

自主神经与心房颤动的研究进展

胡润晖¹ 胡建平² 洪葵^{1,2}

【摘要】 异常的自主神经调节与心律失常发生相关。自主神经调节失衡能导致心房肌细胞电触发异常,迷走-交感共激活可能是神经源性房颤发生和发展的主要原因,炎症诱导的自主神经失衡可以作为房颤的促进因素,而自主神经消融可作为房颤治疗策略之一。本文综述了房颤病理生理的神经学证据,阐述了在神经源性房颤发生和发展过程中发挥主要作用的解剖学、病理生理学和治疗学证据。

【关键词】 心房颤动;神经;机制

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.01.019

[中图分类号] R541.7 [文献标志码] A

Research progress on autonomic nervous and atrial fibrillation

HU Runhui¹ HU Jianping² HONG Kui^{1,2}

(¹Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China; ²Jiangxi Provincial Key Laboratory of Molecular Medicine)

Corresponding author: HONG Kui, E-mail: hongkui88@163.com

Summary Abnormal autonomic nerves regulation is associated with arrhythmia. Autonomic nerves system (ANS) imbalance can promote electrical triggers. Sympathovagal co-activation in atrial myocardium is a major contributor to atrial fibrillation initiation and maintenance. Inflammation as one of the AF facilitators also can be attributed to inflammation-induced autonomic imbalance. And autonomic nerve ablation can be used as one of the therapeutic strategies for atrial fibrillation. This article provides anatomical, pathophysiological and therapeutic evidence, supporting a major role for abnormal ANS in atrial fibrillation.

Key words atrial fibrillation; nerves; mechanism

流行病学调查显示,2010至2030年间心房颤动(房颤)发生率每年增长4.3%,远远高于2.9%的老年人口年增长率^[1],心脏是神经支配最丰富的器官之一,生理状态下自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)对心肌细胞的电生理有良好的调节作用,而异常神经调节是房颤发生的重要机制之一。

1 自主神经系统与房颤

1.1 心脏自主神经系统

心脏ANS包括心脏外神经系统和心脏固有神经系统,该系统对于心脏的功能与心律失常的发生都至关重要。

心脏外神经系统包括心血管中枢的神经核团,从颈部到心脏的交感迷走神经纤维以及围绕心脏的星状神经节、胸交感副交感神经,这些神经连接位于心脏的节后神经元。交感神经和副交感神经的激活,本质上对心脏指数有相反的作用,胸内神经元之间及其与中枢神经元间互相联系,形成了控制心脏解剖区域的重叠反射(图1)。

心脏固有神经系统由复杂的神经网络构成,主要包括嵌在心外膜脂肪垫和心壁上的心脏神经节丛(GPs)。心脏固有神经系统对不同的心脏功能有

区域控制作用,如调控窦房结电激活和传导及房室结传导等^[2]。该系统可同时处理离心和向心信号,也能独立于其他更高的神经中枢直接调控心功能。但事实上,不受上级神经支配的心脏固有神经系统可能是有害的。研究表明,射频消融第3脂肪垫内GPs使心脏内外自主神经系统分离时,只受心脏固有神经系统支配的心脏房颤发生频率增加^[3]。

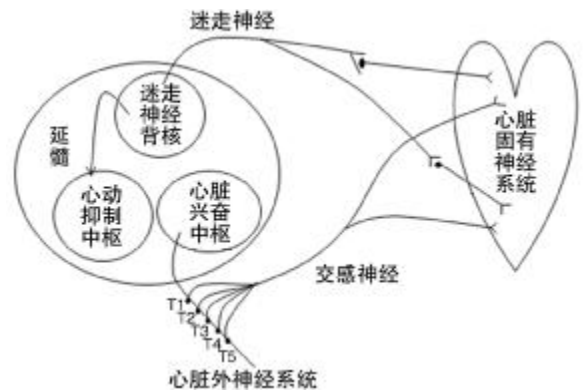


图1 心脏解剖区域的重叠反射

Figure 1 Overlapping reflections of the anatomical area of the heart

2 房颤中自主神经系统的作用

2.1 电触发异常和自主神经平衡

自律性异常、早后除极、延迟后除极构成了房

¹南昌大学第二附属医院心内科(南昌,330006)

²江西省分子医学重点实验室

通信作者:洪葵, E-mail: hongkui88@163.com

颤患者的异位电活动。绝大部分心肌细胞内存在负责心脏自律性的超极化激活内向钠电流(I_f)。在非起搏细胞中, I_f 被内向整流钾电流(I_{K1})抵消。ANS可调控 I_f 和 I_{K1} ,刺激心房 α 受体时 I_{K1} 活性降低,而刺激 β 受体能加强结细胞(窦房结细胞)和非结细胞(浦肯野细胞)自动除极期中 I_f 的活性。实验发现激活大鼠肺静脉 $\alpha 1$ 和 $\beta 1$ 受体可促进异位电活动产生^[4]。而降低结细胞 I_f 活性可能会导致正常心肌细胞起搏等级改变,异位起搏产生。依据这个理论,7组双盲随机对照试验的荟萃分析发现伊伐布雷定(I_f 阻滞剂)可使房颤相对风险增加1.15倍^[5]。还有研究表明运用伊伐布雷定治疗稳定型冠心病的同时增加了1.35倍的新发房颤风险^[6],提示心动过缓有关的动作电位延长有利于早期去极化的产生。

外向钾电流活性降低或内向阳离子电流活性增加可导致动作电位延长,此时钙离子(Ca^{2+})电流从失活中恢复并产生内向阳离子运动,从而产生早后除极。钙超载、 Ca^{2+} 与隐钙素结合降低^[7]以及兰尼碱受体磷酸化增多均可导致肌浆网 Ca^{2+} 自发释放,钠钙交换器内向电流明显增强,产生净内向阳离子运动触发延迟后除极致心律失常,多数房颤患者可发现心房肌中钠钙交换器表达增加^[8]。

交感神经系统在所有 Ca^{2+} 内流过程中起关键作用, Ca^{2+} 储存和释放不当是心律失常的潜在原因。由交感神经介导蛋白激酶A和钙调蛋白依赖性蛋白激酶诱导的细胞膜L-型钙通道(I_{Ca-L})磷酸化可增强动作电位平台期的跨膜钙离子流入。 α -肾上腺素诱导 I_{K1} 抑制也延长动作电位时程,有利于动作电位3期后除极^[9]。 β 肾上腺素能刺激通过促进肌浆网 Ca^{2+} 依赖性ATP酶磷酸化消除对其的磷酸化抑制,也有利于肌浆网 Ca^{2+} 超载和延迟后除极的发生。

迷走神经介导非胆碱能神经递质(如血管活性肠肽)释放,减少钠电流的同时增加缓慢激活延迟整流钾电流(I_{Ks})的活性,使得心房不应期、动作电位时程缩短,动作电位时程离散度增加,进一步诱发房内传导减慢和折返。交感神经诱导的细胞内钙增加和副交感神经诱导的动作电位不均一缩短的协同效应是房颤发生最常见的触发机制。

2.2 心房神经肌病

最近研究发现,在持续性房颤患者中M型胆碱受体表达上调,激活人心房肌细胞中的M型胆碱受体能使乙酰胆碱敏感性钾电流(I_{K-Ach})迅速增加后衰减至稳态^[10]。刺激副交感神经, I_{K-Ach} 增多,心房肌细胞动作电位缩短,房颤发生率上升。相对于右心房,左心房受影响更大,因其有更丰富的 I_{K-Ach} 和 I_{K1} 。虽然交感神经也可以通过激活 I_{K-Ach} 缩短不应期致心律失常,但其作用不如副交感神经作

用强,从而强调了迷走神经在致顽固性异质性心律失常中的主要作用^[11]。因此,用肉毒杆菌毒素干扰胆碱能神经传递可能作为心房心律失常神经调节的一种新策略^[12]。

除了心房内部交感神经及迷走神经的过度支配,疾病也可能由外源性神经重构所引起。Luciano等提出假设,卒中后引起的心脏损伤可能和异常神经调节致房颤有关^[13],缺血性脑卒中后阵发性房颤发生的可能机制为卒中后大脑皮质层急性缺血致自主神经调节紊乱^[14]。事实上,房颤也会诱发ANS结构和功能改变。房颤导致心房增大,供血不足,心肌及其分布的神经受损,心房神经重构及分布不均一,使之恶化成持续性心律失常。

2.3 神经调节与房颤

虽然临床和实验研究清楚地表明自主神经张力的变化往往先于房颤发生,但这种神经紊乱所致的心律失常高度可变。大多数临床研究发现房颤发生和持续非一个自主神经分支调节作用^[15]。如,心律失常发作前交感神经活动增加,随后迷走神经支配;交感神经对迷走神经引起的房颤有调节作用。交感神经刺激存在时迷走神经效应增强,而迷走神经刺激存在时交感神经效应减弱(“增强拮抗作用”)。因此而知,交感、迷走神经间的作用使心脏神经生理学更为复杂。犬模型中肾上腺素阻滞剂升高了乙酰胆碱诱导房颤发生的阈值,儿茶酚胺能降低乙酰胆碱诱导房颤发生的阈值,这显示迷走神经诱发房颤易感性主要是由于副交感-交感相互作用^[16]。

2.4 炎症反应导致自主神经功能障碍

炎症是房颤发生的促进因素,炎症反应可调节心内神经系统,促进神经重塑,加重ANS紊乱。缺血性脑卒中后的全身性炎症反应在卒中后房颤的发生中起作用,这可能是由于炎症反应可导致神经节丛功能障碍,引起心房肌局灶性放电和折返回路形成^[17]。ANS功能障碍也与心包脂肪的炎症反应相关,GPs被心外膜脂肪垫包围,起源于心包脂肪的炎性因子可刺激GPs产生神经冲动,副交感神经介导缩短心房不应期,交感神经介导 Ca^{2+} 瞬变增加致折返形成。

3 房颤的神经调节治疗

临床鉴别交感神经或迷走性引起的房颤可能有治疗指导作用。交感神经性激活引起的房颤通常与运动或情绪压力有关。迷走神经性房颤最常见于心脏结构正常的年轻患者。

3.1 自主神经消融治疗房颤

3.1.1 肺静脉隔离的GPs消融治疗房颤 在实验研究中,肺静脉与左心房交界处(具有丰富自主神经支配的区域)消融,抑制了心房不应期的缩短,降低了迷走神经诱发的房颤^[18]。在一项随机多中心

临床试验中,相比肺静脉隔离,增加 GPs 消融,患者术后房颤复发率降低,在随后 2 年随访中,术后无再发房颤患者占比由 56% 上升至 74%^[19]。犬房颤模型中,电胸腔镜下左心房心外膜消融和行射频消融心房交感神经均能有效地预防迷走神经性房颤。然而最近的一项研究发现电胸腔镜 GPs 消融术治疗晚期症状的房颤无效,并伴有更多的不良反应^[20]。目前,针对副交感神经系统的消融策略很大程度上依赖经验。GPs 控制的心脏解剖区域重合,且神经元之间相互联系,因此消融 1 个或多个 GPs 并无长期疗效。

3.1.2 肾脏去神经治疗房颤 近年来,越来越多的证据显示肾交感神经与房颤之间存在重要的联系。传出肾交感神经的消融,可使去甲肾上腺素释放减少,心率减慢,房室传导减慢,同时肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活降低。在一项对 27 例阵发性和持续性房颤患者除肺静脉消融外肾脏去神经支配研究中,1 年随访无再发房颤患者占比从 29% 增加到 69%^[21]。

3.1.3 Marshall 韧带远端选择性消融治疗房颤 房颤期间,心交感神经激活可促进心房电重构,研究发现可减少心交感神经活性从而抑制心房电重构^[22]。这项发现提示 Marshall 韧带远端选择性消融可能成为心脏交感神经高度激活或心房电重构的房颤患者消融治疗的潜在靶点。

3.2 刺激自主神经系统治疗房颤

3.2.1 低水平迷走神经或耳屏刺激 刺激副交感神经能够有效维持房颤的发生。但是,持续低水平刺激迷走神经可以降低心脏内神经的活动,从而抑制了房颤的发生。低水平(低于能使窦性心律减慢的最低输出电压 1V)刺激麻醉开胸犬颈部迷走神经能抑制阵发性房颤^[23]。原因可能是刺激使心房和肺静脉有效不应期延长^[24],肾上腺素能和胆碱能神经纤维之间表型转换^[23],心房 GPs 活性降低,节前后交感神经活性抑制等。

无创性经皮刺激迷走神经耳支(耳屏刺激)具有与低颈迷走神经刺激相似的抗心律失常作用。经皮用利多卡因阻滞星状神经节后,近一半的起搏后房颤患者心房不应期延长,房颤发作和持续时间均减少^[25]。

3.2.2 脊髓电刺激 脊髓电刺激最近作为新型房颤治疗策略出现,其效果似乎与调节 α 肾上腺素以及迷走神经张力有关^[26]。在犬快速心房起搏诱发房颤模型中,脊髓刺激可抑制心房电重构和自主神经重构,从而抑制快速起搏诱发的房颤^[27]。然而,这种技术逆转永久性房颤心房重构的能力仍然未知。

3.3 其他治疗策略

针对 ANS 的其他抗心律失常治疗的策略也有

相关报道。传统的用于恢复窦性心律的抗心律失常药物对永久性房颤的疗效有限,且在结构性心脏病患者中可能有致室性心律失常的不良反应。因此,最近的研究试图通过使用新的药理和生物学方法来破坏自主神经信号达到治疗房颤的效果^[28]。

有研究表明乙酰胆碱敏感性钾通道可作为未来房颤治疗的心房选择性靶点^[12]。还有研究发现蜜蜂毒素 tertiapin 的衍生物 I_{K-Ach} 阻滞剂 tertiapin-Q 在犬快速心房起搏诱导中有显著降低房颤发生率和房颤发作时间,延长心房有效不应期,延长动作电位时程的作用^[29]。由此可见 I_{K-Ach} 阻滞剂可以作为治疗永久性房颤的新的心房特异性靶点。

研究发现在短期快速心房起搏(RAP)前给实验犬心房右前 GPs 注射神经调节素(NRG1)可抑制 RAP 诱导的 GPs 激活、心房电重构和房颤发生^[30]。酪氨酸激酶 ErbB 作为唯一对 NRG1 具有高亲和力的受体,也参与其中。因此可以设想,NRG1/ErbB4 通路的药理调控可能成为早期阵发性房颤的一种潜在治疗方法。

睡眠呼吸暂停综合征患者房颤的发生基质包括交感迷走神经不平衡^[31],缺血性脑卒中患者房颤的部分原因也归于自主神经失衡^[32]。因此,通过阐明神经源性介导的阵发性房颤的机制,可以开发新的治疗策略以预防以上疾病诱导房颤的发生和持续。这可以使得卒中和死亡以及痴呆症发作的减少或延迟,减轻房颤对心脏的功能、结构和代谢带来的后果。

4 结语

ANS 功能障碍与神经源性房颤之间的联系已明确。但是,目前大多数评估自主神经功能的技术都难以在日常临床实践中使用,潜在有用的方法包括直接神经记录和心脏交感神经成像^[28]。在治疗方面,已证明较为有效的房颤干预措施是受体阻滞剂治疗。其他已经过测试的干预措施包括自主神经刺激和自主神经中断,结果好坏参半。未来需进一步解析自主神经系统,使有针对性的刺激和干扰干预成为临床治疗神经源性房颤的可能,且能在最适当的时间治疗自主神经失调性心律失常。

参考文献

- [1] Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U. S. adult population[J]. Am J Cardiol, 2013, 112(8): 1142-1147.
- [2] Csepe TA, Zhao J, Hansen BJ, et al. Human sinoatrial node structure; 3D microanatomy of sinoatrial conduction pathways[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2016, 120(1-3): 164-178.
- [3] Lo LW, Scherlag BJ, Chang HY, et al. Paradoxical long-term proarrhythmic effects after ablating the "head station" ganglionated plexi of the vagal innervation to the heart[J]. Heart Rhythm, 2013, 10(5): 751-757.

- [4] Maupoil V, Bronquard C, Freslon JL, et al. Ectopic activity in the rat pulmonary vein can arise from simultaneous activation of alpha1- and beta1-adrenoceptors [J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 150(7): 899–905.
- [5] Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment; meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Heart*, 2014, 100(19): 1506–1510.
- [6] Cammarano C, Silva M, Comee M, et al. Meta-analysis of ivabradine in patients with stable coronary artery disease with and without left ventricular dysfunction [J]. *Clin Ther*, 2016, 38(2): 387–395.
- [7] Voigt N, Heijman J, Wang Q, et al. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2014, 129(2): 145–156.
- [8] Christ T, Kovacs P P, Acsai K, et al. Block of Na(+)/Ca(2+) exchanger by SEA0400 in human right atrial preparations from patients in sinus rhythm and in atrial fibrillation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 788: 286–293.
- [9] Burashnikov A, Antzelevitch C. Late-phase 3 EAD. A unique mechanism contributing to initiation of atrial fibrillation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006, 29(3): 290–295.
- [10] Heijman J, Kirchner D, Kunze F, et al. Muscarinic type-1 receptors contribute to IK_{ACh} in human atrial cardiomyocytes and are upregulated in patients with chronic atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 255: 61–68.
- [11] Scridon A, Serban RC, Chevalier P. Atrial fibrillation: Neurogenic or myogenic? [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018, 111(1): 59–69.
- [12] Pokushalov E, Kozlov B, Romanov A, et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: one-year follow-up of a randomized pilot study [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(6): 1334–1341.
- [13] Sposato LA, Fridman S, Whitehead SN, et al. Linking stroke-induced heart injury and neurogenic atrial fibrillation: a hypothesis to be proven [J]. *J Electrocardiol*, 2018, Feb 20. doi:10.1016/j.jelectrocard.2018.02.006.
- [14] Sposato LA, Lopes RD. Disentangling the risk of atrial fibrillation detected after ischemic stroke (AFDAS): A real challenge in clinical practice [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 261: 99–100.
- [15] Shen MJ, Choi EK, Tan AY, et al. Neural mechanisms of atrial arrhythmias [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 9(1): 30–39.
- [16] 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.
- [17] Cerasuolo JO, Cipriano LE, Sposato LA. The complexity of atrial fibrillation newly diagnosed after ischemic stroke and transient ischemic attack: advances and uncertainties [J]. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(1): 28–37.
- [18] 候绪娟, 段文昌, 郑少华. 持续性快速右心房起搏犬肺静脉-左心房连接处自主神经重构的研究 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2014, 51(12): 7–10.
- [19] Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(24): 2318–2325.
- [20] Driessen A, Berger WR, Krul S, et al. Ganglion plexus ablation in advanced atrial fibrillation: The AFACT Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(11): 1155–1165.
- [21] Scherlag MA, Scherlag BJ. 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*, 2013, 62(12): 1129–1130.
- [22] Yu X, He W, Qin Z, et al. Selective ablation of the ligament of Marshall attenuates atrial electrical remodeling in a short-term rapid atrial pacing canine model [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(9): 1299–1307.
- [23] Chen M, Zhou X, Liu Q, et al. Left-sided noninvasive vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation by upregulating atrial gap junctions in Canines [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 66(6): 593–599.
- [24] Sha Y, Scherlag BJ, Yu L, et al. Low-level right vagal stimulation; anticholinergic and antiadrenergic effects [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(10): 1147–1153.
- [25] 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.
- [26] Bernstein SA, Wong B, Vasquez C, et al. Spinal cord stimulation protects against atrial fibrillation induced by tachypacing [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(9): 1426–1433.
- [27] 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.
- [28] Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, et al. Autonomic nervous system dysfunction; JACC Focus Seminar [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(10): 1189–1206.
- [29] Juhasz V, Hornyik T, Benak A, et al. Comparison of the effects of IK_{ACh}, IK_{Kr}, and INa block in conscious dogs with atrial fibrillation and on action potentials in remodeled atrial trabeculae [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(1): 18–25.
- [30] Zhou X, Wang Z, Huang B, et al. Regulation of the NRG1/ErbB4 pathway in the intrinsic cardiac nervous system is a potential treatment for atrial fibrillation [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1082.
- [31] Yu L, Li X, Huang B, et al. Atrial fibrillation in acute obstructive sleep apnea: autonomic nervous mechanism and modulation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(9): pii: e006264.
- [32] Paquet M, Cerasuolo JO, Thorburn V, et al. Pathophysiology and Risk of Atrial Fibrillation Detected after Ischemic Stroke (PARADISE): A Translational, Integrated, and Transdisciplinary Approach [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(3): 606–619.