

• 综述 •

基于 Marshall 策略的联合消融治疗持续性
心房颤动的新进展*任燕¹ 王显¹ 郭炜华¹ 刘畅¹ 孙爱军¹ 罗嗣卿¹

[提要] 心房颤动(房颤)的有效治疗一直是房颤研究者的使命,近年来基于 Marshall 策略即 Marshall 韧带酒精注射消融联合肺静脉电隔离,对症状性、持续性房颤的治疗效果显著而倍受关注。本文就 Marshall 韧带包括 Marshall 束在内的解剖学、神经支配、电生理特征,以及在持续性房颤的联合消融治疗中的临床新进展进行综述。

[关键词] 持续性心房颤动;Marshall 韧带与静脉;消融

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.05.003

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

Advance in strategy of vein of Marshall ethanol infusion combined
catheter ablation for persistent atrial fibrillation

REN Yan WANG Xian GUO Weihua LIU Chang SUN Aijun LUO Siqing

(Cardiovascular Center, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 101100, China)

Corresponding author: GUO Weihua, E-mail: weihuaguo2005@163.com

Summary The vein of Marshall(VOM) and the ligament of Marshall(LOM) have been the focus of attention of basic and clinical electrophysiologists for atrial fibrillation. It is remarkable that the alcohol injection through VOM together with pulmonary vein electrical isolation, namely "Marshall strategy", treated symptomatic and persistent atrial fibrillation in recent years. This article reviews the anatomical, innervation and electrophysiological characteristics of LOM as well as the new clinical progress in the ablation of persistent atrial fibrillation.

Key words persistent atrial fibrillation; ligament and vein of Marshall; ablation;

心房颤动(房颤)是一种增龄相关的心房心病,也是临床工作中最常见的快速型心律失常之一,其血栓栓塞、心力衰竭等并发症可导致严重后果。目前房颤的治疗主要包括药物治疗和射频消融治疗,尽管经肺静脉电隔离射频消融已被证明是有症状的、耐药的持续性房颤患者的一线治疗,仍有 30%~50% 的患者有房颤的复发^[1]。这与非肺静脉起源病灶、左房-肺静脉之间的传导恢复、折返环路以及心房重构等有关^[2]。Marshall 韧带不仅作为电学传导通道,更以一个独立的异位起搏点参与房颤/心房扑动(房扑)的产生和维持。Marshall 策略的联合消融即 Marshall 静脉酒精注射消融联合肺静脉电隔离对症状性、持续性房颤的治疗效果显著,正逐渐受到关注。本文就 Marshall 韧带包

括 Marshall 束在内的解剖学、神经支配、电生理特征,以及在持续性房颤联合消融中的临床新进展进行综述。

1 Marshall 韧带的解剖、神经支配及电生理特征

1.1 Marshall 韧带的解剖特点

1850 年,Marshall 首次描述了位于心外膜,由胚胎期左主静脉及相关结构退化后包被于脂肪组织内形成,走行于左心耳和左上肺静脉之间的心包残留皱裂,即 Marshall 韧带^[3]。此后通过对大量的人心脏标本解剖发现,Marshall 韧带是位于左心房后壁的一束包含自主神经、Marshall 静脉,及心房肌束(即 Marshall 束)的心外膜退化结构,其近段与冠状窦肌袖直接相连,中段与左外侧嵴和左肺静脉相联系,远段越过左肺静脉水平,终止于左房游离壁。Marshall 韧带中包含一条呈斜形走行的静脉称为 Marshall 静脉,血流可经 Marshall 静脉直接汇入冠状静脉窦内,因而该汇合点是区分冠状静脉窦与心大静脉的解剖标志^[4]。

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:82004198)

¹北京中医药大学东直门医院心血管病中心四病区(北京,101100)

通信作者:郭炜华, E-mail: weihuaguo2005@163.com

通常,Marshall 韧带包被于纤维脂肪组织内,可由多条插入点进入左心房。Scherlag 等^[5]对狗类心脏的 Marshall 韧带进行研究发现,Marshall 束是连接左、右心房的下房间束的心房肌束成分。随后在人体尸检标本中发现 Marshall 束与左房肌群存在解剖关联,如在 Marshall 韧带近段即冠状窦连接处,Marshall 束完全包绕 Marshall 静脉后直接插入冠状窦肌群或于远端插入左房后壁,而在 Marshall 韧带中、远段,Marshall 束逐渐衍变为多个肌纤维以致消失或以肌纤维插入左房前壁的心外膜以及左侧下部的肺静脉,这些不同的插入途径是折返激动形成的解剖基础^[6]。

1.2 Marshall 韧带的神经支配

心脏自主神经的组织学解剖分布复杂。Makino 等^[6]研究发现,支配 Marshall 韧带的神经主要由交感神经和副交感神经构成,并围绕 Marshall 束周围分布。其中交感神经主要分布在 Marshall 韧带与肺静脉/左心房交汇区,而副交感神经则主要分布在 Marshall 韧带与冠状窦的连接处。Ulphani 等^[7]研究发现左心房其他部位如肺静脉、左心耳以及左心房后侧脂肪垫等也有来自于 Marshall 韧带的副交感神经分布。通过对动物和人体的开胸手术研究发现,Marshall 韧带处的高频电刺激(HFS)可引起副交感神经反射进而减慢房室结传导,减少房颤发生^[8]。此外,Marshall 静脉及其邻近的心房肌亦含有自主神经并与房室结相联系,可以诱发副交感神经反应。刺激 Marshall 静脉周围的自主神经在不引起局部心房捕获的情况下诱发房颤。高频电刺激 Marshall 静脉诱发的副交感神经反应在既往接受导管消融的房颤患者中少见,提示可能与肺静脉隔离过程中发生的神经元损伤有关^[9]。鉴于 Marshall 结构和自主神经系统均极为临近心内膜表面(间距 $<3\text{ mm}$),Báez-Escudero 等^[10]报道了 Marshall 静脉导管消融作为一种血管内经皮介入技术精准消融自主神经的可行性,进一步研究发现 Marshall 静脉酒精注射消融可以除去副交感神经反应,减少房颤发生,且与左房去神经支配的范围一致。

1.3 Marshall 韧带的电生理特征

通过对犬类心脏的 Marshall 韧带的研究发现,Marshall 束与左房的解剖关联是左房-左外侧脊,左侧肺静脉以及冠状窦之间电传导的基础^[11]。Han 等^[12]发现在大多数的房颤患者中其 Marshall 束与心肌群结构包括冠状窦、左房、肺静脉间存在两个连接,并推测冠状窦与肺静脉这两个连接依托 Marshall 韧带产生大折返。通过对房颤患者的 Marshall 束心电图活动的分析,Han 等^[12]还发现肺静脉与 Marshall 束的连接在肺静脉与左房之间构成一穿越冠状窦肌袖的心外膜电传导通路。无论

在犬类或人类研究中均发现快速激动 Marshall 束可以诱发和维持房性心动过速以及房颤。Kamanu 等^[13]通过分析持续性房颤患者 Marshall 韧带处的异位电活动,发现这些患者的 Marshall 束具有非常复杂的局部电位,且在房颤发生之前存在 Marshall 束的快速激活。Vlachos 等^[14]研究证实房颤消融术后,Marshall 束与心外膜的连接,不仅参与二尖瓣环路的大折返,而且参与局部的折返环路的构成。此外,左外侧脊自身的宽度和厚度,与 Marshall 结构和自主神经的毗邻程度,以及其肌纤维的排列分布在左房源性心律失常的发生和维持中亦具有重要作用。

2 Marshall 策略联合消融的临床新进展

2.1 Marshall 韧带的标测消融要点

在人的心脏中,左外侧脊周围分布的 Marshall 束距心内膜表面的间距 $<3\text{ mm}$,在 Marshall 静脉周围分布的 Marshall 束在 Marshall 韧带与冠状窦结合处密度增加^[15]。Hwang 等^[16]研究证明 Marshall 束至左房的最短部分位于左房后外侧区即左下肺静脉口下方,表明在上述位置进行心内膜导管消融可以消除 Marshall 束与左房的连接。此外,冠状窦消融时,若不能产生左肺静脉电隔离,可以进行 Marshall 韧带的标测消融。通常 Marshall 韧带的标测消融主要分为两种,即心内膜消融和心外膜消融。其中心内膜途径主要指经 Marshall 静脉途径酒精注射消融,心外膜消融途径适用于 Marshall 静脉不显影或显影后标测电极导管难以送入目标路径的房颤患者,其优点是消融导管的活动不受 Marshall 静脉限制。

越来越多的动物和临床研究证实,Marshall 韧带的消融可以减少房颤消融术后个体房颤的易感性,有效终止房颤的发生。而消融 Marshall 韧带的关键在于如何准确标测 Marshall 韧带的电位。研究发现以下 3 种情况需要对 Marshall 韧带进行电位标测:①最初的异位电活动起源于 Marshall 韧带中段或远端,或呈现双相表现;②最初的异位电活动起源于左肺静脉,但在促发过程中肺静脉电位与左心房电位间隔小于 45 ms ;③肺静脉隔离完成后,电生理检查发现仍有左肺静脉起源的自发性房性期前收缩,并有诱发房颤的风险,而电位标测却未发现左肺静脉内存在的异位起搏信号^[4]。

Marshall 韧带消融的关键部位是其与冠状窦连接处,即左心房峡部,而 Marshall 韧带是二尖瓣环峡部重要结构之一,且经二尖瓣环峡部走形,连接冠状窦和左心房。Kashimura 等^[17]报道了使用电极导管定位至 Marshall 静脉后行射频消融的可行性,说明 Marshall 束可以被电隔离,且研究也证实 Marshall 束的电隔离联合肺静脉隔离有助于消除 Marshall 束起源的心律失常。然而,在一些患

者中由于心外膜被覆脂肪增加了 Marshall 束至心内膜的距离,以致射频能量无法抵达 Marshall 束-左心房和 Marshall 束-肺静脉间的消融位点,因而影响峡部线性消融阻滞的成功率(仅为 32%~92%)^[18-19]。另外,峡部阻滞的程度还与操作者的熟练程度、经验、消融位点、贴靠等多方面的因素有关,这也是房颤导管消融所面临的难题。近年来,有研究者应用乙醇注入 Marshall 静脉造成近心外膜侧的心肌坏死辅助房颤消融,能够降低此类患者 80% 房颤复发的风险^[20]。

2.2 联合消融治疗持续性房颤的疗效与安全性

肺静脉电隔离是通过导管消融肺静脉开口或开口周围的心房壁,阻断肺静脉和心房之间电联系的一种方法。然而,单纯肺静脉电隔离治疗持续性房颤的效果欠佳,单次手术成功率低,经常需要重复手术。此外,单纯导管消融本身存在不能完全隔离肺静脉的缺点,且消融效率依赖导管的贴靠,可能会并发心房食管瘘、肺静脉狭窄和膈神经损伤等。基于此,寻找一种更安全、更有效的消融策略已成为房颤研究者的使命。而 Marshall 韧带通过异位触发、解剖关联和自主神经机制引发和维持房颤,且是二尖瓣环峡部的重要结构之一,对二尖瓣峡部依赖的房扑至关重要,因此成为改善消融结果的新靶点。更为重要的是,已有研究表明左心房峡部线性消融可提高房颤消融的成功率,并可以对 Marshall 束进行电隔离实现峡部阻滞。然而,左心房及左心房峡部的生物学解剖特性因人而异,薄厚不均,尤其以左下肺静脉局部最厚。因此,消融峡部时较难形成透壁性损伤。采用 Marshall 静脉注射酒精的方式至目标心房组织化学消融,可以更好地实现峡部阻滞。

VENUS 研究是一项纳入 343 例症状性持续性房颤患者的随机性研究,这些患者的房颤持续时间超过 7 d,且至少对一种抗心律失常药物不敏感。研究对象随机分组为单独导管消融组(158 例)和联合酒精注射消融组(185 例)。研究终点为单次手术和停用抗心律失常药物 3 个月后,未出现超过 30 s 的房颤或房性心动过速。联合酒精注射消融组(49.2%)术后 1 年达主要终点比例显著高于导管消融组(38%)。且两组患者达主要终点的比例之间的差异具有统计学意义(51.6% : 38%, $HR: 0.57, P=0.015$)。此外,研究显示 6 个月和 12 个月的零房颤负荷比例在联合酒精注射消融组和单独导管消融组分别为 78.3% 和 67.9% ($P=0.011$)。对于不良事件液体超负荷而言,联合酒精注射消融组有 14 例(7.5%),而单独导管消融组有 2 例(1.2%)^[21]。上述结果显示,Marshall 静脉酒精注射化学消融具有治疗房颤的潜力。

2.3 Marshall 韧带的心外膜消融

Marshall 静脉酒精注射消融对二尖瓣峡部依赖的房颤/房扑效果显著,然而该策略也显露了心内膜消融穿透深度有限^[22]。另外,Marshall 静脉酒精注射消融需要多次重复才能实现二尖瓣峡部的永久阻滞。鉴于经皮心外膜消融已被证明是双向二尖瓣峡部阻滞的有效措施,因而,直接心外膜消融可能是 Marshall 韧带心内膜消融的重要补充。目前已有研究证明辅助心外膜消融策略的临床实操性。如 Pak 等^[23]证明了在心内膜消融后不能达到手术终点的病例中,直接心外膜辅助消融来完成肺静脉电隔离的可行性。Reddy 等^[24]报道了心外膜“点消融”分离心房后壁和肺静脉的潜在价值。Berruezo 等^[25]报道了心内膜消融阻滞二尖瓣峡部失败后,改用心外膜消融后实现二尖瓣峡部阻滞。

3 小结与展望

房颤是一种常见的具有复杂发生机制的快速心律失常。其异位病灶常见于肺静脉,故肺静脉隔离是当下症状性、难治性房颤的标准治疗手段^[26-27]。然而,单纯肺静脉隔离治疗持续性房颤的疗效却难以尽如人意。近年来的研究证实 Marshall 韧带不仅富含心外膜肌束参与折返环路的构成,还可以通过异位触发和自主神经机制引发和维持心律失常,而且 Marshall 韧带本身的复杂构成及其与左心房的复杂连接使其在房颤/房扑的触发、维持中具有重要的作用。基于 Marshall 策略的联合消融即在肺静脉电隔离的基础上,强调了静脉酒精注射 Marshall 静脉,对于消除肺静脉致心律失常的因素外,还能在二尖瓣峡部造成传导阻滞,提高单纯肺静脉电隔离的消融效率并降低房颤/房扑的复发率。只是心内膜酒精消融穿透深度有限以及需要多次重复才能实现二尖瓣峡部的永久阻滞,因而辅助直接心外膜消融可能是 Marshall 韧带心内膜消融的重要补充,有助改善症状性持续性房颤/房扑患者的生活质量与远期预后,并做为一种新的联合消融策略,值得被学习与推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 50: e1-e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
- [2] Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(9): 934-941.
- [3] Kurotobi T, Ito H, Inoue K, et al. Marshall vein as arrhythmogenic source in patients with atrial fibrillation: correlation between its anatomy and electrophys-

- iological findings [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17(10):1062-1067.
- [4] Hwang C, Chen PS. Ligament of Marshall: why it is important for atrial fibrillation ablation [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(12 Suppl):S35-40.
- [5] Scherlag BJ, Yeh BK, Robinson MJ. Inferior interatrial pathway in the dog [J]. *Circ Res*, 1972, 31(1):18-35.
- [6] Makino M, Inoue S, Matsuyama TA, et al. Diverse myocardial extension and autonomic innervation on ligament of Marshall in humans [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17(6):594-599.
- [7] Ulphani JS, Arora R, Cain JH, et al. The ligament of Marshall as a parasympathetic conduit [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(3):H1629-1635.
- [8] Nakagawa H, Scherlag BJ, Patterson E, et al. Patho-physiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(12 Suppl):S26-34.
- [9] Lin J, Scherlag BJ, Niu G, et al. Autonomic elements within the ligament of Marshall and inferior left ganglionated plexus mediate functions of the atrial neural network [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009, 20(3):318-324.
- [10] Báez-Escudero JL, Keida T, Dave AS, et al. Ethanol infusion in the vein of Marshall leads to parasympathetic denervation of the human left atrium: implications for atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(18):1892-1901.
- [11] Omichi C, Chou CC, Lee MH, et al. Demonstration of electrical and anatomic connections between Marshall bundles and left atrium in dogs: implications on the generation of P waves on surface electrocardiogram [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002, 13(12):1283-1291.
- [12] Han S, Joung B, Scanavacca M, et al. Electrophysiological characteristics of the Marshall bundle in humans [J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(6):786-793.
- [13] Kamanu S, Tan AY, Peter CT, et al. Vein of Marshall activity during sustained atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17(8):839-846.
- [14] Vlachos K, Derval N, Pambrun T, et al. Ligament of Marshall ablation for persistent atrial fibrillation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2021, 44(5):782-791.
- [15] Cabrera JA, Ho SY, Climent V, et al. The architecture of the left lateral atrial wall: a particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(3):356-362.
- [16] Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, et al. Vein of marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2000, 101(13):1503-1505.
- [17] Kashimura S, Fujisawa T, Nakajima K, et al. Electrical isolation of the Marshall bundle by radiofrequency catheter ablation: in patients with atrial fibrillation [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2020, 6(13):1647-1657.
- [18] Thompson N, Kitamura T, Martin R, et al. Demonstration of persistent conduction across the mitral isthmus via the vein of marshall with high-density activation mapping [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(7):100.
- [19] Hayashi T, Fukamizu S, Mitsuhashi T, et al. Peri-mitral atrial tachycardia using the Marshall bundle epicardial connections [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2016, 2(1):27-35.
- [20] Yokokawa M, Sundaram B, Garg A, et al. Impact of mitral isthmus anatomy on the likelihood of achieving linear block in patients undergoing catheter ablation of persistent atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(9):1404-1410.
- [21] Valderrábano M, Peterson LE, Swarup V, et al. Effect of catheter ablation with vein of marshall ethanol infusion vs catheter ablation alone on persistent atrial fibrillation: The VENUS Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(16):1620-1628.
- [22] Nakashima T, Pambrun T, Vlachos K, et al. Impact of vein of Marshall ethanol infusion on mitral isthmus block: efficacy and durability [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(12):e008884.
- [23] Pak HN, Hwang C, Lim HE, et al. Hybrid epicardial and endocardial ablation of persistent or permanent atrial fibrillation: a new approach for difficult cases [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18(9):917-923.
- [24] Reddy VY, Neuzil P, D'Avila A, et al. Isolating the posterior left atrium and pulmonary veins with a "box" lesion set: use of epicardial ablation to complete electrical isolation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008, 19(3):326-329.
- [25] Berruezo A, Bisbal F, Fernández-Armenta J, et al. Transthoracic epicardial ablation of mitral isthmus for treatment of recurrent perimitral flutter [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(1):26-33.
- [26] Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary [J]. *Europace*, 2018, 20:157-208. doi:10.1093/europace/eux275.
- [27] 彭飞, 连晓雨, 张和细, 等. 肺静脉前庭放射状线性消融改良术式治疗持续性房颤——临床 Pilot 研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(9):801-804.