

星状神经节参与心房颤动发病的研究进展

王巍 姜兆磊 梅举

【摘要】 自主神经功能失衡在心房颤动(房颤)的发生和发展过程中起着重要的作用。交感神经活性被认为有利于房颤的触发,心房交感神经萌发及交感神经重构则促进了房颤的维持。支配心脏的交感神经主要来源于星状神经节,直接干预星状神经节可以诱发或抑制房颤,而低强度刺激迷走神经、脊髓、颈动脉压力感受器或消融心脏神经丛、Marshall 韧带都可以通过间接降低星状神经节交感活性来抑制房颤。星状神经节可能成为房颤治疗的新靶点。

【关键词】 心房颤动;自主神经;交感神经;星状神经节

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.05.012

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常,其发病机制复杂,危险因素众多。慢性应激状态可以影响边缘系统的情绪中心,通过下丘脑-边缘系统-自主神经网络调节自主神经的功能,导致自主神经功能失衡,其中大多数是交感神经功能亢进。自主神经功能失衡在房颤中的作用越来越受到重视^[1]。

房性快速性心律失常与自主神经的特定功能状态有关。Ogawa 等^[2]利用快速心房起搏诱发犬的心力衰竭(心衰),同时监测左侧星状神经节和迷走神经的活动。他们发现心衰时快慢综合征的机制是星状神经节间断快速放电而引起的心动过速和窦房结功能抑制;而交感和副交感的同时放电则诱发房性快速性心律失常^[2]。房颤与自主神经的功能失衡也有着密切的关系^[3-4]。

自主神经与房颤的关系极为复杂,阵发性房颤或孤立性房颤大多为迷走神经主导,但发病率较低;多数房颤患者合并器质性心脏病、高血压、肥胖、胰岛素抵抗、焦虑、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、睡眠呼吸暂停综合征、极限耐力运动等,而在以上这些状态下都伴随交感神经兴奋性的增高^[5]。手术后及睡眠中的阵发性房颤,发生前都可观察到交感神经张力突然增加。在犬的窦房结动脉中注入儿茶酚胺,可诱发房颤^[6]。交感神经兴奋时心脏的电生理特性决定了其在房颤发生机制中的重要作用。

本文主要讨论交感神经和星状神经节在房颤发病机制中的作用。

1 心脏的交感神经支配和星状神经节

支配心脏的交感神经起自下丘脑的后外侧核团,节前纤维进入胸腰段脊髓侧角,主要位于 T1~T3 水平,从脊髓发出后进入星状神经节,星状神经节发出节后纤维支配心脏。星状神经节位于第一肋颈前方,锁骨下动脉的下方。星状神经节内绝大部分(>90%)细胞都是酪氨酸羟化酶(TH)染色阳性细胞,合成儿茶酚胺;也有少部分细胞乙酰胆碱酶染色阳性^[7]。

当交感神经兴奋时,星状神经节节后神经元释放去甲肾上腺素,作用于心脏 β 受体, β 受体兴奋后通过偶联的 G 蛋白激活下游的腺苷环化酶及蛋白激酶 A,引起 L 型钙离子通道蛋白、肌钙蛋白和受磷蛋白磷酸化,进而引起钙离子内流,内流的钙离子引起内质网的钙离子通道开放。交感神经在过度激活时会释放过量的去甲肾上腺素,引起钙离子大量内流,造成细胞内钙离子超负荷,触发早期后除极或延迟后除极^[8]。这是交感神经兴奋触发房颤的重要机制之一。

肺静脉-左心房交界处为异位兴奋最常见的区域,也是房颤消融的重点区域。组织学证实在此区域分布着大量的自主神经末梢,密度最大的区域为左房靠近交界线 5 mm 的范围。正是由于交感神经分布的特殊性,导致此处成为房颤异位起搏的好发区域^[9]。

过碘酸-希夫染色(periodic acid-Schiff, PAS)

通常用于检测浦肯野纤维,而 PAS 阳性细胞在心房交感神经支配区域也大量分布,特别是异位兴奋点附近,提示心房组织中可能也存在特殊的传导细胞,交感神经通过它们触发了房颤^[10]。

除了引起心房局部电生理特质改变之外,交感神经兴奋还造成了一系列的神经体液反应,如肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活,可进一步激活下游促纤维化通路,造成心房的结构重构^[1]。心房纤维化造成的传导紊乱使折返环易于形成,结构重构使交感神经末梢的分布差异变得更大,心房组织的电生理特性发生不均一改变,使心房细胞有效不应期弥散度增加,易于房颤的诱发和维持^[11]。

2 星状神经节与房颤

交感神经与房颤的发生、维持关系密切^[12-14],心脏的交感神经支配主要来源于双侧星状神经节。

2.1 星状神经节与房颤的发生和维持

Swissa 等^[15]建立犬的完全性房室传导阻滞伴心肌梗死模型,分别对左侧星状神经节进行电刺激或注射神经生长因子,结果都造成了左房的交感神经萌发和重构,术后 1~3 个月内观察到大量阵发性房颤和阵发性房性心动过速。他们认为可以通过刺激星状神经节建立阵发性房颤的动物模型。Tan 等^[10]利用电极标测系统,观察犬在窦房结毁损前后通过刺激单侧星状神经节所诱发的异位房性心律失常的区别,发现在窦房结功能缺失时,肺静脉在交感神经张力增高的情况下可替代起搏点,主导局部心律失常的发生。刺激星状神经节还造成了肺静脉局部的交感神经萌发和重构,且 PAS 阳性细胞分布增加。Zhou 等^[16]发现单侧星状神经节刺激可显著缩短心房有效不应期,增加有效不应期离散度,促进了房颤的诱发。

2.2 星状神经节与心脏交感神经重构

Cao 等^[17]在正常犬的左侧星状神经节中注射神经生长因子,观察到心脏交感神经萌发和重构。实验犬在心肌梗死后 1 个月内循环神经生长因子水平持续性增高,并通过轴突逆向运输至星状神经节,进而引起了心脏交感神经萌发及神经重构,并导致了房颤发生率的增加和房颤持续时间延长。Li 等^[18]发现,心肌梗死犬的星状神经节中生长相关蛋白 43(GAP43)mRNA 表达水平明显高于正常犬,左房组织中 GAP43 mRNA 表达水平与正常犬无差异,但 GAP43 蛋白表达水平却明显升高,升高的 GAP43 蛋白可能来自于星状神经节的神经轴突运

输。上述研究表明星状神经节在心房交感神经重构中的作用,且与房颤的维持关系密切。

2.3 抑制星状神经节活性对房颤的影响

人的单侧星状神经节被阻滞后,交感和副交感神经对窦房结的支配作用都发生了变化,两者的综合效应使窦房结的节律下降^[19]。星状神经节阻滞后,心率变异性检测发现低频及低频/高频比值减少,提示由自主神经平衡状态转向副交感神经主导状态,而交感神经张力减弱^[20]。Xie 等^[21]通过切除鼠的双侧星状神经节研究去交感化对心脏电生理的影响,发现星状神经节切除造成心肌细胞动作电位时程缩短,心肌 β_1 受体表达下降,与应用艾司洛尔的效应相似。

基于这些研究,星状神经节切除用于治疗长 QT 综合征等引起的室性心律失常或电风暴,并取得了较好的疗效^[22-23],但是否适用于治疗房性心律失常,特别是房颤,仍不明确。

Yano 等^[24]采用开胸电生理检测的方法研究了犬交感神经在低钾导致的心房电活动紊乱中的作用,发现低钾组电刺激诱导的房颤发生率远高于正常钾对照组,而当切除双侧星状神经节后,房颤诱发率较前明显降低。切除双侧星状神经节明显提高了诱导房颤的电刺激阈值。Tan 等^[25]将一组犬通过持续心房起搏建立持续房颤模型,另一组犬先进行双侧星状神经节和迷走神经的心上分支冷冻消融,然后以同样的方式行心房起搏。结果前组出现了阵发性房颤和房性心动过速,而后组没有发生类似的心律失常。Ogawa 等^[26]报道,通过冷冻消融双侧星状神经节和 T2~T4 胸神经节,成功消除了心房快速起搏诱导的心衰犬的阵发性房颤。Zhou 等^[16]利用心房快速起搏加单侧星状神经节刺激成功建立了犬的急性房颤模型,发现单侧的星状神经节切除降低了房颤的诱发率。Leftheriotis 等^[27]研究了阵发性房颤患者单侧星状神经节阻滞对于心房电生理及房颤的影响。使用利多卡因阻滞左侧或右侧星状神经节,发现阻滞后心房细胞有效不应期延长,房颤诱发率明显降低,而且房颤的持续时间较阻滞前明显缩短。

除了直接对星状神经节进行干预外,一些学者发现通过刺激迷走神经、颈动脉压力感受器、脊髓或者消融心脏神经丛、Marshall 韧带等都能抑制星状神经节功能,造成星状神经节内的神经重构,从而降低交感活动,抑制房颤。

Shen 等^[28]发现,持续低强度刺激犬的左侧迷走神经可有效抑制左侧星状神经节的交感活动,减少阵发性房颤的发生。迷走神经刺激终止 1 周后,组织学检查发现左侧星状神经节中 TH 染色阳性细胞分布减少,而 TH 阴性细胞增多。这证实持续低强度刺激迷走神经可抑制星状神经节交感活性,并促进神经重构,抑制房颤。Chinda 等^[29]利用心房快速起搏建立了犬的持续性房颤模型,然后进行左侧迷走神经间断刺激,结果明显降低持续性房颤时的心室率,组织学检查发现星状神经节内部分神经细胞凋亡。对犬的颈动脉压力感受器进行低强度刺激也抑制了左侧星状神经节的交感活性,并可逆转心房电重构^[30]。Wang 等^[31]发现,脊髓刺激可以抑制快速心房起搏诱发的房颤,其机制是抑制了左侧星状神经节的活性和心房的神经重构。快速心房起搏引起心房组织神经生长因子的表达增加,2 型小电导钙激活钾离子通道(SK2)蛋白表达下降,而脊髓刺激通过抑制星状神经节可逆转这些改变。Zhao 等^[32]用电凝灼烧犬的 GP 和 Marshall 韧带,造成左侧星状神经节内大面积的细胞损伤和神经节细胞死亡,减少了房颤的发生^[32]。

3 小结

多数房颤伴交感神经功能亢进,其中星状神经节在房颤的发生和维持中发挥着重要作用。切除或消融星状神经节减少了心脏的交感神经支配,可有效抑制房颤的发生和维持,可能成为房颤治疗的新靶点,值得深入研究。

参 考 文 献

- [1] Ripplinger CM, Noujaim SF, Linz D. The nervous heart [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2016, 120(11213):199-209.
- [2] Ogawa M, Zhou S, Tan AY, et al. Left stellate ganglion and vagal nerve activity and cardiac arrhythmias in ambulatory dogs with pacing-induced congestive heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(4):335-343.
- [3] Oh S, Zhang Y, Bibevski S, et al. Vagal denervation and atrial fibrillation inducibility: epicardial fat pad ablation does not have long-term effects[J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3(6): 701-708.
- [4] Katritsis D, Sougiannis D, Batsikas K, et al. Autonomic modulation of complex fractionated atrial electrograms in patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2011, 31(3):217-223.
- [5] Linz D, van Hunnik A, Ukena C, et al. Renal denervation: effects on atrial electrophysiology and arrhythmias[J]. *Clin Res Cardiol*, 2014, 103(10):765-774.
- [6] Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, et al. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(3):483-490.
- [7] Shen MJ, Hao-Che C, Park HW, et al. Low-level vagus nerve stimulation upregulates small conductance calcium-activated potassium channels in the stellate ganglion [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(6):910-915.
- [8] Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, et al. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18(10):1067-1075.
- [9] Chen PS. Neural mechanisms of atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3(11):1373-1377.
- [10] Tan AY, Zhou S, Jung BC, et al. Ectopic atrial arrhythmias arising from canine thoracic veins during in vivo stellate ganglia stimulation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(2):H691-H698.
- [11] Ardell JL. The cardiac neuronal hierarchy and susceptibility to arrhythmias[J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(4):590-591.
- [12] Giannopoulos G, Kosswakis C, Efremidis M, et al. Central sympathetic inhibition to reduce postablation atrial fibrillation recurrences in hypertensive patients: a randomized, controlled study[J]. *Circulation*, 2014, 130(16):1346-1352.
- [13] Suita K, Fujita T, Hasegawa N, et al. Norepinephrine-induced adrenergic activation strikingly increased the atrial fibrillation duration through β_1 - and α_1 -adrenergic receptor-mediated signaling in mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0133664.
- [14] Czick ME, Shapter CL, Silverman DI. Atrial fibrillation: the science behind its defiance [J]. *Aging Dis*, 2016, 7(5): 635-656.
- [15] Swissa M, Zhou S, Paz O, et al. Canine model of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(5):H1851-H1857.
- [16] Zhou Q, Hu J, Guo Y, et al. Effect of the stellate ganglion on atrial fibrillation and atrial electro-physiological properties and its left-right asymmetry in a canine model [J]. *Exp Clin Cardiol*, 2013, 18(1):38-42.
- [17] Cao JM, Fishbein MC, Han JB, et al. Relationship between regional cardiachyperinnervation and ventricular arrhythmia [J]. *Circulation*, 2000, 101(16):1960-1969.
- [18] Li Z, Wang M, Zhang Y, et al. The effect of the left stellate ganglion on sympathetic neural remodeling of the left atrium in rats following myocardial infarction [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2015, 38(1):107-114.
- [19] Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience[J]. *Europace*, 2010, 12(2):181-187.
- [20] Chen YQ, Jin XJ, Liu ZF, et al. Effects of stellate ganglion

- block on cardiovascular reaction and heart rate variability in elderly patients during anesthesia induction and endotracheal intubation[J]. *J Clin Anesth*, 2015, 27(2):140-145.
- [21] Xie X, Visweswaran R, Guzman PA, et al. The effect of cardiac sympathetic denervation through bilateral stellate ganglionectomy on electrical properties of the heart[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(1):H192-H199.
- [22] 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.
- [23] Patel RA, Priore DL, Szeto WY, et al. Left stellate ganglion blockade for the management of drug-resistant electrical storm[J]. *Pain Med*, 2011, 12(8):1196-1198.
- [24] Yano K, Mitsuoka T, Hirata T, et al. Effect of bilateral stellectomy on electrical instability of the atrium in the dog with hypokalemia[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1992, 15(3):314-323.
- [25] Tan AY, Zhou S, Ogawa M, et al. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines[J]. *Circulation*, 2008, 118(9):916-925.
- [26] Ogawa M, Tan AY, Song J, et al. Cryoablation of stellate ganglia and atrial arrhythmia in ambulatory dogs with pacing-induced heart failure[J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(12):1772-1779.
- [27] Leftheriotis D, Flevari P, Kossyvakis C, et al. Acute effects of unilateral temporary stellate ganglion block on human atrial electrophysiological properties and atrial fibrillation inducibility[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(11):2111-2117.
- [28] Shen MJ, Shinohara T, Park HW, et al. Chronic low-level vagus nerve stimulation reduces stellate ganglion nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmias in ambulatory canines[J]. *Circulation*, 2011, 123(20):2204-2212.
- [29] Chinda K, Tsai WC, Chan YH, et al. Intermittent left cervical vagal nerve stimulation damages the stellate ganglia and reduces the ventricular rate during sustained atrial fibrillation in ambulatory dogs[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(3):771-780.
- [30] Dai M, Bao M, Zhang Y, et al. Low-level carotidbaro reflex stimulation suppresses atrial fibrillation by inhibiting left stellate ganglion activity in an acute canine model[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(11):2203-2212.
- [31] Wang S, Zhou X, Huang B, et al. Spinal cord stimulation suppresses atrial fibrillation by inhibiting autonomic remodeling[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(1):274-281.
- [32] Zhao Y, Jiang Z, Tsai WC, et al. Ganglionated plexi and ligament of Marshall ablation reduces atrial vulnerability and causes stellate ganglion remodeling in ambulatory dogs[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(10):2083-2090.

(收稿:2017-05-29 修回:2017-06-30)

(本文编辑:丁媛媛)

~~~~~

(上接第 291 页)

- [22] Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection[J]. *Curr Mol Med*, 2012, 12(5):625-633.
- [23] Akin F, Celik O, Altun I, et al. Relationship of fibroblast growth factor 23 and fetuin-A to coronary atherosclerosis[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(4):550-555.
- [24] Mori K, Ikari Y, Jono S, et al. Fetuin-A is associated with calcified coronary artery disease[J]. *Coron Artery Dis*, 2010, 21(5):281-285.
- [25] Zissimopoulos A, Baloka L, Nagorni E, et al. Serum levels of fetuin-A in patients with coronary artery disease. Corellation with SPET myocardium scintigraphy[J]. *Hell J Nucl Med*, 2015, 18(Suppl 1):147.
- [26] Lim P, Danchin N, Simon T, et al. Inflammatory imbalance assessed by fetuin-A and CRP level is a strong predictor of outcome in acute coronary syndromes (from fast-MI registry) [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011, 3(1):4-5.
- [27] Feistritz HJ, Klug G, Reinstadler SJ, et al. Fetuin-A is related to infarct size, left ventricular function and remodelling after acute STEMI[J]. *Open heart*, 2015, 2(1):e000244.
- [28] Lim P, Collet JP, Moutereau S, et al. Fetuin-A is an independent predictor of death after ST-elevation myocardial infarction[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(10):1835-1840.
- [29] Lim P, Moutereau S, Simon T, et al. Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes (from the French Registry of Acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction [FAST-MI])[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(1):31-37.

(收稿:2017-04-06 修回:2017-06-17)

(本文编辑:胡晓静)