

Marshall 韧带远端消融术治疗室性心律失常

苏锦锋 杨凡 周丽萍

【摘要】 室性心律失常是导致心源性猝死的常见原因,心肌梗死、心力衰竭以及长 QT 综合征患者发生室性心律失常是导致患者心源性死亡及不良预后的主要因素。Marshall 韧带(LOM)远端富含交感神经纤维,可能是左侧星状神经节支配心室的关键交感神经通路,消融 LOM 远端可阻断左侧星状神经节传导的交感神经兴奋,减少室性心律失常的触发。LOM 远端消融术可抑制心肌梗死、心力衰竭以及长 QT 综合征的交感神经兴奋,提高室性心律失常发生阈值,有望成为临床上治疗室性心律失常的有效方式。

【关键词】 室性心律失常;Marshall 韧带;心肌梗死;心力衰竭;长 QT 综合征

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.04.007

室性心律失常是导致心源性猝死的常见原因,由多种因素引起的持续性室性心动过速(室速)和心室颤动(室颤)导致的猝死率占 50%~80%^[1]。目前,抗心律失常药物治疗、埋藏式心脏转复除颤器(ICD)和导管射频消融术是治疗室性心律失常的主要方法^[2]。Marshall 韧带(LOM)与心肌之间存在多种复杂的连接方式,是构成心律失常折返机制的重要解剖学基础^[3]。研究发现,LOM 远端富含交感神经纤维是左侧星状神经节(LSG)支配心室的关键交感通道,在室性心律失常的触发和维持过程中发挥重要作用,因此,LOM 远端消融术可能是治疗室性心律失常的有效方法^[4]。

1 LOM 概述

LOM 由胚胎期的左主静脉及其相关结构退化而成,其内包含脂肪、纤维、血管、Marshall 肌束、神经纤维及神经节等^[5]。LOM 位于左心耳后方,与肺静脉相连,汇入冠状窦,可被分为近端(靠近冠状静脉窦)、中间部以及远端(靠近左上肺静脉根部),从冠状窦延伸至左上肺静脉^[6]。LOM 包含有较多的 Marshall 肌束,多位点地插入心房肌,不仅是触发心房颤动(房颤)的重要解剖学基础,还构成了潜在的折返环路。此外,LOM 分布有丰富的自主神经,交感神经自 LOM 远端至近端逐渐减少,而迷走神经则自 LOM 远端至近端逐渐增多,被认为是心脏内在自主神经与外在自主神经相互交联的关键

结构^[7]。由于 LOM 不同节段自主神经分布不同,因此刺激 LOM 的不同位点可诱发不同的心律失常。Lin 等^[8]发现,在心房起搏过程中,使用高频刺激 LOM 的近端和远端可分别诱发房颤和室性心律失常。该研究证明高频刺激 LOM 中的交感神经元,导致其过度活跃,是诱发心室快速心律失常的潜在机制。因此,LOM 可能与室性心律失常的触发和维持有密切关系。

2 LOM 与室性心律失常的关系

LOM 过度活跃可诱发快速性室性心律失常。既往研究发现,通过刺激 Marshall 韧带可诱发双向型室性早搏,尤其是对 Marshall 韧带远端进行高频刺激可触发室性早搏(室早)、室速以及交界性心动过速^[8]。进一步在犬的 LOM 远端注射去甲肾上腺素以给予交感神经强烈刺激,发现几分钟后心电图表现为持续性单形性或双形性室速。该研究提示,适度刺激交感神经可诱发快速性室性心律失常,而强烈刺激可诱发持续性室性心律失常并耦合心室搏动双向形态。因此,刺激 LOM 诱发室性心律失常的机制可能与 LOM 远端富集的交感神经有关,在心肌梗死(心梗)、心力衰竭(心衰)以及长 QT 综合征等病变心肌中,异常兴奋的 LOM 远端交感神经可能通过心室交感神经网络诱发快速性室性心律失常。

LOM 可能是 LSG 支配心室肌的关键交感通道,参与多种室性心律失常的触发和维持。心脏的交感神经节前纤维起源于脊髓胸 1~5 段,于星状神经节换元后发出胸心支节后神经纤维进入心包,再

作者单位:448000 荆门市第二人民医院心功能室(苏锦锋,周丽萍),心血管内科(杨凡)

通信作者:周丽萍,Email:1151482890@qq.com

分支后支配心肌^[9]。星状神经节被认为是心脏交感神经的调控中枢,既往研究证明阻滞 LSG 具有稳定心电活动的作用,可用于预防室性心律失常的发生^[10]。然而,LSG 的阻断或消融可能会引起颈部脊神经损伤和 Horner 综合征等并发症。Wang 等^[11]研究发现,分别刺激 LOM 远端和 LSG 后,实验犬的血压明显升高,心室有效不应期明显缩短,证明刺激 LOM 远端及 LSG 均可使交感神经兴奋。然而,预先消融 LOM 远端可显著抑制刺激 LSG 所诱导的交感神经兴奋,降低早期后除极的幅度,显著减少室性心律失常发生率。该研究提示选择性消融 LOM 远端可阻断 LSG 与心室之间的交感通道。此外,王晓莹等^[12]通过解剖发现,LSG 与颈后神经以及 LOM 之间均存在肉眼可见的结构连接。由于心脏交感神经纤维主要起源于 LSG,消融 LOM 远端可阻断由 LSG 兴奋所诱导的室性心律失常,因此,LOM 可能是 LSG 与心室之间的关键通道。

3 LOM 远端消融术治疗室性心律失常

3.1 LOM 远端消融术治疗心梗后室性心律失常

心梗患者常伴有交感神经过度激活及副交感神经活性降低,恶性室性心律失常是导致心梗患者心源性猝死的主要原因,约占心源性猝死的 80%^[13]。 β 受体阻滞剂可抑制急性心梗后的交感神经活性,减少室性心律失常的发生率,降低患者死亡率,但临床上存在大量心动过缓、心衰以及哮喘等患者不宜使用 β 受体阻滞剂^[14]。

王晓莹等^[12]发现,与消融前相比,消融 LOM 远端后心率无明显改变,但心率变异性以及刺激 LSG 引起收缩压、舒张压的最大升高幅度均受到显著抑制,且心室各位点的有效不应期被明显延长。通过左前降支结扎诱导急性心梗,与未消融组相比,消融组的单发室早、成对室早、室速的次数及持续时间均显著减少。该研究证明消融 LOM 远端可抑制心脏交感神经活动,并可显著抑制心梗诱发的室早和室速。大多数心梗患者发生恶性心律失常与 LSG 的兴奋性急剧增强有关^[15]。Liu 等^[16]发现,在基础状态下,消融 LOM 远端或 LSG 对心率和血压均无明显影响,但在结扎左前降支诱发心梗后,与假消融组相比,消融 LOM 远端或 LSG 均可显著延长左右心室各个位点的有效不应期,并可显著减少 1 h 内单个室早、成对室早以及室速的持续时间及次数,而消融 LOM 远端与消融 LSG 对血压、心率以及室性心律失常的影响无显著差异。该

研究证明,消融 LOM 或 LSG 作用相似,均可抑制交感神经的兴奋,稳定心室肌的电生理并减少心梗后室性心律失常的发生。然而,在急性心梗中,室颤和心脏电风暴是患者猝死的主要原因,目前尚不清楚 LOM 远端消融术对这些恶性心律失常的作用。既往临床研究证明,阻滞或切除 LSG 可显著减少心梗后早期的恶性室性心律失常及电风暴事件,且远期随访结果显示 LSG 切除术可有效减少频发室速和室颤的心梗患者心源性猝死的发生率,但 LSG 切除后有较多并发症,限制了其在临床上的广泛应用^[17]。因为消融 LOM 远端可取得阻滞或切除 LSG 相似的效果,所以 LOM 远端消融术可能是治疗心梗后恶性心律失常的有效靶点。

3.2 LOM 远端消融术治疗心衰引起的室性心律失常

室速和室颤等恶性室性心律失常导致了约 50% 的心衰患者死亡^[18]。一项对心衰患者 7 年随访的研究发现,心衰合并室性心律失常患者心源性休克的风险较一般心衰患者增加了 24 倍,且室性心律失常的发生可使心衰患者的院内死亡率和 1 个月死亡率分别增加 23 倍和 17 倍^[19]。因此减少心衰患者的室性心律失常发生是降低患者死亡率和改善患者预后的有效策略。

心衰患者往往伴有心室重构,自主神经活性异常是导致心室结构重构和电重构的重要因素,也是心衰合并室性心律失常的基质^[20]。过度激活的交感神经可诱导心肌细胞自律性增强,降低室颤阈值,诱发早期后除极及晚期后除极的发生,提供室性心律失常发生的触发条件。陈超等^[21]通过持续快速心室起搏构建了急性心衰犬模型,发现与造模前的基础状态相比,急性心衰可使心率变异性、单发性室早增加,室颤阈值降低,血清去甲肾上腺素水平升高,射血分数降低,提示在急性心衰过程中,交感神经被明显激活。经冠状窦进入 Marshall 静脉进行选择 LOM 远端(近左上肺静脉口部)消融术,6 h 后消融组的心率变异性、血清去甲肾上腺素水平、单发性室早发生次数较对照组显著降低,室颤阈值显著升高,提示消融 LOM 远端能显著降低急性心衰过程中的交感神经活性,改善急性心衰过程中心室电重构,并降低室性心律失常的易感性。该研究证明选择性消融 LOM 远端是减少急性心衰诱发室性心律失常的有效治疗方式,然而该方法对慢性心衰合并室性心律失常的作用仍缺乏相关研

究,进一步探索选择性消融 LOM 远端减少室性心律失常发生对慢性心衰患者的作用,有助于降低心衰的死亡率,改善患者预后。

3.3 LOM 消融术治疗长 QT 综合征

长 QT 综合症主要表现为尖端扭转型室速,可导致患者反复晕厥,甚至猝死^[22]。目前, β 受体阻滞剂、ICD、左心交感神经切除术是防止长 QT 综合征患者室性心律失常发生的有效方法,但以上治疗方式均有一定的临床局限性,例如 ICD 的误放电较为频繁,左心交感神经切除术后易发生 Horner 综合征等^[23-24]。目前的临床前研究尚未报道消融远端 LOM 后会引发严重不良反应,LOM 远端消融术可能是减少长 QT 综合征患者室性心律失常发生的新方法。

Schwartz 等^[25]招募了 147 例长 QT 综合征患者,所有患者均接受 β 受体阻滞剂治疗,但治疗后仍有 75% 的患者有明显症状,患者在接受 LSG 切除后晕厥的发生率降至 31%,猝死的发生率降至 7%,术前 5 例植入 ICD 患者的自动电除颤次数减少了 95%,该研究提示抑制长 QT 综合征患者的心脏交感神经兴奋可显著降低晕厥、猝死以及恶性室性心律失常的发生。然而,LSG 切除术后约 95% 的长 QT 综合征患者出现并发症,66% 为左侧皮肤干燥,55% 出现对侧多汗症,11% 出现永久性 Horner 综合征^[26]。LSG 切除术后的并发症限制了其在长 QT 综合征患者中的临床应用,而 LOM 作为 LSG 支配心室的关键交感传导通路,可能是抑制心脏交感神经兴奋的更好选择。Huang 等^[27]发现,消融 LOM 远端可显著抑制刺激 LSG 所引起的室室有效不应期缩短,减弱 LSG 刺激对长 QT 综合征的影响。Wang 等^[11]使用氯化铯诱导长 QT 犬模型,发现刺激 LSG 及 LOM 远端作用类似,均可显著增加血压,缩短心室有效不应期,而消融 LOM 远端后刺激 LSG 诱导的交感神经兴奋被明显阻断,显著缩短了由氯化铯所延长的 QT 间期,约减少 70% 的室性早搏,80% 的非持续性室速,以及 62.5% 的持续性室速或室颤。以上研究说明 LOM 远端消融术治疗长 QT 间期综合征具有较好的效果,可显著缩短 QT 间期以及多种室性心律失常。然而,由于不同基因突变导致了多种类型的长 QT 间期综合征,LOM 消融术是否适用于所有类型的长 QT 综合征仍需进一步研究。

4 展望

LOM 与室性心律失常的触发和维持关系密

切,LOM 远端消融术可有效地减少由心梗、心衰以及长 QT 综合征等引起的交感神经兴奋及多种室性心律失常。LOM 是 LSG 下游连接心室的关键交感神经通路,消融 LOM 远端所引起的并发症可能明显少于 LSG 阻滞或消融术,但目前仍缺乏相关报道。此外,消融 LOM 的最佳方式仍存在争议,主要是因为目前的心内膜消融电极导管平均直径较大,不易插入 LOM,且无法较好地控制消融面积大小;外科开胸手术直接暴露 LOM,经心外膜注入无水乙醇消融的成功率高,手术简单,但目前的相关研究仍较少,其具体临床价值有待验证。

总之,LOM 远端消融术可有效减少室性心律失常发生,可能是未来临床上预防及治疗室性心律失常的有效策略,但仍需更多的临床研究评价其具体的有效性及安全性。

参 考 文 献

- [1] Al-Khatib SM, Stevenson WG. Management of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death risk related to ischemic and nonischemic cardiomyopathy[J]. JAMA Cardiol, 2018, 3(6):541-542.
- [2] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会. 2020 室性心律失常中国专家共识(2016 共识升级版)[J]. 中华心律失常学杂志, 2020, 24(3):188-258.
- [3] 李奇,杨俊. 室性心律失常与解剖因素关系的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(5):441-444.
- [4] He B, Wang X, Zhao F, et al. The ligament of Marshall and arrhythmias: a review[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2021, 44(5):792-799.
- [5] Rodríguez-Mañero M, Schurmann P, Valderrábano M. Ligament and vein of Marshall: a therapeutic opportunity in atrial fibrillation[J]. Heart Rhythm, 2016, 13(2):593-601.
- [6] Chugh A, Gurm HS, Krishnasamy K, et al. Spectrum of atrial arrhythmias using the ligament of Marshall in patients with atrial fibrillation[J]. Heart Rhythm, 2018, 15(1):17-24.
- [7] Lin J, Scherlag BJ, Niu G, et al. Autonomic elements within the ligament of Marshall and inferior left ganglionated plexus mediate functions of the atrial neural network [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009, 20(3):318-324.
- [8] Lin J, Scherlag BJ, Lu Z, et al. Inducibility of atrial and ventricular arrhythmias along the ligament of marshall: role of autonomic factors[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008, 19(9):955-962.
- [9] Coote JH, Chauhan RA. The sympathetic innervation of the heart: important new insights[J]. Auton Neurosci, 2016, 199:17-23.
- [10] 王巍,姜兆磊,梅举. 星状神经节参与心房颤动发病的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2017, 44(5):295-298.
- [11] Wang S, Lu Z, He W, et al. Selective ablation of the

- ligament of marshall reduces the prevalence of ventricular arrhythmias through autonomic modulation in a cesium-induced long QT canine model[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2016, 2(1):97-106.
- [12] 王晓莹, 余小梅, 刘珊, 等. 消融 Marshall 韧带减少心肌梗死后室性心律失常的实验研究[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2018, 32(5):468-473.
- [13] Meelwee SK, Velasco A, Doppalapudi H. Mechanisms of sudden cardiac death[J]. J Nucl Cardiol, 2016, 23(6):1368-1379.
- [14] Hong J, Barry AR. Long-term beta-blocker therapy after myocardial infarction in the reperfusion era: a systematic review[J]. Pharmacotherapy, 2018, 38(5):546-554.
- [15] Zhou SM, Jung BC, Tan AY, et al. Spontaneous stellate ganglion nerve activity and ventricular arrhythmia in a canine model of sudden death[J]. Heart Rhythm, 2008, 5(1):131-139.
- [16] Liu S, Yu X, Luo D, et al. Ablation of the ligament of marshall and left stellate ganglion similarly reduces ventricular arrhythmias during acute myocardial infarction[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2018, 11(5):e005945.
- [17] Schwartz PJ, Stone HL. Left stellectomy in the prevention of ventricular fibrillation caused by acute myocardial ischemia in conscious dogs with anterior myocardial infarction[J]. Circulation, 1980, 62(6):1256-1265.
- [18] Zhang D, Tu H, Wadman MC, et al. Substrates and potential therapeutics of ventricular arrhythmias in heart failure[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 833:349-356.
- [19] Alenazy B, Tharkar S, Kashour T, et al. In-hospital ventricular arrhythmia in heart failure patients: 7 year follow-up of the multi-centric HEARTS registry[J]. ESC Heart Fail, 2019, 6(6):1283-1290.
- [20] Hegyi B, Bossuyt J, Griffiths LG, et al. Complex electrophysiological remodeling in postinfarction ischemic heart failure[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(13):E3036-E3044.
- [21] 陈超, 瞿唯一, 王晓莹, 等. 消融 Marshall 韧带远段对急性心力衰竭犬心功能和室性心律失常的影响[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2020, 34(2):140-144.
- [22] 郑泽群, 廉姜芳. 2 型长 QT 综合征研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2020, 47(5):268-271.
- [23] Mcnamara C, Cullen P, Rackauskas M, et al. Left cardiac sympathetic denervation: case series and technical report[J]. Ir J Med Sci, 2017, 186(3):607-613.
- [24] 朱菲白, 吴立群. 植入埋藏式心脏复律除颤器患者的电风暴[J]. 国际心血管病杂志, 2010, 37(2):94-96.
- [25] Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome[J]. Circulation, 2004, 109(15):1826-1833.
- [26] Waddell-Smith K, Ertresvaag KN, Li J, et al. Physical and psychological consequences of left cardiac sympathetic denervation in long-QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015, 8(5):1151-1158.
- [27] Huang B, Yu L, He B, et al. Sympathetic denervation of heart and kidney induces similar effects on ventricular electrophysiological properties[J]. EuroIntervention, 2015, 11(5):598-604.

(收稿:2021-01-12 修回:2021-03-25)

(本文编辑:胡晓静)

