

## 射频消融犬右肺静脉脂肪垫削弱 Bezold-Jarisch 反射

赵 伟,廖德宁\*,夏 阳,赵 学,张家友,顾兴建

(第二军医大学长征医院心血管内科,上海 200003)

**[摘要]** **目的:**观察射频消融犬右肺静脉(RPV)脂肪垫对 Bezold-Jarisch 反射(BJR)的影响。**方法:**选用 10 只杂种犬麻醉后经右侧开胸,暴露 RPV 脂肪垫,测定基础状态下窦性周长(SCL)、动脉收缩压(SAP)、动脉舒张压(DAP)、平均动脉压(MAP)、左心室收缩压(LVSP)、左心室舒张压(LVDP)、左心室平均压(MLVP);经左心室导管弹丸式推注藜芦定(每 kg 体质量 10  $\mu$ g)诱发 BJR,观察上述指标的变化,计算各指标的变化值( $\Delta$ SCL、 $\Delta$ SAP、 $\Delta$ DAP、 $\Delta$ MAP、 $\Delta$ LVSP、 $\Delta$ LVDP、 $\Delta$ MLVP);射频消融 RPV 脂肪垫后推注相同剂量藜芦定,再次观察上述指标的变化值。**结果:**8 只犬顺利完成实验,左心室推注藜芦定后均诱发出 BJR,表现为 SCL 延长,动脉压及左室压下降。与消融前推注藜芦定相比,RPV 脂肪垫消融后  $\Delta$ SCL(ms)显著减小( $229.2 \pm 92.3$  vs  $39.3 \pm 14.1$ ,  $P < 0.01$ ), $\Delta$ DAP、 $\Delta$ MAP 亦显著减小( $P < 0.05$ ),其余变化值虽有所减少,但无统计学差异。**结论:**射频消融犬 RPV 脂肪垫明显削弱了藜芦定诱发 BJR 时的心率下降,减弱了动脉舒张压及平均压的降低。

**[关键词]** 导管消融术;心脏脂肪垫;肺静脉;Bezold-Jarisch 反射

**[中图分类号]** R 543 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)12-1335-04

### Radiofrequency ablation of cardiac fat pad at right pulmonary vein-atria junction attenuates Bezold-Jarisch reflex in canine

ZHAO Wei, LIAO De-ning\*, XIA Yang, ZHAO Xue, ZHANG Jia-you, GU Xing-jian (Department of Cardiovasology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To observe the influence of radiofrequency catheter ablation of the fat pad at the right pulmonary vein-atria junction (RPV fat pad) on Bezold-Jarisch reflex (BJR) induced by veratridine in canine. **Methods:** Ten mongrel dogs were anesthetized and their chest were opened through a right thoracotomy to expose the RPV fat pad. Veratridine was injected into the left ventricle at bolus doses of 10  $\mu$ g/kg through a catheter to induce BJR. The sinus cycle length (SCL), systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), mean arterial pressure (MAP), left ventricle systolic pressure (LVSP), left ventricle diastolic pressure (LVDP) and mean left ventricle pressure (MLVP) were measured under the baseline and after ablation of the RPV fat pad; the changes of the above parameters ( $\Delta$ SCL,  $\Delta$ SAP,  $\Delta$ DAP,  $\Delta$ MAP,  $\Delta$ LVSP,  $\Delta$ LVDP, and  $\Delta$ MLVP) were calculated. Then the same dose of veratridine was injected under the pad after ablation and the changes of the above parameters were observed. **Results:** BJR was successfully induced in the 8 animals; the animals has prolonged sinus cycle length (SCL) and decreased MAP and MLVP. After ablation, the prolongation of SCL after injection of veratridine was markedly reduced ( $[229.2 \pm 92.3]$  ms vs  $[39.3 \pm 14.1]$  ms,  $P < 0.01$ ). All the pressures were decreased after injection of veratridine, with significant decrease found only for DAP and MAP (both  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Ablation of the RPV fat pad can effectively attenuate the decrement of heart rate and the decrement of DAP and MAP during the BJR induced by veratridine, which provides a basis for the radiofrequency catheter ablation of vagus ganglions through endocardium.

**[KEY WORDS]** catheter ablation; cardiac fat pad; pulmonary veins; Bezold-Jarisch reflex

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(12):1335-1338]

Bezold-Jarisch 反射(BJR)系一种心脏抑制性反射,即心脏感受器受刺激后,经迷走神经无髓纤维上传至脑干孤束核和延髓腹外侧核,反射性地引起迷走神经传出活动增强和交感神经传出活动减弱,最终导致心率减慢、血管舒张和动脉血压降低<sup>[1]</sup>。解剖学研究<sup>[2]</sup>已证实,支配心脏的迷走神经节分布于心外膜下近心肌层处的脂肪垫内,心房多于心室。犬的实验研究<sup>[3]</sup>表明,位于右肺静脉与心房交界处的右肺静脉(RPV)脂肪垫内的迷走神经节主要支配

窦房结,位于下腔静脉和左房之间的 IVC-LA 脂肪垫内的迷走神经节主要支配房室结。此外,位于上腔静脉与主动脉根部之间的 SVC-AO 脂肪垫内的迷走神经节主要支配心房、窦房结以及房室结的前站<sup>[4]</sup>。目前多认为“病理性”BJR 是血管迷走性晕厥

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30570761)。Supported by National Natural Science Foundation of China(30570761)。

**[作者简介]** 赵 伟,硕士生。E-mail:zhaowlady@sohu.com

\* Corresponding author. E-mail:liaodening@medmail.com.cn

(VVS)的主要发病机制<sup>[5]</sup>。本研究旨在观察射频消融犬 RPV 脂肪垫对 BJR 诱发的影响,为心内膜消融迷走神经节治疗血管迷走性晕厥提供一定的实验依据。

### 1 材料和方法

1.1 主要仪器和设备 SC-600 双气压动物呼吸机(上海医疗器械股份有限公司医疗设备厂),EMS 32 道电生理仪及程序刺激仪(美国 Mennen 公司),EPT-1000XP 射频消融仪(美国 Boston Scientific 公司),记录血压的 ML785 Powerlab/8sp 生理记录仪(澳大利亚 AD Instruments 公司)。

1.2 实验动物的准备 成年健康杂种犬 10 只,雌雄不限,由第二军医大学实验动物中心提供,体质量 15~20 kg。质量波度 3% 戊巴比妥钠静脉初始剂量麻醉,根据需要追加剂量维持麻醉。麻醉后气管插管,动物呼吸机辅助呼吸。左侧股静脉置管持续输入生理盐水;右侧股动脉置管持续监测动脉血压;左颈动脉置入动脉鞘,经鞘管插入 6F 改形冠状动脉造影管至左心室监测左心室压力及左室给药。经右侧 4、5 肋间行开胸术,切开心包并制作心包吊篮。动态监测体表肢导联心电图,记录窦性周长(sinus cycle length, SCL)、动脉收缩压(systolic arterial pressure, SAP)、动脉舒张压(diastolic arterial pressure, DAP)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、左室收缩压(left ventricle systolic pressure, LVSP)、左室舒张压(left ventricle diastolic pressure, LVDP)、左室平均压(mean left ventricle pressure, MLVP)。

1.3 诱发 BJR 后各指标的观察 经左心室导管弹丸式推注藜芦定(veratridine, Sigma 公司)每 kg 体质量 10 μg 诱发 BJR,观察上述各指标的变化,记录其最大变化值 ΔSCL、ΔSAP、ΔDAP、ΔMAP、ΔLVSP、ΔLVDP、ΔMLVP。

1.4 脂肪垫消融后各指标的观察 待藜芦定诱发的 BJR 消失后(上述指标恢复到推药前的基础状态水平),暴露 RPV 脂肪垫,使用 Bard 8 mm 消融导管,以 30 W、60℃ 消融该脂肪垫。消融终点为直视下无脂肪组织残余,且刺激该脂肪垫时不出现窦性心率下降。再次经左心室导管弹丸式推注藜芦定每 kg 体质量 10 μg 诱发 BJR,观察上述指标的变化,记录 ΔSCL、ΔSAP、ΔDAP、ΔMAP、ΔLVSP、ΔLVDP、ΔMLVP。

1.5 统计学处理 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,配对资料用 SAS 软件包作配对 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计

学意义。

### 2 结果

2.1 基础状态下藜芦定诱发 BJR 10 只犬中 2 只死于心室纤颤,其余 8 只顺利完成实验。8 只犬基础状态下测定的 SCL 及各压力值见表 1。左心室推注藜芦定后均诱发出 BJR,表现为 SCL 一过性延长(图 1),动脉压及左室压一过性下降(图 2)。8 只犬的心率、动脉压和左室压均在 15 min 内恢复至推药前的基础状态水平。

表 1 RPV 脂肪垫消融前后基础状态下 SCL 及各压力值比较

Tab 1 Comparison of SCL and different pressures before and after RPV fat pad ablation

Index	Before ablation	After ablation
SCL(t/ms)	488.2±87.5	476.2±74.1
SAP(p/mmHg)	118.4±9.3	116.2±8.0
DAP(p/mmHg)	76.7±7.9	78.4±7.2
MAP(p/mmHg)	90.5±8.6	91.2±8.4
LVSP(p/mmHg)	126.3±10.8	125.4±9.7
LVDP(p/mmHg)	4.2±1.8	4.6±1.5
MLVP(p/mmHg)	45.5±4.6	45.4±4.2

RPV: Right pulmonary vein; SCL: Sinus cycle length; SAP: Systolic arterial pressure; DAP: Diastolic arterial pressure; MAP: Mean arterial pressure; LVSP: Left ventricle systolic pressure; LVDP: Left ventricle diastolic pressure; MLVP: Mean left ventricle pressure. 1 mmHg=0.133 kPa

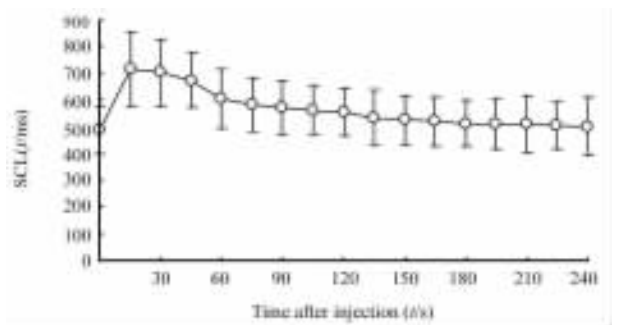


图 1 注射藜芦定后 SCL 随时间的变化

Fig 1 Change of SCL after injecting veratridine  $n=8, \bar{x} \pm s$

2.2 消融 RPV 脂肪垫后藜芦定诱发 BJR 消融 RPV 脂肪垫后,测定基础状态下的 SCL 及各压力值,与消融前基础状态相比无统计学差异(表 1)。再次推注藜芦定,记录 ΔSCL、ΔSAP、ΔDAP、ΔMAP、ΔLVSP、ΔLVDP、ΔMLVP。消融后 ΔSCL 较消融前减小( $P < 0.01$ ), ΔDAP、ΔMAP 均较消融

前明显减小 ( $P < 0.05$ ), 其余各压力下降值虽然较消融前均有减小, 但均无统计学意义 (表 2)。

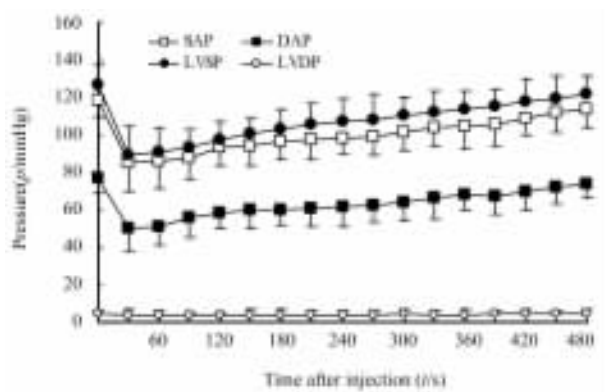


图 2 注射藜芦定后各压力值随时间的变化

Fig 2 Change of each pressure after injecting veratridine

LVSP: Left ventricle systolic pressure; SAP: Systolic arterial pressure; DAP: Diastolic arterial pressure; LVDP: Left ventricle diastolic pressure. 1 mmHg = 0.133 kPa.  $n = 8, \bar{x} \pm s$

表 2 RPV 脂肪垫消融前后注射藜芦定后的 SCL 及各压力值变化的比较

Tab 2 Comparison of SCL change and different pressures after injecting veratridine before and after RPV fat pad ablation

( $n = 8, \bar{x} \pm s$ )

Index	Before ablation	After ablation
$\Delta SCL(t/ms)$	229.2 ± 92.3	39.3 ± 14.1 **
$\Delta SAP(p/mmHg)$	33.4 ± 12.0	31.6 ± 10.5
$\Delta DAP(p/mmHg)$	27.7 ± 8.3	17.3 ± 7.5 *
$\Delta MAP(p/mmHg)$	29.5 ± 8.6	22.2 ± 8.4 *
$\Delta LVSP(p/mmHg)$	37.1 ± 6.2	35.7 ± 6.8
$\Delta LVDP(p/mmHg)$	1.2 ± 0.5	1.1 ± 0.3
$\Delta MLVP(p/mmHg)$	8.8 ± 2.4	7.9 ± 2.5

SCL: Sinus cycle length; SAP: Systolic arterial pressure; DAP: Diastolic arterial pressure; MAP: Mean arterial pressure; LVSP: Left ventricle systolic pressure; LVDP: Left ventricle diastolic pressure; MLVP: Mean left ventricle pressure. 1 mmHg = 0.133 kPa. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs before ablation

### 3 讨论

BJR 的感受器在心脏内的分布有种属差异, 在犬只限于左心室<sup>[6]</sup>, 在猫则左、右心室及心房均有分布<sup>[7]</sup>, 在人类主要分布于左心室后下壁<sup>[8]</sup>。此类感受器可被藜芦碱、尼古丁等外源性物质和 5-HT、组织胺、前列腺素以及缓激肽等内源性物质所兴奋, 并能感受心肌收缩力和心腔内压力的变化。刺激心室感受器诱发 BJR 的化学物质中, 藜芦碱类<sup>[9]</sup>为经典药物。藜芦碱是从沙巴草种子和藜芦属根茎提取的

生物碱, 藜芦定为藜芦碱的主要组成部分。通过静脉、冠状动脉内及左室内注射藜芦定均可诱发犬 BJR<sup>[10-12]</sup>。本研究通过左心室内注射藜芦定, 直接作用于犬左心室 BJR 感受器而诱发出 BJR。

本研究结果表明, 射频消融 RPV 脂肪垫后, 损毁了该脂肪垫内的迷走神经节, 去除了迷走神经对窦房结的支配, 明显削弱了迷走神经对心脏的负性变时作用, 导致注射藜芦定引起的 SCL 延长值明显减小。但该延长值并未完全消失, 其原因可能为窦房结的迷走神经支配除 RPV 脂肪垫来源外尚有其他来源。

Dickerson 等<sup>[13]</sup>认为刺激犬 RPV、SVC-AO 和 IVC-LA 3 个脂肪垫对心室负性肌力的影响较小。Chiou 等<sup>[14]</sup>的研究认为消融犬上述 3 个脂肪垫后可去除窦房结、房室结及心房的迷走神经支配, 明显削弱迷走神经刺激对心脏的负性变时、变传导作用, 但不影响心室迷走神经支配, 提示支配心室的迷走神经并不经过这 3 个脂肪垫。本研究比较了犬 RPV 脂肪垫消融前后注射藜芦定引起的动脉压及左室压变化, SAP 及左室压下降值差别不大, 提示射频消融 RPV 脂肪垫对左心室收缩力影响不大。DAP 及 MAP 下降值减小有统计学意义, 可能与心率下降减少有关, 关于 DAP 及 MAP 降低的程度与心率下降之间的关系尚需作进一步研究。

目前多认为“病理性”BJR 是血管迷走性晕厥 (VVS) 的主要发病机制<sup>[5]</sup>。当 VVS 患者长久站立时, 过量静脉血淤积于下肢, 回心血量较正常人明显减少, 左心室充盈减少引起交感神经兴奋性增高, 心室强烈收缩, 导致心室近乎完全排空的高收缩状态 (空排效应), 刺激左心室后下壁的 BJR 感受器, 冲动传入至脑干心血管运动中枢, “矛盾性”地引起交感神经兴奋性减低, 迷走神经兴奋性增强, 外周血管扩张, 导致血压下降和 (或) 心率减慢, 心排出量减少, 大脑骤然缺血而发生晕厥。从上述可见, 迷走神经过度兴奋是“病理性”BJR 中十分重要的环节, 是导致晕厥的直接原因, 因此通过抑制或减轻迷走神经过度兴奋可能有助于预防或减少 VVS 的发生。Abi-Samra 等<sup>[15]</sup>曾报道使用抗胆碱能药物东莨菪碱治疗 VVS 患者 10 例, 随访 10 个月, 9 例无晕厥发作。但长期服用此类药物会出现口干、尿潴留、大便干燥等不良反应, 在老年人尤为严重。Pachon 等<sup>[16]</sup>对 6 例神经介导性晕厥患者实施心内膜多部位联合射频消融, 这些部位都是迷走神经丛分布较多的区域, 术后随访 ( $9.2 \pm 4.1$ ) 个月, 6 例患者均未再发晕厥。

本实验通过射频消融犬 RPV 脂肪垫部分阻断了 BJR 在心脏的传出支,明显削弱了 BJR 引起的心率下降,并能在一定程度上削弱 BJR 引起的血压下降。目前,经心内膜消融心外膜脂肪垫的方法已应用于临床<sup>[17-18]</sup>,通过心内膜消融迷走神经节可能会成为防治心脏抑制型和混合型 VVS 的一个新疗法,本实验的结果将为此疗法提供一定的实验依据。

[参考文献]

[1] Salo L M, Woods R L, Anderson C R, et al. Non-uniformity in the von Bezold-Jarisch reflex [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 293: R714-R720.

[2] Singh S, Johnson P I, Lee R E, et al. Topography of cardiac ganglia in the adult human heart [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 112: 943-953.

[3] Ardell J L, Randall W C. Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart [J]. *Am J Physiol*, 1986, 251(4 Pt 2): H764-H773.

[4] Chiou C W, Eble J N, Zipes D P. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad [J]. *Circulation*, 1997, 95: 2573-2584.

[5] Fenton A M, Hammill S C, Rea R F, et al. Vasovagal syncope [J]. *Ann Intern Med*, 2000, 133: 714-725.

[6] Dawes G S. Studies on veratrum alkaloids VIII. Receptor areas in the coronary arteries and elsewhere as revealed by the use of veratridine [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1947, 89: 325-342.

[7] Dawes G S, Comroe J H Jr. Chemoreflexes from the heart and lungs [J]. *Physiol Rev*, 1954, 34: 167-201.

[8] Mark A L. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1983, 1: 90-102.

[9] Kraye O, Acheson G H. The pharmacology of veratrum alkaloids [J]. *Physiol Rev*, 1946, 26: 383-446.

[10] Giles T D, Sander G E. Comparative cardiovascular responses

to intravenous capsaicin, phenyldiguanide, veratrum alkaloids and enkephalins in the conscious dog [J]. *J Auton Pharmacol*, 1986, 6: 1-7.

[11] Ma D, Chakrabarti M K, Whitwam J G. Propofol, bradycardia and the Bezold-Jarisch reflex in rabbits [J]. *Br J Anaesth*, 1999, 82: 412-417.

[12] Clozel J P, Pisarri T E, Coleridge H M, et al. Reflex coronary vasodilation evoked by chemical stimulation of cardiac afferent vagal C fibres in dogs [J]. *J Physiol*, 1990, 428: 215-232.

[13] Dickerson L W, Rodak D J, Fleming T J, et al. Parasympathetic neurons in the cranial medial ventricular fat pad on the dog heart selectively decrease ventricular contractility [J]. *J Auton Nerv Syst*, 1998, 70(1-2): 129-141.

[14] Chiou C W, Zipes D P. Selective vagal denervation of the atria eliminates heart rate variability and baroreflex sensitivity while preserving ventricular innervation [J]. *Circulation*, 1998, 98: 360-368.

[15] Abi-Samra F, Maloney J D, Fouad-Tarazi F M, et al. The usefulness of head-up tilt testing and hemodynamic investigations in the workup of syncope of unknown origin [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1988, 11: 1202-1214.

[16] Pachon J C, Pachon E I, Pachon J C, et al. "Cardioneuroablation"--new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation [J]. *Europace*, 2005, 7: 1-13.

[17] Scherlag B J, Nakagawa H, Jackman W M, et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2005, 13 (Suppl 1): 37-42.

[18] Platt M, Mandapati R, Scherlag B J, et al. Limiting the number and extent of radio-frequency applications to terminate atrial fibrillation and subsequently prevent its inducibility (abstract) [J]. *Heart Rhythm*, 2004, 1: S11.

[收稿日期] 2007-09-03

[修回日期] 2007-11-20

[本文编辑] 贾泽军

· 消 息 ·

《中国药学大辞典》(2008 年版)征订启事

《中国药学大辞典》收集词汇近 26000 条,涉及药用动物植物矿物、中药和方剂、药用化学物质、化学药物、药剂学、药物化学、中医学和生药学、微生物药学、生物药学、药物分析、药理学和毒理学、医院药学、临床药学、药学史、药事管理、信息科学、药学相关学科和专业、技术和设备、教育学名词等方面内容。定价 352 元。

单位名称:国家食品药品监督管理局信息中心期刊处

开户名称:国家食品药品监督管理局信息中心

开户银行:建设银行北京展览路支行 账号(11001016700056002517)

通讯地址:北京市西城区北礼士路甲 38 号,邮编:100810

电 话:010-62214715、62214665、88330061,传真:010-62214866

电子邮件:zgyxwz@163.com