动作电位时程和电传导速度的基因。

一、与动作电位时程缩短有关的基因

与 L 型 Ca^{2+} 通道相关的是 CACNA1C 和 CACNB2 基因,他们分别编码 L 型 Ca^{2+} 通道的 α 和 β 亚基。该基因的突变可能导致 Ca^{2+} 内流减少,从而缩短动作电位时程。临床相关病症包括 Brugada 综合征和部分短 Q-T 综合征,这类患者常有上述基因突变,并易发生房颤^[8]。

较 Ca^{2+} 通道基因更常见的是编码 K^{+} 通道的基因突变。这些基因包括 KCNQ1、KCNE2、KCNH2 和 KCNJ2^[9-11]。KCNQ1 基因编码缓慢延迟整流 K^{+} 通道的 α 亚基,是由中国科学家发现的第一个与房颤有关的基因。基因的发现源于对一个遗传 4 代的家族性房颤的研究,该基因突变导致 I_{ks} 电流增强,动作电位

时程缩短。类似的基因还有 KCNE1、KCNE2、KCNE4 和 KCNE5 基因^[12-15]。KCNE5 基因位于 X 染色体,这也能部分解释房颤在男性中的发生率较高。有趣的是,这些 K^+ 通道基因的改变仅限于心房肌,并不影响心室肌细胞,此机制有待进一步研究。

二、与传导速度减慢有关的基因

SCN5A 基因编码快 Na^+ 通道的 α 亚基。有趣的是,该基因突变造成的基因功能上调或丢失可以经两个不同途径诱发房颤。该基因功能上调导致以 Na^+ 为主要成分的 EAD 发生,从而导致房颤通过兴奋灶机制发生;该基因功能下调造成 Na^+ 电流减弱,使除极幅度下降,以致电冲动传导速度下降,从而促进房颤通过折返机制发生^[16]。

三、与心房结构重构有关的基因

与结构重构有关的基因主要涉及两类:连接蛋白基因以及与心肌间质沉积有关的基因。心肌连接蛋白(connexin)是心肌细胞缝隙连接的结构蛋白,是保证心肌细胞电耦合的重要结构。连接蛋白基因 GJA5 编码连接蛋白-40,在敲除 GJA5 基因的小鼠中,使用食管内电刺激诱发房颤的概率远高于基因未敲除的小鼠^[17-18]。GJA1 基因编码连接蛋白-43 也与房颤发生有关^[19]。

心肌间质纤维的不均匀沉积可能导致局部传导阻滞或心房内电位不均,从而利于折返环形成。肾素-血管紧张素-醛固酮