

心房颤动消融的新视角——脉冲电场消融

张家明¹ 陈志坚¹

[摘要] 心房颤动(房颤)的导管消融治疗是维持窦性心律的有效方法,但是目前以射频或冷冻为主要能源的消融技术疗效有待提高,术后可能出现肺静脉狭窄、膈神经和食管损伤等并发症。脉冲电场消融房颤通过非热机制作用于细胞膜造成不可逆性电穿孔,选择性消融心肌组织,初步的临床研究显示其能有效实现肺静脉和左房后壁的电隔离,避免食管、膈神经和冠状动脉因附带损伤而出现并发症,具有良好的应用前景。

[关键词] 心房颤动;脉冲电场消融;电穿孔

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.11.002

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** C

Novel insight into ablation modality for the treatment of atrial fibrillation: pulsed field ablation

ZHANG Jiaming CHEN Zhijian

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: CHEN Zhijian, E-mail: chenzhijian9999@126.com

Summary Catheter ablation is the mainstay therapy for the maintenance of sinus rhythm in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation(AF). Radiorequency is the most frequent energy source implemented for AF ablation. The effectiveness of radiofrequency catheter ablation is still not satisfactory in maintaining rhythm control, and it is associated with several potential complications or significant adverse events including pulmonary vein stenosis, phrenic nerve palsy, or atrioesophageal fistulae. Pulsed field ablation(PFA) is a nonthermal ablation modality based on irreversible electroporation, which demonstrates a unique selectivity for myocardium, producing durable lesions while minimizing complications to surrounding structures at the same time. Preliminary clinical studies have shown that PFA is an attractive alternative to pulmonary vein isolation and additional left atrial posterior wall ablation, given the shorter procedure time, reduced risk of collateral injury, high acute pulmonary vein isolation rate and improved long-term durability. PFA hold great promise for the future of AF ablation but further research is needed for this novel technology to confirm the improved safety profile and potentially improved efficacy over existing ablation modalities for broad acceptance.

Key words atrial fibrillation; pulsed field ablation; electroporation

心房颤动(房颤)是临床常见的心律失常,导管消融术已成为维持窦性心律的有效治疗方法。近年来应用以肺静脉电隔离(PVI)为基础的射频消融技术取得了显著进展,但是总的成功率仍然有待提高,尤其是持续性和长程持续性房颤患者,术后复发再次消融的患者中约40%的病例存在至少1根肺静脉电传导的恢复^[1]。房颤患者射频导管消融属有创性治疗,可能出现包括心包填塞、血栓栓塞、肺静脉狭窄、膈神经损伤以及心房食管瘘等并发症^[2]。为了获得射频消融PVI持久损伤的效果,减少术后复发,需要增加组织损伤的强度,势必会增加并发症发生的风险。冷冻消融虽能快速完

成PVI,但是术后仍有可能复发,出现膈神经和食管损伤;其他可供选用的消融能源包括激光、聚焦超声、微波等,亦存在对邻近组织损伤的风险,多中心临床试验结果显示其有效性和安全性未存在明显优势^[3]。因此,需要寻找新型能源以替代射频和冷冻等以达到更安全有效的消融效果。

脉冲电场消融(pulsed field ablation, PFA)应用高电压脉冲电场通过不可逆性电穿孔机制消融心肌组织治疗心律失常,是近年来出现的新型消融技术。与射频、冷冻和激光等消融方式不同, PFA通过非热机制,短时间内释放脉冲高能量选择性地消融心肌组织,对邻近的血管和神经损伤小^[4]。动物实验和目前完成的多项临床研究结果显示, PFA治疗房颤高效、安全、操作时间短,具有良好的应用前景。

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉, 430022)

通信作者: 陈志坚, E-mail: chenzhijian9999@126.com

1 脉冲电场的作用原理

由电脉冲发生器产生的电脉冲通过电极导管在生物组织释放,经过电极间的电压梯度形成电场,作用于细胞膜,引起跨膜电位的改变,继而导致细胞膜脂质双层纳米孔道的形成,从而增加细胞膜的通透性或胞内容物的漏出,引起电穿孔^[5]。由于作用于细胞膜的电场强度不同,电场可能对细胞膜通透性无影响、形成可逆性的或不可逆性的孔道。如果跨膜电场超过细胞膜电穿孔的阈值,导致细胞膜孔道不能恢复,则称为不可逆性电穿孔(irreversible electroporation),表现为细胞膜蛋白质的失活、细胞凋亡和坏死^[6]。PFA 应用非热能高电压脉冲作用于细胞,通过细胞膜通透性增加,产生不可逆电穿孔的机制,从而进行消融治疗(图 1)。与射频、冷冻消融通常需要数秒或数分钟不同,PFA 产生细胞损伤的时间不足 1 s。由于脉冲作用的时间短,传统上由阻抗产生的热量,经过传导

和对流的冷却作用而消散,其对组织细胞的加热效应可以忽略不计。这种非热能形式的消融机制对细胞膜发挥作用,而对细胞外基质无影响。

与射频消融引起的组织损伤相比,PFA 损伤的病变界限更清楚,直径更宽而深度相似。不同的是,PFA 引起的病变无凝固性坏死和出血,并且能避免对消融组织内的血管和神经造成损伤,消除肺静脉狭窄或缩窄、因血栓形成导致的卒中^[4]。

在所有组织细胞中,心肌细胞引起不可逆性电穿孔所需的阈值($<400\text{ V/cm}$)最低,但是邻近的组织细胞脉冲电穿孔的阈值较高^[4],包括神经、血管内皮、平滑肌(血管和食管)和血细胞(均 $>1600\text{ V/cm}$),这种现象使得 PFA 能选择性消融心肌组织,而对临近的结构无明显损伤。由于脉冲电场对心肌损伤的阈值比膈神经和食管低,PFA 尤其适合于心肌消融^[7],能避免射频或冷冻消融时可能出现的附带损害,成为理想的消融方式(图 2)。

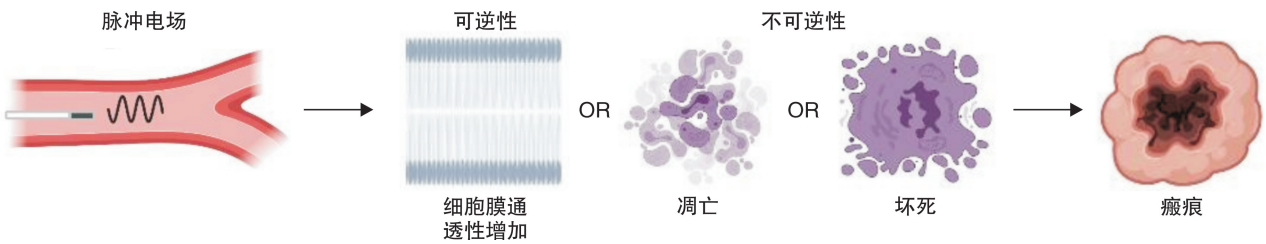


图 1 脉冲电场消融的机制

Figure 1 Mechanism of pulsed field ablation

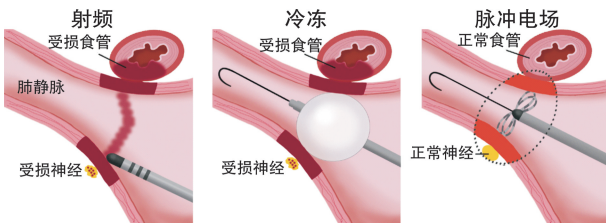


图 2 热能和热能消融方式隔离肺静脉

Figure 2 Thermal and nonthermal ablative modalities for pulmonary vein isolation

2 脉冲电场的动物实验

多项动物实验观察了 PFA 对动脉、神经、食管等组织损伤的结果。应用脉冲电场直接作用于兔的颈动脉,发现 PFA 对血管的完整性无影响^[8];将高功率脉冲电场直接作用于犬的神经组织,显示对神经仅有轻微影响并且导致的损伤能完全恢复^[9];在猪的 PFA 损伤模型中,靶向消融食管外膜不产生任何食管黏膜和黏膜下损伤^[10]。此外,对比观察 Farawave 导管双相 PFA 与盐水灌注导管射频消融对猪食管损伤的影响,术后 25 d 病理检查发现 PFA 组食管无组织学变化,而射频消融组出现

食管肺静脉瘘、食管溃疡和脓肿以及食管周围神经纤维化等损伤^[11]。

与射频等热能源消融相比,PFA 除了因组织细胞电穿孔阈值的不同而具有选择性以外,还能避免对细胞外基质的损伤。PFA 利用脉冲电场对心肌组织损伤高选择性的特点,而对包括血管(如冠状动脉)、食管和神经组织(如膈神经)等无影响,能靶向消融心房肌造成 PVI 或电传导阻滞线,减少对邻近组织的附带损伤,防止发生心房食管瘘、膈神经和冠状动脉损伤等并发症,从而发挥 PFA 较传统的射频、冷冻等热能消融不具备的安全优势^[12]。

3 PFA 的临床有效性和安全性

目前进行 PFA 的 PVI 大多数应用 Farawave 花瓣形或网篮形多级导管,以双极方式发放一串毫秒(或纳秒)级的高压双相直流电脉冲进行消融^[5]。最近,应用环形多级导管使用单相一次电脉冲进行 PVI,技术上同样具有可行性和安全性^[13]。Reddy 等^[14]应用球形 Lattice 晶格状射频或 PFA 大头消融导管,单独使用 PFA 或射频、联合使用 PFA 和射频消融的方案在人体成功完成了阵发性和持续

性房颤患者 PVI、左房二尖瓣峡部和顶部以及三尖瓣峡部的线性消融,无导管相关的任何并发症发生。

2018年 Reddy 等^[15]进行了首个评价 PFA 心内膜消融房颤的临床研究,使用花瓣样脉冲消融导管在 15 例患者中成功进行了 57 根环肺静脉消融(100%),每根肺静脉平均消融(3.26±0.5)个病变,每例患者放电不足 60 s,无手术并发症发生。随后进行的临床观察中^[4],81 例患者使用双相 PFA 波形,其中 15 例每次发放单相 900~1000 V 脉冲,66 例每次发放双相 1800~2000 V 脉冲,脉冲释放时间<1 s,每例患者脉冲释放的总时间<3 min,手术操作时间与射频、冷冻消融相近。术后近 3 个月复查时进行有创性标测,发现消融的脉冲波形由单相波优化为双相波后,PVI 成功率从 18% 增加到 100%。Kaplan-Meier 分析应用优化的双向波高频脉冲电场消融,预估 1 年无房性心律失常率达 87.4%。随访 120 d,除 1 例(2.5%)出现心包填塞外,无卒中、肺静脉狭窄、膈神经和食管损伤等严重不良事件发生。

3 项多中心临床研究 IMPULSE、PEFCAT 和 PEFCAT II^[4,16]观察了阵发性房颤 PFA 行 PVI 维持的时间和随访 1 年的结果,使用 4 种不同的脉冲波形消融,15 例单相脉冲 900~1000 V、106 例双相脉冲 1800~2000 V,每根肺静脉发放 7~9 次脉冲,每次发放的脉冲数 4~10 个,全部 121 例患者在全麻下完成 PVI,X 线透视时间 13~14 min,平均操作时间 97 min,术后即时 PVI 成功率达 100%,其中 110 例在术后 3 个月时重新标测,84.8%的肺静脉呈现持续电隔离,经优化双相脉冲 PFA 后 PVI 达 96%。Kaplan-Meier 分析预估 1 年后优化的双相脉冲 PFA 无心律失常发生率为 84.5%。严重的不良事件发生率为 2.5%,2 例为心包积液或填塞,1 例为血肿,无心房食管瘘、卒中、肺静脉狭窄和膈神经损伤等严重并发症,显示手术相对安全。

最近 Fütting 等^[17]报道了常规应用 PFA 治疗 30 例阵发性房颤患者的临床疗效,手术操作时间 116 min,导管在左房的操作时间仅 29 min,全部肺静脉完成电隔离,术中 1 例患者因冠状窦电极放置困难需反复操作而导致心包填塞,住院期间和随访 30 d 时无并发症,随访 90 d 时 97% 患者维持窦性心律,无膈神经和食管等附带损伤,认为临床真实世界 PFA 治疗阵发性房颤安全有效,具有可行性。

PersAFOne 是首个在持续性房颤患者中评价 PFA 隔离肺静脉和左房后壁的临床研究^[18]。全部 30 例患者中,25 例进行肺静脉和左房后壁的双相 PFA,即时成功率达 100%。随访近 3 个月时复查显示 96%(82/85)的肺静脉、100%(21/21)的左房

后壁维持电隔离状态;其中 21 例患者食管胃镜和 14 例患者心脏 CT 检查未发现食管、膈神经损伤或肺静脉狭窄,取得了安全有效的治疗效果。

新近发表的在欧盟 9 国 24 个临床中心进行的 MANIFEST-PF 回顾性研究^[19],评估了目前唯一批准使用的 Farawave 脉冲消融导管对 1758 例房颤(阵发性、持续性分别占 58%、35%)患者 PFA 的有效性和安全性,结果显示 99.9% 的肺静脉成功完成了电隔离,操作时间 65(38~125) min,无食管和神经损伤,主要并发症(1.6%)有心包填塞(17 例,0.97%)、卒中(7 例,0.39%)和死亡(1 例,0.06%,因卒中),次要的并发症包括血管损伤(血肿、假性动脉瘤、动静脉瘘,43 例,2.44%)以及 TIA(2 例,0.11%)和一过性膈神经麻痹(8 例,0.46%)。该研究包含迄今为止报道的最大样本数,提示 PFA 能有效进行房颤的 PVI,但应重视导管消融的并发症(如心包填塞、卒中等)。

对比 43 例房颤患者 PFA 与冷冻消融的结果,其中 23 例房颤患者(11 例为持续性,占 47.8%)进行 PFA,20 例(10 例为持续性,占 50%)进行冷冻消融,两组 100% 完成了 PVI,消融即刻评估肺静脉前庭的损伤程度显示 PFA 组明显大于冷冻组(67% vs 57%),PFA 组未出现急性膈神经损伤、出血、心包填塞,但有 1 例持续性房颤患者发生卒中,而冷冻组无并发症^[20]。

近来,Nakatani 等^[21]报道了与射频和冷冻消融对比 PFA 的磁共振结果。与热能源消融相比,PFA 消融的患者急性期肺静脉出现更大、更平的晚期钆增强(LGE)分布。此外,与热能源消融不同,PFA 不引起微血管阻塞或血管壁内出血,并且能预防消融后心肌慢性纤维化和顺应性降低,有利于心力衰竭和持续性房颤的防治。Cochet 等^[22]进行的另一项研究,采用心脏磁共振晚期钆增强检测 41 例阵发性房颤患者 PFA 和热能消融对食管的影响,其中 18 例进行 PFA,23 例采用热能消融(16 例射频、7 例冷冻),观察到治疗后即时检测 PFA 组无一例出现食管损伤病变,而热能消融组病例高达 43%,但是随访 3 个月两组均无任何并发症发生,显示 PFA 对防止出现食管急性期损伤更具有一定的安全性优势。

4 展望

PFA 的动物实验研究和临床初步应用结果令人鼓舞,但是仍然有许多问题亟待解决。首先,PFA 消融时常见微气泡,与其他的导管消融技术相比,尽管磁共振显示 PFA 产生的微气泡不引起急性脑部症状,但对人体生理机能的影响有待确定^[4];其次,最佳的 PFA 参数设置(如脉冲发放的次数、波形、脉宽、输出功率、单相或双相)和导管顶端的形态、面积、数目、极性等有待进一步研究;再

次,消融术中即时标测的电传导消失,并不意味着持久的电传导阻断,长期有效性需要随访观察。此外,目前 PFA 治疗房颤的临床研究样本量较小,缺乏与射频或冷冻消融的直接比较,尚存在心包填塞、血管损伤、卒中等并发症。因此,需要大规模随机对照的前瞻性临床研究证实 PFA 的远期有效性和安全性。

随着 PFA 系统的不断完善,消融导管的研究及脉冲参数的优化、消融技术水平的提高和临床研究不断深入,操作经验正逐渐积累。PFA 有望充分发挥安全性优势、提高房颤消融的近期及远期成功率,并显著缩短手术时间,从而成为可能替代射频、冷冻等热能消融房颤的新技术或者常规操作技术,进一步提升导管消融在房颤治疗中的疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] De Pooter J, Strisciuglio T, El Haddad M, et al. Pulmonary vein reconnection no longer occurs in the majority of patients after a single pulmonary vein isolation procedure[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2019, 5(3):295-305.
- [2] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 esc guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the european association for cardio-thoracic surgery(eacts): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the european society of cardiology(esc) developed with the special contribution of the european heart rhythm association(ehra)of the esc[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5):373-498.
- [3] Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for atrial fibrillation assessed by continuous monitoring: A randomized clinical trial [J]. *Circulation*, 2019, 140(22):1779-1788.
- [4] Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, et al. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(3):315-326.
- [5] Bradley CJ, Haines DE. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in the treatment of atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(8):2136-2147.
- [6] Wittkampf FHM, Van Es R, Neven K. Electroporation and its relevance for cardiac catheter ablation[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(8):977-986.
- [7] Ramirez FD, Reddy VY, Viswanathan R, et al. Emerging technologies for pulmonary vein isolation [J]. *Circ Res*, 2020, 127(1):170-183.
- [8] Maor E, Ivorra A, Leor J, et al. The effect of irreversible electroporation on blood vessels[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2007, 6(4):307-312.
- [9] Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible electroporation: Implications for prostate ablation[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2007, 6(4):295-300.
- [10] Neven K, Van Es R, Van Driel V, et al. Acute and long-term effects of full-power electroporation ablation directly on the porcine esophagus [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(5).
- [11] Koruth J S, Kuroki K, Kawamura I, et al. Pulsed field ablation versus radiofrequency ablation: Esophageal injury in a novel porcine model [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(3):e008303.
- [12] Yavin H, Brem E, Zilberman I, et al. Circular multi-electrode pulsed field ablation catheter lasso pulsed field ablation: Lesion characteristics, durability, and effect on neighboring structures [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2021, 14(2):e009229.
- [13] Loh P, Van Es R, Groen M HA, et al. Pulmonary vein isolation with single pulse irreversible electroporation: A first in human study in 10 patients with atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(10):e008192.
- [14] Reddy VY, Anter E, Rackauskas G, et al. Lattice-tip focal ablation catheter that toggles between radiofrequency and pulsed field energy to treat atrial fibrillation: A first-in-human trial [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(6):e008718.
- [15] Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. Ablation of atrial fibrillation with pulsed electric fields: An ultra-rapid, tissue-selective modality for cardiac ablation [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(8):987-995.
- [16] Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Pulsed field ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 1-year outcomes of impulse, pefcat, and pefcat ii [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2021, 7(5):614-627.
- [17] Futing A, Reinsch N, Howel D, et al. First experience with pulsed field ablation as routine treatment for paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2022, 24(7):1084-1092.
- [18] Reddy VY, Anic A, Koruth J, et al. Pulsed field ablation in patients with persistent atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(9):1068-1080.
- [19] Ekanem E, Reddy VY, Schmidt B, et al. Multi-national survey on the methods, efficacy, and safety on the post-approval clinical use of pulsed field ablation (manifest-pf) [J]. *Europace*, 2022, 24(8):1256-1266.
- [20] Blockhaus C, Guelker JE, Feyen L, et al. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation: Real-world experience and characterization of the antral lesion size compared with cryoballoon ablation [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2022.
- [21] Nakatani Y, Sridi-Cheniti S, Cheniti G, et al. Pulsed field ablation prevents chronic atrial fibrotic changes and restrictive mechanics after catheter ablation for atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2021, 23(11):1767-1776.
- [22] Cochet H, Nakatani Y, Sridi-Cheniti S, et al. Pulsed field ablation selectively spares the oesophagus during pulmonary vein isolation for atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2021, 23(9):1391-1399.

(收稿日期:2022-10-06)