

心房颤动发生机制和治疗方案的研究

陈丽丽综述 杨水祥审校

【摘要】 目前尚无一个机制足以全面解释房颤的多样性,房颤的病理生理机制很复杂,许多机制可能是相互关联的。房颤的治疗策略主要是心率和心律控制,临床常用药物治疗射频消融和外科治疗等。

【关键词】 心房颤动;射频消融机制;心律失常治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.03.009

心房颤动(房颤)是临床上常见的心律失常,近年来的流行病学资料表明,除年龄外,其他的危险因素如肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、愤怒、敌意及长期饮酒等也与房颤发病率的增加有关^[1]。房颤病理生理机制很复杂,许多机制可能是相互关联的。

1 房颤机制的认识

1.1 起源和传导波

目前房颤的发生主要有 3 种理论:随机折返模型、单发或多发异位兴奋灶、多折返模型,但这些理论仍然无法充分解释房颤的发生。

1.2 调节因素

有许多维持或抑制房颤的调节因素,包括可变或不可变的(如年龄或遗传)。房颤“扳机点”被认为与房颤的启动相关,可能在阵发性房颤发生机制中起着重要的作用。另外,被称为“基质”的物质可能与持续性房颤有关联。

1.2.1 心房重构 房颤一旦发生,较低阈值就可再次诱发,这个过程可用电重构来解释。房颤时心肌细胞中钙离子水平大幅升高,随后的适应性反应是通过减少 L 型钙离子通道的数量来减少细胞内钙离子,但这会缩短动作电位时程,增加发生房颤可能性。房颤导致的电生理变化又促进了房颤的持续即房颤连缀现象。房颤的电重构可以逆转,结构重构却不可以恢复。结构重构表现为心房收缩力下降和心房容受性增加,导致心房肌伸展。心房收缩力下降又引发了心房扩大和结构重构,扩大的心房又能促进心房内小折返通路的形成。

1.2.2 炎症/纤维化 心房纤维化,可以减慢传导

速度,并能改变持续性房颤的不应期。目前还不清楚是房颤直接激活炎症,还是先存在的系统性炎症促进房颤的持续。此外,在房颤开始的 24 h 内,持续性房颤较阵发性房颤患者 C 反应蛋白水平显著增加。这表明炎症也可能促进房颤的持续。来自 216 例冠状动脉或心脏瓣膜手术患者皮质类固醇治疗的随机对照研究表明,单剂量地塞米松治疗可降低术后前 3 d 房颤的发生率^[2]。纤维化和炎症反应可以改变心房解剖和电生理基质,这是对房颤的反应,也是房颤的组成部分^[3]。

1.2.3 肾素-血管紧张素系统 越来越多的证据表明,肾素-血管紧张素系统(RAS)在房颤发病中起作用。向人体输入血管紧张素Ⅱ不能缩短心房不应期,对急性心房电重构无明显影响,可能促进结构重构和心房组织的纤维化。临床数据显示 RAS 阻滞剂在伴有高血压、左心室、肥大、充血性心力衰竭的房颤患者中有预防房颤复发的作用。

1.2.4 肺静脉和心房的功能 研究表明,起源于肺静脉病灶的房颤可导致心房重构,并通过多重折返机制维持房颤,肺静脉的病灶在启动和维持房颤方面发挥重要作用。肺静脉与心房交界处已成为动物和人心脏房颤起源形态学研究的靶点。这些肺静脉-左心房肌袖由类似于窦房结中发现的特异分化的传导细胞组成。进一步的病理生理研究与观察将有助于扩大现有肺静脉周边消融治疗方案的选择。

1.2.5 自主神经调节 迷走神经通过膈神经到达心脏,支配窦房结的神经在肺静脉脂肪垫终止,而那些主要支配房室结的神经在下腔静脉-左心房脂肪垫处终止。在脂肪垫处手术切除迷走神经并不影响交感神经控制窦率和房室结传导。心房肌细胞的电生理特性由副交感神经和交感神经协调

作者单位:100038 北京世纪坛医院心内科

通讯作者:杨水祥, E-mail: sx yang68@163.com

控制。迷走神经更倾向影响心房的折返现象,交感神经更倾向影响异常自主性和触发活动。在正常心脏,迷走神经占主导地位,这解释了为什么临床上迷走神经介导的阵发性房颤常发生在无心脏病的年轻男性中,这些患者通常有心房扑动与房颤交替的心电图表现。迷走神经的作用是缩短动作电位和不応期,可特异地发生在心房壁,由此产生的不均匀性可能有助于折返形成。相反,交感神经系统介导的房颤多数伴有基础心脏病,这些流行病学研究与临床观察的结果进一步得到基础研究的证实。例如,新的第三类抗心律失常药硝基异酞酸氢甲酯-142,在心房扑动或房颤的大模型中证实了自主性与房颤的关系。钾通道阻滞剂硝基异酞酸氢甲酯-142 可延长心房不应期,并对心房扑动与迷走神经引起的房颤治疗有效。这些研究的重要性在于发现了自主神经在心律失常中的作用。左心房或肺静脉异位灶与迷走神经或肾上腺素支配机制兼容。这种异位病灶可形成心律失常触发和迷走神经所致心律失常的基础,往往对局部消融敏感。

2 治疗选择

房颤治疗涉及 3 个方面:血栓栓塞预防、心室率控制及转复并维持窦性心律。研究表明,在房颤中窦房结(SA)可能处于被动地位。疾病往往同时影响窦房结和心房,利于房颤的持续发生,这与窦房结功能障碍导致房颤的发生不同。理论上,恢复窦性节律的好处在于:可恢复心房收缩力改善心输出量,提高生活质量和工作能力,降低中风风险,无须抗凝,特别是可扭转心房电重构^[4]。从降低死亡率方面心率控制与心律控制同等重要。房颤患者不管采取何种策略,必须注意抗凝治疗,防止血栓栓塞。研究表明,华法林降低了 33% 死亡危险,无论是持续性或阵发性房颤,都应当对有栓塞危险的患者进行持续抗凝治疗。

2.1 药物治疗

药物治疗仍然是房颤治疗的重要组成部分,抗心律失常药物只是对房颤有适度抑制作用,很少可以完全抑制房颤。大多数抗心律失常药物不只是针对心房,也可同时引起室性心律失常,其不良反应主要与 QT 间期延长有关。超过 11 000 例患者的调查报道显示,ⅠA、ⅠC 和Ⅲ类药物对维持窦性心律有效,但其不良反应与死亡率上升有关。除胺碘酮和普罗帕酮外,都显示有增加心律失常的倾向^[5]。正在研制可改善疗效并能提高安全性的新型

药物中许多是针对特定的离子通道,通过优先作用于心房(抑制 I_{To} 电流)或选择性作用于心房(抑制 I_{Kur} 电流),无室抗心律失常作用。然而药物与非药物相结合的治疗措施可能最终取代房颤现行的治疗方法。

2.2 起搏和房室结消融治疗

对于很难达到心室率控制目标的房颤患者,起搏和消融治疗可缓解症状,但考虑到长期右心室起搏的潜在不利影响,它常被作为最后选择的治疗手段。房室结消融和起搏试验的综合分析显示,患者症状和运动耐量能够得到改善。其缺陷在于:起搏器植入或射频消融有一些并发症,如永久起搏器的依赖、少数射频消融有早期猝死的风险。小型随机试验终点分析显示,与减慢心率的药物治疗相比,并没有表现出运动耐量提高、症状或左心室功能改善的好处^[6]。其他小的临床研究显示,起搏器替代疗法如右心房起搏,低位房间隔起搏和心耳间横肌束起搏,有减少房颤发作频率的趋势。另外一些证据表明,之前有左心室功能障碍的患者行双心室起搏能收到更好的结果。

2.3 介入治疗

大多数房颤患者(94%)的肺静脉(PV)有 ≥ 1 个房颤起源点。肺静脉以外的位点也可能刺激房颤的发生,但只占 6%~10%。房颤的起源点主要位于左心房和肺静脉的交界处,近年来一项研究还表明,左心房和肺静脉交界处有维持折返的异常电生理特性。经皮冠状动脉介入治疗术往往用于抗心律失常药物治疗失败的患者。目前,应用消融治疗的患者大大增加,他们的年龄更大,并且有很多是持续性房颤患者。

肺静脉隔离治疗能使阵发性房颤约 60%~85% 的患者获得长期满意结果,但不是所有房颤患者的理想治疗方法。房颤导管射频消融的潜在并发症包括血栓栓塞、肺静脉狭窄、心包积液、心包填塞及膈神经麻痹等。

2.4 针对神经节治疗

触发房颤的病灶已在上腔静脉、左右心房、冠状静脉窦和马歇尔韧带等处发现。局灶性射频消融对持续性房颤,特别是血管起源性阵发性房颤成功率很低。肺静脉隔离后有 2 个房颤复发的独立预测因素:肺静脉隔离时房颤的持续时间和阵发性房颤的来源。近年来研究显示,心房与肺静脉交界处的神经节激动可以将肺静脉局部的刺激转为持续

性房颤或启动阵发性房颤,神经节射频消融可以防止房颤复发。心脏自主神经系统对房颤的启动和长期维持有一定影响。针对肺静脉心房交界处神经节的射频消融治疗对消除房颤成功率高。

2.5 外科手术治疗

房颤手术治疗的目的是在心房的关键部位做切口,制造传导障碍,维持窦房结和心房的正常传导,阻止持续性房颤的发生。“迷宫”手术或“剪切和缝合”技术是确保这些壁切口与肺静脉隔离,同时将这些切口与二尖瓣环周围的手术切口连接起来,创造心房电屏障以防止大的折返节律、心房扑动或房颤的持久发作。对接受二尖瓣手术的患者进行超过 15 年的跟踪调查显示,有 70%~95% 的成功率。尽管成功率高,但是由于心脏手术体外循环的要求使其不能成为常规手术。微创手术如胸腔镜技术,可能会成为一部分房颤患者治疗的选择^[7]。

3 结论

没有单一的机制能充分解释房颤的多样性,目前我们对其机制的认识仍十分有限。房颤患者的治疗包括抗凝、心率和心律的控制。随着消融技术的进步和实时三维成像方法的改善,房颤治疗的长期疗效将会不断改善^[8]。

参 考 文 献

- [1] Chen LY, Shen WK. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective[J]. Heart Rhythm, 2007, 4(3 Suppl): S1-S6.
- [2] Halonen J, Halonen P, Jarvinen O, et al. Corticosteroids for

the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. JAMA, 2007, 297(14): 1562-1567.

- [3] Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation[J]. Eur Heart J, 2005, 26(20): 2083-2092.
- [4] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee For Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation); developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society[J]. Circulation, 2006, 114(7): e257-e354.
- [5] Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Arch Intern Med, 2006, 166: 719-728.
- [6] Ahmad K, Dorian P. Rate control in atrial fibrillation: looking beyond the average heart rate[J]. Curr Opin Cardiol, 2006, 21(2): 88-93.
- [7] Gerstenfeld EP, Callans D, Dixit S, et al. Characteristics of patients undergoing atrial fibrillation ablation: trends over a seven year period 1999-2005[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007, 18(1): 23-28.
- [8] Page RL. Medical management of atrial fibrillation: future directions[J]. Heart Rhythm, 2007, 4(3 Suppl): 591-594.

(收稿: 2010-03-09 修回: 2010-04-09)

(本文编辑: 朱 映)

• 敬告读者 •

《国际心血管病杂志》从 2010 年开始标注数字对象惟一标识符

数字对象惟一标识符(digital object identifier, DOI)是对包括互联网信息在内的数字信息进行标识的一种工具。数字信息标注 DOI 如同出版物的条形码,是一个永久和惟一的标识号。DOI 是一个可供全球期刊快速链接的管理系统,整个系统由国际 DOI 基金会(IDF)进行全球分布式管理。随着 DOI 的普及,可以借助其进行相关的科研评价,分析高被引频次作者、单位和论文等相关信息,了解各个领域学术研究的热点、影响和趋势,以及研究者在本研究领域的影响力及最新研究成果。科技文献通过 DOI 可实现动态的、开放式的知识链接,整体提升包括期刊在内的数字资源的使用率,为读者提供更好的服务。

自 2010 年第 1 期开始,本刊论文将全部标注 DOI。参照 IDF 编码方案(美国标准 ANSI/NISO Z39. 84 - 2000)规定,将标注规则解释如下:“DOI: 10. 3969/j. issn. 1673 - 6583. yyyy. nn. zzz”,“j”为 journal 缩写,代表信息资源类别为期刊;“issn. 1673 - 6583”为本刊国际标准连续出版物号(ISSN);“yyyy”为 4 位出版年份;“nn”为 2 位期号;“zzz”为该篇论文流水号。

本刊编辑部