

# 心脏脉冲电场消融治疗心房颤动的研究进展\*

曹子钧<sup>1,2</sup> 尹宗涛<sup>2</sup>

**[摘要]** 具有非热特性和独特的组织特异性的脉冲电场消融技术为外科消融治疗心房颤动提供了新的选择,与传统的外科消融方式相比,脉冲电场消融具有更高的安全性及有效性。本文主要介绍脉冲电场消融的原理、治疗心房颤动等方面的研究进展。

**[关键词]** 心房颤动;脉冲电场;不可逆电穿孔;心脏消融

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2023.08.006

**[中图分类号]** R541.7 **[文献标志码]** A

## Research progress of pulsed field ablation in cardiac surgery for atrial fibrillation

CAO Zijun<sup>1,2</sup> YIN Zongtao<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Graduate School of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, 116600, China;<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Northern Theater General Hospital)

Corresponding author: YIN Zongtao, E-mail: yzt711210@sina.com

**Abstract** Pulsed field ablation with non-thermal characteristics and unique tissue specificity provides a new choice for surgical ablation of atrial fibrillation. Compared with traditional surgical ablation, pulsed field ablation is more safe and effective. This paper mainly introduces the principle of pulsed field ablation and the clinical research progress in the treatment of atrial fibrillation.

**Key words** atrial fibrillation; pulsed field ablation; irreversible electroporation; cardiac ablation

心房颤动(房颤)是一种发病率和死亡率都很高的异质性疾病,全球超过3 000万人受其影响<sup>[1]</sup>。时至今日,导管消融对于房颤患者是一种公认的主要治疗方法<sup>[2]</sup>,其中肺静脉隔离(pulmonary vein isolation,PVI)是最常用的治疗策略。射频消融(radiofrequency ablation,RFA)是导管消融治疗中使用最多的,其次是冷冻消融和激光。然而这几种消融方式会产生非选择性的损伤,因此会造成肺静脉狭窄、食管病变、邻近神经(膈神经或迷走神经)以及动脉结构受损<sup>[3]</sup>。脉冲电场消融(pulsed field ablation,PFA)是一种新型非热消融技术,它可以优先消融心肌组织。在PFA过程中,应用超快速(微秒到纳秒)的电脉冲通过形成不可逆的纳米级孔隙来破坏细胞膜的稳定,最终导致细胞死亡,这一现象被称为电穿孔<sup>[4]</sup>。在最近的临床研究中,脉冲电场消融能够安全且有效地消融心房和肺静脉组织,这项技术是房颤消融领域的一大进步。

### 1 PFA的发展之路

2007年Lavee等<sup>[5]</sup>在5头实验猪上用不可逆

电穿孔(irreversible electroporation,IRE)脉冲发生器施加8、16和32个1 500~2 000 V的直流脉冲序列,频率为5个脉冲/s,结果显示实现了完全的电隔离和跨壁损伤,并且没有造成外周热损伤,这些特点奠定了PFA在外科治疗房颤的基础。2014年Neven等<sup>[6]</sup>用线性电穿孔技术在猪的左心房心外膜进行消融,结果显示心肌病变的平均深度和宽度与脉冲电场能量的多少存在显著的关系。2018年Reddy等<sup>[7]</sup>首次使用PFA进行人体心外膜消融房颤。该研究对象包括7例18~70岁的房颤患者(6例阵发性房颤,1例持续性房颤),在全身麻醉下用定制的脉冲发生器向可弯曲的线形心外膜导管电极输出脉冲电压波形进行消融左心房后壁和房室,所有患者的心外膜脉冲电场消融导管均由外科医生成功定位。研究表明7例患者中的6例都成功消融病灶和肺静脉隔离,1例由于技术问题未成功。从左房拔出导管后无碳化或血栓形成,消融后没有出现急性肺静脉狭窄、心包积液以及膈神经的损伤。总导管时间为(50.7±19.5) min,总消融时间为(25.0±17.5) min,显然这与外科传统的消融技术相比更有利。2020年Bradley等<sup>[8]</sup>在猪的左右心耳和右上肺静脉使用导管进行能量传递,结果表明PFA与射频消融比较不会导致心外膜脂肪炎症并且可以使心壁更均匀的纤维化重

\*基金项目:辽宁省民生科技计划联合计划项目(No: 2021JH2/10300082)

<sup>1</sup>辽宁中医药大学研究生学院(沈阳,116600)

<sup>2</sup>北部战区总医院心血管外科

通信作者:尹宗涛,E-mail: yzt711210@sina.com

型。这进一步证实了心脏实施脉冲电场治疗房颤的可行性和安全性。

## 2 电穿孔的机理

当高振幅、短持续时间的脉冲电场作用于细胞时,就会发生电穿孔,造成膜的不稳定性和离子传输增加,增强细胞膜的通透性<sup>[9]</sup>。脉冲幅度、脉冲宽度、脉冲数量、双相或单相波形和脉冲周期长度这些电场传递因素可以影响细胞膜的超渗透,同时根据磁场暴露参数和组织与输送电极的距离,细胞膜渗透性的增加可能是可逆的,也可能是不可逆的<sup>[10-13]</sup>。RFA 高度依赖于导管的稳定性和与组织接触,然而 Stewart 等<sup>[14]</sup>的研究表明,当电极与组织接触不够理想且组织表面不规则时,PFA 与射频能量产生的损伤更均匀。此外 Di Biase 等<sup>[11]</sup>对猪心耳的消融进一步证实了这一点,同时还可以观察到暴露于 PFA 且超过 IRE 阈值的心肌细胞在手术后立即失去收缩能力。尽管向组织传递大量能量,但由于总应用时间短且脉冲 $<100 \mu\text{s}$ ,PFA 的热效应可以忽略不计。电场的矢量化改变了系统提供的局部电流,并确定了等电位 IRE 场强度边界的形状和病变边缘。减少热损伤可以避免血液蛋白变性和对细胞外基质的损伤,因此已经开始探索 IRE 作为治疗靠近神经和血管结构(胰腺、前列腺、肝脏、肾脏)的肿瘤的一种方法<sup>[12]</sup>。

## 3 IRE 阈值

根据电极配置的不同,电场强度与电极之间的距离成反比的平方下降。这意味着靠近电极的心肌组织将暴露在最高的场强下,而磁场随着电极距离的增加而显著减弱。在较薄的心肌部位,侧支组织会经历较高的场强。到目前为止,临床前和临床评估报告显示脉冲电场消融后没有侧支损伤<sup>[13-14]</sup>。Kaminska 等<sup>[15]</sup>研究证明心肌组织诱导 IRE 的最低阈值为  $375 \sim 400 \text{ V/cm}$ ,这有助于靶向心房心肌,但是从胚胎大鼠心脏培养的未分化的 H9C2 心肌母细胞,这些细胞是不可兴奋的且形状不是健康心肌细胞的长宽比。此外,许多实验因素使这些发现无法与人类心房心肌进行比较。因此进一步的系统研究对于 IRE 用于心脏消融是非常有必要的。

## 4 PFA 治疗房颤的临床研究

### 4.1 PFA 治疗阵发性房颤

Reddy 等<sup>[16]</sup>用两种试验证实了 PFA 可以实现持久的 PVI。在脉冲试验中 40 例患者在全身麻醉下进行,以抑制骨骼肌刺激,采用  $900 \sim 1\,000 \text{ V}$  的单相波形。在 PEFCAT 试验中 41 例患者除 1 例全身麻醉外其余均在清醒状态下手术,采用  $1\,800 \sim 2\,000 \text{ V}$  的双相波形。这两个试验在  $(6.4 \pm 2.3)$  次应用 PFA 后,100% 的患者达到 PVI,在 20 min 的等待期和腺苷测试后,都没有观察到再连接。3 个月后进行有创电生理标测评估 PVI 的耐

久性从 18% 提高到 100%。

此外,2021 年 Reddy 等<sup>[4]</sup>继续报道了 PFA 后 1 年的临床结果,121 例患者中单纯 PFA 治疗的肺静脉达到 100% 急性 PVI,110 例患者在  $(93 \pm 30.1) \text{ d}$  进行肺静脉再标测,84.8% (64.5% 的患者)的肺静脉显示持久 PVI,96% (84.1% 的患者)的肺静脉采用优化的双相 PFA 波形治疗。74 例患者在术后平均  $(99.7 \pm 38.9) \text{ d}$  进行了 CT 或 MRI 检查发现没有出现门静脉狭窄,主要不良事件发生率为 2.5%,包括 1 例心脏压塞,1 例心包积液,1 例血管性血肿,1 例短暂性脑缺血发作,在随访期间没有进一步的重大安全事件。PVI 的耐久性随着 PFA 波形的连续演变而提高,直到最终优化波形达到 100%,这是前所未有的成功率<sup>[17-20]</sup>。

### 4.2 PFA 治疗持续性房颤

与阵发性房颤不同,单纯进行 PVI 对于持续性房颤患者是不够的,辅助性消融左房后壁(left atrial posterior wall, LAPW)可以带来更多的益处,Bai 等<sup>[21]</sup>和 Muneretto 等<sup>[22]</sup>的研究数据支持了“如果实现了持久的 LAPW 消融,持续性房颤消融的成功率也会提高”这一假设。此外,最近 Reddy 等<sup>[23]</sup>研究了 PFA 在持续性房颤患者中的临床应用,对纳入的 25 例患者进行 PVI、后壁隔离和三尖瓣峡部隔离。成功隔离肺静脉后,使用多样条 PFA 导管注入配置或标准多电极导管创建左心房的电压图。然后在 24 例患者中用每个条样都含有 4 个电极的 12F 导线五条线导管以重叠的方式放在后壁上。所有电极的 PFA 均采用双向波形,每次施加电压为  $1\,600 \sim 2\,000 \text{ V}$ ,平均 PFA 时间为 22 min。平均后壁消融时间为 10 min,平均每个患者应用 7 个部位,消融后用专用标测导管进行电压标测和病变确认。13 例患者使用焦点导管建立三尖瓣峡部线,平均每个三尖瓣峡部靶点为 6 个,平均消融时间为 9 min,所有患者均实现急性双向阻滞。术后所有患者都接受了重新标测程序来评估病变耐久性,PVI、后壁隔离和三尖瓣峡部的病灶隔离率分别为 96%、100% 和 100%。该研究证明了 PFA 在持续性房颤患者中的安全性及有效性。

## 5 PFA 对邻近结构以及心脏病变的影响

### 5.1 膈神经

对心外膜进行 RFA 可能会导致胶原变形和神经外部结构的损坏,而在 Yavin 等<sup>[24]</sup>的动物实验中,PFA 作用于实验动物的右侧膈神经区域平均 5.5 次后,结果显示没有出现急性膈神经麻痹且膈神经功能完好,无明显损伤。此外,在犬模型中用 PFA 技术消融上下肺静脉,该研究对膈神经的功能和组织学也没有产生影响<sup>[13]</sup>。一项近期研究在 10 头猪中进行急性肺静脉和上腔静脉隔离进而评估新型 PFA 系统的亚慢性 $[(7 \pm 3) \text{ d}]$ 和慢性 $[(30 \pm 3) \text{ d}]$ 的安全性,结果显示两组猪均具有 100% 的

病变持久性,左心房顶端和右心房后壁电活动的持续消除。此外消融的心脏部位组织学显示心肌纤维或平滑肌细胞的离散缺失区,但组织结构保持不变,炎症现象多见于亚慢性,并完全的保留了膈神经<sup>[34]</sup>。

### 5.2 冠状动脉

在早期的一些研究中,心外膜电穿孔后没有导致冠状动脉的永久性损害,仅仅是施加电流后可能会发生冠状动脉痉挛的现象<sup>[25]</sup>。因此不可逆电穿孔对于冠状动脉相对安全有效。Christopou 等<sup>[26]</sup>在4头实验猪中进行了20次心外膜消融,其中有9例观察到可逆性冠状动脉痉挛,研究结束17d后,结果表明均未观察到血管造影和组织病理学狭窄。Reddy 等<sup>[35]</sup>发现在PVI和左房后壁消融术期间,在冠状动脉一定距离的位置没有冠状动脉痉挛的迹象,但当消融导管紧邻动脉时,会发生冠状动脉血管痉挛,治疗前可以通过静脉注射硝酸甘油缓解并且预防,同时没有观察到ST段抬高。

### 5.3 食管

心房食管瘘是导管消融术后最严重的并发症,目前虽然有食管温度检测、食管冷却系统和机械食管移位的缓解措施,但依旧没有完全减轻食管损伤风险。Neven 等<sup>[27]</sup>用线性抽吸消融电穿孔直接作用于猪食管组织,2个月后未发现组织学变化。Koruth 等<sup>[28]</sup>的研究中比较了双相PFA和RFA在10头实验猪食管上方的下腔静脉消融的效果,在组织学评估中双相PFA组没有发现食管黏膜或外膜的变化,而RFA组却出现了瘘管、食管深部溃疡和脓肿等一系列的食管病变。一项研究表明心肌组织的治疗电场强度为400V/cm,而食管可以耐受高达3000V/cm的能量,另一项研究中向食管施加极高的电场(高达900V),病变也仅限于肌层<sup>[24,29-30]</sup>。

### 5.4 主动脉

Cochet 等<sup>[31]</sup>对41例阵发性房颤患者采用PFA(18例)、RFA(16例)和冷冻消融(7例)进行PVI治疗,热消融后43%的患者和PFA后33%的患者心脏磁共振显示降主动脉急性病变,3个月后心脏磁共振显示所有患者中主动脉晚期钆增强完全消退。

### 5.5 肺静脉狭窄

多项动物研究发现PFA导致肺静脉狭窄的概率极小<sup>[13-14,32]</sup>。Kuroki 等<sup>[33]</sup>比较了PFA和RFA对肺静脉狭窄的发生率。该研究纳入PFA(37例)组和RFA(43例)组80例患者共299条肺静脉,用随机盲法将基线和3个月的心脏CT扫描重建成三维图像并对肺静脉开口的长轴和短轴进行定量和定性评估,结果显示PFA组和RFA组肺静脉狭窄的发生率分别为0%(0/133)和12%(20/166)。进一步证明了PFA能显著降低肺静脉狭窄的

发生。

### 5.6 心脏病变

Howard 等<sup>[36]</sup>的研究则报道了电极距离组织0mm、2mm、4mm的接近程度对病变形成的影响,心脏病变的大小与心外膜表面和电极之间的距离成正比,当距离0mm时形成最深病变,因此电极与组织的距离增加了实现跨壁损伤的可能性。

## 6 小结与展望

PFA作为一种新的消融方式在外科治疗房颤领域有着巨大潜力,与传统的射频消融和冷冻消融相比具有更好的安全性和有效性。然而肺静脉再通是房颤复发的主要因素,所以PVI的持久至关重要。目前的临床研究证明PFA可以实现持久的PVI,并且发生与消融相关的不良事件概率较低。但由于样本量较少,随访时间有限,还需更大规模的临床试验和随机对照试验进行深入研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study[J]. *Circulation*, 2014, 129(8):837-847.
- [2] Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(13):1275-1285.
- [3] Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, et al. FIRE AND ICE investigators. cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23):2235-2245.
- [4] 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.
- [5] Lavee J, Onik G, Mikus P, et al. A novel nonthermal energy source for surgical epicardial atrial ablation: irreversible electroporation [J]. *Heart Surg Forum*, 2007, 10(2):E162-167.
- [6] Neven K, van Driel V, van Wessel H, et al. Epicardial linear electroporation ablation and lesion size [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(8):1465-1470.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 张家明, 陈志坚. 心房颤动消融的新视角——脉冲电场消融[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(11):851-854.
- [10] Yarmush ML, Golberg A, Serša G, et al. Electropora-



- tion-based technologies for medicine: principles, applications, and challenges[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2014, 16: 295-320.
- [11] Di Biase L, Diaz JC, Zhang XD, et al. Pulsed field catheter ablation in atrial fibrillation[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2022, 32(6): 378-387.
- [12] Rubinsky B. Irreversible electroporation in medicine[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2007, 6(4): 255-260.
- [13] Howard B, Haines DE, Verma A, et al. Reduction in pulmonary vein stenosis and collateral damage with pulsed field ablation compared with radiofrequency ablation in a canine model[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(9): e008337.
- [14] Stewart MT, Haines DE, Verma A, et al. Intracardiac pulsed field ablation: Proof of feasibility in a chronic porcine model[J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(5): 754-764.
- [15] Kaminska I, Kotulska M, Stecka A, et al. Electroporation-induced changes in normal immature rat myoblasts(H9C2)[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2012, 31(1): 19-25.
- [16] 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.
- [17] Das M, Wynn GJ, Saeed Y, et al. Pulmonary vein re-isolation as a routine strategy regardless of symptoms: the PRESSURE Randomized Controlled Trial[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3(6): 602-611.
- [18] Iwasawa J, Koruth JS, Petru J, et al. Temperature-controlled radiofrequency ablation for pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(5): 542-553.
- [19] Hussein A, Das M, Riva S, et al. Use of ablation index-guided ablation results in high rates of durable pulmonary vein isolation and freedom from arrhythmia in persistent atrial fibrillation patients: The PRAISE study results[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11(9): e006576.
- [20] Kawamura I, Neuzil P, Shivamurthy P, et al. Does pulsed field ablation regress over time? A quantitative temporal analysis of pulmonary vein isolation[J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(6): 878-884.
- [21] Bai R, Di Biase L, Mohanty P, et al. Proven isolation of the pulmonary vein antrum with or without left atrial posterior wall isolation in patients with persistent atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(1): 132-140.
- [22] Muneretto C, Bisleri G, Rosati F, et al. European prospective multicentre study of hybrid thoracoscopic and transcatheter ablation of persistent atrial fibrillation: the HISTORIC-AF trial[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 52(4): 740-745.
- [23] 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.
- [24] Yavin H, Shapira-Daniels A, Barkagan M, et al. Pulsed field ablation using a lattice electrode for focal energy delivery: biophysical characterization, lesion durability, and safety evaluation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(6): e008580.
- [25] Neven K, van Driel V, van Wessel H, et al. Myocardial lesion size after epicardial electroporation catheter ablation after subxiphoid puncture[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(4): 728-733.
- [26] Christopoulos G, Ladejobi A, Tri J, et al. Effects of pulsed electric fields on the coronary vasculature in swine[J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(8): S329.
- [27] 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): e004672.
- [28] Koruth JS, 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.
- [29] Lv Y, Zhang Y, Huang J, et al. A study on nonthermal irreversible electroporation of the thyroid[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18: 1533033819876307.
- [30] Sano MB, Fan RE, Cheng K, et al. Reduction of muscle contractions during irreversible electroporation therapy using high-frequency bursts of alternating polarity pulses: a laboratory investigation in an ex vivo swine model[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2018, 29(6): 893-898. e4.
- [31] 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.
- [32] van Es R, Konings MK, Du Pré BC, et al. High-frequency irreversible electroporation for cardiac ablation using an asymmetrical waveform[J]. *Biomed Eng Online*, 2019, 18(1): 75.
- [33] Kuroki K, Whang W, Eggert C, et al. Ostial dimensional changes after pulmonary vein isolation: Pulsed field ablation vs radiofrequency ablation[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(9): 1528-1535.
- [34] Grimaldi M, Di Monaco A, Gomez T, et al. Time course of irreversible electroporation lesion development through short-and long-term follow-up in pulsed-field ablation-treated hearts[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2022, 15(7): e010661.
- [35] Reddy VY, Petru J, Funasako M, et al. Coronary arterial spasm during pulsed field ablation to treat atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2022, 40: 111.
- [36] Howard B, Verma A, Tzou WS, et al. Effects of electrode-tissue proximity on cardiac lesion formation using pulsed field ablation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2022, 15(10): e011110.