心脏神经节丛与心律失常的研究进展

罗　达　江　洪

摘　要　多种心律失常的发生常与自主神经失调相联系，而心脏神经节丛(ganglionated plexus, GP)作为心脏内在自主神经系统的核心，与各种房性、室性心律失常更是密切相关。GP 干预可能具有抗心律失常作用。

关键词　心脏神经节丛　自主神经　GP 消融　GP 刺激　心律失常

中图分类号　R541.7　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2018.01.002

心脏多种正常生理功能受自主神经系统调控，如心脏的变时、变力、变传导作用。心脏自主神经系统可分为心脏外在自主神经系统和心脏内在自主神经系统，其中心脏外在自主神经系统包括延髓的神经元、迷走交感干及进入心脏沿途的神经纤维，而心脏内在自主神经系统则由聚集于心脏表面脂肪垫中的神经节丛以及分布于心脏、大血管表面的神经纤维构成。大量文献已报道心律失常的发生维持常与自主神经系统功能失调密切相关[1,2]。因此自主神经再平衡的问题也受到了越来越多的关注。而心脏神经节丛(ganglionated plexus, GP)作为调节心脏外在自主神经系统与内在自主神经系统联系的整合中枢，又与心律失常有何关系呢？本文旨在通过对 GP 近年来相关研究进展的归纳，来探讨总结 GP 与心律失常的关系。

一、GP 简介

1. GP 的解剖：心脏副交感神经节前纤维起源于延髓的迷走神经背核，向下延续为迷走神经干，后经胸腔与心交感神经构成心丛。心丛内的心脏自主神经节聚集于心脏表面的脂肪垫中，主要为心脏副交感节后神经元。GP 是心脏内在自主神经系统的重要组成部分，心房和心室均有数个主要的 GP。位于心房及肺静脉附近的 4 个主要 GP 包括右心房与右上肺静脉交界区的右前 GP(anterior right GP, ARGP)，右心房和右下肺静脉交界区的右下 GP(inferior right GP, IRGP)，左心房根部和左上肺静脉交界区的左上 GP(superior left GP, SLGP)，以及左心房和左下肺静脉交界区的左下 GP(inferior left GP, ILGP)。另外，大多数进入心房前的迷走神经传出纤维都会途径位于上腔静脉、主动脉及右肺静脉之间的 GP(superior vena cava – aorta GP, SVC – Ao GP)，该 GP 被认为是心脏外在自主神经纤维与内在自主神经系统之间连接的“头站”[3]。心室 GP 主要分布在：主动脉根部，左、右冠状动脉起始处，后降支起始处及锐缘支、钝缘支的起始部位等的脂肪垫内。此外，大量的连接神经纤维束在各个 GP 之间以及 GP 与心房和肺静脉之间形成了彼此关联的复杂神经网络。

2. GP 之间的功能联系：SVC – Ao GP 位于 4 个主要心房 GP 的上游，是迷走神经进入心脏的头站。早在 1997 年，Chiou 等[3]在实验犬上的研究发现，大多数迷走神经纤维首先会经过 SVC – Ao GP，而后发出分支进入 4 个心房 GP 及心房表面，途经 ARGP 及 IRGP 后分别支配窦房结及房室结，少数神经纤维会绕过 SVC – Ao GP 直接进入到心房 GP 中。随后，Hou 等[4,5]通过高频刺激单侧迷走交感干，比较心房颤动动物模型依次消融 SLGP、ARGP 和 IRGP 前后的窦率和室率变化，证实了外在自主神经最终通过 ARGP 来调控窦房结，而房室结则由 IRGP 调控。这也提示心房 GP 作为心脏内在和外在自主神经系统的“整合中心”参与调控窦性心率、房室传导、心房不应期以及心房颤动的诱发和维持。与此同时，PO 团队通过动物实验发现右心耳的期前刺激可以激活远处的 GP 且诱发心房颤动，并提出了著名的“章鱼假说”：激活的 GP(章鱼头)以梯度局部释放神经递质，并引发心房颤动；而激活的 GP 轴突(章鱼触手)又可逆向兴奋远处的 GP，释放神经递质形成高浓度的环境，并引起心房颤动的诱发与维持[6]。由此可见，心脏内在自主神经系统是一个复杂且高度整合的神经网络系统。

基金项目：国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81300181)

作者单位：430060　武汉大学人民医院心内科、武汉大学心血管病研究所、心血管病湖北省重点实验室

通讯作者：江洪，教授，博士生导师，电子信箱：hongjwhu@126.com

3. GP 的神经支配：内在心脏神经节包含不同功能的神经元，一般分为 3 种神经元：心脏传入神经元，心脏传出神经元（交感节后传出神经元、副交感节后传出神经元），胸内局部回路神经元[7]。GP 内不同神经元之间相互协调，并与其他胸内、心外神经节发生突触联系，来调控多种心脏功能，如心脏电生理的稳定与心肌的有效收缩舒张。不同物种间的心脏 GP 数量不一致，人的心脏大约分布有 14000 个以上的神经元细胞，而每个 GP 包含 200～1000 个的神经元，主要为胆碱能神经元和小部分去甲肾上腺素能神经元[8]。Hoover 等[9]通过对 8 例患者的 ARGP 进行组织活检，免疫荧光检测结果显示 ARGP 中多数神经元胞体同时具有乙酰胆碱酯酶和神经元型一氧化氮合酶的免疫活性，说明 GP 受大量的胆碱能和硝基能神经支配。这种双重免疫活性提示在迷走张力减弱的患者中，一氧化氮（nitric oxide，NO）及乙酰胆碱的同时缺失可能导致不良的预后及转归。除此之外，小部分神经元也受去甲肾上腺素能神经和肽能神经支配。神经递质除了经典的去甲肾上腺素和乙酰胆碱外，还包括 NO、神经肽 Y、甘丙肽等神经调节因子，且这些调节因子的释放取决于不同的神经刺激强度。这些发现也说明人类 GP 具有复杂的神经化学解剖。

二、GP 与房性心律失常

1. GP 与心房颤动：交感神经与迷走神经在心房颤动的诱发与维持中起着协同作用已被普遍认同。已有大量文献报道了心脏内在自主神经系统与心房颤动的关系，综观这些基础研究与临床报道，可以发现 GP 在心房颤动中扮演着重要角色。

心脏内在自主神经系统的激活可能是导致心房颤动急性电重构的一个重要因素。Lu 等[10]的研究发现以 GP 为核心的心脏内在自主神经系统参与了心房颤动的发生机制，GP 消融能逆转和阻止快速起搏诱发的急性心房电重构。在 6 h 的心房快速起搏前进行心房 4 个主要 GP 的消融或自主神经阻滞剂的静脉注射，可以抑制心脏内源性自主神经系统的活性，从而逆转和阻止心房颤动引起的 ERP 缩短、∑WOV 不断增宽等心房电生理的改变。Choi 等[11]更为直观地证实了心脏内在自主神经系统是阵发性房性心律失常的一个不变的触发因素。他们动态记录了 6 只心房颤动/房性心动过速模型犬的心脏外在自主神经活性及内在自主神经活性（SLGP 和 Marshall 韧带），结果显示 72% 的阵发性心房颤动发作前都可以记录到内在自主神经活性的增强，剩余的 28% 则记录到外在自主神经与内在自主神经活性的同时增强；而阵发性房速发作前总会伴随内在自主神经活性的增强。Lim 等[12]在 12 个将进行心房颤动消融术患者的窦律期间，短阵高频刺激 GP 并记录肺静脉、冠状窦、高右房的电位，发现肺静脉异位激动占 76%，并能引起房性心动过速和心房颤动，提示心脏内在自主神经系统与肺静脉异位激动之间的直接联系。GP 的高度激活会引起大量乙酰胆碱和儿茶酚胺的释放，导致肺静脉局部异常电位的形成，为心房颤动的触发和维持提供了条件。

2. GP 消融/抑制与心房颤动治疗：GP 是心房颤动触发环节的 1 个重要因素，许多研究已经证实肺静脉隔离术（pulmonary veins isolation，PVI）加上 GP 消融是治疗心房颤动的有效手段。Choi 等[13]回顾了近年来 10 项关于 GP 消融的临床试验，这些试验也验证了 GP 消融辅助治疗心房颤动的可行性和有效性。值得注意的是，相较于 PVI 术，单纯的 GP 消融有更高的早期复发率及较短的无心房颤动复发期。也有研究报道单纯消融 GP 的远期作用会使房性心律失常诱发率上升以及诱导心房神经重构的发生[14, 15]。然而，PVI 术加上额外的 GP 消融则在维持无心房颤动复发期上更优于单纯的 PVI 术，对阵发性心房颤动患者而言也有更好的临床结局。Katritsis 等[16]近年的一项大型临床研究比较了 PVI 术、GP 消融术、PVI 术加 GP 消融 3 种术式对阵发性心房颤动的长期治疗作用，两年的随访发现分别有 56%、48%、74% 的患者无心房颤动或房性心动过速复发。两种术式的同时使用既从源头上阻断心房颤动的发生，又切断了心房颤动的维持途径，有利于心房颤动的治疗及避免心房颤动的复发。

虽然 GP 消融对心房颤动治疗有所帮助，但仍存在着局限性及有待解决的问题。一方面，经心内膜消融 GP 不易完全消融，而不完全消融则会增加心房组织的异质性及电不均一性，易导致微折返的形成，有潜在促心律失常发生的可能。另一方面，已有研究显示 GP 消融术后 4～8 周会有自主神经再生现象的发生，这为心房颤动的复发提供了条件[14, 17]。如何避免 GP 消融后自主神经再生也是需要考虑解决的问题。近两年，Pokushalov 等[18]报道了关于 GP 注射肉毒素控制术后心房颤动的 1 年临床随访结果，结果显示肉毒素 GP 注射不仅能显著减少术后心房颤动的发生率，而且在心脏搭桥术后至少 1 年内能发挥抗房性心律失常作用。Lo 等[19]近期也公布了动物实验

的研究结果,并阐释了其中的机制。他们发现 GP 内短期注射肉毒素可以避免心房颤动时的神经重构,打破了心房颤动致心房颤动的恶性循环,为心房颤动抑制提供长期的保护,也为心房颤动治疗提供了一个新的思路。

三、GP 与室性心律失常

恶性室性心律失常是心源性猝死的重要原因,而交感神经的过度支配、迷走神经活性的减弱,以及异常的神经激素水平改变与室性心律失常的发生密切相关。目前,迷走神经刺激在多种室性心律失常模型中的抗心律失常作用已有文献报道,其中的机制是多方面的,包括心率减缓作用、抑制交感活性、减少心肌凋亡、抑制缝隙链接蛋白减少及炎性反应等。GP 作为心脏副交感节后神经元聚集的部位,大部分为胆碱能神经元,但也有小部分为去甲肾上腺素能神经及肽能神经,刺激 GP 是否发挥着同样确切的抗心律失常作用呢?

在上述提及的 GP 神经支配部分,可以得知 GP 大量表达神经元型一氧化氮合酶[9]。NO 能通过自分泌的作用增加心脏胆碱能神经的乙酰胆碱释放,并能直接作用于心肌细胞来激活鸟苷酸环化酶。Brack 等[20,21]的兔心脏体外灌流研究证实,刺激迷走神经时左心室壁会释放神经源性的 NO,并会减少心脏的心室颤动易感性,且这种抑颤、抗肾上腺素能作用通过节后传出神经纤维发挥,并不依赖于胆碱能受体激活。这也提示 GP 中的神经源型一氧化氮合酶介导的信号途径可能是刺激迷走神经降低室性心律失常事件发生的重要机制。

近些年来,笔者所在团队开展的一系列动物实验也探究了 GP 与心室电生理性质的关系,研究结果表明高强度和低强度的心外膜心房 GP 刺激与迷走神经刺激对心室电生理性质产生的影响相似,均能延长心室的有效不应期(ERP)和动作电位时程(APD),但对 APD 回复曲线斜率及 APD 交替的影响并不一致[22~24];在正常对照和急性心肌梗死模型中,GP 刺激不增加正常心脏室性心律失常的风险且有助于抑制急性心肌梗死后室性心律失常的发生[22,23]。另一方面,GP 消融却会显著增加急性心肌梗死后室性心律失常发生率和降低心室颤动阈值,提示合并冠心病的患者 GP 消融可能增加室性心律失常发生的风险[24]。这些结果表明 GP 刺激对急性心肌梗死后恶性心律失常具有保护性作用。此外,笔者在缺血再灌注模型中也验证了心房 GP 刺激能显著延长心室 ERP,提高心脏副交感神经活性,避免缝隙连接蛋白 Cx43 表达的减少,并能明显减少心肌梗死面积及缺血再灌注诱发的室性心律失常事件的发生率[25]。以上结果都说明 GP 刺激可以提高心脏迷走活性,从而调控自主神经系统的平衡,稳定心室电生理特性,更为直接地发挥抗心律失常作用,且这种保护作用与颈部迷走神经刺激相同。

四、GP 刺激与心室率控制

IRGP 作为房室结的枢纽在心室率的调控中发挥着重要作用,多篇文献报道了 GP 刺激可用于心房颤动时心室率的控制。Mischke 等在 9 只心房颤动模型犬上经心内膜刺激 IRGP 1 ~2 年,发现可以安全有效地控制心房颤动时心室率为 100 ~140 次/分。Rossi 等在 14 例心脏手术术后心房颤动患者给予 IRGP 高频刺激,刺激后可使心室率降低 25%,证实了心外膜 IRGP 刺激降低术后心房颤动心室率的有效性和可行性。Zhang 等则在心房颤动心力衰竭动物模型上给予 IRGP 连续 6 个月低强度刺激,与对照组相比,刺激组能显著减缓心室率,并能增强左心室功能,提示 IRGP 刺激对于心力衰竭合并心房颤动的治疗可能是有效的。

此外,GP 刺激在其他类型的室上速中同样发挥着控制心室率的作用。Ali 等在 8 只实验犬右房上给予高频电刺激诱发房性心律失常,包括心房颤动、心房扑动、房性心动过速、房室结异位节律等,随后刺激 IRGP,他们发现 GP 刺激可以降低室上速时的心室率并改善心室收缩。Moak 等则在法洛四联症非跨环补片术后实验犬中进行 IRGP 刺激,结果显示刺激 IRGP 能降低术后发生交界性异位性心动过速和心房颤动时的心室率。综上所述,IRGP 刺激对于各种类型室上速发作时的心室率控制效果是显而易见的。

五、展 望

心脏内在自主神经系统是 1 个复杂且相互关联的神经网络,而 GP 作为心脏内在自主神经系统与外在自主神经系统的中继站,在维持正常窦律以及房性、室性心律失常发生与维持中扮演着重要角色。GP 干预作为 1 种调整自主神经平衡的潜在治疗手段,可能更为直接有效地发挥作用。相对于迷走神经刺激,GP 的刺激作用更集中于心脏内在神经系统,从而可以避免迷走神经刺激带来的全身性不良反应,如不能忍受的迷走反射、感觉异常等。也不难发现 GP 干预在治疗作用上存在一些矛盾的地方,如 GP 消融能减少心房颤动的复发率,但也可能增加室性心律失

常发生的风险;GP 高频刺激可能诱发房性心动过速和心房颤动,另一方面却也可以抑制心肌梗死后心律失常的发生。摸索合适有效的刺激参数使益处最大化、不良反应最小化也是非常必要的。从中也可以看出自主神经系统在心律失常中的调节作用是错综复杂的,并且难以预测。调节自主神经系统中交感神经、副交感神经张力的平衡是预防及治疗心血管疾病的重点,如何找到这其中的平衡点则需要开展更细致、深入地研究。

参考文献

1 Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias[J]. Circ Res, 2014, 114(6): 1004 – 1021

2 Hou Y, Zhou Q, Po SS. Neuromodulation for cardiac arrhythmia[J]. Heart Rhythm, 2016, 13(2): 584 – 592

3 Chiou CW, Eble JN, Zipes DP. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad[J]. Circulation, 1997, 95(11): 2573 – 2584

4 Hou Y, Scherlag BJ, 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]. Journal of the American College of Cardiology, 2007, 50(1): 61 – 68

5 Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, *et al*. Interactive atrial neural network: Determining the connections between ganglionated plexi[J]. Heart Rhythm, 2007, 4(1): 56 – 63

6 Zhou J, Scherlag BJ, Edwards J, *et al*. Gradients of atrial refractoriness and inducibility of atrial fibrillation due to stimulation of ganglionated plexi[J]. J Cardiovas Electrophysiol, 2007, 18(1): 83 – 90

7 Armour JA. Potential clinical relevance of the 'little brain' on the mammalian heart[J]. Exp Physiol, 2008, 93(2): 165 – 176

8 Armour JA, Murphy DA, Yuan B X, *et al*. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system[J]. Anat Rec, 1997, 247(2): 289 – 298

9 Hoover DB, Isaacs ER, Jacques F, *et al*. Localization of multiple neurotransmitters in surgically derived specimens of human atrial ganglia[J]. Neuroscience, 2009, 164(3): 1170 – 1179

10 Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, *et al*. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: autonomic mechanism for atrial electrical remodeling induced by short – term rapid atrial pacing[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008, 1(3): 184 – 192

11 Choi EK, Shen MJ, Han S, *et al*. Intrinsic cardiac nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmia in ambulatory dogs[J]. Circulation, 2010, 121(24): 2615 – 2623

12 Lim PB, Malcolme – Lawes LC, Stuber T, *et al*. Intrinsic cardiac autonomic stimulation induces pulmonary vein ectopy and triggers atrial fibrillation in humans[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011, 22(6): 638 – 646

13 Choi E, Chen P. Is the atrial neural plexis a therapeutic target in atrial fibrillation? [J]. Methodist DeBakey Cardiovas J, 2015, 11(2): 82 – 86

14 Mao J, Yin X, Zhang Y, *et al*. Ablation of epicardial ganglionated plexi increases atrial vulnerability to arrhythmias in dogs[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014, 7(4): 711 – 717

15 Zhao QY, Huang H, Zhang SD, *et al*. Atrial autonomic innervation remodelling and atrial fibrillation inducibility after epicardial ganglionic plexi ablation[J]. Europace, 2010, 12(6): 805 – 810

16 Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, *et al*. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation [J]. J Am College Cardiol, 2013, 62(24): 2318 – 2325

17 Sakamoto S, Schuessler RB, Lee A M, *et al*. Vagal denervation and reinnervation after ablation of ganglionated plexi[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 139(2): 444 – 452

18 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

19 Lo L, Chang H, Scherlag BJ, *et al*. Temporary suppression of cardiac ganglionated plexi leads to long – term suppression of atrial fibrillation: evidence of early autonomic intervention to break the vicious cycle of "AF Begets AF". [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(7): 2416 – 2422

20 Brack KE, Patel VH, Mantravardi R, *et al*. Direct evidence of nitric oxide release from neuronal nitric oxide synthase activation in the left ventricle as a result of cervical vagus nerve stimulation[J]. J Physiol, 2009, 587(Pt 12): 3045 – 3054

21 Brack KE, Coote JH, Ng GA. Vagus nerve stimulation protects against ventricular fibrillation independent of muscarinic receptor activation[J]. Cardiovasc Res, 2011, 91(3): 437 – 446

22 He B, Lu Z, He W, *et al*. Effects of low – intensity atrial ganglionated plexi stimulation on ventricular electrophysiology and arrhythmogenesis[J]. Auton Neurosci, 2013, 174(1 – 2): 54 – 60

23 He B, Lu Z, He W, *et al*. The effects of atrial ganglionated plexi stimulation on ventricular electrophysiology in a normal canine heart [J]. J Int Cardiac Electrophysiol, 2013, 37(1): 1 – 8

24 He B, Lu Z, He W, *et al*. Effects of ganglionated plexi ablation on ventricular electrophysiological properties in normal hearts and after acute myocardial ischemia[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(1): 86 – 93

25 Wang S, Li H, Yu L, *et al*. Anti – arrhythmic effects of atrial ganglionated plexi stimulation is accompanied by preservation of connexin43 protein in ischemia – reperfusion canine model[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(12): 22098 – 22107

（收稿日期:2017 – 04 – 07）
（修回日期:2017 – 04 – 08）