

消融右肺动脉神经节丛对肾上腺素能刺激和胆碱能刺激诱发房颤的影响*

王洪涛¹ 张 军² 苏菲菲¹ 于 亮¹ 王 彬¹ 范博渊¹ 郑强荪^{1△} 柳 荫¹

(1 第四军医大学唐都医院心脏内科 陕西 西安 710038 2 解放军第 518 医院内科 陕西 西安 710035)

摘要 目的 探讨右肺动脉神经节丛(RPVGP)消融对胆碱能及儿茶酚胺诱发房颤的影响。方法 :20 只犬麻醉开胸后 ,暴露 RPVGP ,分别在消融 RPVGP 前后 ,经股静脉静滴乙酰胆碱 (ACh) 及儿茶酚胺。测量房颤诱发率及两类递质诱发房颤的阈浓度。结果 :RPVGP 消融前 ,静滴 ACh 和异丙基肾上腺素(IPA)及肾上腺素(EPI)(1~100μmol/l)均可诱发 AF ,诱发率 100%。ACh、IPA 和 EPI 的诱发阈浓度分别为 2.6±0.3μmol/l ,3.3±0.2 μmol/l ,5.6±0.2 μmol/l。RPVGP 消融后 ACh 及儿茶酚胺的 AF 诱发率分别降至 10%及 35% ,且三种递质的诱发阈浓度分别提高至 2.6±0.3 μmol/l ,22.5±2.4μmol/l 和 26.±2.6μmol/l(P<0.05)。结论 :消融 RPVGP 使乙酰胆碱和儿茶酚胺诱发房颤的阈浓度增高 ,并降低此二类介质的房颤诱发率。

关键词 :自主神经 ,肾上腺素能 ,胆碱能 ,神经节丛 ,阵发性房颤

中图分类号 :R541 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2011)08-1461-03

Epicardial Ablation of the Right Pulmonary Artery Ganglionated Plexi for the Prevention of Cholinergic and Beta-adrenergic Mediated Atrial Fibrillation*

WANG Hong-tao¹, ZHANG Jur², SU Fei-fei¹, YU Liang¹, WANG Bin¹, FAN Bo-yuan¹, ZHENG Qiang-sun^{1△}, LIU Yin¹

(1 Department of Cardiology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China; 2 Department of Internal Medicine of the No. 518 Hospital of China People's Liberation Army, Xi'an 710035, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of right pulmonary artery ganglionated plexi (RPVGP) ablation on cholinergic and beta-adrenergic mediated atrial fibrillation (AF). Methods: 20 dogs were chosen in this study, and the chest was opened through the left fourth intercostals, then the RPVGP was exposed. Catecholamines and acetylcholine (ACh) were perfused through the femoral vein to induce AF. AF inducing rate and the threshold concentration were measured before and after RPVGP ablation respectively. Results: ACh, isoprenalin (IPA) and adrenaline (EPI) could induce AF before RPVGP ablation, AF inducing rate was 100%. The threshold concentration of ACh, isoprenalin (IPA) and adrenaline (EPI) was 2.6± 0.3μ mol/l, 3.3± 0.2 μ mol/l, 5.6± 0.2 μ mol/l respectively. However, after RPVGP ablation, Ach and catecholamines mediated AF inducing rate decreased significantly to 10% and 35% (P<0.05). And the threshold concentration increased significantly to 2.6± 0.3 μ mol/l, 22.5± 2.4 and 26.6± 2.6 μ mol/l respectively (P<0.05). Conclusions: Catheter ablation of RPVGP increased the threshold concentration of Ach and catecholamines in AF inducing, and decreased the inducing rate of AF both mediated.

Key Words:Autonomic system; Adrenergic; Cholinergic; Ganglionated plexi; Paroxysmal atrial fibrillation

Chinese Library Classification(CLC):R541 Document code:A

Article ID:1673-6273(2011)08-1461-03

前言

自主神经系统在阵发性心房颤动(AF)的发生中起重要作用 ,其机制尚不明确^[1]。自主神经系统通过分布于心外膜的神经节丛(GP)来调控心脏的电活动^[2]。右肺动脉神经节(RPA GP)是自主神经尤其是迷走神经进入心房的门户 ,研究表明刺激 RPA GP 可缩短双心房的有效不应期 ,延长窦性周长(SCL) ,并引起房室传导阻滞。消融此神经节丛可以消除迷走神经介导的房颤^[3,4]。但 RPA GP 消融对自主神经尤其是交感神经诱发房颤有

何影响尚不十分明确。本实验旨在探讨 RPA GP 消融对肾上腺素能和胆碱能刺激及其阻断剂在阵发性房颤中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料

普通健康成年杂种犬 20 只 ,雌雄不限 ,雌性 9 只 ,雄性 11 只 ,体重 17~25 kg ,由第四军医大学动物中心提供。

1.2 麻醉方法

戊巴比妥钠 30 mg/kg 腹腔注射麻醉 ,自颈部离断并结扎

* 基金项目 :军队“十一五”医药卫生科研基金资助项目(01MB126)

作者简介 :王洪涛(1977-) ,男 ,主治医师 ,博士 ,主要从事心脏电生理研究。电话 :029- 83377722 ,
E- mail: wht506@126.com。

△通讯作者 :郑强荪 ,博士 ,教授 ,主要从事心脏电生理研究。联系方式 :电话:029- 83377422
E- mail: qiangsun_tdxn@hotmail.com。

(收稿日期 2010- 12- 16 接受日期 2011- 01- 12)

双侧迷走神经,颈部气管切开后行气管插管,DDH-1 型动物呼吸机(解放军 3529 工厂)辅助呼吸。行左侧股静脉插管,生理盐水 50~100ml/h 静脉补液,右侧静脉插管,置入 6F 双极导管至右心房,64 导电生理仪(华南医电公司)记录心内膜电图。

1.3 实验步骤

1.3.1 消融 RPA GP 经左侧第四肋间开胸,制作心包吊篮,暴露位于主动脉根部和上腔静脉中部 RPA GP。直视下将 7F 四级导管导管头置于 RPA GP 表面,确保其接触良好。射频发生器(DS92H 型,由黄河仪器厂提供)发放 300-750 kHz 的未调制射频电流,功率 30-35W 持续 60 秒。为避免阻抗上升,用消融过程中用少量生理盐水冲洗导管头。消融终点为直视下脂肪组织残余,且左心房完全去迷走神经支配。心房的完全去迷走神经支配定义为:刺激双侧迷走神经引起的心房有效不应期缩短小于 2ms。

1.3.2 胆碱能滴注诱发房颤 分别在 RPA GP 消融前后,用微量注射泵(Imed 928 型,USA)经左侧股静脉以 9ml/min 滴注 Ach 诱发 AF,终点为房颤(AF)或多发性房早(APB)发生或时间满 1min。APB 定义为 3~10 次的早搏。逐步增加 ACh 的浓度(1、

3、6、10μmol/l),滴注间期 10 min。重复 3 次诱发 AF 的最低 ACh 浓度定义为 ACh 诱发 AF 的阈浓度。

1.3.3 肾上腺素能滴注诱发房颤 分别在 RPA GP 消融前后,用 1μmol/l、10μmol/l、100μmol/l 异丙基肾上腺素(IPA)(n=10)及肾上腺素(EPI)(n=10)以 9ml/min 滴注诱发 AF。滴注间期 10min,滴注终点及诱发阈浓度同上。

1.4 统计学处理

结果用 SPSS11.5 软件统计,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验进行统计学处理, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 消融 RPA GP 对 Ach 诱发房颤的影响

RPA GP 消融前,ACh 在 20 只犬中诱发了心律失常事件,其中 APB12 次,AF8 次,诱发率 100%;ACh 的阈浓度为 $2.6 \pm 0.3 \mu\text{mol/l}$ 。RPA GP 消融后,Ach 诱发 APB 及 AF 各 1 次,诱发率 10%;且 ACH 诱发 AF 的阈浓度显著增高至 $20.8 \pm 0.2 \mu\text{mol/l}$ ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 消融右肺动脉神经节丛对乙酰胆碱诱发房颤的影响

Tab 1 The effects of right pulmonary artery ganglionated plexi (RPVGP) ablation on cholinergic induced atrial fibrillation (AF)

组别 Groups	心律失常事件 Incidence of AF	阈浓度 Concentration threshold
对照组 Control	20	$2.6 \pm 0.3 \mu\text{mol/l}$
消融组 Catheter ablation	2 ^a	$20.8 \pm 0.2 \mu\text{mol/l}^a$

注 a 与对照组比较 $P < 0.05$
Note: Control vs Catheter ablation, $P < 0.05$

2.2 消融 RPA GP 对肾上腺素诱发房颤的影响

RPA GP 消融前,IPA 及 EPI 经股静脉滴注均可诱发心律失常。IPA 诱发 6 次 APB,4 次 AF 事件。EPI 诱发 5 次 APB,5 次 AF 事件,诱发率 100%。诱发阈浓度分别为 $3.3 \pm 0.2 \mu\text{mol/l}$

和 $5.6 \pm 0.2 \mu\text{mol/l}$ 。RPA GP 消融后,IPA 仍可诱发 1 次 APB,2 次 AF 事件,EPI 诱发 2 次 APB,2 次 AF 事件,诱发率 35%,且诱发阈浓度分别增高至 $22.5 \pm 2.4 \mu\text{mol/l}$ 和 $26.6 \pm 2.6 \mu\text{mol/l}$ 。消融前后诱发率及阈浓度差异均有显著性($P < 0.05$),见表 2。

表 2 消融右肺动脉神经节丛对肾上腺素诱发房颤的影响

Tab 2 The effects of ablation right pulmonary artery ganglia clump to adrenalin induce induced atrial fibrillation (AF)

组别 Groups	心律失常事件 Incidence of AF	异丙基肾上腺素阈浓度 Isoproterenol threshold concentration	肾上腺素阈浓度 Adrenalin threshold concentration
对照组 Control	20	$3.3 \pm 0.2 \mu\text{mol/l}$	$5.6 \pm 0.2 \mu\text{mol/l}$
消融组 Catheter ablation	7	$22.5 \pm 2.4 \mu\text{mol/l}^a$	$26.6 \pm 2.6 \mu\text{mol/l}^a$

注 a 与对照组比较 $P < 0.05$
Note: a Control vs Catheter ablation, $P < 0.05$

3 讨论

近年来,心脏内在神经系统在房颤发生与维持中的作用越来越受到重视,内在神经丛由位于心脏表面、大血管附近的 GP 及连接 GP 的神经纤维构成^[5,6]。许多研究表明,对内在神经节丛进行干预,来改变心脏自主神经张力,可以降低房颤的发生率,从而为房颤的治疗提供了新思路^[7,8]。但内在神经节丛消融究竟对整个自主神经系统有何影响,究竟是对迷走神经介导的房颤

作用大还是对交感神经介导的房颤作用大尚不十分清楚。RPVGP 为自主神经尤其是迷走神经进入心房的门户,对窦房结、房室结、心房肌的电生理特性均与影响。近年来,自主神经失衡与阵发性房颤发生之间的关系日益引起重视,许多学者认为自主神经张力的失衡在房颤诱发中的作用较迷走神经或交感神经本身作用更大^[9-11]。Bettoni 等^[12]的研究表明阵发性房颤发作前首先出现交感神经张力增强,继之迅速转向迷走神经占优势。Zimmermann 等^[13]观察认为在阵发性房颤发作中主要

为交感神经占优势,而于发作前 5~10min 又突然转为迷走神经占优势。本研究证实,消融 RPVGP 使乙酰胆碱和儿茶酚胺诱发房颤的阈浓度增高,并降低此二类介质的房颤诱发率。对 RPVGP 进行干预后,可同时消除其内的迷走神经元及交感神经元,改变整个心房的自主神经张力,建立起新的自主神经支配平衡,从而使交感和迷走神经介导的房颤均不易发生。肺静脉节段性或环形电隔离术因其易致肺静脉狭窄,血栓栓塞,心包填塞,食管瘘等并发症。因而,心脏自主神经调节成为近年来房颤治疗的研究热点^[14,15]。Scherlag 等证实不施行肺静脉电隔离术,而仅消融位于心外膜的心脏自主神经节丛,可提高房颤治疗成功率并降低术后复发率^[16]。Tan 等对心脏外在神经丛进行冷冻后发现阵发性房颤的发生率降低^[17]。本研究亦表明对自主神经节丛进行干预可降低房颤的诱发率。因此,自主神经调节有可能成为房颤射频消融术的一个辅助治疗手段。

本研究探讨了 RPVGP 消融的急性期效应,我们仍需进一步研究 RPVGP 消融的长期效应,以确定其对迷走神经或交感神经诱发房颤究竟有何影响。

参考文献(References)

- [1] Chen PS, Tan AY. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation[J]. Heart Rhythm, 2007 Mar;4(3 Suppl):S61-4
- [2] Hou YL, Scherlag BJ, Lin JX, et al. Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50: 61-68
- [3] Chiou CW, Eble JN, Zipes DP. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes [J]. Circulation, 1997,95:2573-2584
- [4] Schauer P, Scherlag BJ, Pitha J, et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation [J]. Circulation, 2000,102:2774-2779
- [5] 侯应龙, Sunny Po. 心脏自主神经系统在心房颤动发生和维持中的作用[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2008,22(11):189-193
- [6] Scherlag BJ, Po S. The intrinsic cardiac nervous system and atrial fibrillation[J]. Curr Opin Cardiol. 2006, 21(1):51-54
- [7] Bakir I, Casselman FP, Brugada P, et al. Current strategies in the surgical treatment of atrial fibrillation: review of the literature and Onze Lieve Vrouw Clinic's strategy [J]. Ann Thorac Surg, 2007,83: 331-340
- [8] Glatzer KA. Pulmonary vein ablation and ganglionic plexus: a new therapeutic approach[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007,18: 91-92
- [9] Tomita T, Takei M, Saikawa Y, et al. Role of autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients without structural heart disease [J]. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003,14:565-566
- [10] Lombardi F, Tarricone D, Tundo F, et al. Autonomic nervous system and paroxysmal atrial fibrillation: a study based on the analysis of RR interval changes before, during and after paroxysmal atrial fibrillation [J]. Eur Heart J. 2004;1242-1248
- [11] Maisel WH. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol 2003;42:1262-1268
- [12] Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation [J]. Circulation 2002, 105 (23) 2753-2757
- [13] Horikawa-Tanami T, Hirao K, Furukawa T, Isobe M. Mechanism of the Conversion of a Pulmonary Vein Tachycardia to Atrial Fibrillation in Normal Canine Hearts: Role of Autonomic Nerve Stimulation[J]. J Cardiovasc Electrophysiol. 2007,18(5):534-41
- [14] Bakir I, Casselman FP, Brugada P, Geelen P, Wellens F, Degrieck I, Van Praet F, Vermeulen Y, De Geest R, Vanermen H [J]. Current strategies in the surgical treatment of atrial fibrillation: review of the literature and Onze Lieve Vrouw Clinic's strategy. Ann Thorac Surg. 2007,83: 331-340
- [15] Glatzer KA. Pulmonary vein ablation and ganglionic plexus: a new therapeutic approach[J]. J Cardiovasc Electrophysiol. 2007 18: 91-92
- [16] Scherlag BJ, Patterson E, Po S. The neural basis of atrial fibrillation [J]. J Cardiovasc Electrophysiol 2006,39:S180-183
- [17] Tan AY, Zhou S, Ogawa M, et al. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines[J]. Circulation. 2008,118:916-925

(上接第 1468 页)

的吸持作用.现代地质, 2006, 20(4):663-667

Zheng hong, Zhang pei-pei, Ma hong-wen, et al. Occlusion of KNO₃ and NH₄NO₃ in 4A Zeolite Molecular Sieve. GEOSCIENCE. 2006 20 (4):663-667;(in chinese)

- [11] 易发成, 金承黎, 李玉香, 等. 4A 沸石吸附模拟核素 Sr, Cs 后的组分变化和结构表征. 矿物岩石. 2005,25,(2):35-39

YI Fa-cheng, JIN Cheng-li, LI Xiang-yu, et al. COMPOSITION VARIATION AND STRUCTURE CHARACTERIZATION OF 4A ZEOLITE AFTER ADSORPTING SIMULANT RADIONUCLIDES OF Sr AND Cs; J MINERAL PETROL. 2005,25,(2):35-39;(in chinese)

- [12] 晏志军. 超微沸石的研究现状及发展趋势. 西安文理学院学报. 2005,8(1):35-39

YAN Zhi-jun. Superfine zeolite the present research situation and

development trend. Journal of Xi'an University of Arts & Science. 2005,8(1):35-39(in chinese)

- [13] Li J, Yan W, Jing L, et al. Addition of an alginate to a modified zeolite improves hemostatic performance in a swine model of lethal groin injury. J Trauma. 2009; 66(3):612-20

- [14] Krizek TJ. Bacterial growth and skin graft survival. surgical Forum, 1967, 18:518

- [15] Krizek TJ, et al. Biology of surgical infection. Surgical clinics of North American, 1975, 55(6):1261

- [16] Lindberg RB, et al. The succesful control of burn wound sepsis. Journal of Trauma, 1965, 5(5):601