

纳秒脉冲电场消融治疗心房颤动的前景

汪领^{1a}, 黄琼^{1b}, 孙玉梅^{1b}, 陈永刚², 吴斌², 袁义强^{1b}

1. 河南省胸科医院 a. 检验科; b. 心内科, 河南 郑州 450008;

2. 浙江省脉冲电场技术医学转化重点实验室, 浙江 杭州 311100

[摘要] 导管消融已成为维持心房颤动患者窦性心律的主要治疗方法, 肺静脉隔离是最常用的治疗策略。与应用于心房颤动消融的热能相比, 不可逆电穿孔 (Irreversible Electroporation, IRE) 是一种非热替代方法, 在细胞上施加高压场以诱导细胞膜发生改变, 产生纳米孔, 从而损害细胞的完整性和生存能力。纳秒脉冲电场消融 (Nanosecond Pulsed Electric Field Ablation, nsPFA) 具有通过IRE产生跨壁连续病变的能力, 传输到心脏组织的热量较小, 并且心肌细胞对电场有超高敏感性, 因此, 其具有安全性和有效性。本文总结了nsPFA治疗心房颤动的基本原理和当前的科学证据, 并将其与最近的实践建议进行结合, 讨论新兴技术和未来的发展方向。

[关键词] 不可逆电穿孔; 纳秒脉冲电场; 消融; 心房颤动

Prospect of Nanosecond Pulsed Electric Field for Atrial Fibrillation Treatment

WANG Ling^{1a}, HUANG Qiong^{1b}, SUN Yumei^{1b}, CHEN Yonggang², WU Bin², YUAN Yiqiang^{1b}

1. a. Department of Laboratory; b. Department of Cardiology, Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou Henan 450008, China;

2. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pulsed Power Translational Medicine, Hangzhou Zhejiang 311100, China

Abstract: Catheter ablation has become the primary treatment for maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation (AF) patients, with pulmonary vein isolation being the most commonly recommended treatment strategy. Compared with the thermal energy applied in the ablation of atrial fibrillation, Irreversible Electroporation (IRE) is a non-thermal alternative that exerts a high voltage field to induce modifications in the cell membrane and creates nanopores, thereby compromising cell integrity and viability. Nanosecond pulsed electric field ablation (nsPFA) is safe and effective for ablation because of its ability to ablation continuous transwall lesions through IRE, the small amount of heat transmitted to cardiac tissue, and the ultra-sensitivity of cardiomyocytes to electric fields. This review summarized the rationale and current scientific evidence for nsPFA treatment of atrial fibrillation and combined it with recent practice recommendations to address emerging technologies and future directions.

Key words: irreversible electroporation; nanosecond pulsed electric field; ablation; atrial fibrillation

[中图分类号] R541.7; R312

[文献标识码] A

doi: 10.3969/j.issn.1674-1633.2023.05.011

[文章编号] 1674-1633(2023)05-0061-04

引言

心房颤动是最常见的持续性心律失常之一, 其全球患病率正在逐年增长^[1]。对于有症状且抗心律失常药物治疗失败的心房颤动患者, 一般采用肺静脉隔离导管消融术治疗^[2]。自1998年以来, 临床多采用射频、冷冻、激光、热液和超声等热技术进行导管消融, 以分离肺静脉内的致心律失常灶。虽然消融有一定效果, 但也存在与无区别性热损伤相关的并发症, 如肺静脉狭窄、膈神经损伤、脑血管损伤和食道食管瘘等, 且往往会导致死亡^[3-4]。在减少心房颤动复发的同时, 最大限度地减少并发症是导管消融的关键。

纳秒脉冲电场消融 (Nanosecond Pulsed Electric

Field Ablation, nsPFA) 利用多个高电压、短程电场的非热烧蚀方式, 通过不可逆电穿孔 (Irreversible Electroporation, IRE) 机理来破坏组织细胞膜, 使细胞内容物泄漏, 最终导致细胞凋亡^[5]。其对不同组织的敏感性, 让PFA在保留邻近组织和结构的同时, 能够对心房心肌进行全透壁消融, 这种能力使非热能源的消融技术极具吸引力。本文总结了nsPFA治疗心房颤动的基本原理和相关证据, 为之后的临床应用提供参考依据。

1 脉冲电场心房颤动消融的基础研究

1.1 IRE的机制

如图1所示, 当细胞在纳秒脉冲电场的作用下发生电穿孔时, 细胞膜通透性增加, Ca^{2+} 和 Na^{+} 进入细胞。这种现象通常会导致: ① 钠直接流入或钠钙交换, $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATP酶活性增加, 进而ATP消耗增加; ② 细胞中 Ca^{2+} 浓度增加, 这可能会打开线粒体膜的通透性转换孔,

收稿日期: 2023-02-22

基金项目: 国家自然科学基金 (82027803; 82070516; 82102183)。

通信作者: 袁义强, 主任医师, 主要研究方向为心血管疾病及心电生理学。

通信作者邮箱: zzqyuanqiang@126.com

导致电化学梯度的改变,从而使线粒体产生的 ATP 减少;③ 其他细胞效应,包括脂肪酶和蛋白酶的激活,以及活性氧的产生,这可能导致细胞死亡。如果大多数线粒体仍然能够合成 ATP,那么 ATP 的丢失可能只会导致细胞凋亡;相反,如果 ATP 消耗过多,细胞不能合成新的 ATP,细胞就会发生坏死,最终都会产生瘢痕。

与心房颤动热消融相比,电穿孔是一种用脉冲电场破坏目标组织的非热方法。在肿瘤学领域,作为一种暂时渗透细胞膜的工具,电穿孔首先与化疗结合使用,以促进化疗药物被肿瘤细胞吸收^[6-7],随后才作为一种单独的疗法,选择性地破坏目标组织^[5,8]。其单一疗法的不同治疗应用与对其的可逆和不可逆作用有关。当电场强度足够大,跨膜电压超过细胞的临界阈值时,渗透效应是不可逆的,并导致细胞死亡;低于这个阈值时,细胞可能会短暂通透,但随后会恢复。不同组织的诱导细胞死亡的阈值不同^[9],这使其在治疗心律失常方面具有较大的潜在价值。

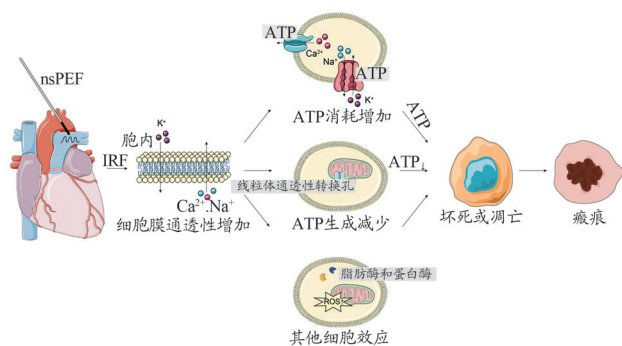


图1 不可逆电穿孔的机制

1.2 基于IRE的nsPFA

传统的消融方式会导致不连续和不均匀的病变,而 nsPFA 在影响暴露于电场区域内所有组织的同时,表现出基于 IRE 的组织依赖电场阈值的组织选择性。暴露在高于临界阈值电场强度下的细胞会导致 IRE 并死亡,而暴露在低于各自临界阈值电场强度下的细胞会发生可逆电穿孔并存活,nsPFA 的这个优势可以使肺静脉隔离更加安全。由于心脏细胞对 nsPFA 的高度敏感性^[10],邻近脆弱的结构,如膈神经、肺和食管,受到一定的保护^[11-12]。由于安全性方面的顾虑减少,操作员可以使用更高的功率以提高肺静脉隔离的持久性,从而减少复发的可能,这是电穿孔所特有的优势。

nsPFA 的组织特异性会随着输送参数的微小变化而改变。脉冲幅度、数量、频率/持续时间、总持续时间和形状等都会影响诱导的跨膜电压。单相脉冲通常导致肌肉刺激,需要进行全身麻醉,以尽量减少肌肉收缩^[13];相比之下,双相脉冲很少造成或没有肌肉刺激。长时间的高压单相脉冲不仅可能引起剧烈的肌肉收缩,而且还

可能导致电弧、大气泡或气压伤^[14]。而现代 nsPFA 使用受控的超短电压脉冲(通常在毫秒或更短的范围),可以参数化以消除电弧的风险,并使气泡体积在临床上忽略不计,从而提高安全性。

2 临床前研究

在临床前研究中,nsPFA 技术已被证明可以通过电穿孔机制,产生容易区分的组织结构和完好的组织学特征的病变来显示细胞死亡,并且强调了 nsPFA 创建持久肺静脉隔离的可行性及安全性。

Xie 等^[15]在 2015 年首次将相比于热消融能更好地控制消融形状的纳秒脉冲电场应用于兔的心脏组织。与典型的射频消融相比,整个壁的消融形状更加平滑和均匀,且手术时间显著缩短。随后评估了心脏组织纤维各向异性对 PFA 时不同电极结构的影响^[16],结果表明,“心外-心内”结构(圆形电极分别位于心外和心内膜上,彼此相对)不受纤维取向影响,对心房颤动的消融是可靠的;而当纤维取向不一致时,穿透电极结构(两根针平行插入心肌)可能会遇到问题。该研究提出的模型不包括组织异质性,如纤维组织或血管。此外,消融体积的比较不是定量验证,这就造成了消融程度的不确定性。

Lavee 等^[17]对 5 头猪进行了右心房和/或左心房内膜消融手术,结果显示心房组织完全被透壁破坏,而且没有局部发热效应,对 nsPFA 作为心房颤动潜在治疗方法进行了临床前评估。在一项比较射频消融与 nsPFA 之间持久肺静脉和上腔静脉隔离的临床前实验中,双相波形 nsPFA 组的持久性显著高于单相波形 nsPFA 和射频消融组,所有的队列中膈神经都被保留,而肺静脉狭窄仅在射频组出现^[18]。Neven 等^[19]将对心脏细胞致命的电流直接施加在猪的食管上,而没有明显的损伤。解剖后食管外膜或上皮上均未肉眼可见的病变,组织学上仅可见肌层外侧有小瘢痕,而黏膜及黏膜下层正常。

Yavin 等^[20]开发了一种圆形多电极导管的 nsPFA 系统,用于 Carto 3[®] 绘图系统的多通道发生器。在实验中,所有 12 头猪都建立了从上腔静脉到下腔静脉的右心房急性消融线,91.7% (11/12) 的猪在 (28 ± 3) d 后维持了消融线。高强度 PFA 对食管及膈神经功能结构无影响,而标准强度的射频消融会导致急性膈神经瘫痪和食管深层组织损伤,包括固有肌层和外膜层,这可能与应用时间的缩短有关。而且,nsPFA 需要接近组织,在导管与组织接近的应用中,即时电图衰减和损伤持续时间更长。虽然导管与组织之间的接近度是通过电图形态、心内回声和导管与解剖外壳的接近度来评估的,而不是通过测量接触力来评估的,但组织接近度可能在 nsPFA 中起着重要作用。近距离对病变形成的影响,包括 nsPFA 的最

佳近距离参数尚不清楚,未来需要进一步研究。

Grimaldi 等^[21]将 10 头猪模型分为亚慢性组 (7 ± 3) d 和慢性组 (30 ± 3) d,以描述 PFA 对治疗心房心脏病变的渐进性。组织学显示,所有消融的心脏部位均显示出心肌纤维或平滑肌细胞的离散区损失,但组织结构得以保存,最终导致纤维细胞替换、新生血管和新胶原沉积。在消融区,第 9 d 新生心内膜未成熟形成和再内皮化;第 30 d 新生心内膜成熟、再内皮化且稳定,这一发现对于降低血栓栓塞风险有一定意义。矿化结果与残余坏死肌纤维有关,观察到在第 7 d 组织学样本中有许多炎症细胞的矿化区;而在第 30 d 没有观察到炎症细胞,这一观察结果可用于评估临床研究中的早期复发。

3 临床研究

基于这些临床前结果,国内外一些学者开展了 nsPFA 治疗心房颤动的临床研究^[22-23]。Reddy 等^[24]首次描述了在阵发性心房颤动患者中使用单相 nsPFA 的初步临床经验,使用设计用于包裹肺静脉和后壁的心内膜消融导管或者线状心外膜导管。2 个中心的 22 例患者,一共包括 57 个肺静脉均成功隔离且无并发症,尽管在这些患者队列中没有观察到急性安全性问题,但仍缺乏长期的安全性研究,需要通过计算机断层扫描/磁共振成像专门评估肺静脉狭窄、食管损伤和脑微栓塞等不良事件。

Reddy 等^[25]随后证实了 nsPFA 优先影响心肌组织的特异性,其允许简便的超快速肺静脉分离,具有持久性和安全性。在 120 d 的中位随访中,除 1 例手术相关心包填塞外,无其他主要不良事件(中风、膈神经损伤、肺静脉狭窄和食管损伤等)发生。3 项多中心研究(IMPULSE、PEFCAT 和 PEFCAT II)(Farapulse PFA 系统)显示房性心律失常随访 1 年内复发率较低^[26]。此外,Reddy 等^[27]的另一项报告首次评估了同时使用五线导管和局灶性 nsPFA 导管来制定适合持续性心房颤动病变组的策略。在 25 例持续性心房颤动患者中成功地进行了肺静脉、左房后壁和三尖瓣峡部消融,这将 nsPFA 的潜在作用从阵发性心房颤动扩展到持续性心房颤动。有研究表明,当能量传递到冠状动脉附近时,nsPFA 通常会引起亚临床血管痉挛^[28]。无论是治疗痉挛还是作为预防,这种现象均可采用硝酸甘油减轻。实验显示 nsPFA 可诱发患者晚期钆增强面积增大,并在慢性阶段消失,提示一种涉及较少慢性纤维化的特定修复过程,这可能有助于保持组织的顺应性以及左心房贮存和增压泵的功能^[29]。

虽然 Farapulse PFA 系统可以说是迄今为止研究最多的系统,但其他公司和组织也在开发这种类型的技术。2019 年 12 月,美国 FDA 批准美敦力公司 PFA 系

统有效性和安全性的器械豁免试验。之后,参与该研究的 14 例患者的急性手术结局,肺静脉分离率 100%,未观察到严重不良事件,包括食管或膈神经损伤^[30]。此外,Affera 公司研发了一种可以在射频和 PFA 之间切换的晶格尖端射频导管^[31],这种技术可以快速放置那些最常用于治疗阵发性或持续性心房颤动肺静脉电隔离的消融病灶组,以及横跨二尖瓣后峡、左心房顶和三尖瓣峡的线性阻滞。此研究只分析了急性手术结果和短期安全性数据,持续随访和专门侵入性重映射研究在未来是必要的。

4 心房颤动消融治疗的前景

尽管安全性和有效性是评估新兴心房颤动消融技术的最主要标准,随着心房颤动消融需求的增加^[32],确保其有效性也越来越重要。而肺静脉重连是心房颤动复发的主要危险因素,这对肺静脉隔离的持久性尤为重要^[33],目前,尚缺乏大规模、多中心的前瞻性临床随机对照试验以及长期随访数据。鉴于 nsPFA 相对于热能的潜在优势,许多其他 nsPFA 系统目前正在开发中。每个设备都必须在特定的临床场景中进行测试,以证明其安全性和有效性。基于脉冲电场系统考虑的因素及形态导管的选择,专有系统独特的最佳参数组合也亟需优化。同样,需要更大规模的研究来确定热凝、微栓塞、电弧和心律失常的理论风险是否对未来 nsPFA 的广泛使用构成真正的威胁。学习曲线特征,无症状脑梗死和无症状脑损伤的发生率,以及麻醉和 nsPFA 能量设置对此类新手术的影响也需要进一步充分阐明。除此之外,心肌酶谱等血液指标也可能具有预测导管消融患者心房颤动复发的能力^[34]。作为一种非侵入性标志物来预测使用 nsPFA 进行心脏消融的结果,评价心脏酶动力学需要长期随访。

综上所述,nsPFA 是一种非热消融技术,其利用高振幅 nsPFA 组织,在心房颤动治疗中表现出极大的优势。虽然初步的动物和人体研究结果令人期待,但还需要进一步的研究来确定这种新能源技术的长期疗效和安全性。

[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] 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[J]. *Europace*, 2018, 20(1): e1-e160.
- [3] Aryana A, Singh SM, Mugnai G, et al. Pulmonary vein reconnection following catheter ablation of atrial fibrillation

- using the second-generation cryoballoon versus open-irrigated radiofrequency: results of a multicenter analysis[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2016, 47(3): 341-348.
- [4] 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.
- [5] Davalos RV, Mir IL, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation[J]. *Ann Biomed Eng*, 2005, 33(2): 223-231.
- [6] Heller R, Jaroszeski MJ, Glass LF, *et al.* Phase I/II trial for the treatment of cutaneous and subcutaneous tumors using electrochemotherapy[J]. *Cancer*, 1996, 77(5): 964-971.
- [7] Mir LM, Orlowski S, Belehradek J, *et al.* Electrochemotherapy potentiation of antitumour effect of bleomycin by local electric pulses[J]. *Eur J Cancer*, 1991, 27(1): 68-72.
- [8] Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: a new ablation modality--clinical implications[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2007, 6(1): 37-48.
- [9] 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.
- [10] Sugrue A, Vaidya V, Witt C, *et al.* Irreversible electroporation for catheter-based cardiac ablation: a systematic review of the preclinical experience[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2019, 55(3): 251-265.
- [11] van Driel VJ, Neven K, van Wessel H, *et al.* Low vulnerability of the right phrenic nerve to electroporation ablation[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(8): 1838-1844.
- [12] 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.
- [13] Neven K, Driel V, Wessel H, *et al.* Myocardial lesion size after epicardial electroporation catheter ablation after subxiphoid puncture[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(4): 728-733.
- [14] Bardy GH, Coltorti F, Stewart RB, *et al.* Catheter-mediated electrical ablation: the relation between current and pulse width on voltage breakdown and shock-wave generation[J]. *Circ Res*, 1988, 63(2): 409-414.
- [15] Xie F, Varghese F, Pakhomov AG, *et al.* Ablation of myocardial tissue with nanosecond pulsed electric fields[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144833.
- [16] Xie F, Zemlin CW. Effect of twisted fiber anisotropy in cardiac tissue on ablation with pulsed electric fields[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152262.
- [17] 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.
- [18] Koruth J, Kuroki K, Iwasawa J, *et al.* Preclinical evaluation of pulsed field ablation: electrophysiological and histological assessment of thoracic vein isolation[J]. *Circ Arrhythm Electroph*, 2019, 12(12): e007781.
- [19] 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 Electroph*, 2017, 10(5): e004672.
- [20] Yavin H, Brem E, Zilberman I, *et al.* Circular multielectrode pulsed field ablation catheter lasso pulsed field ablation: Lesion characteristics, durability, and effect on neighboring structures[J]. *Circ Arrhythm Electroph*, 2021, 14(2): e009229.
- [21] 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 Electroph*, 2022, 15(7): e010661.
- [22] 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.
- [23] Guo F, Wang J, Deng Q, *et al.* Effects of pulsed field ablation on autonomic nervous system in paroxysmal atrial fibrillation: A pilot study[J]. *Heart Rhythm*, 2020(3): 329-338.
- [24] 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 Electroph*, 2018, 4(8): 987-995.
- [25] 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.
- [26] 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 Electroph*, 2021, 7(5): 614-627.
- [27] 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.
- [28] Reddy VY, Petru J, Funasako M, *et al.* Coronary arterial