

# 肾去神经支配减少心房颤动复发的可能机制

徐 娟 魏 勇 刘少稳

**【摘要】** 随着对肾交感神经的深入研究及导管消融技术的迅速发展,有研究表明,肾去神经支配可以提高心房颤动导管消融治疗的成功率,其可能的机制是肾去神经消融可有效地抑制交感神经介导的肾素-血管紧张素-醛固酮系统的高度激活,进而通过抑制心脏重构、降低血压和改善心功能等方式以降低房颤射频消融术后的复发率。

**【关键词】** 肾去神经支配; 导管消融术; 心房颤动; 复发率

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.06.007

近期研究发现,57%心房颤动(房颤)可能归因于高水平或临界水平的危险因素,如高血压、肥胖、糖尿病、吸烟和基础性心脏病<sup>[1]</sup>。房颤、高血压和心力衰竭(心衰)均与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活有关,肾去神经支配(renal sympathetic denervation, RSD)能有效地抑制交感神经介导的过度激活。已有临床研究提示,RSD在顽固性高血压和心衰的治疗中均取得了较满意的疗效,同时也有研究表明 RSD 可降低房颤射频消融术后的复发率,但具体机制尚不清楚,本文就这一问题进行综述。

## 1 肾交感神经的病理生理作用及 RSD 治疗的机制

肾交感神经由传入神经和传出神经组成,二者在解剖上均位于肾动脉外膜的浅表部位。肾传入神经主要发源于肾盂管壁,沿肾动脉传出,并扩展到同侧的背根神经节,投射到脑干、下丘脑,进而调控心脏、肾脏和外周血管的活动。肾传出神经主要发源于心血管交感中枢功能区,经胸段和腰段发出节前神经元轴突,到达椎前和椎旁交感神经节,再发出节后神经纤维沿着肾动脉进入肾门区,此后分成小束穿透小血管并进入其附近的近髓肾单位<sup>[2]</sup>。肾交感神经系统的过度激活可促进肾素的释放并激活 RAAS。肾交感神经系统调控肾素释放的主要途径有:(1)肾交感神经通过引起致密斑氯化钠浓度降低和肾动脉低灌注压来间接引起肾素释放增加<sup>[3]</sup>;(2)肾交感神经释放的神经递质去甲肾上腺素可直接作用于球旁器细胞,并刺激其释放肾素;(3) $\beta_1$ 肾上腺素能受体可介导肾素的释放。

肾交感传入神经激活是中枢交感神经过度激

活的重要原因之一,同时中枢交感神经激活又进一步增高肾脏交感传入神经的活性,因此二者存在密切的相互联系。肾脏同时作为交感神经感受器和效应器与中枢交感神经系统共同参与机体的调节。有研究指出原发性高血压、心衰、胰岛素抵抗、利尿剂抵抗、睡眠紊乱等与中枢交感神经过度激活有关,肾交感神经有可能成为此类疾病的治疗靶点<sup>[4]</sup>。

RSD 是将导管经股动脉路径送达肾动脉,在选定的位置释放射频电流,使肾动脉内膜局部产生高温并传导到外膜,位于肾动脉外膜中的交感神经纤维在高温下变性坏死,从而部分阻断肾交感神经的活性。RSD 能够降低中枢交感神经的活性(见图 1),且已被应用于临床实践<sup>[5,6]</sup>。

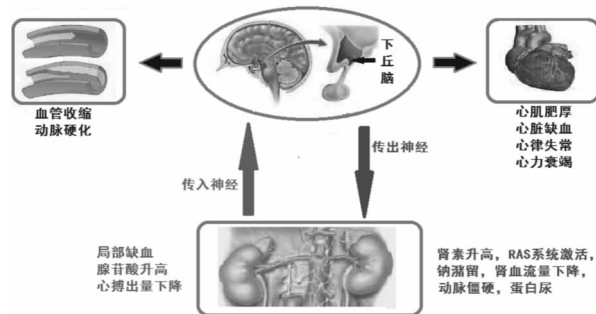


图 1 肾交感神经的病理生理作用

## 2 RSD 降低房颤射频消融术后的复发

导管消融在症状性房颤患者治疗中的地位已逐渐得到认可,但如何降低术后房颤的复发率仍是困扰该项技术的主要问题。一项研究显示,症状性房颤患者导管消融 6 年后的成功率仅为 23%<sup>[7]</sup>,其复发率相对较高的原因复杂,包括导管消融术后肺静脉重新电连接、未发现非肺静脉致心律失常的靶点,同时还与患者的年龄、左房内径、房颤持续时间、阻塞性呼吸睡眠综合征(OSAS)、代谢综合征、去甲肾上腺素水平等因素相关<sup>[8,9]</sup>。Zhao 等<sup>[10]</sup>在动物

模型上,RSD 后短程快速心房起搏,能够减少房颤的发生,并缩短房颤的持续时间,这可能与降低 RASS 活性有关。Linz 等<sup>[11]</sup>的 RSD 术后研究,在窦性心律情况下,心率和房室传导时间减少,心房起搏 30 min 后,诱导房颤的持续时间显著减少。RSD 治疗 1 例顽固性高血压合并持续性房颤患者,随访 6 个月后,显著改善患者房颤相关症状及活动耐量,且能维持正常的窦性心律水平,超声心动图示左房直径由 45 mm 降低到 36 mm。而左房直径每增加 5 mm 将增加发生房颤相关并发症 39% 的风险<sup>[12,13]</sup>。Pokushalov 等<sup>[14]</sup>研究,纳入 27 例阵发性或持续性房颤且合并难治性高血压患者,随机分为肺静脉隔离组和在肺静脉隔离联合 RSD 组,随访 1 年发现:单纯肺静脉隔离组窦性心律维持率仅为 29%,而 RSD 组窦性心律维持率可达 69%。但 RSD 对房颤的获益性,仍需要进一步的临床试验验证。

### 3 RSD 减少房颤复发的潜在机制

#### 3.1 RSD 可抑制心房重构

血管紧张素 II 参与心房电重构、结构重构及细胞缝隙连接重构。Goette 等<sup>[15]</sup>的研究发现,房颤患者血管紧张素转换酶(ACE)水平与 ERKI/ERK2 活化量成正比,在 ACE 治疗后其表达水平下降。一项临床荟萃分析提示,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)的应用可减少 33% 新发房颤,在二级预防中,ACEI/ARB 合并应用胺碘酮,可降低持续性房颤复律后 45% 的复发风险,并使阵发性房颤治疗的有效率提高 63%<sup>[16]</sup>。短程快速起搏 RSD 动物模型的心房后,可通过抑制 RASS 活性降低房颤的发生<sup>[10]</sup>。RSD 和 ACEI/ARB 类均能抑制 RASS 活性,在减少房颤的发生、维持和复发方面具有重要意义。

#### 3.2 RSD 可适度降压

高血压患者肾交感活性是血压正常人的 2 倍,高血压在房颤发生及维持方面发挥重要作用。肾交感神经过度激活引起钠水潴留及心脏交感神经激活引起心输出量和外周血管阻力增加均是高血压的主要发生机制。房颤和高血压均与交感神经密切联系,不规则心室反应在调节交感神经变化方面发挥重要作用。一项前瞻性随机对照研究表明,顽固性高血压患者 RSD 后 1、3、6 个月血压分别下降 20/7、24/8、(32 ± 23)/(12 ± 11) mmHg<sup>[17]</sup>。Symlicity HTN-1 非随机化研究示,延长随访术后 12、18 和 24 个月血压分别下降 23/11、26/14、32/14 mmHg<sup>[18]</sup>。

高血压是房颤发生的最主要危险因素,可引起左室肥厚、心室充盈受损,并进一步通过心室重构、心房压力增加、心房扩大、心房纤维化、机械及电生理活动改变、心房异位电活动增加,导致电、结构重构,从而产生房颤的触发因素和基质。房颤合并难治性高血压时,肺静脉隔离虽然消除了房颤发生的主要触发因素,但引起房颤发生的心房基质并未改变。Pokushalov 等<sup>[14]</sup>研究表明,控制血压能够改善心房基质水平,包括延长心房有效不应期、抑制心房炎症反应、降低房颤易感性等,进而可预防房颤的发生和复发。

#### 3.3 RSD 可改善心功能

下丘脑室旁核是心脏交感传入反射中枢神经的重要组成部分,通过对脊髓腹外侧头端和中间柱的投射来调节心脏交感神经活性<sup>[19]</sup>,长期交感神经的过度激活是心衰的主要发生因素。RSD 通过减少中枢交感神经活性抑制心脏交感传入反射来治疗心衰具有显著意义。Nozawa 等<sup>[20]</sup>在结扎冠状动脉诱导心衰的大鼠模型研究中发现,RSD 可以明显降低左室充盈压,改善左室功能,可能恢复了受损的尿钠排泄功能。Brandt 等<sup>[21]</sup>研究发现,RSD 治疗难治性高血压可降低左室质量指数和左室充盈压,显著改善舒张功能。Davies 等<sup>[22]</sup>对入选 7 例慢性收缩性心衰行双侧 RSD,随访 6 个月后,6 min 步行实验有改善的趋势。目前,RSD 治疗心衰有效性和安全性的多中心、随机试验(RE-ADAPT-CHF)正在进行中。

房颤与心衰密切相关、相互促进,均与心肌纤维化、细胞内钙超载、交感神经过度激活有关。心衰时左房扩大、压力增加,心肌细胞活性丧失,促进心房间质纤维化,心房有效不应期离散度增加,导致心房电、结构重构,促使房颤的发生率逐渐升高。在轻中度心衰患者(NYHA II-III 级),房颤的发生率 10.1%~15.4%,重度心衰患者(NYHA IV 级)房颤的发生率可达 49.8%<sup>[23]</sup>。RSD 通过改善左心功能、降低中枢交感神经的输出信号及心脏和肺静脉处自主神经系统的活动,减少房颤的自主触发机制,从而降低房颤消融术后的复发率。

#### 3.4 RSD 可降低 OSAS 的严重程度

Witkowski 等<sup>[24]</sup>研究显示,RSD 可降低血压水平及睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI),降低 OSAS 患者睡眠过程中发生低氧血症的概率。一方面,OSAS 引起的低氧血症和高碳酸血症通过刺激外周和中枢化学感受器增加交感神经活性,而引起外

周血管收缩、血压升高。另一方面,OSAS 呼吸暂停时胸腔内负压导致心房不断伸展直至心房扩大,可致肺静脉开口径线处重构,增加交感神经活力等影响房颤的发生及复发。OSAS 患者肺静脉电隔离术(PVI)后复发率增加 25%,夜间低氧饱和度及 AHI >15 与房颤发生及 PVI 术后复发有关<sup>[25]</sup>。在 OSAS 动物模型上,RSD 能够衰减气管内负压诱发心房有效不应期缩短,降低房颤易感性及暂停后血压水平<sup>[26]</sup>。因此,RSD 可能通过抑制交感神经活性降低 OSAS 的严重程度来减少房颤的发生及复发。

### 3.5 RSD 可改善代谢综合征

代谢综合征是房颤发生的危险因素,Mahfoud 等<sup>[27]</sup>研究发现 RSD 除了降低血压之外,还能够改善葡萄糖代谢及胰岛素抵抗水平。胰岛素抵抗是代谢综合征的核心,肥胖是其主要表现之一,后者可通过氧化应激介导慢性炎症反应以及激活 RASS 影响心房结构、电重构等,从而影响房颤的发生发展。因此,RSD 可能通过改善代谢综合征,减少房颤的发生及复发,但仍需进一步研究。

## 4 结语

目前,导管消融治疗房颤短期成功率相对高,但长期窦律的维持并不乐观。RSD 可通过降低交感神经张力抑制心房重构、降低血压水平、改善心功能、OSAS 等方面减少房颤的复发。

## 参 考 文 献

- [1] Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Circulation*. 2011,123(14): 1501-1508.
- [2] Barajas L, Liu L, Powers K. Anatomy of the renal innervation: intrarenal aspects and ganglia of origin[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 1992,70(5):735-749.
- [3] Jessup M, Costanzo MR. The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009,53(7):597-599.
- [4] Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, et al. Sympatho-renal axis in chronic disease[J]. *Clin Res Cardiol*, 2011,100(12):1049-1057.
- [5] Mahfoud F, Böhm M. Interventional renal sympathetic denervation-a new approach for patients with resistant hypertension[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2010, 135(48): 2422-2425.
- [6] Krum H, Sobotka P, Mahfoud F, et al. Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system[J]. *Circulation*, 2011, 123(2):

209-215.

- [7] Sorgente A, Tung P, Wylie J, et al. Six year follow-up after catheter ablation of atrial fibrillation: a palliation more than a true cure[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(8): 1179-1186.
- [8] Reichlin T, Michaud GF. Our approach to maximizing the durability of pulmonary vein isolation during a paroxysmal atrial fibrillation ablation procedure [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(11): 1272-1276.
- [9] Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design [J]. *Heart rhythm*, 2012, 9(4): 632-696.
- [10] Zhao Q, Yu S, Zou M, et al. Effect of renal sympathetic denervation on the inducibility of atrial fibrillation during rapid atrial pacing[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012, 35(2): 119-125.
- [11] Linz D, Mahfoud F, Schotten U, et al. Renal sympathetic denervation provides ventricular rate control but does not prevent atrial electrical remodeling during atrial fibrillation [J]. *Hypertension*, 2013, 61(1): 225-231.
- [12] 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*, 2012,102(4): 315-318.
- [13] Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates[J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82(8A): 2N-9N.
- [14] Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(13): 1163-1170.
- [15] Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study[J]. *Lancet*, 2009, 373(9671): 1275-1281.
- [16] Schneider MP, Hua TA, Böhm M, et al. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(21): 2299-2307.
- [17] Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 trial): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9756): 1903-1909.
- [18] Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months [J]. *Hypertension*. 2011, 57(5): 911-917.

作用压力最低,且两组比较有差异,而右侧肺静脉常见复发部位在于上下肺静脉之间,但两组比较无差异(6.4 g 对 10.5 g,  $P=0.1$ )。同时也显示双侧肺静脉电传导最常见恢复部位分别是左侧肺静脉前下壁、左侧肺静脉顶壁和右侧上下肺静脉之间。平均接触压力盲组低于非盲组(11.6g 对 14.4g,  $P=0.002$ ),而肺静脉电传导恢复部位的接触压力低于非复发部位。该研究的限制是非随机化的研究、病例数少,且没有关注长期随访结果。

## 5 结语

总之,在近几年的房颤导管消融研究中,所有房颤消融点的永久性透壁损伤仍是保证手术高成功率、减少复发的关键,压力接触监测导管的问世是实现此目标的有力支持。压力接触监测导管明显提高导管操作的安全性,并且能更好控制消融点损伤的大小,从而增加消融的有效性,但需要更进一步随机化、对照、多中心大样本的前瞻性研究来评估其安全性和有效性。

## 参 考 文 献

- [1] Calkins H, Kuck K H, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design[J]. *Europace*, 2012, 14(4):528-606.
- [2] Cai L, Yin Y, Ling Z, et al. Predictors of late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation[J]. *Int J Cardiol*,

2013, 164(1):82-87.

- [3] Cheung J W, Chung J H, Ip J E, et al. Time course of adenosine-induced pulmonary vein reconnection after isolation: implications for mechanism of dormant conduction [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012, 35(5):556-563.
- [4] Cappato R, Negroni S, Pecora D, et al. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2003, 108(13):1599-1604.
- [5] Yokoyama K, Nakagawa H, Shah D C, et al. Novel contact force sensor incorporated in irrigated radiofrequency ablation catheter predicts lesion size and incidence of steam pop and thrombus[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008, 1(5): 354-362.
- [6] Kuck K H, Reddy V Y, Schmidt B, et al. A novel radiofrequency ablation catheter using contact force sensing: Toccata study [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(1):18-23.
- [7] Reddy V Y, Shah D, Kautzner J, et al. The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(11): 1789-1795.
- [8] Haldar S, Jarman J W, Panikker S, et al. Contact force sensing technology identifies sites of inadequate contact and reduces acute pulmonary vein reconnection: A prospective case control study[J]. *Int J Cardiol*, 2012;10-1016. [Epub ahead of print]

(收稿:2013-03-21 修回:2013-05-03)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 350 页)

- [19] Badoer E. Hypothalamic paraventricular nucleus and cardiovascular regulation[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001, 28(1-2): 95-99.
- [20] Nozawa T, Igawa A, Fujii N, et al. Effects of long-term renal sympathetic denervation on heart failure after myocardial infarction in rats [J]. *Heart Vessels*, 2002, 16(2): 51-56.
- [21] Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(10): 901-909.
- [22] Davies JE, Manisty CH, Petraco R, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 162(3): 189-192.
- [23] Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(6A): 2D-8D.

- [24] Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea [J]. *Hypertension*, 2011, 58(4): 559-565.
- [25] Ng CY, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation[J]. *The American Journal of Cardiology*, 2011: 47-51.
- [26] Linz D, Mahfoud F, Schotten U, et al. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea [J]. *Hypertension*, 2012, 60(1):172-178.
- [27] Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study[J]. *Circulation*, 2011, 123(18): 1940-1946.

(收稿:2013-05-24 修回:2013-07-29)

(本文编辑:金谷英)