

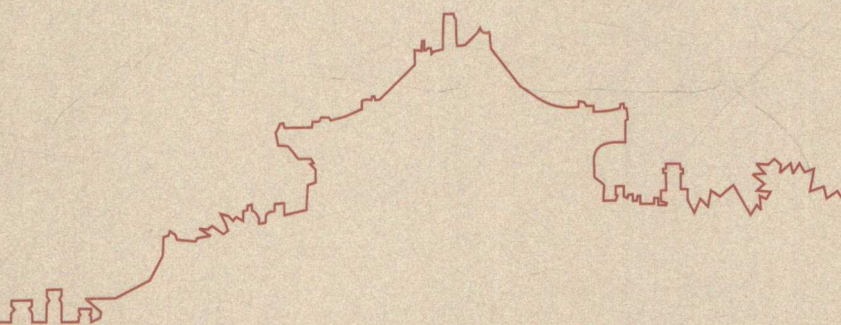
武汉大学优秀博士学位论文文库



心房颤动的 自主神经机制研究

Autonomic Mechanism for Atrial Fibrillation

鲁志兵 著



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社

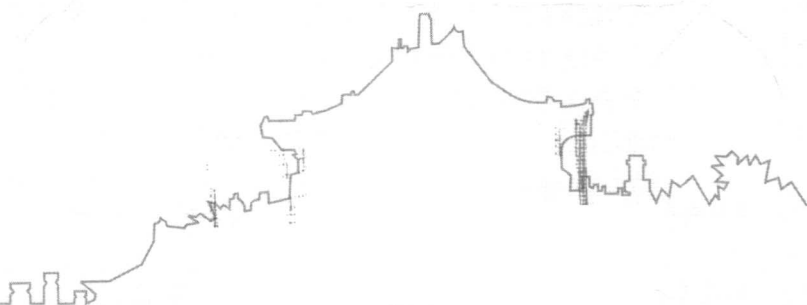
武汉大学优秀博士学位论文文库



心房颤动的 自主神经机制研究

Autonomic Mechanism for Atrial Fibrillation

鲁志兵 著



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

心房颤动的自主神经机制研究/鲁志兵著. —武汉: 武汉大学出版社, 2014. 1
武汉大学优秀博士学位论文文库
ISBN 978-7-307-12487-5

I. 心… II. 鲁… III. 心房纤颤—自主神经系统—研究 IV. R541.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 313241 号

责任编辑: 黄汉平 责任校对: 汪欣怡 版式设计: 马 佳

出版发行: 武汉大学出版社 (430072 武昌 珞珈山)
(电子邮件: cbs22@whu.edu.cn 网址: www.wdp.com.cn)

印刷: 湖北恒泰印务有限公司

开本: 720 × 1000 1/16 印张: 7.5 字数: 102 千字 插页: 2

版次: 2014 年 1 月第 1 版 2014 年 1 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-307-12487-5 定价: 19.00 元

版权所有, 不得翻印; 凡购我社的图书, 如有质量问题, 请与当地图书销售部门联系调换。

总 序

创新是一个民族进步的灵魂，也是中国未来发展的核心驱动力。研究生教育作为教育的最高层次，在培养创新人才中具有决定意义，是国家核心竞争力的重要支撑，是提升国家软实力的重要依托，也是国家综合国力和科学文化水平的重要标志。

武汉大学是一所崇尚学术、自由探索、追求卓越的大学。美丽的珞珈山水不仅可以诗意栖居，更可以陶冶性情、激发灵感。更为重要的是，这里名师荟萃、英才云集，一批又一批优秀学人在这里砥砺学术、传播真理、探索新知。一流的教育资源，先进的教育制度，为优秀博士学位论文的产生提供了肥沃的土壤和适宜的气候条件。

致力于建设高水平的研究型大学，武汉大学素来重视研究生培养，是我国首批成立有研究生院的大学之一，不仅为国家培育了一大批高层次拔尖创新人才，而且产出了一大批高水平科研成果。近年来，学校明确将“质量是生命线”和“创新是主旋律”作为指导研究生教育工作的基本方针，在稳定研究生教育规模的同时，不断推进和深化研究生教育教学改革，使学校的研究生教育质量和知名度不断提升。

博士研究生教育位于研究生教育的最顶端，博士研究生也是学校科学研究的重要力量。一大批优秀博士研究生，在他们学术创作最激情的时期，来到珞珈山下、东湖之滨。珞珈山的浑厚，奠定了他们学术研究的坚实基础；东湖水的灵动，激发了他们学术创新的无限灵感。在每一篇优秀博士学位论文的背后，都有博士研究生们刻苦钻研的身影，更有他们的导师的辛勤汗水。年轻的学者们，犹如在海边拾贝，面对知识与真理的浩瀚海洋，他们在导师的循循善

诱下，细心找寻着、收集着一片片靓丽的贝壳，最终把它们连成一串串闪闪夺目的项链。阳光下的汗水，是他们砥砺创新的脚垫；面向太阳的远方，是他们奔跑的方向；导师们的悉心指点，则是他们最值得依赖的臂膀！

博士学位论文是博士生学习活动和研究工作的主要成果，也是学校研究生教育质量的凝结，具有很强的学术性、创造性、规范性和专业性。博士学位论文是一个学者特别是年轻学者踏进学术之门的标志，很多博士学位论文开辟了学术领域的新思想、新观念、新视阈和新境界。

据统计，近几年我校博士研究生所发表的高质量论文占全校高水平论文的一半以上。至今，武汉大学已经培育出 18 篇“全国百篇优秀博士学位论文”，还有数十篇论文获“全国百篇优秀博士学位论文提名奖”，数百篇论文被评为“湖北省优秀博士学位论文”。优秀博士结出的累累硕果，无疑应该为我们好好珍藏，装入思想的宝库，供后学者慢慢汲取其养分，吸收其精华。编辑出版优秀博士学位论文文库，即是这一工作的具体表现。这项工作既是一种文化积累，又能助推这批青年学者更快地成长，更可以为后来者提供一种可资借鉴的范式亦或努力的方向，以鼓励他们勤于学习，善于思考，勇于创新，争取产生数量更多、创新性更强的博士学位论文。

武汉大学即将迎来双甲华诞，学校编辑出版该文库，不仅仅是为百廿武大增光添彩，更重要的是，当岁月无声地滑过 120 个春秋，当我们正大踏步地迈向前方时，我们有必要回首来时的路，我们有必要清晰地审视我们走过的每一个脚印。因为，铭记过去，才能开拓未来。武汉大学深厚的历史底蕴，不仅仅在于珞珈山的一草一木，也不仅仅在于屋檐上那一片片琉璃瓦，更在于珞珈山下的每一位学者和学生。而本文库收录的每一篇优秀博士学位论文，无疑又给珞珈山注入了新鲜的活力。不知不觉地，你看那珞珈山上的树木，仿佛又茂盛了许多！

李晓红

2013 年 10 月于武昌珞珈山

摘 要

临床研究发现,大多数阵发性心房颤动(房颤)由肺静脉或上腔静脉内局灶快速电激动(rapid firing)诱发和驱动。应用射频能量隔离肺静脉和上腔静脉可以减少或消除房颤的发作。基础研究试图从组织学和电生理学方面探讨起源于肺静脉或上腔静脉的 rapid firing 的发生机制,但未得出一致结论。有学者认为隔离肺静脉并非根治房颤所必需,因为以心房碎裂电位(complex fractionated atrial electrograms, CFAE)或自主神经节(ganglionated plexus, GP)为靶点的导管消融术式虽然残留肺静脉电位,但同样能消除房颤。探讨 rapid firing、CFAE 和 GP 三者 in 房颤发生机制中的作用对于确定房颤消融术的最佳靶点十分重要。我们以前的报道揭示以 GP 为核心的心脏内在自主神经系统参与了房颤的发生机制,临床资料也提示 GP 消融可以抑制某些阵发性房颤甚至心房存在严重电重构的慢性房颤。本研究中,我们探讨 rapid firing、CFAE 和心房电重构与心脏内在自主神经系统的关系。

目的:1. 探讨肺静脉和心房起源的 rapid firing 的自主神经机制;

2. 探讨上腔静脉起源的 rapid firing 的自主神经机制;

3. 探讨 CFAE 的自主神经机制;

4. 探讨心房电重构的自主神经机制。

方法:正常成年杂种犬,分别经左右侧第四肋间开胸,暴露心脏,分离双侧迷走交感干。将多极电生理导管分别缝于左右侧肺静脉、心房和心耳,将环状电极导管经颈静脉送入上腔静脉,实验过程中记录所有电生理信号。

1. 在基础起搏条件下,依次在各部位心肌不应期内发放高频

刺激诱发 rapid firing, 测量诱发房颤所需最低电压(房颤阈值)。在消融同侧或对侧 GP 或静脉推注自主神经阻滞剂后观察房颤阈值的变化。

2. 观察刺激和消融“第三脂肪垫”(SVC-Ao GP)对所有部位有效不应期(ERP)和心房易颤窗口(WOV)的影响。在上腔静脉肌袖不应期内发放高频刺激诱发 rapid firing, 观察消融 SVC-Ao GP 或心房表面 GP 对 rapid firing 诱发性的影响。

3. 分别在左右心耳表面应用少量乙酰胆碱(Ach)或左右侧含 GP 的脂肪垫内注射少量 Ach, 观察并分析房颤发生时碎裂电位的分布及程度。消融同侧 GP 后, 观察碎裂电位的变化。

4. GP 消融之前或之后, 在左心耳进行快速起搏(1200bpm)并持续 6h, 观察每小时各部位 ERP 和 WOVI 的变化。

结果: 1. rapid firing 介导的房颤能通过刺激自主神经末梢诱发。消融心房左侧或右侧 GP 能显著增加同侧或对侧肺静脉和心房的房颤阈值。自主神经阻滞剂(艾司洛尔或阿托品)显著提高所有部位的房颤阈值。

2. 刺激 SVC-Ao GP 相对选择性的缩短 SVC 的 ERP 和增加 SVC 的 WOVI。消融 SVC-Ao GP 仅能延长 SVC 的 ERP、减小 SVC 的 WOVI 和消除 SVC 起源的 rapid firing。消融其它 GP 不能抑制 SVC 起源的 rapid firing。

3. 心耳表面应用 Ach 后, 心耳出现快速而规则的电激动并驱动房颤。越靠近 GP 的部位, CFAE 越明显。GP 消融后, CFAE 明显减少并且分布梯度消失。在脂肪垫内注入 Ach 后, GP 周围出现显著的 CFAE 并出现同样的梯度, GP 消融过程中, 绝大多数房颤中止。

4. 心耳快速起搏引起急性心房电重构, 表现为 ERP 缩短和 WOVI 不断增宽。GP 消融能逆转和阻止心耳快速起搏诱发的急性心房电重构。

结论: 1. 心房和肺静脉的自主神经末梢兴奋通过激活心脏内在自主神经网络, 诱发 rapid firing 和 rapid firing 介导的房颤。GP 消融可以抑制 rapid firing 和房颤的发生。

2. SVC-Ao GP 相对选择性调控 SVC 的电生理性质。消融 SVC-Ao GP 可以抑制 SVC 起源的 rapid firing。

3. 心脏内在自主神经系统在 CFAE 的发生机制中发挥了重要作用, GP 消融能减少或消除 CFAE。

4. 心脏内在自主神经系统的激活可能是导致急性心房电重构的重要机制, GP 消融能逆转和阻止快速起搏诱发的急性心房电重构。

关键词: 心房颤动; 自主神经系统; 肺静脉; 上腔静脉; 碎裂电位; 电重构

Abstract: 1. To investigate the autonomic mechanism for rapid firing originating from PVs and atral area.

2. To investigate the autonomic mechanism for rapid firing originating from SVC.

Abstract

Clinical studies reported that most paroxysmal atrial fibrillation (AF) was due to rapid firing originating from pulmonary veins (PVs) or superior vena cava (SVC). Radiofrequency ablation for isolating PVs or SVC can reduce or prevent AF recurrence. Previous investigations have focused on the mechanism underlying rapid firing originating from PVs or SVC from histological and electrophysiological aspects. However, the results of numerous *in vivo* and *in vitro* studies on this subject have not conclusively defined a mechanism. Several studies suggested that PV isolation is not absolutely necessary for eliminating AF since ablation strategies targeting complex fractionated atrial electrograms (CFAE) or ganglionated plexus (GP) with PV or SVC potentials preserved are also effective. A clear understanding of the respective role of PV, SVC, CFAE and GP in the mechanisms for AF is extremely important for establishing the best target for AF ablation. Our previous studies indicated that the intrinsic cardiac autonomic nervous system is involved in the initiation of AF. Clinical data also reported that GP ablation can prevent paroxysmal AF and even chronic AF with significant atrial electrical remodeling in some patients. In this serial of experiments, the autonomic mechanisms for rapid firing, CFAE and atrial electrical remodeling were studied.

Aims: 1. To investigate the autonomic mechanism for rapid firing originating from PVs and atrial sites.

2. To investigate the autonomic mechanism for rapid firing originating from SVC.

3. To investigate the autonomic mechanism for CFAE.
4. To investigate the autonomic mechanism for acute atrial electrical remodeling induced by rapid pacing.

Methods: Adult healthy mongrel dogs weighing 20 ~ 25 kg were used. The chest was entered via a left or right thoracotomy at the 4th intercostal space. Multi-electrode catheters were sutured to allow recording and stimulation at the left and right PVs, both atria and atrial appendages (AA). A ring (Lasso) catheter was advanced into the SVC for recording and stimulation via the right jugular vein. Left and right vago-sympathetic trunks were isolated for stimulation. All tracings from the electrode catheters were amplified and digitally recorded.

1. High-frequency electrical stimulation (HFS, 200Hz) coupled to each S1S1 (cycle length = 330 msec) pacing stimulus was delivered within myocardial refractoriness to selectively stimulate local neural elements at each site. The lowest HFS voltage at which AF was induced, i. e., AF threshold, was determined before and after (1) ablation of ipsolateral or contralateral GP and (2) administration of autonomic blockers, esmolol or atropine.

2. The effective refractoriness period (ERP) and window of vulnerability (WOV) of AF were determined during stimulation and after ablation of the GP in "the 3rd fat pad" (SVC-Ao GP). Rapid firing was induced by HFS within myocardial refractoriness at the SVC sleeves. The inducibility of rapid firing by HFS was measured after ablation of the SVC-Ao GP or the major atrial GP.

3. Sustained AF was induced by local application of acetylcholine (Ach 10, 100 mM) to the surface of the AA or by injection of Ach (10 mM) into the fat pads containing GP. The extent and degree of CFAE on the atrium were measured before and after ablation of ipsolateral GP.

4. Rapid pacing (1200 bpm) was delivered at the left atrial appendage for 6 hours before and after ablation of the major atrial GP. ERP and WOV were measured at each site during each pacing hour and after

GP ablation.

Results: 1. Rapid firing-mediated AF was induced by local HFS during myocardial refractoriness at each site. Ablation of left or right-sided GP on the atria significantly increased AF threshold at ipsilateral and contralateral PVs, atrium and atrial appendage. Administration of esmolol (1 mg/kg) or atropine (1 mg), significantly elevated AF threshold at all sites.

2. HFS of the SVC-Ao GP induced more significant shortening of ERP and a greater increase in WOV at the SVC than other sites. Ablation of the SVC-Ao GP significantly increased the baseline ERP and decreased the baseline WOV only at the SVC. Rapid firing mediated-AF induced at SVC by HFS was eliminated by ablation of the SVC-Ao GP but was not altered by ablation of the major atrial GP.

3. After AF was induced with Ach either by topical application to the AA or by direct injection into the GP, CFAE exhibited a significant gradient of progressively decreasing dominant frequency (DF) and incidence of CFAE (CFAE%) from the GP toward distant sites while regularity index (RI) progressively decreased in the opposite direction. Ablation of GP markedly attenuated CFAE and eliminated these gradients.

4. In animals with rapid pacing first, ERP was markedly shortened in the first two hours and WOV was progressively widened throughout the 6-hour period. After GP ablation, ERP was significantly longer than before ablation and AF could not be induced at any site. In animals with GP ablation or administration of autonomic blockers first, rapid atrial pacing failed to shorten the ERP, and AF could not be induced in most dogs.

Conclusions: 1. Interconnected atrial autonomic network contributes to the formation of rapid firing from the PV and atrial sites in structurally normal hearts. Autonomic denervation suppresses or eliminates those rapid firings.

2. The SVC-Ao GP not only acts as the “head-stage” for the ex-

intrinsic autonomic innervations to the heart, but also preferentially modulates electrophysiological and pathophysiological properties of the SVC sleeves. Ablation of the SVC-Ao GP eliminates rapid firing originating from the SVC.

3. Activation of the intrinsic cardiac autonomic nervous system plays an important role in the genesis of CFAE. Ablation of GP attenuates CFAE and eliminates the CFAE gradients.

4. GP ablation reverses and prevents acute electrical remodeling induced by rapid atrial pacing, suggesting that the intrinsic cardiac autonomic nervous system is crucial for this process. The actions or hyperactivity of the autonomic nervous system itself may be a crucial element in acute atrial remodeling.

Key Words: Atrial fibrillation; autonomic nervous system; pulmonary vein; superior vena cava; complexed fractionated atrial electrograms; electrical remodeling

目 录

引言	1
第 1 章 肺静脉和心房起源的快速电激动的自主神经机制	3
材料和方法	4
1. 动物模型	4
2. 局部心肌不应期内高频刺激	4
3. GP 消融	5
4. 实验分组和设计	5
5. 组织学染色	5
6. 统计学方法	6
结果	6
1. GP 消融前	6
2. GP 消融后	7
3. 组织学染色结果	7
讨论	8
1. 主要发现	8
2. Rapid Firing 的发生机制	8
3. 心脏内在自主神经系统内 GP 的相互作用	9
4. LOM	10
5. 临床意义	10
6. 研究局限性	10
结论	11
第 2 章 上腔静脉起源的快速电激动的自主神经机制	24
材料和方法	24
	1

1. 动物模型	24
2. 程控电刺激	25
3. SVC-Ao GP 的刺激和消融方法	25
4. 实验设计	26
5. HE 染色	26
6. 统计学处理	27
结果	27
讨论	28
1. 主要发现	28
2. SVC-Ao GP 与上下游结构的联系	29
3. SVC Firing 的自主神经机制	29
4. 临床意义	30
5. 研究局限性	30
结论	30
 第 3 章 心房碎裂电位的自主神经机制	42
材料和方法	42
1. 动物模型的制备	42
2. 实验设计	43
3. CFAE 的特点分析	44
4. 统计学分析	45
结果	45
碎裂电位的稳定性	45
讨论	46
1. 主要发现	46
2. 心脏内在自主神经系统和 CFAE 的关系	47
3. 心-心反射和房颤	47
4. 临床意义	48
5. 研究局限性	48
结论	49

第4章 房颤致房颤现象的自主神经机制	61
材料和方法	61
1. 动物模型的制备	61
2. 快速起搏与程控电刺激	62
3. GP 消融	62
4. 自主神经阻滞剂的应用	63
5. 实验分组和设计	63
6. 统计学处理	63
结果	64
1. ERP 和 WOV	64
2. ERP 离散度	64
讨论	65
1. 主要发现	65
2. “房颤致房颤”的机制	65
3. 急性电重构的机制	66
4. 临床意义	67
5. 研究的局限性	67
结论	68
第5章 综述：心房颤动的发生机制	
——心脏内在自主神经系统的作用	76
1. 阵发性房颤的发生机制	76
2. 慢性房颤的发生机制	78
3. 心-心反射(Cardio-Cardiac Reflex)与房颤	78
4. 房颤的射频消融治疗	79
5. 结论	81
参考文献	82
后记	100

引言

心房颤动(房颤)是临床最常见的快速性心律失常,也是患者致残和致死的重要原因。20 世纪末,当临床医生还在争论节律控制、室律控制孰优孰劣的时候,Haissaguerre 等^[1]发现大多数阵发性房颤起源于肺静脉肌袖内的局灶快速电激动(Rapid Firing);消融这些异位激动灶能减少或阻止房颤的发作。从最初的肺静脉内点状消融到 Lasso 标测电极指导下的节段性肺静脉隔离,再到 Carto 导管三维电解剖指导下的环肺静脉消融,技术上的革新带来了成功率的不断提高。然而,在电生理医生普遍关注肺静脉的同时,另有两种代表性的术式——碎裂电位(CFAE)消融^[2]和神经节(GP)消融^[3]产生,据报道亦能获得类似于甚至高于肺静脉隔离的成功率。尽管目前两种术式并没有得到电生理界的广泛认同,但是从严格意义上讲对比这几种术式的大规模前瞻性研究并没有出现,因此其优劣并不清楚。对于同一种疾病同时存在着多种不同的治疗手段,本身就说明我们对其发生机制认识上的不足。我们在热衷于比较各种消融术式成功率的同时,不妨冷静的思考:为什么不同的消融靶点(PV、CFAE、GP)同样有效?PV、CFAE、GP 三者 in 房颤的发生机制中扮演什么样的角色?

近年来,关于房颤发生机制的研究层出不穷,但是这些研究大多局限于肺静脉特殊的解剖学特点和电生理性质^[4~8],得出的结论也仅能解释房颤的某一个方面。以前的研究发现以 GP 为核心的心脏内在自主神经系统在房颤的发生中占有重要地位^[9~12]。本研究以目前房颤导管消融策略中的疑点和难点为线索,通过大体动物模型和电生理标测方法,探讨 Rapid Firing、CFAE 和心房电重构与心脏内在自主神经系统的关系,试图阐明房颤发生的关键机制,为制

定最佳消融策略提供理论依据。具体研究内容如下:

- ①肺静脉和心房起源的 Rapid Firing 的自主神经机制;
- ②上腔静脉起源的 Rapid Firing 的自主神经机制;
- ③CFAE 的自主神经机制;
- ④心房电重构的自主神经机制。