

文章编号:1000-5404(2012)05-0383-04

论著

## 左上肺静脉脂肪垫对犬心脏电生理特性的影响

杨志健<sup>1,2</sup>, 夏阳<sup>2</sup>, 赵亮<sup>2</sup>, 张家友<sup>2</sup>, 姜树军<sup>1</sup>, 廖德宁<sup>2</sup> (100048 北京, 海军总医院干二科<sup>1</sup>; 200003 上海, 上海长征医院心内科<sup>2</sup>)

**[摘要]** **目的** 观察射频消融左上肺静脉脂肪垫(left superior pulmonary vein fat pad, LSPV-FP)对心脏电生理特性的影响。**方法** 12只健康杂种犬, 麻醉插管后持续心电监测; 于双侧颈部暴露迷走神经干, 左右侧第4肋间开胸暴露 LSPV-FP; 分别测量基础、刺激迷走神经、消融 LSPV-FP、刺激迷走神经+消融 LSPV-FP 四种状态下的 RR 间期、窦房结恢复时间(SNRT)、房室结前传文氏点(WCL)、AH 间期、HV 间期及心房有效不应期(ERP)。**结果** ①射频消融 LSPV-FP 对基础状态的犬心脏电生理特性无显著影响( $P > 0.05$ ); ②刺激左侧或右侧迷走神经干均可显著延长 RR 间期、SNRT、WCL、AH 间期及缩短心房 ERP( $P < 0.05$ ), 消融 LSPV-FP 可以明显削弱左侧迷走神经干刺激所导致的电生理变化( $P < 0.05$ ), 但对右侧迷走神经干刺激所导致的电生理变化无显著影响( $P > 0.05$ )。**结论** 射频消融 LSPV-FP 对基础状态犬心脏窦房结、房室结电生理特性无显著影响, 左侧迷走神经通过 LSPV-FP 发挥对心脏电生理的调节作用。

**[关键词]** 射频消融; 左上肺静脉脂肪垫; 有效不应期; 心脏电生理

**[中图分类号]** R322.11; R331.38; R540.46

**[文献标志码]** A

## Effect of left superior pulmonary vein fat pad on cardiac electrophysiological characteristics in dogs

Yang Zhijian<sup>1,2</sup>, Xia Yang<sup>2</sup>, Zhao Liang<sup>2</sup>, Zhang Jiayou<sup>2</sup>, Jiang Shujun<sup>1</sup>, Liao Dening<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Department of Second Cadre Ward, Navy General Hospital of PLA, Beijing, 100048; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200003, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the functions of left inferior pulmonary vein fat pad (LSPV-FP) on the cardiac electrophysiological characteristics. **Methods** Twelve adult healthy mongrel dogs were anesthetized and ventilated, and their both cervical vagosympathetic trunks were exposed for stimulation. The LSPV-FP was exposed *via* thoracotomies at the 4th intercostal space of left and right chest. The RR interval, SNRT, WCL, AH interval, HV interval, ERP of atrium were measured in the following status, baseline, vagosympathetic trunks stimulation (VTS), LSPV-FP ablation. and VTS post LSPV-FP ablation. **Results** No significant electrophysiological change was observed before and after LSPV-FP ablation in the baseline ( $P > 0.05$ ). In the status of left vagosympathetic trunks stimulation (LVTS) or right vagosympathetic trunks stimulation (RVTS), the RR interval, SNRT, WCL, AH interval were lengthened, while the ERP of atrium were shortened. LSPV-FP ablation significantly attenuated all the changes induced by LVTS ( $P < 0.05$ ), but did not attenuate the changes induced by RVTS ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** No significant difference in SN and AVN electrophysiology is observed before and after LSPV-FP ablation in baseline. Left vagosympathetic trunk plays a role in cardiac electrophysiology *via* LSPV-FP.

**[Key words]** ablation; superior left pulmonary vein fat rad; effective refractory period; cardiac electrophysiology

Supported by the National Nature Science Foundation of China(30570361). Corresponding author: Liao Dening, Tel:86-21-81885292, E-mail: liaodening@medmail.com.cn

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30570361)

**[通信作者]** 廖德宁, 电话: (021)81885292, E-mail: liaodening@medmail.com.cn

心脏脂肪垫(fat pad, FP)特指心脏表面或大血管周围包绕自主神经节丛(ganglionated plexi, GP)的脂肪结缔组织。随着对FP研究的不断深入,其在心律失常,特别是窦性心动过缓、房室传导阻滞<sup>[1]</sup>及心房颤动(atrial fibrillation, AF)<sup>[2]</sup>发生、维持中的地位日渐重要。与人心房活动相关的FP主要有右前脂肪垫(right pulmonary vein fat pad, RPV-FP)、下腔静脉脂肪垫(inferior vena cava fat pad, IVC-FP)、左上肺静脉脂肪垫(left superior pulmonary vein fat pad, LSPV-FP)及左下肺静脉脂肪垫(left inferior pulmonary vein fat pad, LIPV-FP),资料显示人心房神经支配的分布特征主要是<sup>[3]</sup>:四根肺静脉口部神经纤维的密度显著高于其远端部分;左上肺静脉显著高于右下肺静脉。但目前研究较多的是右侧两个FP,对LSPV-FP的研究较少,本实验通过观察射频消融自主神经密度较高的位于左上肺静脉开口处的LSPV-FP结合自主神经刺激,初步探讨LSPV-FP如何发挥对心脏电生理的调节作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验器材

EMS system32 导电生理记录仪、EMS system 程序刺激仪(美国 mennen 公司);Stockert EP Shuttle 1838 射频消融仪、4 mm 普通温控消融导管(美国 Biosense Webster 公司);4 极标测导管、6F 静脉鞘套件(美国 Cordis Webster 公司);SC-3 型动物呼吸机、气管插管、咬骨钳、胸廓撑开器、银针、神经刺激仪(上海医疗设备厂);注射用戊巴比妥钠(上海西唐生物科技有限公司)。

### 1.2 实验动物

健康杂种犬 12 只,雌雄不限,体质量 15~20 kg,由第二军医大学实验动物中心提供[实验动物使用许可证:SYXK(沪)2007-0003],动物自身前后对照。初始给予 3% 戊巴比妥钠 30 mg/kg 静脉推注,根据情况每小时追加 50~100 mg 维持麻醉。气管插管,动物呼吸机辅助呼吸,潮气量 10~15 ml/kg,频率 16~20/min。持续监测标准 II 导联心电图。颈部两侧纵向切开皮肤,暴露双侧迷走神经干,插入银针用于刺激迷走神经。Seldinger's 法穿刺两侧股静脉,分别置入 6F 静脉鞘,左侧连接静脉输液器,以 100~200 ml/h 输入生理盐水补充自发的体液丢失,右侧放入 4 极标测导管记录 His 束电位。左右侧第 4 肋

间开胸,制作心包吊篮,暴露 LSPV-FP,阈下电压高频刺激诱发心率减慢或房室传导阻滞确认<sup>[4]</sup>。

### 1.3 迷走神经干刺激

刺激频率 20 Hz、脉宽 2 ms,分别于左右侧迷走神经给与刺激,以心率减慢 $\geq 30\%$ 时的强度定为迷走神经的刺激强度。脂肪垫消融后使用与消融前相同的刺激强度<sup>[4]</sup>。

### 1.4 参数及测量方法

①有效不应期(effective refractory period, ERP):以  $S_1S_1$  300 ms,  $S_1S_2$  180 ms, 10 ms 步长进行递减性刺激,第一个不能夺获心房的  $S_2$  为此部位的有效不应期;②有效不应期离散(effective refractory period-dispersion, dERP):最大 ERP 与最小 ERP 差值<sup>[4]</sup>,每只犬的左、右心房都取高、中、低 3 个部位测量。

### 1.5 射频消融

直视下用 4 mm 普通温控消融导管以 30 W、60°C 进行消融。消融终点:脂肪垫炭化,体积变小,且反复阈下电压高频刺激消融后脂肪垫残迹不出现心率减慢或房室传导阻滞<sup>[4]</sup>。

### 1.6 脂肪垫组织学检查

观察消融前后脂肪垫的变化,将未消融的脂肪垫与消融后的脂肪垫分别用 4% 多聚甲醛固定,石蜡包埋、切片,行 HE 染色。

### 1.7 统计学方法

计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,用 SPSS 11.0 软件进行统计分析,组内比较用  $t$  检验,组间比较用完全随机设计的方差分析,组间两两比较用  $q$  检验,检验水平( $\alpha$ )为 0.05。

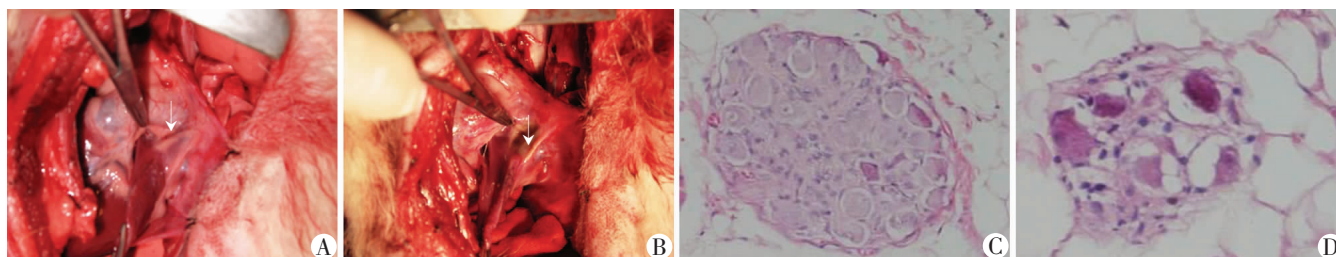
## 2 结果

### 2.1 动物手术情况及组织学观察

12 只犬顺利完成实验。麻醉后呼吸机辅助呼吸,无呼吸抵抗,开胸术中无大出血,LSPV-FP 高频刺激均可诱发心率减慢;双侧迷走神经分离完整,术中无室颤、低血压。术后于左心室  $S_1S_1$  60 ms 刺激诱发室颤处死实验犬。消融前 FP 大体呈豌豆大小,黄白色,表面光泽,HE 染色神经节胞膜完整,神经元细胞丰满,排列紧密,神经纤维丰富;消融后可见 FP 体积缩小、表面碳化,HE 染色可见脂肪组织坏死,神经节胞膜欠完整,神经元细胞皱缩,神经纤维散乱减少(图 1)。

### 2.2 射频消融 LSPV-FP 对基础状态下窦房结及房室结电生理的影响

基础状态下(无迷走神经刺激),射频消融 LSPV-FP 前后 RR 间期、SNRT、WCL、AH 间期无显著差异( $P > 0.05$ )(表 1)。



A: 射频消融前 ↓: 示 LSPV-FP; B: 射频消融后 ↓: 示 LSPV-FP 残迹; C: 射频消融前脂肪垫内神经节(HE ×200); D: 射频消融后脂肪垫内神经节(HE ×200)

图 1 LSPV-FP 的解剖学及组织学观察

表1 消融LSPV-FP前后VTS对犬窦房结和房室结电生理的影响( $t/ms, n=12, \bar{x} \pm s$ )

电生理参数	基础状态		左侧迷走神经刺激		右侧迷走神经刺激	
	消融前	消融后	消融前	消融后	消融前	消融后
RR	480.42 ± 36.42	482.12 ± 41.00	680.28 ± 36.89 <sup>a</sup>	518.81 ± 38.87 <sup>b</sup>	697.09 ± 29.07 <sup>a</sup>	679.13 ± 32.24
SNRT	504.27 ± 17.92	503.67 ± 24.04	888.79 ± 77.88 <sup>a</sup>	811.14 ± 67.65 <sup>b</sup>	1 120.06 ± 82.90 <sup>a</sup>	1 086.08 ± 85.47
WCL	209.24 ± 16.76	207.53 ± 16.03	382.00 ± 22.80 <sup>ac</sup>	337.12 ± 31.47 <sup>b</sup>	244.24 ± 21.51 <sup>a</sup>	236.72 ± 16.14
AH	64.58 ± 8.84	64.00 ± 8.08	89.00 ± 5.92 <sup>ac</sup>	78.71 ± 11.38 <sup>b</sup>	69.42 ± 7.74	69.50 ± 6.95

a:  $P < 0.05$ , 与基础状态消融前相比; b:  $P < 0.05$ , 与左侧迷走神经刺激消融前相比; c: 左侧迷走神经刺激时发生7例房室传导阻滞, 故只有5例数据

### 2.3 射频消融LSPV-FP对迷走神经刺激状态下窦房结及房室结电生理的影响

消融LSPV-FP前, 刺激左迷走神经干(left vagosympathetic trunk stimulation, LVTS)或刺激右迷走神经干(right vagosympathetic trunk stimulation, RVTS)均可使12只犬的心室率降低 $\geq 30\%$ , 但心室率降低的形式不同, LVTS主要以高度房室传导阻滞为主; RVTS表现为窦性心律减慢, 无房室传导阻滞。LVTS可显著延长RR间期、SNRT( $P < 0.05$ ) (表1), LVTS还可诱发7只犬(7/12, 58.3%)出现高度房室传导阻滞, 伴有室性逸搏, 使WCL及AH间期延长, 消融LSPV-FP可以显著削弱LVTS刺激引起的RR间期、SNRT的延长( $P < 0.05$ ) (表1), 也可削弱刺激导致的WCL、AH间期的延长( $P < 0.05$ ); RVTS可显著延长RR间期、SNRT、WCL( $P < 0.05$ ), 但消融LSPV-FP对上述变化则无明显影响( $P > 0.05$ ) (表1)。

### 2.4 射频消融LSPV-FP对心房ERP的影响

消融LSPV-FP前, LVTS、RVTS可缩短心房ERP( $P < 0.05$ ) (表2), 但缩短的主要部位不同, LVTS主要引起左房和低右房ERP缩短, RVTS主要引起右房和高左房ERP缩短(表2、3)。消融LSPV-FP可以显著削弱LVTS所致的左房、低右房ERP的缩短, 也可削弱RVTS所致高左房ERP的缩短, 但对RVTS所致的右房ERP缩短无效( $P > 0.05$ ) (表3)。

表2 消融LSPV-FP前刺激迷走神经干对犬心房ERP的影响( $t/ms, \bar{x} \pm s$ )

部位	n	基础状态	左侧迷走神经刺激	右侧迷走神经刺激
左心房	36	127.18 ± 18.46	60.83 ± 16.80 <sup>ab</sup>	104.68 ± 19.60 <sup>a</sup>
右心房	36	132.24 ± 12.45	108.09 ± 18.33 <sup>a</sup>	66.11 ± 15.17 <sup>ac</sup>
全心房	72	129.72 ± 15.83	84.44 ± 29.50 <sup>a</sup>	85.42 ± 26.11 <sup>a</sup>

a:  $P < 0.05$ , 与基础状态比较; b:  $P < 0.05$ , 与左侧迷走神经刺激右心房比较; c:  $P < 0.05$ , 与右侧迷走神经刺激左心房比较

表3 消融LSPV-FP前后刺激迷走神经干对犬心房不同部位ERP的影响( $t/ms, n=12, \bar{x} \pm s$ )

部位	基础状态	左侧迷走神经刺激		右侧迷走神经刺激	
		消融前	消融后	消融前	消融后
高右心房	129.24 ± 11.65	115.82 ± 14.43	115.81 ± 12.40	60.83 ± 12.40 <sup>a</sup>	64.67 ± 11.65
中右心房	133.29 ± 21.46	111.73 ± 16.97	114.17 ± 29.06	67.50 ± 16.58 <sup>a</sup>	75.00 ± 17.32
低右心房	138.31 ± 12.67	96.67 ± 18.75 <sup>a</sup>	110.81 ± 24.66 <sup>b</sup>	70.00 ± 15.95 <sup>a</sup>	77.50 ± 16.03
高左心房	123.26 ± 17.23	53.33 ± 10.73 <sup>a</sup>	106.68 ± 21.46 <sup>b</sup>	100.81 ± 17.30 <sup>a</sup>	123.31 ± 17.75 <sup>b</sup>
中左心房	129.27 ± 20.21	61.67 ± 16.97 <sup>a</sup>	110.00 ± 15.95 <sup>b</sup>	109.25 ± 20.21	126.68 ± 15.57
低左心房	129.16 ± 18.81	67.50 ± 19.60 <sup>a</sup>	91.67 ± 12.67 <sup>b</sup>	104.15 ± 21.93	110.00 ± 21.74

a:  $P < 0.05$ , 与基础状态相比; b:  $P < 0.05$ , 与消融前相比

### 3 讨论

迷走神经和交感神经对窦房结和房室结的影响是相互拮抗、相互制约的, 迷走神经兴奋可使窦性心率减慢, SNRT、WCL及AH间期延长, 而交感神经兴奋可使窦性心率增快, SNRT、WCL及AH间期缩短。本实验发现, 在无迷走神经干刺激条件下射频消融LSPV-FP对心脏电生理的影响较小。既往的研究显示FP主要为副交感神经的中转站, 其内很少交感神经成分<sup>[5]</sup>, 而交感神经成分主要在心脏远处的交感神经节内换元<sup>[6]</sup>, 然而随着解剖方法学及神经示踪技术的不断发展, 现已表明在心脏神经节中存在多种神经元类型, Thompson等<sup>[7]</sup>研究表明心脏神经节内含有传入、传出、局部回路等胆碱能和肾上腺素能神经元, Tan<sup>[8]</sup>及Ardell等<sup>[9]</sup>发现心脏神经节丛内不仅包含胆碱及肾上腺素能神经元以及相应的神经之间存在多种连接方式, 而且神经节内大约有30%的神经元同时表达肾上腺素能及胆碱能表型; 同时, McGuirt等<sup>[10]</sup>发现自主神经的终末效应器内存在着对交感输出神经元的迷走抑制作用, 尽管消融了脂肪垫, 但终末效应器内对交感输出的迷走性抑制作用仍然持续, 故在消融过程中迷走神经及交感神经都不可避免地受到程度相似的损毁, 从而既不表现出去迷走效应也无去交感效应。

心外膜脂肪垫是心脏外在和内在自主神经系统的重要衔接部位, 其接受来自颈交感干上中下节、上胸节发出的交感神经节后纤维和迷走神经背核、疑核发出的迷走神经节前纤维等外在自主神经的支配<sup>[4]</sup>, 然后再发出节后纤维组成复杂的内在自主神经系统<sup>[11]</sup>, 参与对心脏的变时、变力、变传导调节。迷走神经对心脏的支配具有偏侧性特点, 右侧迷走神经恒定的对窦房结频率的发放及右心系统的运动起更多的作用, 而左侧迷走神经对房室结及左心系统起主要作用, 本实验结果支持上述观点: 消融LSPV-FP可以显著削弱左迷走神经干刺激所致的RR间期、SNRT、WCL和AH间

期延长以及低位右房 ERP 缩短,说明左迷走神经干可能有相当部分神经纤维在 LSPV-FP 换元后再发出节后纤维支配窦房结、房室结及低右房区域;而消融 LSPV-FP 只能削弱右侧迷走神经刺激引起的高左房 ERP 缩短,对中左房和低左房的 ERP 无明显作用,而且高左房 ERP 的缩短可能只是消融 LSPV-FP 所起的局部作用,故右迷走神经干可能不在或只有小部分神经纤维在该 FP 换元。因此,消融 LSPV-FP 可以达到部分去除左侧迷走神经干对心房神经支配的效果。但从 FP 发出的神经纤维如何支配心脏尚不完全清楚,较早的研究<sup>[12-15]</sup>表明,RPV-FP 主要支配窦房结,刺激该脂肪垫可以引起 SNRT、CSNRT 延长,窦性心动过缓进而停搏,能引起该 FP 附近心肌 ERP 缩短,对房室结电生理则无明显影响;而 IVC-FP 支配房室结,刺激该脂肪垫可引起 AH 间期延长进而引起房室传导阻滞,并引起附近心肌的 ERP 缩短,对窦房结电生理则无明显影响。这给人们的印象是 FP 中的神经节只支配附近心肌,对远处心肌无作用。随着实验技术如三维标测技术的发展,近年的动物实验表明心脏 FP 间存在复杂的关系。AF 环肺静脉消融术中,位于左房的消融能量可以导致窦性心率下降和房室传导阻滞;Hou 等<sup>[4]</sup>通过序列消融 RPV-FP、IVC-FP、LSPV-FP,发现消融 LSPV-FP 后可以进一步增强右侧两个 FP 的消融效果。Zhou 等<sup>[16]</sup>发现在犬右心耳给予期前刺激,能够产生激活远处的 FP 中的神经节并诱发房颤,通过计算发现该激动传导的速度为 4m/s,与神经传导速度相似,说明 FP 内神经节后纤维可能像“章鱼头”一样相互交织在一起,组成复杂的神经网络。

由于迷走神经支配的偏侧性等特点,导致达到心室率下降 30% 时左右侧刺激的电压强度不同,并且即使是同侧迷走神经刺激不同犬的刺激强度差别也较大,所以无法进行统计学比较,所以没有进行左右侧迷走神经刺激心脏电生理特性的比较。由于实验条件所限,射频消融本身对心脏电生理的影响只是局限于窦房结的起搏功能和房室结的传导功能,没有对自主神经对心脏的长期调节功能如心率变异率等进行研究。

#### 参考文献:

[1] 郭成军,李国庆,方冬平,等.选择性消融窦房结与房室结周围神

经治疗阵发性心动过缓[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2008, 22(4): 305-309.

[2] Scherlag B J, Yamanashi W, Patel U, et al. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(11): 1878-1886.

[3] Chevalier P, Tabib A, Meyronnet D, et al. Quantitative study of nerves of the human left atrium[J]. Heart Rhythm, 2005, 2(5): 518-522.

[4] Hou Y, Scherlag B J, Lin J, et al. Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(1): 61-68.

[5] Blomquist T M, Priola D V, Romero A M. Source of intrinsic innervation of canine ventricles: a functional study[J]. Am J Physiol, 1987, 252(3 Pt 2): H638-H644.

[6] 张培林. 神经解剖学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1987: 147-169.

[7] Thompson G W, Collier K, Ardell J L, et al. Functional interdependence of neurons in a single canine intrinsic cardiac ganglionated plexus[J]. J Physiol, 2000, 528(Pt3): 561-571.

[8] Tan A Y, Chen P S, Chen L S, et al. Autonomic nerves in pulmonary veins[J]. Heart Rhythm, 2007, 4(3 Suppl): S57-S60.

[9] Ardell J L. Structure and function of mammalian intrinsic cardiac neurons[M]//Armour J A, Aedell J L. Neurocardiology[M]. New York: Oxford University Press, 1994: 95-114.

[10] McGuirt A S, Schmacht D C, Ardell J L. Autonomic interactions for control of atrial rate are maintained after SA nodal parasympathectomy[J]. Am J Physiol, 1997, 272(6 Pt 2): H2525-H2533.

[11] Scherlag B J, Po S. The intrinsic cardiac nervous system and atrial fibrillation[J]. Curr Opin Cardiol, 2006, 21(1): 51-54.

[12] Randall W C, Kaye M P, Thomas J X, et al. Intrapericardial denervation of the heart[J]. J Surg Res, 1980, 29(2): 101-109.

[13] Randall W C, Thomas J X Jr, Barber M J, et al. Selective denervation of the heart[J]. Am J Physiol, 1983, 244(4): H607-H613.

[14] Quan K J, Lee J H, Geha A S, et al. Characterization of sinoatrial parasympathetic innervation in humans[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 1999, 10(8): 1060-1065.

[15] Quan K J, Lee J H, Van-Hare G F, et al. Identification and characterization of atrioventricular parasympathetic innervation in humans[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2002, 13(8): 735-739.

[16] Zhou J, Scherlag B J, Edwards J, et al. Gradients of atrial refractoriness and inducibility of atrial fibrillation due to stimulation of ganglionated plexi[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007, 18(1): 83-90.

(收稿:2011-10-20;修回:2011-12-06)

(编辑 栾嘉)