

自主神经系统 与房颤

Autonomic Nervous System
& Atrial Fibrillation



主编 王洪涛 郑强荪

自主神经系统与房颤

主编 王洪涛 郑强荪

编者 刘雄涛 范博渊

第四军医大学出版社·西安

图书在版编目 (CIP) 数据

自主神经系统与房颤 / 王洪涛, 郑强荪主编. — 西安: 第四军医大学出版社, 2013. 8

ISBN 978 - 7 - 5662 - 0394 - 6

I. ①自… II. ①王… ②郑… III. ①自主神经系统 - 关系 - 心房纤颤 - 诊疗 IV. ①R541.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 196659 号

zizhushenjing xitong yu fangchan

自主神经系统与房颤

出版人: 富 明

责任编辑: 相国庆

出版发行: 第四军医大学出版社

地址: 西安市长乐西路 17 号 邮编: 710032

电话: 029 - 84776765

传真: 029 - 84776764

网址: <http://press.fmmu.edu.cn>

制版: 新纪元文化传播

印刷: 西安市建明工贸有限责任公司

版次: 2013 年 8 月第 1 版 2013 年 8 月第 1 次印刷

开本: 889 × 1194 1/32 印张: 3.75 字数: 80 千字

书号: ISBN 978 - 7 - 5662 - 0394 - 6 / R · 1201

定价: 15.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

前 言

心房颤动是临床常见的老年病、多发病。其造成的血栓栓塞、心力衰竭等并发症严重威胁着患者的健康。房颤的发病机制至今仍未完全阐明,其中,心脏自主神经系统已公认作用于房颤的发生与维持环节,而由心外膜神经节丛相互联接构成的心脏内在神经系统在房颤的发生与发展中扮演着尤其重要的角色。

调节心脏内在神经系统从而降低房颤的发生与复发,是近年科研与临床实践所关注的重点和热点问题。从最初的不保留心外膜主要心房神经节丛的干预方法(包括射频消融、冷冻疗法、外科切除等),到新近提出的保留神经节丛,改用低频电刺激以降低房颤发生率的尝试,如何更好地制订自主神经系统的调节策略,从而达到既减少对正常心肌的损伤,又能有效控制房颤尤其是阵发性房颤的发生及发展的目的,是我们科研与临床工作者今后的研究方向。

本书系统回顾了心脏自主神经系统与房颤的关系,希望对广大的心血管病医生和学者提供帮助。

编 者

2013 年 7 月

第一章 自主神经系统与心脏的支配关系 / 01

- 第一节 心房颤动的基本概念 / 01
- 第二节 自主神经系统与心房、心室的支配关系 / 08
- 第三节 自主神经系统与肺静脉的支配关系 / 12

第二章 心外膜神经节丛在自主神经系统支配中的作用 / 19

- 第一节 心外膜脂肪垫的发现及作用 / 19
- 第二节 人类心脏内在神经系统的构成与分布 / 22

第三章 自主神经系统与房颤发生的关系 / 26

- 第一节 交感神经介导的房颤 / 26
- 第二节 迷走神经介导的房颤 / 30
- 第三节 自主神经系统张力失衡介导的房颤 / 34

第四章 调节自主神经张力的房颤的药物治疗 / 39

- 第一节 常规药物治疗 / 39
- 第二节 药物治疗新进展 / 44

第五章 房颤的导管消融及外科治疗 / 51

- 第一节 三维标测引导下的房颤射频消融术 / 51
- 第二节 Maze迷宫术治疗房颤 / 56

第六章 自主神经系统干预治疗房颤 / 61

- 第一节 自主神经系统参与房颤发生与维持的机制研究 / 61
- 第二节 心外膜神经节丛消融治疗房颤 / 72
- 第三节 心外膜神经节丛消融的新进展及未来展望 / 77

第七章 自主神经系统干预的新进展 / 94

- 第一节 心外膜神经节丛低频电刺激治疗房颤 / 94
- 第二节 自主神经的调节——音乐疗法 / 100

第一章

自主神经系统与

心脏的支配关系

第一节 心房颤动的基本概念

心房颤动（房颤）是一种室上性心律失常，特点为心房活动不协调，继之心房功能恶化。在心电图（ECG）上，房颤表现为正常的P波被大小、形状、时限不等的快速振荡波或纤维颤动波所取代。如果房室（AV）传导正常，则伴有不规则的、频繁的快速心室反应。心室对房颤的反应性取决于房室结的电生理特性、迷走神经和交感神经的张力水平以及药物的影响。如果出现房室传导阻滞、室性或交界性快速心律失常，则R-R间期可能比较规则。持续的不规则性、宽QRS波群快速心律失常强烈提示房颤伴有附加旁路传导或束一支阻滞。频率极高（ $>200\text{Hz}$ ）的房颤提示存在附加旁路。

房颤可能为孤立性，或者合并其他心律失常，通常为房扑或房性快速心律失常。房扑可发生在使用抗心律失常药物防治复发性房颤时，比房颤规整，在心电图上表现为规则的房性活动锯齿波，称为扑动波（f波），尤易见于

Ⅱ、Ⅲ和 aVF 导联。房扑未经治疗时，心房频率通常为 240 ~ 320 Hz，心电图上 f 波在 Ⅱ、Ⅲ和 aVF 导联倒置，在 V_1 导联直立。右房（RA）活动波可能发生翻转，从而导致 f 波在 Ⅱ、Ⅲ和 aVF 导联直立，在 V_1 导联倒置。2:1 房室阻滞比较常见，此时心室率为 120（160）Hz。房扑可蜕化成房颤，房颤也可引起房扑，因此心电图上有时会出现房扑和房颤交替存在的现象，这都反映了心房活动的改变。房扑容易和房颤区别，但当 ECG 导联 I 出现明显的心房颤动活动则容易误诊。其他房性快速心律失常以及房室折返性快速心律失常和房室结折返性快速心律失常也可触发房颤。在其他房性快速心律失常时，P 波易于识别，ECG 上表现为 1 个或多个导联中的 P 波被等电位线分割。P 波形态有助于确定房性心动过速的起源。

房颤有很多种分类。本文建议的分类方案简单、实用并被大多数学者认可和接受。临床医生应当能够识别初次察觉的无论是症状性还是自限性的房颤发作，同时要知道本次发作持续时间以及以往尚未察觉的房颤发作可能还有不确定之处。当患者出现 2 次或更多次发作时应考虑复发性房颤。复发性房颤一旦终止，则称阵发性房颤；若持续存在大于 7 天，则称持续性房颤，即使药物治疗或心律电转复能够终止发作也仍称为持续性房颤。持续性房颤既可能是首次表现，也可能是阵发性房颤反复发作到极致的结果。持续性房颤中包括长期存在的房颤（如超过 1 年），

此时如不宜采用或未采用心律转复则通常发展为慢性房颤。这些分类并不相互排斥，特殊患者可能会有数次阵发性发作伴偶发持续性房颤，或者相反，可依据具体患者的主要症状来进行分类。永久性房颤的定义通常有些武断，持续时间不仅指每次发作时间的长短还指诊断作出多长时间。因此，阵发性房颤的患者，发作时间从数秒至数小时不等，可能会反复多年。本文前面所定义的概念均是指持续时间超过 30 秒而且与可逆病因无关的房颤发作。继发于急性心肌梗死、心脏手术、心肌炎、甲状腺功能亢进或急性肺脏病变等情况的房颤应个别考虑。这些情况下，控制房颤发作同时治疗基础疾病往往可以消除这种心律失常。相反的是，若房颤发生与控制良好的甲亢患者则应按照心律失常的基本原则进行诊治。孤立性房颤适用于临床上和心电图上没有心肺疾患表现包括高血压的年轻（年龄小于 60 岁）患者。对于这些患者来说，其血栓栓塞以及死亡方面的预后十分乐观。但是由于年龄的增高以及心脏病变的进展（如左室的扩大），患者也将随着病程的延续而不再属于孤立性房颤，同时血栓栓塞和死亡的危险性也会升高。习惯上，非瓣膜性房颤仅指在没有风湿性二尖瓣狭窄或未接受心瓣膜修补术的情况下发生的心律失常。

房颤是最常见的具有临床意义的心律失常。在一项系列观察中，房颤占心律失常住院患者的 $1/3$ ，据推测，约有 230 万美国人和 450 万人患有阵发性或持续性房颤。在

过去的 20 年里，随着人口老龄化，因房颤而住院的患者增加了 66%。房颤是严重的公共健康问题（每人每年约 3000 欧元或 3600 美元），总费用在欧盟已达到 1.35 亿欧元（约 1.57 亿美元）。

1. 患病率

一般人群房颤的患病率大概为 0.4% ~ 1%，并且随年龄增长而增加，至 80 岁以上则增长至 8%。男性中年年龄调节性房颤的发生率比上一代翻了一番多，而女性保持稳定。房颤患者的平均年龄约 75 岁。男女患者的人数相同，大于 75 岁患者中约有 60% 是女性。黑人的年龄调节性房颤发生危险性不到白人的一半。某些系列观察表明，无心肺疾患的患者在全部房颤中的比例低于 12%，但另一些研究则发现高于 30%。

2. 发病率

房颤的发病率在 40 岁以下人群小于 0.1%，在 80 岁以上男女的每年发病率分别超过 2% 和 1.5%。接受心衰治疗的患者，房颤 3 年发病率则达到 10%。血管紧张素抑制剂可能会减少心衰和高血压患者的房颤发病率。

3. 预后

房颤会增加卒中心力衰竭、危险和总死亡率，尤其是在女性。房颤患者总死亡率比正常窦性心律者大约增加了一倍，这与基础心脏病的严重程度也有关系。法国 ALFA 研究表明，5% 的年化死亡率的 2/3 是因为心血管疾病引

起。在大型心衰试验中 (carvedilol or metoprolol european trial, COMET 和 valsartan heart failure trial, Val - HeFT), 房颤是患病率和死亡率的独立危险因素。心衰促进房颤, 房颤加重心衰, 无论是心衰患者还是房颤患者, 一旦转到对方, 则预后很差。因此控制相关症状成为一个主要的挑战, 需要随机试验来调查房颤对心衰预后的影响。

非风湿性房颤患者的每年缺血性脑卒中发生率平均为 5%, 是非房颤患者发生率的 2 ~ 7 倍, 每 6 例卒中患者中就有 1 例来自房颤患者。如果算上短暂性局部脑缺血发作和放射科检查阳性但没有临床表现的卒中病例, 那么每年脑缺血同时并发非瓣膜性房颤的发生率将超过 7%。在弗明汉心脏研究中, 风湿性心脏病合并房颤的患者卒中危险性比按年龄匹配的对照者升高 17 倍, 归因危险性比非风湿性房颤患者多 5 倍。法国 ALFA (etude en activité libérale sur le fibrillation auriculaire) 研究发现, 接受全科医疗的房颤患者平均随访 8.6 个月后的血栓栓塞发生率为 2.4%。弗明汉研究中 50 ~ 59 岁患者因房颤所致的卒中每年发生率为 1.5%, 而 80 ~ 89 岁者则升高到 23.5%。

参考文献

- [1] Knight BP, Michaud GF, Strickberger SA, et al. Electrocardiographic differentiation of atrial flutter from atrial fibrillation by physicians. *J Electrocardiol*, 1999, 32: 315 - 319

- [2] Allessie MA, Konings KT, Kirchhof CJ. Mapping of atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campbell RW, editors. In: Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies. Armonk, NY: Futura, 1994, 3749
- [3] Levy S, Novella P, Ricard P, et al. Paroxysmal atrial fibrillation: a need for classification. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1995, 6: 69 - 74
- [4] Sopher SM, Camm AJ. Therapy for atrial fibrillation: control of the ventricular response and prevention of recurrence. *Coron Artery Dis*, 1995, 6: 106 - 14
- [5] Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 1998, 82: 18N - 28N
- [6] Levy S. Classification system of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*, 2000, 15: 54 - 57
- [7] Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population - based study over three decades. *N Engl J Med*, 1987, 317: 669 - 674
- [8] Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale SD, et al. Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke*, 1997, 28: 1101 - 1106
- [9] Friberg J, Buch P, Scharling H, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*, 2003, 14: 666 - 672
- [10] Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention.

Circulation, 2003, 108: 711 - 716

- [11] Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, et al. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986 - 1996. *Eur Heart J*, 2001, 22: 693 - 701
- [12] Le Heuzey JY, Paziaud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J*, 2004, 147: 121 - 126
- [13] Stewart S, Murphy N, Walker A, et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*, 2004, 90: 286 - 292
- [14] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001, 285: 2370 - 2375
- [15] Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*, 1995, 155: 469 - 473
- [16] Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non - rheumatic atrial fibrillation. *Lancet*, 1987, 1: 526 - 529
- [17] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991, 22: 983 - 988

第二节 自主神经系统与心房、心室的支配关系

心脏接受来自大脑高级中枢与脑干或脊髓低级中枢的神经支配。心脏自主神经系统可分为外在自主神经系统与内在自主神经系统。脑干及迷走-交感神经干等构成心脏外在自主神经系统。而心脏内在自主神经系统主要由位于心脏表面、大血管附近的神经节丛（ganglionated plexi, GP）及连接 GP 的神经纤维互相连接构成。因这些 GP 常常被心外膜脂肪结缔组织所包绕，故又称心脏心外膜脂肪垫（fat pad, FP）

心脏外在神经系统包括交感神经和副交感神经两部分（图 1-1）。

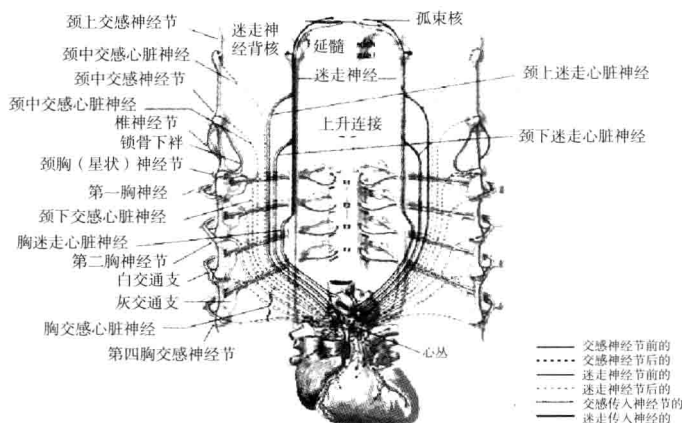


图 1-1 心脏的自主神经支配

支配心脏的交感神经节前纤维起源于胸脊髓 1~5 节

灰质的侧角神经元，在脊椎旁的颈、胸交感神经节中与节后神经元发生突触联系，节后纤维至心丛。心副交感神经起源于延髓背侧运动核，发出节前纤维构成迷走神经主干，自颈静脉孔出颅后在颈部下行，经胸上口进入胸腔，发出心支至心丛。心丛由交感神经节后纤维和迷走神经心支共同组成，分为浅丛和深丛，两者互相交织，内有神经节，来自迷走神经的副交感神经节前纤维在此交换神经元。

自主神经在心肌各部位的分布不均匀。窦房结（SAN）和房室结（AVN）自主神经纤维分布很丰富，心房次之，心室肌中分布较少；心底部神经末梢分布多于心尖部，心室内传导系统分布稀少。右侧交感神经主要支配心脏右侧和心室前壁，左侧交感神经主要支配心脏左侧和心室后壁区域。Chevalier 等的一项病理研究显示，心房的自主神经主要位于心外膜，但在分布上呈非均匀性分布，以心房和肺静脉交界部位的神经节分布最为密集。

迷走神经节后纤维释放的递质是乙酰胆碱，与心肌细胞上的 M 受体结合后发挥效应。M 受体广泛存在于副交感神经节后纤维支配的效应细胞上。交感神经节后纤维释放的递质为去甲肾上腺素，与肾上腺素能受体结合后发挥作用。心脏的肾上腺素能受体有 α 受体和 β 受体， β 受体又分为 β_1 和 β_2 受体。窦房结内 β_1 和 β_2 受体密度均高于周围心房肌，而以 β_1 受体为主。房室结 β_1 受体密度最高，His 束内 β_1 受体密度最低。另外，传导系统各部位 β_1 、 β_2 受体密度不一致。心室肌以 β_1 受体为主，而冠状动脉以 β_2 受体为主。 α 受体有 α_1 和 α_2 受体。 α_2 受体为突触前受体， α_2 受体兴奋后抑制神经末梢释放去甲肾上腺素，通过

反馈机制减少其对 α_1 受体和 β 受体的刺激。 α_1 受体为突触后受体，心脏中 α 受体远少于 β 受体，左右室 α 、 β 受体基本相同，心外膜和心内膜的 β 受体分布也无多大差别。

心肌的自律性活动受交感神经和迷走神经双重调控。交感兴奋和儿茶酚胺可增加钙通道开放概率，使慢反应细胞 ICa 增加，0 期除极速率和幅度增加，因而加快房室传导作用，促进复极时钾外流和钙内流，加快复极，缩短动作电位时间，相应缩短有效不应期。迷走神经末梢释放乙酰胆碱，乙酰胆碱和细胞膜上 M 受体结合，对 I_k 、 I_f 和 ICa 均产生抑制作用。乙酰胆碱减少钙通道开放概率， $ICa-L$ 减弱，使 AVN 的动作电位波幅降低，0 期除极速率减慢，因而传导减慢。心房肌在乙酰胆碱作用下，钙内流减少，复极时钾外流增加而加快复极，动作电位时程缩短，有效不应期也相应缩短。

心脏自主神经功能左右不对称，刺激右交感神经或右侧星状神经节，导致心率增快，降低对心律失常的易感性。相反，刺激左侧交感神经或左侧星状神经节导致血压升高，收缩力加强，增加对心律失常的易感性，这种功能不对称并不是绝对的。等刺激右侧星状神经节中 96 个点，显示 6% 单纯表现为频率反应，9% 收缩反应，79% 是混合的；相反，刺激左侧星状神经节 69 个点，62% 表现为收缩力反应，23% 为混合反应。

交感与副交感神经之间有相互作用，可以表现出交互抑制或同时激活。在同步激活过程中，副交感神经对 SAN 的作用有明显的优势，而对 AVN、传导束心肌影响较小。迷走神经在外源性交感兴奋时表现出的作用更强。生理学

和细胞学的证据表明, 激活 M_2 受体可减弱肾上腺能作用, 毒蕈碱类药物不仅抑制交感神经末梢去甲肾上腺素的释放, 且也通过环核苷酸的相互作用减弱去甲肾上腺素在受体部位的反应。

参考文献

- [1] Ardell JL. Structure and function of mammalian intrinsic cardiac neurons. In: Armour JA, Ardell JL. Neurocardiology. Oxford Univ. Press: New York, 1994: 95 - 114
- [2] 张培林. 神经解剖学. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 147 - 165
- [3] 张荣宝. 植物性神经系统生理和临床. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 170 - 218
- [4] Chevalier P, Tabib A, Meyronnet D. Innervation of the human left atrium: a quantitative histological study. *NASPE*, 2004
- [5] Brandys JC, Hopkins DA, Armour JA, et al. Cardiac responses to stimulation of discrete loci within canine sympathetic ganglia following hexamethonium following hexamethonium [J]. *J Auton Nerv Syst*, 1984, 11 (3): 242
- [6] 刘志华. 自主神经系统与心律失常. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2005, 19 (2): 83 - 87