

# 肾去交感神经术治疗心房颤动的进展

冯敏 李耀东

**【摘要】** 心房颤动(房颤)的治疗方法主要包括药物及心脏导管消融术,但部分患者的疗效欠佳。肾去交感神经术可通过降低交感神经兴奋性、改善心肌重构、稳定心肌细胞电生理特性等机制,明显减少房颤的发生,有望成为治疗房颤的新策略。

**【关键词】** 心房颤动;心脏自主神经;肾去交感神经术

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.06.001

心房颤动(房颤)是最常见的心律失常,2010 年调整年龄后全球患病率约为 0.5%,近 3 350 万例<sup>[1]</sup>。房颤与年龄呈明显正相关,随着我国人口老龄化,房颤发病率逐渐增加,其所带来的社会负担和经济负担也增加<sup>[2]</sup>。交感神经系统在房颤的发生、发展中扮演着重要的角色,特别是肾交感神经。肾交感传出神经过度激活可引起心脏自主神经系统失衡。房颤时肾传入神经的激活可反射性引起交感神经活性增加,促进房颤进展。去肾交感神经术(RDN)能够选择性阻断肾交感神经,调节心脏自主神经系统的平衡,有可能成为治疗房颤的新策略。

## 1 交感神经系统与房颤

1978 年 Coumel 等<sup>[3]</sup>报道了自主神经活动可使患者发生阵发性房颤,随后通过心率变异性分析自主神经张力,发现房颤是交感与副交感神经失衡所致。Chen 等<sup>[4]</sup>对犬进行间歇性快速心房起搏,在起搏器关闭时直接监测心脏自主神经活动,发现在房颤发作之前均有交感神经张力的增加或迷走神经张力的降低,表明交感神经激活是阵发性房性心动过速(房速)和阵发性房颤的触发点。体外研究表明交感神经激活联合乙酰胆碱灌注可促进房颤的发生,可能是通过 3 期早期去极化的机制<sup>[5]</sup>。这些结果提示交感神经联合放电可能触发阵发性房颤。Wijffels 等<sup>[6]</sup>发现山羊心脏持续快速心房起搏会导致显著的神经重构,包括交感神经增生和过度激活,有效不应期(ERP)逐渐缩短,使房颤持续时间增加。交感神经系统过度激活在房颤中的病理生理

作用机制已得到证实。

## 2 肾交感神经与房颤

肾动脉附近分布有肾交感传出与传入神经,肾交感传出神经沿肾动脉走行,主要分布于肾血管、肾小管、皮质和髓质肾单位,激活肾交感传出神经导致血管收缩、心率加快、肾血流减少、肾素释放、水钠潴留等<sup>[7]</sup>;肾交感神经激活还会导致肾素、血管紧张素Ⅱ水平升高,进而影响中枢神经系统,导致系统交感活性增高,外周血管阻力增加,血管和左室重构加重。Yu 等<sup>[8]</sup>将 28 条比格犬分为实验组(双侧肾动脉电刺激 3 h 后,行肾交感神经刺激)和对照组。在心房和肺静脉部位测量 ERP 和心房易损窗口,并测定左上神经节、左星状神经节的神经活性,结果显示心房 ERP(AERP)显著缩短,房颤易感性明显增加,左上神经节、左星状神经节的神经活动频率和幅度明显增加,肾动脉刺激导致的肾交感神经激活可促进房颤的发生。而这种刺激效应可以被左上神经节消融所减弱,基于此发现首次提出了“心-肾交感神经环路”,即心与肾交感神经之间有着潜在的联系。RDN 可降低全身和心脏交感神经系统活性,其作用机制可能是减弱肾交感传入神经对中枢神经系统的反馈作用,抑制中枢交感神经的活性,降低心脏和交感神经系统的活性,从而起到预防心律失常的作用<sup>[9]</sup>。肾脏交感传入神经系统主要分布于肾盂、输尿管的近段及肾大血管周围。肾脏缺血、缺氧、氧化应激以及腺苷等刺激信号可以激活肾脏传入神经,直接影响脑干交感神经流出至肾脏和其他交感神经支配的器官<sup>[10]</sup>。总之,肾交感神经的过度激活可以通过潜在的通路破坏心血管自主神经系统的平衡,促进房颤的发生、发展。

### 3 RDN 治疗房颤的研究进展

#### 3.1 基础研究

RDN 是一种经皮微创手术,射频能量通过单端电极导管或多电极系统传到肾动脉壁,选择性地破坏交感神经末梢。基于导管的射频消融技术已经成功地应用于电生理学 20 多年,用于治疗预激综合征、室上性和室性心律失常等。RDN 还用于治疗难治性高血压。

近年来,有实验证明 RDN 可以改善房颤症状。Hou 等<sup>[11]</sup>通过对 16 条犬进行左星状神经节刺激和快速心房起搏 3 h,建立交感神经过度激活的房颤模型。RDN 组( $n=8$ )行射频消融 RDN,对照组( $n=8$ )除不做消融外,其余操作相同。RDN 组较对照组房颤诱导率明显降低;左星状神经节刺激导致 AERP 缩短和 ERP 离散度变化,RDN 组较对照组有所减弱,表明 RDN 能显著降低房颤诱导能力,逆转交感神经过度激活引起的心房电生理变化。在另一项 RDN 对长期间歇性心房起搏的犬房颤的研究中,RDN 组与对照组相比房颤发作次数更少,持续时间更短。免疫组织化学结果显示 RDN 组心肌中 Cx43 的分布异质性明显降低,表明 RDN 能抑制长期间歇性心房起搏引起的纤维化和超微结构改变<sup>[12]</sup>。Zhao 等<sup>[13]</sup>研究发现,在起搏器引起快速心房起搏的房颤中,RDN 可以减少房颤的发作频率和持续时间。RDN 显著降低了房颤的诱发率,并缩短肾损害的持续时间,降低了交感神经活性,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性,抑制了心房组织的炎性反应和纤维化通路。Zhou 等<sup>[14]</sup>在急性缺血后引起的房颤模型犬中发现,RDN 可以减少心脏交感神经活性,降低心房、心室和肾脏中肾上腺素和去甲肾上腺素的浓度,降低房颤发病率。Liang 等<sup>[15]</sup>观察了 RDN 对缺血性肾功能损害模型犬的房颤诱发率的影响,发现 RDN 通过降低交感神经的活性和 RAAS 活性,抑制心房组织炎性反应和纤维化通路的激活,显著降低房颤的诱发率,阻止肾损害模型犬的心房电生理改变。综上所述,研究证实 RDN 逆转了心脏交感神经活动的改变,降低了由左星状神经节刺激、快速心房起搏、长期间歇性心房起搏、心力衰竭(心衰)、急性缺血性心肌梗死、肾损害等引起的房颤的诱发率和心脏电生理变化,减少了房颤的发生。

#### 3.2 临床研究

一些临床试验也证明 RDN 能改善房颤症状。

Vollmann 等<sup>[16]</sup>报道 1 例 58 岁女性,患有难治性高血压、肺动脉高压和阵发性房颤,在行双侧 RDN 后恢复窦性心律。Schirmer 等<sup>[17]</sup>观察了 66 例无房颤病史的困难治性高血压接受双侧 RDN 治疗的患者,结果表明 RDN 显著降低了房颤发生率。Pokushalov 等<sup>[18]</sup>首次进行了肺静脉隔离术(PVI)结合 RDN 治疗顽固性高血压伴房颤的前瞻、双盲随机对照试验。随访 1 年后,PVI+RDN 联合治疗组较 PVI 治疗组房颤复发率更低(31% 对 71%),并且 PVI+RDN 联合治疗组收缩压和舒张压分别下降了( $25\pm 5$ )mmHg 和( $10\pm 2$ )mmHg,而 PVI 组血压无明显变化,证实 PVI 联合 RDN 术不但有明显降压和消除房颤触发因素的作用,而且可能通过影响心脏电生理等多个环节,减少房颤术后复发。Kiuchi 等<sup>[19]</sup>通过采用单中心、前瞻性、纵向、随机、双盲研究,比较 PVI+RDN 与单独 PVI 对房颤合并慢性肾病患者的影响,发现 RDN 可通过调节交感神经过度激活,减少慢性肾病和高血压患者房颤的复发。Kiuchi 等<sup>[20]</sup>采用单中心、前瞻性、纵向、随机、双盲研究,将慢性肾病合并房颤患者随机分为 PVI+螺内酯组( $n=36$ )和 PVI+RDN 组( $n=33$ ),所有患者均随访 1 年,结果显示 PVI+RDN 在降低血压、降低房颤发生率、减轻房颤负荷、改善肾功能等方面均优于 PVI+螺内酯,RDN 可能通过调节交感神经过度激活来降低房颤复发。近期的一项 RDN 导管消融术改善高血压合并房颤患者的临床疗效的荟萃分析,纳入 6 项随机和 2 项前瞻性非随机研究,包括 432 例患者(RDN+PVI 组 186 例、PVI 组 246 例),随访时间 $\geq 1$  年,结果显示与 PVI 相比,RDN+PVI 可显著降低房颤复发风险,且 2 组患者的并发症无显著差异。RDN 联合 PVI 对于治疗高血压合并阵发性和持续性房颤是安全、有效的<sup>[21]</sup>。

2019 美国心律学会第 40 届年会公布了经导管肾动脉消融术治疗房颤(ERADICATE-AF)的单盲、随机临床研究及其随访结果<sup>[22]</sup>。ERADICATE-AF 试验由 5 家中心参与,共 302 例症状性阵发性房颤伴难治性高血压患者被随机分为单纯 PVI 组和 PVI+RDN 组,随访 1 年结果显示,与 PVI 组患者相比,PVI+RDN 组患者房颤复发率更低(72.1% 对 56.5%, $HR=0.57$ ,95%CI: 0.38~0.85),心血管事件住院率更低(5.2% 对 11.7%)。对于阵发性房颤合并高血压的患者,联

合应用 PVI 和 RDN 能显著降低患者的房颤复发率。RDN 可能还具有抗心律失常的作用。

#### 4 小结

交感神经系统的过度激活是房颤的重要特征,其中肾交感神经系统在全身交感神经系统中起关键作用。经导管 RDN 能够选择性阻断肾交感神经,降低肾交感神经活性,继而降低心脏及全身交感神经系统活性,防止房颤的发生、发展。既往研究表明,除治疗难治性高血压外,RDN 也可用于治疗房颤,对室性心律失常<sup>[23]</sup>、心衰<sup>[24]</sup>等也有一定疗效,有利于改善房颤患者的预后。虽然多项研究表明 RDN 治疗房颤的数据结果是阳性的,但是这些都是以高血压的病理生理为背景的研究。PVI + RDN 能够更有效降低房颤复发率,究竟是更多的归因于 RDN 的降压作用,还是 RDN 对交感兴奋性的抑制作用,仍不明确。目前尚没有大型的临床随机对照研究专门探讨 RDN 治疗房颤的长期有效性和安全性,近期相关研究已在设计筹备中<sup>[25]</sup>。

#### 参 考 文 献

- [1] Patel NJ, Atti V, Mitrani RD, et al. Global rising trends of atrial fibrillation: a major public health concern[J]. *Heart*, 2018, 104(24):1989-1990.
- [2] Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(11): 639-654.
- [3] Coumel P, Attuel P, Lavallée J, et al. The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin[J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1978, 71(6):645-656
- [4] Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation pathophysiology and therapy[J]. *Circ Res*, 2014, 114(9): 1500-1515.
- [5] Chang CM, Wu TJ, Zhou S, et al. Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing [J]. *Circulation*, 2001, 103(1):22-25.
- [6] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial-fibrillation begets atrial-fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats [J]. *Circulation*, 1995, 92(7):1954-1968.
- [7] Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(7):635-643.
- [8] Yu L, Huang B, Wang Z, et al. Impacts of renal sympathetic activation on atrial fibrillation; the potential role of the autonomic cross talk between kidney and heart[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(3):e004716.
- [9] Tsai WC, Chan YH, Chinda K, et al. Effects of renal sympathetic denervation on the stellate ganglion and brain stem in dogs[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(2):255-262.
- [10] Mompeó B, Marañillo E, García-Touchard A, et al. The morphogenesis of the renal plexus: renal artery and sympathetic fibers[J]. *Clinical Anatomy*, 2019, 32(2):272-276.
- [11] Hou Y, Hu J, Po SS, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation significantly inhibits atrial fibrillation induced by electrical stimulation of the left stellate ganglion and rapid atrial pacing[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e78218.
- [12] Wang X, Huang C, Zhao Q, et al. Effect of renal sympathetic denervation on the progression of paroxysmal atrial fibrillation in canines with long-term intermittent atrial pacing[J]. *Europace*, 2015, 17(4):647-654.
- [13] Zhao Q, Yu S, Huang H, et al. Effects of renal sympathetic denervation on the development of atrial fibrillation substrates in dogs with pacing-induced heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2):1672-1673.
- [14] Zhou Q, Zhou X, Tuer-Hong ZL, et al. Renal sympathetic denervation suppresses atrial fibrillation induced by acute atrial ischemia/infarction through inhibition of cardiac sympathetic activity[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 187-195.
- [15] Liang Z, Shi XM, Liu LF, et al. Renal denervation suppresses atrial fibrillation in a model of renal impairment [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0124123.
- [16] Vollmann D, Sossalla S, Schroeter MR, et al. Renal artery ablation instead of pulmonary vein ablation in a hypertensive patient with symptomatic, drug-resistant, persistent atrial fibrillation[J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(4):315-318.
- [17] Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, et al. Atrial remodeling following catheter-based renal denervation occurs in a blood pressure- and heart rate-independent manner [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(7):972-980.
- [18] Pokushalov E, Romanov A, Katriotis DG, et al. Renal denervation for improving outcomes of catheter ablation in patients with atrial fibrillation and hypertension: early experience[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(7):1131-1138.
- [19] Kiuchi MG, Chen S, E Silva GR, et al. Pulmonary vein isolation alone and combined with renal sympathetic denervation in chronic kidney disease patients with refractory atrial fibrillation[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2016, 35(4): 237-244.
- [20] Kiuchi MG, Chen S, Hoyer NA, et al. Pulmonary vein isolation combined with spironolactone or renal sympathetic denervation in patients with chronic kidney disease, uncontrolled hypertension, paroxysmal atrial fibrillation, and a pacemaker[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2018, 51(1): 51-59.
- [21] Atti V, Turagam MK, Garg J, et al. Renal sympathetic denervation improves clinical outcomes in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation and history of hypertension: a meta-analysis [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019, 30(5):702-708.