

导管射频消融右心房心内膜建立心房间传导阻滞猪模型

蔡洁玲 黄少华 曹宾 张雁 连敏 陶文其 俞帅 陆婷 顾慧慧
唐琦 王琳 罗心平 王骏 孙育民

【摘要】 目的:探讨经心内膜导管射频消融损伤心房间通路系统建立心房间传导阻滞(interatrial block, IAB)模型的可行性。方法:对 8 只实验猪在三维电解剖标测系统指引下,沿右心耳前壁与心房连接处的心房侧(右心房前壁)进行射频消融,再沿右心耳后壁与心房连接处的心房侧(右心房房间隔侧)进行射频消融,记录体表心电图和腔内心电图变化,3 个月后对消融线径进行组织学检查。结果:8 只猪未发生手术相关并发症,5 只建模成功。P 波宽度从术前的(69 ± 3) ms 延长至术后即刻的(116 ± 5) ms 和术后 3 个月的(122 ± 4) ms(与术前相比, P 均 <0.05)。术后 3 个月右心房消融线径 Masson 染色可见胶原纤维或网状纤维组织明显增生。结论:可采用导管射频消融右心房心内膜方法建立心房间传导阻滞猪模型,但有一定失败率。

【关键词】 射频消融;右心房;心房间传导阻滞;动物模型

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.04.010

Modeling of interatrial block in swine via radiofrequency catheter ablation in right atrial endocardium CAI Jieling¹, HUANG Shaohua¹, CAO Bin¹, ZHANG Yan¹, LIAN Min¹, TAO Wenqi¹, YU Shuai¹, LU Ting¹, GU Huihui¹, TANG Qi¹, WANG Lin¹, LUO Xinpeng², WANG Jun¹, SUN Yumin¹.

1. Department of Cardiology, Shanghai Jing'an District Central Hospital, Fudan University, Shanghai 200040; 2. Department of Cardiology, Huashan Hospital affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

【Abstract】 Objective: To probe the feasibility of modeling interatrial block (IAB) in swine via radiofrequency catheter ablation in right atrial endocardium. **Methods:** Eight swine underwent radiofrequency catheter ablation under the guidance of three-dimensional electro-anatomical mapping system. The two ablation tracts consisted of the right atrial endocardium, which were close to the front wall of the right atrial appendage and the right atrial septum. Electrocardiogram and intracardiac electrogram were recorded before and after the ablation. Three months later, the ablation tracts were histologically examined. **Results:** No complications occurred in 8 swine and 5 models were successfully established. The P wave duration extended from (69 ± 3) ms to (116 ± 5) ms (instantly after the ablation) and (122 ± 4) ms (three months later) (compared with the untreated, both $P < 0.05$) in the successfully established models. Masson staining showed that collagen or reticulum fibers greatly proliferated along the ablation tracts in the right atrium three months later. **Conclusion:** Interatrial block model can be successfully established via radiofrequency catheter ablation in right atrial endocardium, although accompanying with a certain rate of failure.

基金项目:上海市自然科学基金(14ZR1436000);上海市静安区卫生计生系统十百千卫生人才培养项目(JWRC2014D02);上海市医学重点专科建设项目(ZK2015B13)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属静安区中心医院(筹)心内科(蔡洁玲,黄少华,曹宾,张雁,连敏,陶文其,俞帅,陆婷,顾慧慧,唐琦,王琳,王骏,孙育民);200040 上海,复旦大学附属华山医院心内科(罗心平)

通信作者:孙育民,Email:munaiyisun@163.com

【Key words】 Radiofrequency ablation; Right atrium; Interatrial block; Animal model

右房至左房间传导通常有 4 条通路^[1-4], 即 Bachmann 束(Bachmann bundle, BB)、冠状静脉窦附近心房下部肌束、卵圆窝处的穿间隔纤维、毗邻右侧肺静脉后侧的穿间隔纤维。窦房结发出的冲动从右房传导至左房的时间表现在心电图 P 波宽度上一般<110 ms。心房间传导阻滞(interatrial block, IAB)的定义为右房和左房间电传导时间延长, 导致 P 波宽度≥110 ms, 并常伴有切迹^[5]。研究显示, IAB 与房性心律失常、心力衰竭、左心房血栓等相关^[6-9]。Eicher 等^[7]研究发现, IAB 可导致左心房收缩滞后、充盈时间缩短、充盈压增加, 进而引起心房失同步, 推测 IAB 可能为射血分数保留心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)的发病机制之一, 但仍不能完全排除 IAB 由 HFpEF 引起(即其他原发病因引起左心房重构, 进而导致 IAB)。本研究首次尝试通过经心内膜导管射频消融损伤心房间传导通路的方法, 探讨建立 IAB 动物模型的可行性, 为后续研究 IAB 对左心房机械功能和血流动力学的影响、IAB 是否为 HFpEF 的发病机制提供基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物及仪器

巴马猪 8 只, 雌雄不拘, 由上海甲干生物科技有限公司提供, 体质量(42 ± 7) kg。数字减影血管造影(DSA)系统购自荷兰 Philips 公司, Carto3 三维电解剖标测系统、心脏电生理标测电极导管购自美国强生公司, 多导电生理记录仪 Prruca 4000 购自美国 GE 公司, 麻醉机 Dräger 购自德尔格医疗器械有限公司。

1.2 动物麻醉及皮肤准备

实验猪术前 12 h 禁饮禁食, 予常规盐酸赛拉嗪注射液(陆眠宁, 1 mg/kg)肌肉注射镇静, 阿托品(1 mg)肌肉注射减少气道分泌物, 舒泰 50(3 mg/kg)肌肉注射诱导麻醉, 麻醉后开放耳源静脉通路, 气管插管, 连接呼吸机(容控模式, 频率 15 次/min, 潮气量 300 mL), 2% 七氟烷维持麻醉。麻醉后用电动剃须刀剃毛, 连接多导电生理记录仪、三维电解剖标测系统的标测定位电极片及回路电板。

1.3 血管穿刺及置管

常规碘伏消毒、铺无菌巾, 切开左侧颈内静脉和右侧股静脉体表皮肤, 逐层分离, 游离静脉血管,

在直视下采用 Seldinger 法分别穿刺颈内静脉和股静脉, 送入血管鞘。从颈内静脉送入 5F 10 极冠状静脉窦标测电极至冠状静脉窦, 标测电极近端电极置于影像学冠状静脉窦口位置。

1.4 IAB 模型的建立

送入 6F 猪尾巴造影导管至右心房行后前位(posterior-anterior, PA)、右前斜位(right anterior oblique, RAO)45°、左前斜位(left anterior oblique, LAO) 30° 造影, 重点显示右心耳(right atrial appendage, RAA)位置, 见图 1A。送入 8F 盐水灌注导管(NAVISTAR), 在三维电解剖标测系统指引下沿右心耳前壁与心房连接处的心房侧(右心房前壁)进行射频消融, 再沿右心耳后壁与心房连接处的心房侧(右心房房间隔侧)进行射频消融, 见图 2。消融线径自上而下, 当心室远场电位大于心房电位时停止消融, 并避开希氏束区域, 见图 1B、图 2C 中黄色点。消融结束后拔出血管鞘, 结扎血管, 逐层缝合, 术后继续饲养 3 个月。



注:A 为右心房右前斜位造影图, RAA 为右心耳; B 为希氏束(HIS)区域位置的后前位 X 线透视图

图 1 右心房造影图及希氏束区域位置的 X 线透视图

1.5 心电图及腔内电图检查

所有猪射频消融前以及射频消融过程中通过多导电生理记录仪连续记录体表心电图、腔内电图, 术后 3 个月时再次重复上述步骤进行心电图和腔内电图检查。消融后即刻 P 波宽度≥110 ms 定义为 IAB, 提示建模成功。

1.6 消融线径的组织学检查

术后 3 个月完成检查后用 10% 氯化钾 20 mL 静脉快速注射处死动物, 取出心脏, 生理盐水冲洗后从心房后壁剪开心脏, 10% 福尔马林液固定。取右心房两条消融线径组织进行石蜡包埋、切片, 行苏木素伊红(HE)染色和 Masson 染色。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析, 计量资

料用均数±标准差表示, 计数资料用构成比表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。



注:A 为右前斜位(RAO);B 为后前位(PA);C 为前后位(AP);RAA 为右心耳,暗红色点为消融点,黄色点为希氏束区域(HIS)

图 2 Carto3 三维电解剖标测系统指引下射频消融线径示意图

2 结果

2.1 射频消融结果

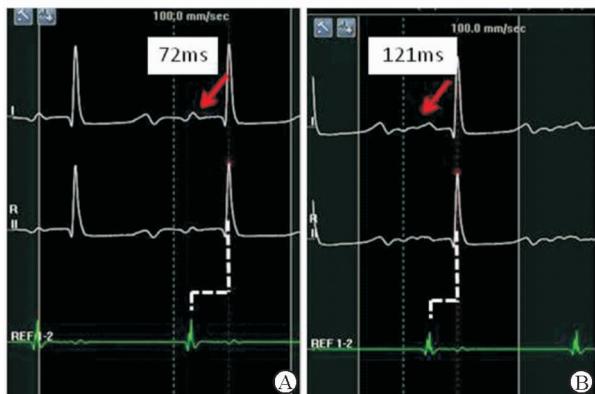
8 只实验猪射频消融过程中未发生死亡, 未出现房室传导阻滞等并发症。如表 1 所示, 5 只猪 (No. 1、2、4、7、8) 通过两条线径射频消融后 P 波宽度从 (69 ± 3) ms 延长至 (116 ± 5) ms, 达到 IAB 标

准, 提示建模成功。3 只猪 (No. 3、5、6) 射频消融后 P 波宽度有所延长, 但 <110 ms。8 只猪均存活至术后 3 个月, 急性造模成功的 5 只实验猪 P 波宽度仍能达到 IAB 标准, 为 (122 ± 4) ms。图 3 为 4 号实验猪射频消融术前、术后即刻心电图及腔内电图变化。

表 1 射频消融前后及射频消融术后 3 个月时心电图和腔内电图相关参数

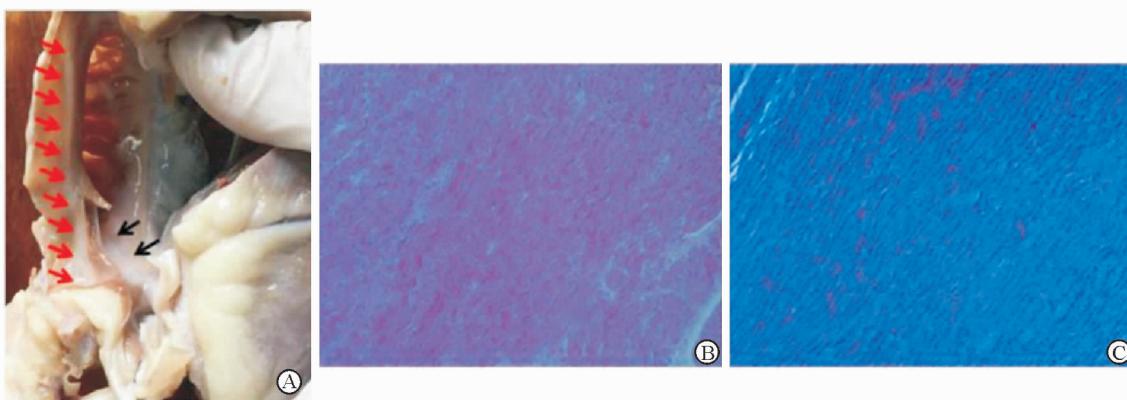
No.	HR/bpm			PD/ms			PR/ms			P-CSp/ms			P-CSd/ms		
	Pre	Post	3 M	Pre	Post	3 M	Pre	Post	3 M	Pre	Post	3 M	Pre	Post	3 M
1	72	88	77	65	112	121	103	117	126	46	63	62	48	63	62
2	90	102	66	70	110	112	135	138	145	50	68	66	48	66	65
3	86	133	92	66	65	66	131	107	128	34	30	34	36	33	36
4	94	124	90	72	121	118	126	145	128	53	65	63	50	64	66
5	84	128	88	70	77	74	121	107	114	49	38	40	50	46	40
6	102	110	96	60	56	58	89	89	92	34	35	35	34	35	34
7	96	120	84	68	114	112	125	130	118	53	70	68	50	66	68
8	92	106	96	72	110	116	120	128	122	46	66	65	50	68	65

注: No. 为实验猪的编号, HR 为心率, PD 为心电图 P 波宽度, PR 为心电图 PR 间期, P-CSp 为心电图 P 波起点至冠状静脉标测电极近端的间期, P-CSd 为心电图 P 波起点至冠状静脉标测电极远端的间期; Pre 表示麻醉气管插管后、射频消融之前, Post 表示射频消融术后即刻, 3 M 表示饲养 3 个月再次麻醉、气管插管后



注:A为4号实验猪术前心电图及腔内电图;B为4号实验猪术后即刻心电图及腔内电图;红色箭头为心电图P波宽度和形态的变化,白色虚线表示左心房激动时间(REF1-2代表冠状静脉窦远端电极对)的延迟

图3 4号实验猪射频消融术前、术后即刻心电图及腔内电图变化



注:A为射频消融术后3个月时心房大体标本所见,红色箭头为右心房前壁消融线,黑色箭头为右心房后壁房间隔消融线;B为HE染色, $\times 10$;C为Masson染色, $\times 10$

图4 术后3个月右心房射频消融线径大体标本及HE染色和Masson染色结果

管P波形态和极性不变,但宽度显著增加。然而,横切BB不但导致P波宽度增加,而且导致形态和极性变化^[10]。由于心房间传导的快速通道主要是BB,故BB传导异常是导致IAB的最常见原因。侯允天等^[12]通过射频消融心外膜BB,发现右侧入路心外膜消融只影响右心房侧BB,对房间隔部及左心房侧BB无影响。本研究在三维标测系统指引下进行解剖学消融BB对应的右心房心内膜侧以及右心房房间隔后侧,目的是损伤BB和毗邻的右侧肺静脉后侧穿间隔纤维,建立IAB的动物模型,结果5例成功,3例失败,消融线径组织学检查均提示消融损伤导致明显纤维化形成,推测失败原因与心房间电连接非单一传导有关。

随着年龄的增长,IAB的发生率逐渐增加,

2.2 消融线径的组织学检查结果

实验猪右心房大体标本消融线径见图4A。HE染色可见肌纤维之间纤维组织增生(呈淡嗜伊红色),Masson染色可见胶原纤维或网状纤维组织明显增生(呈蓝色),提示消融所致疤痕形成,见图4B、4C。

3 讨论

研究显示,窦性心律时的心房传导通路72%为单一传导,其中绝大多数(69%)通过BB,19%通过卵圆窝的穿间隔纤维,11%通过冠状静脉窦口附近的肌束^[10]。前结间束从窦房结发出后向左前方走形,弓状绕过上腔静脉和右心房前壁,分为2束纤维,其中1束进入右心耳、左心房体部以及左心耳,即BB。目前认为BB同界嵴相似,仍为肌肉束。Waldo等^[11]通过犬的实验证实,横切前结间束,尽

35岁以下人群仅为9%^[13],而50岁以上人群为40%~60%^[13-16]。Deftereos等^[17]通过前瞻性随访研究发现,IAB每延长1 ms,心房颤动(房颤)发生率增加7%,P波越宽,由阵发性房颤进展为慢性房颤的概率越大。Enriquez等^[6]随访187例典型心房扑动射频消融术后患者,67例(35.8%)出现新发房颤,进一步研究显示,存在进展性IAB的患者房颤发生率显著高于无IAB患者(64.7%对29.4%),且进展性IAB为新发房颤的最强预测因子。Eicher等^[7]对29例HEpEF患者及27例年龄相匹配、存在相同心血管危险因素且无心力衰竭症状的患者进行比较,结果发现HFpEF患者心电图P波明显增宽。

本研究建立的IAB动物模型可以对左心房机

械功能和血流动力学的近期和远期影响进行后续研究,观察模型动物房颤的诱发成功率等相关参数,可用于探讨心房间传导延迟是否为 HFpEF 或房颤的致病原因。

本研究存在不足之处:(1)由于射频消融猪心室内膜易发生心室颤动,故建模时对冠状静脉窦和卵圆窝附近心房内膜进行射频消融(此处心室远场电位较大),以免发生房室传导阻滞和心室颤动影响后续研究,未追求更高的建模成功率;(2)尽管内科介入方法建模应用三维电解剖标测系统以尽可能精确指引,但由于非外科直视,消融线径不可能做到精确统一;(3)射频消融后实验动物心率明显增快,这可能与射频消融即刻损伤心脏迷走神经丛引起的去迷走化效应有关,心率增快可能会加大 P 波宽度的测量误差。

参 考 文 献

- [1] Ariyarajah V, Spodick DH. The bachmann bundle and interatrial conduction [J]. Cardiol Rev, 2006, 14 (4): 194-199.
- [2] Markides V, Schilling RJ, Ho SY, et al. Characterization of left atrial activation in the intact human heart [J]. Circulation, 2003, 107(5):733-739.
- [3] Mitrofanova L, Ivanov V, Platonov PG. Anatomy of the inferior interatrial route in humans[J]. Europace, 2005, 7 (suppl 2):49-55.
- [4] Lemery R, Birnie D, Tang AS, et al. Normal atrial activation and voltage during sinus rhythm in the human heart: an endocardial and epicardial mapping study in patients with a history of atrial fibrillation [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007, 18(4):402-408.
- [5] Chhabra L, Devadoss R, Chaubey VK, et al. Interatrial block in the modern era[J]. Curr Cardiol Rev, 2014, 10(3): 181-189.
- [6] Enriquez A, Sarrias A, Villuendas R, et al. New-onset atrial fibrillation after cavitricuspid isthmus ablation: identification of advanced interatrial block is key[J]. Europace, 2015, 17 (8):1289-1293.
- [7] Eicher JC, Laurent G, Mathé A, et al. Atrial dyssynchrony syndrome: an overlooked phenomenon and a potential cause of 'diastolic' heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14 (3):248-258.
- [8] Apiyawat S, Thomas AJ, Spodick DH. Interatrial block during exercise tolerance tests as an additional parameter for the diagnosis of ischemic heart disease[J]. J Electrocardiol, 2005, 38(4 suppl):150-153.
- [9] Lorbar M, Levraud R, Phadke JG, et al. Interatrial block as a predictor of embolic stroke[J]. Am J Cardiol, 2005, 95 (5):667-668.
- [10] Tapanainen JM, Jurkko R, Holmqvist F, et al. Interatrial right-to-left conduction in patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2009, 25(2): 117-122.
- [11] Waldo AL, Bush HL, Gelband H, et al. Effects on the canine P wave of discrete lesions in the specialized atrial tracts [J]. Circ Res, 1971, 29(5):452-467.
- [12] 侯允天, 杜日映, 郑强荪. 心外膜射频消融犬 Bachmann 氏束的实验研究[J]. 第四军医大学学报, 2000, 21(7): 875-877.
- [13] Gialafos E, Psaltopoulou T, Papaioannou TG, et al. Prevalence of interatrial block in young healthy men < 35 years of age[J]. Am J Cardiol, 2007, 100(6):995-997.
- [14] Asad N, Spodick DH. Prevalence of interatrial block in a general hospital population[J]. Am J Cardiol, 2003, 91(5): 609-610.
- [15] Jairath UC, Spodick DH. Exceptional prevalence of interatrial block in a general hospital population[J]. Clin Cardiol, 2001, 24(8):548-550.
- [16] Ariyarajah V, Asad N, Tandar A, et al. Interatrial block: pandemic prevalence, significance, and diagnosis[J]. Chest, 2005, 128(2):970-975.
- [17] Deftereos S, Kossyvakis C, Efremidis M, et al. Interatrial conduction time and incident atrial fibrillation: a prospective cohort study[J]. Heart Rhythm, 2014, 11(7):1095-1101.

(收稿:2017-02-25 修回:2017-04-20)

(本文编辑:胡晓静)