

文章编号 1006-8147(2023)04-0636-05

论 著

脉冲场消融治疗心房颤动的短期及长期安全性临床研究

张茂芃^{1,2}, 陈炳伟³, 卢成志³, 薛志孝¹

(1.天津医科大学生物医学工程与技术学院医学仪器教研室, 天津 300070; 2.天津医科大学眼科医院设备科, 天津 300384; 3.天津市第一中心医院心内科, 天津 300192)

摘要 目的: 评估脉冲场消融治疗用于心房颤动患者进行导管消融的短期及长期(6个月)安全性。方法: 本研究是一项前瞻性、单臂的临床研究, 纳入18~75岁临床明确诊断为症状性心房颤动的10例患者, 使用脉冲场消融治疗系统(天津市鹰泰利安康医疗科技有限责任公司)对患者进行脉冲场消融治疗, 评估受试者在手术即刻至术后6个月并发症的发生情况, 检测患者生命体征、不良事件、严重不良事件的发生率以及手术后器械相关或手术相关不良事件的发生率。结果: 本研究10例心房颤动患者中3例为持续性心房颤动, 7例为阵发性心房颤动。平均总手术时间为(220.1±47.2)min; 平均透视时间为(35.1±10.6)min; 脉冲场消融导管在体内的平均停留时间为(69.1±8.3)min。无1例发生与消融导管相关的并发症。十二导联心电图未见房性或室性心动过速, 亦未见明显复极异常。所有患者术后均无明显的胸椎或上肢肌肉不适或神经运动或感觉症状。所有患者在术后2d内生命体征平稳, 均未出现器械相关或手术相关重大不良事件及并发症, 并且在术后6个月随访期间也未发生严重不良事件及相关并发症。结论: 在脉冲场消融治疗后为期6个月的观察结果表明脉冲场消融治疗房颤具有短期及长期安全性, 且脉冲场消融治疗可以实现组织选择性。

关键词 脉冲场消融; 心房颤动; 肺静脉隔离

中图分类号 R541.7

文献标志码 A

The short-term and long-term safety clinical trial of pulse field ablation to treat atrial fibrillation

ZHANG Mao-peng^{1,2}, CHEN Bing-wei³, LU Cheng-zhi³, XUE Zhi-xiao¹

(1. Department of Medical Instruments, School of Biomedical Engineering and Technology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Equipment department, Eye Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300384, China; 3. Department of Cardiology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

Abstract Objective: To evaluate the short-term and long-term safety of pulsed field ablation for catheter ablation in patients with atrial fibrillation (AF). **Methods:** This was a prospective, one-arm clinical study. Ten patients aged 18–75 years who were clinically diagnosed with symptomatic atrial fibrillation were enrolled in a pulsed ablation system (Tianjin Ying Tai Li An Kang Medical Technology Co., LTD.) to assess the incidence of complications from immediate surgery to 6 months after surgery. Vital signs, the incidence of adverse and serious adverse events were measured, as well as the incidence of instrument-related or surgery-related adverse events after surgery. **Results:** Among the 10 patients with AF in this study, 3 cases were persistent AF and 7 cases were paroxysmal AF. The mean total operation time was (220.1±47.2)min. The average perspective time was (35.1±10.6)min. The average residence time of pulsed field ablation catheter *in vivo* was (69.1±8.3)min. None of the complications related to catheter ablation occurred. ECG showed no atrial or ventricular tachycardia, and no significant repolarization abnormalities. None of the patients had significant thoracic or upper extremity muscle discomfort or neuromotor or sensory symptoms. All patients had stable vital signs 2 days after surgery, no instrument-related or surgery-related major adverse events or complications, and no serious adverse events or related complications during the 6-month follow-up. **Conclusion:** PFA (pulse field ablation) has short-term and long-term safety for AF during the observation for 6 months after pulse field ablation therapy, and PFA can achieve tissue selectivity.

Key words pulse field ablation; atrial fibrillation; vein isolation

心房颤动(atrial fibrillation, AF)简称房颤, 是最常见的心动过速型心律失常, 具有很高的发病率及

病死率, 且随年龄增加发病率也随之增高。普通人群房颤的患病率为2%, 在65岁以上者为5%, 而在80岁及以上人群中高达10%~12%, 预计在未来40年将会增加2.3倍, 这无疑会造成很高的社会经济负担^[1]。《全球疾病负担》根据房颤影响到几个国家

作者简介 张茂芃(1990–), 男, 硕士在读, 研究方向: 生物医学工程;
通信作者: 卢成志, E-mail: 5020200072@nankai.edu.cn; 薛志孝,
E-mail: xuezhixiao@126.com。

2.5%~3.5%的人口,估计房颤的全球患病率可能高达3 350万人^[2]。

导管消融术已被证实是房颤患者恢复和维持窦性心律的有效手段,实现肺静脉隔离是房颤治疗的基石^[3]。目前普遍应用的消融能量为射频能量和低温冷冻能量,但两种消融手术均具有相应的局限性,即无法实现选择性消融,无法针对性的区分辨别组织从而导致消融所有组织而产生并发症,可能对邻近的食管、冠状动脉和膈神经等造成的损伤等,因此找到一种快速安全高效的消融能量以完成并达到持久性肺静脉隔离且不伤及毗邻组织的相关技术也是近期房颤研究的热点^[4]。

脉冲场消融(pulse field ablation, PFA)是一种新型的非热消融方式,它可以优先消融心肌组织,在PFA过程中通过应用纳秒级电脉冲使细胞膜受损,导致细胞持续高通透性而死亡,从而达到阻断紊乱电传导的效果,这一过程被称为不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)^[5-6]。PFA能够在非紧密接触病灶组织的情况下,利用形成的电场迅速、深度消灭病灶;具有无接触、损伤透壁而连续、消融迅速、操作简便、且心肌细胞敏感性可能会限制非目标组织(如食道和膈神经)的附带损伤等优点,已经在应用中显示出较优的性能。

之前通过细胞学实验和动物实验,已经验证了PFA治疗房颤的安全性和有效性。发现双相PFA可显著消融心肌细胞,维持细胞间连接,减少肌肉收缩,是治疗房颤的有效消融方式。采用双相不对称脉冲消融方法对12头猪和2只狗的肝脏肺静脉进行消融,结果表明采用双相不对称放电方式分离肺静脉是安全、持久、有效的,且不会对其他组织(冠状动脉、膈神经和食道)造成损伤^[7-8]。然而,这种消融方式的安全性还没有在临床中得到验证。

因此,本研究为PFA治疗房颤的安全性Ⅰ期临床研究,旨在确定对有阵发性或持续性房颤病史的患者施行脉冲消融治疗的短期及长期安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究(ChiCTR2100051894)是一项前瞻性、单臂的临床研究,旨在通过评估脉冲场消融治疗仪于房颤患者进行导管消融的安全性。本研究经中国伦理委员会和国家监管机构的批准(药伦审[2021]023号),连续招募于2021年10月—2021年11月在天津市第一中心医院就诊并欲行治疗的,有记录的症状性持续性或阵发性房颤的10例患者。所有患者了解手术过程并自愿签署知情同意书。

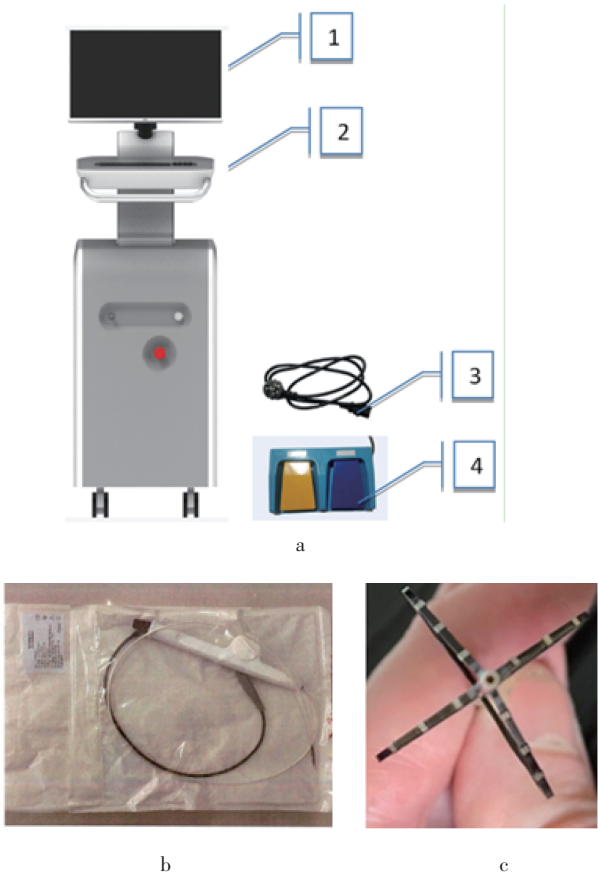
1.2 入选标准 (1)患者年龄18~75岁,性别不限。(2)临床明确诊断为症状性房颤的患者:在入组前12个月内至少有1次心电图(ECG)或节律监测记录房颤发作。(3)能够了解试验目的及试验过程,并在受试者本人或其法定代表人签署的知情同意书下自愿参加试验,并愿意按照协议要求完成随访观察。

1.3 排除标准 (1)左心室射血分数(LVEF)≤40%,或心功能NYHAⅢ和Ⅳ级。(2)既往曾行射频消融术不成功或复发的患者。(3)患者体内有植入的心脏起搏器或除颤器。(4)患者病灶区域附近有植入的电子设备与金属零件。(5)急性或严重全身感染、肝肾功能明显异常、甲状腺功能亢进无法控制或恶性肿瘤终末期患者。(6)术前确定合并存在多种类型的快速心律失常。(7)合并严重器质性心血管疾病。(8)最近3个月内曾患有脑中风等脑血管疾病或血栓栓塞疾病。(9)有出血倾向或血液学疾病,不能耐受抗凝药物者。(10)有精神异常或精神病史且不能自主配合者。(11)有癫痫病史的患者。(12)妊娠及哺乳期妇女或未采取节育措施并计划在1年内怀孕者。(13)严重过敏体质者。(14)在入组前1个月内参加另一项评估其他器械或药物的临床试验。(15)存在研究者认为不适合纳入或影响受试者参与研究的任何其他因素。

1.4 脉冲消融治疗系统 PFA治疗系统由2部分组成:PFA治疗仪(天津市鹰泰利安康医疗科技有限责任公司)和脉冲消融导管(天津市鹰泰利安康医疗科技有限责任公司)(图1)。脉冲消融治疗仪(图1a)包含LCD显示器、控制台和键盘、电源线、双触发脚踏开关/脚踏板和PFA导管连接线(图1b),PFA治疗仪可以对脉冲个数、脉冲组个数、脉冲幅度等参数进行设置。能量通过所有的电极以专有的顺序传递。临床前研究优化了治疗双相波形,该结构是一组微秒双相脉冲,与心律不同步。脉冲消融导管(图1c)有4个支架,每一帧包含两个电极,其中一个定位电极。当完全展开时,远端部分的直径为28 mm。导管在导丝上推进以实现框架与目标组织的圆周接触。烧蚀能量从所有电极传送。应用的数量、仪器的输出和框架的形状根据重新映射程序的结果进行调整,由研究人员自行决定。

1.5 手术过程 患者签署知情同意书后,术前进行全面基线评估,包括病史,体格检查患者生命体征、血计数、肝肾功能、ECG信号等,心律失常症状史,用药史等。使用PFA治疗仪软件输入患者信息和病灶信息,通过导管连接线把PFA导管连接到治疗仪上。术中穿刺部位皮肤消毒,穿刺部位局部麻醉。术

中不间断口服抗凝及静脉注射肝素。在腔内超声及 X 线透视引导房间隔穿刺鞘进入左心房,重新定位鞘,行肺静脉造影,显示肺静脉形态及分支。导管在导丝引导下送至消融目标部位,通过血管造影和反映黏附情况的 PFA 治疗仪信号反馈,确保良好的黏附情况下用双触发脚踏开关启动消融程序。本研究使用的 PFA 治疗系统的脉冲电压、脉冲宽度、频率和电极距离可以进行调节,以确保消融效果。



注:a 脉冲场消融治疗仪;b 脉冲场消融导管连接线;c:脉冲场消融导管

图 1 脉冲场消融治疗仪

Fig 1 Pulse field ablation therapy apparatus

1.6 安全性评价指标 本研究主要安全性评价指标是受试者在试验期间并发症的发生情况,检测患者生命体征(体温、脉搏、呼吸、收缩压/舒张压)以及不良事件及严重不良事件的发生率。评估手术后器械相关或手术相关不良事件(AE)的发生率,如死亡、心肌梗死、中风或短暂性缺血发作(TIA)、肺静脉狭窄、膈神经麻痹、全身性循环栓塞、心包炎、心脏填塞/穿孔、心房食管瘘和严重的血管通路并发症,对患者进行体表 ECG、24 h 动态心电图监测或心电监护、心脏彩超、左心房 CT 及食道超声检查。并在术后 12 个月的随访中观察房性快速心律失常

不再发生或发生减少(服用抗心律失常药物情况下)的情况。

1.7 统计学处理 采用 SPSS27.0 版本,对研究所得数据进行统计分析。由于本研究是安全性研究,没有任何正式的假设检验,因此没有进行样本量计算。定量指标的描述将计算为平均值、标准差、中位数、最小值、最大值和四分位间距表示。分类指标的描述使用了每个类别的案例数和百分比表示。

2 结果

2.1 一般情况 本研究最终纳入 10 例房颤患者。其中 3 例为持续性房颤,7 例为阵发性房颤。患者平均年龄为(63.2±7.2)岁;其中 3 例参与者为男性,其余为女性;平均左室射血分数为(56.7±7.4)%;平均左房直径为(34.8±4.8) mm(表 1)。所有患者由具有丰富临床经验的同名医生进行 PFA 治疗。所有患者都在服用至少 1 种抗心律失常药物。平均随访时间为 188 d(181~190 d)。

表 1 患者基线特征($\bar{x}\pm s, n(\%)$)

Tab 1 Characteristics of patients in baseline($\bar{x}\pm s, n(\%)$)

项目	数值
年龄(岁)	63.2±7.2
性别(男/女)	3/7
左心房直径(mm)	34.8±4.8
左心室射血分数(%)	56.7±7.4
高血压	7(70)
糖尿病	5(50)
慢性阻塞性肺病	0(0)
血脂异常	0(0)
冠状动脉心脏病	2(20)
经皮冠状动脉介入治疗	1(10)
既往卒中	0(0)
抗心律失常药物	
Ⅰ类	5(50)
Ⅱ类	4(40)
Ⅲ类	4(40)
新型口服抗凝药物(例)	10(100)

2.2 手术情况 10 例患者(100%)均成功进行了 PFA 治疗。平均总手术时间为(220.1±47.2)min;平均透视时间为(35.1±10.6)min;PFA 导管在体内的平均停留时间为(69.1±8.3)min(表 2),停留时间定义为消融导管从引入到体内至从体内取出的时间。无一例发生与消融导管相关的并发症,如放置或展开失败或导管撤出后血栓形成。十二导联 ECG 未见房性或室性心动过速,亦未见明显复极异常。所有患者术后均无明显的胸椎或上肢肌肉不适或神经运动或感觉症状。

表2 手术情况[$\bar{x}\pm s$]Tab 2 Operation situation[$\bar{x}\pm s$]

特征($n=10$)	
手术时间(min)	220.10 \pm 47.20
X线透视时间(min)	35.10 \pm 10.60
导管停留时间(min)	69.10 \pm 8.30
每个患者肺静脉(PV)病变的总时间(min)	
左上 PV(min)	1.94 \pm 0.89
左下 PV(min)	2.30 \pm 1.33
右上 PV(min)	2.02 \pm 1.25
右下 PV(min)	2.40 \pm 1.68

2.3 安全性评价指标 主要安全性评价指标是器械相关或手术相关重大不良事件的术后即刻发生率。所有患者在术后2 d内生命体征平稳,均未出现器械相关或手术相关重大不良事件,如死亡、心肌梗死、卒中或短暂性缺血发作、肺静脉狭窄、膈神经麻痹、全身性循环栓塞、心包炎、心包填塞/穿孔、房室食管瘘等严重血管通路并发症。并且在术后6个月随访期间也未发生严重不良事件及相关并发症,无肺静脉重连发生。

3 讨论

本研究评估了PFA治疗阵发性或持续性房颤患者,实现肺静脉隔离的短期及长期安全性。结果表明在10例患者中,手术中及术后6个月的随访中均无重大不良事件及并发症的发生。因此本研究证实PFA治疗房颤是安全的。并且证实了PFA的组织选择性,没有出现食管或膈神经损伤,也没有出现肺静脉狭窄。

房颤是最常见的快速型心律失常,受这种心律失常影响的患者卒中和心力衰竭的风险大大增加,进而显著降低身体功能能力和生活质量^[1,9]。欧洲指南建议对有症状的药物难治或心力衰竭患者进行房颤导管消融。目前导管消融术的局限性在于不具有组织特异性和高度选择性,进而造成心脏周围非心肌组织(如食管、神经和血管)的损伤,其次是即使在经验丰富的中心进行肺静脉隔离,也有大约20%的患者记录了肺静脉重连,因此需要更好的技术来改善消融手术的效果^[3,10]。房颤的发病机制复杂,无论患者的特征如何,肺静脉隔离仍然是所有消融术的基石^[4]。近年来的新技术之一是PFA,这是一种非热能,使用高压、极短持续时间的脉冲来杀死细胞。这种能量的作用机制包括以高度选择性和组织特异性的方式在心肌细胞细胞膜上创造孔隙,这会导致靶细胞死亡,同时也降低周围非心脏组织受损的风险。大量动物实验已经表明肺静脉被有效隔离,并且没有发生肺静脉狭窄,没有附带食管及

膈神经损伤。既往研究显示脉冲消融治疗对于猪食管没有损伤,相比之下,19%的射频消融术和冷冻球囊消融术患者出现无症状食管损伤,0.02%~0.11%的食管心房破裂^[11]。Witt等^[12]使用导管球囊IRE对5只狗进行了肺静脉消融,并证明不可逆的透壁心肌消融没有发生肺静脉狭窄。Koruth等^[13]比较了射频和PFA在肺静脉和上腔静脉消融的可行性,发现PFA可以在心肌产生均匀的特异性消融区,边界清晰,对神经和静脉结构无明显损伤,并确定了PFA治疗房颤的最佳参数和靶点。团队在前期实验中也成功建立单细胞系统(电极杯内消融)和单层细胞系统(电极尖端嵌套内消融)两种体外消融模式,对心肌细胞H9C2和平滑肌细胞A7r5进行PFA,发现PFA对两种心肌细胞都有良好的消融效果,而这些心肌细胞对PFA比平滑肌细胞更敏感。PFA可在不破坏细胞间连接的情况下损伤心肌细胞,有利于维持组织结构。在相同的心肌细胞损伤程度下,双相脉冲所需电压高于单相脉冲所需电压,但在细胞形态、细胞注量、Ca²⁺活性方面无差异^[14]。脉冲场消融还保留细胞外基质,防止组织平面的破坏,这是射频损伤的特征(房道瘘)。所以脉冲场最大的优势之一是提供可能优于传统射频或冷冻消融的安全性。世界范围的调查和大型临床试验表明,术后房道瘘的并发症发生率为0.02%~0.11%,膈神经损伤的并发症发生率为0.1%~2.2%,肺静脉狭窄的并发症发生率为0.1%~0.5%,这些都是严重的并发症^[15],如果能将其发生率降低到几乎为零,那么PFA治疗将是心房颤动导管消融的重要一步。

本研究为PFA治疗房颤的I期安全性临床试验,结果显示10例房颤患者接受PFA治疗进行肺静脉隔离,手术时间(220.1 \pm 47.2)min,透视时间(35.1 \pm 10.6)min,导管停留时间(69.1 \pm 8.3)min,每个病变停留时间均小于3 min。所有患者在术后2 d内生命体征平稳,均未出现器械相关或手术相关重大不良事件,如死亡、心肌梗死、卒中或短暂性缺血发作、肺静脉狭窄、膈神经麻痹、全身性循环栓塞、心包炎、心包填塞/穿孔、房室食管瘘等严重血管通路并发症。

本研究表明了脉冲场消融治疗的短期安全性。由于用于脉冲消融治疗的4个脉冲序列中的每一个都是在一个心脏周期内传递的,因此与传统的热导管消融相比,能量应用的持续时间非常短,而传统的热导管消融需要持续应用才能达到对心脏组织造成不可修复损伤的组织温度。即使在每个消融部位应用4次,与传统的热导管消融相比,能量应

用的持续时间也很短,传统的热导管消融需要持续应用才能达到对心肌造成不可修复损伤的组织温度^[16]。所以这也大大降低了对毗邻组织的损伤,以及缩短了手术时间,提高了手术效率。

在术后6个月的随访中无1例发生主要不良事件(包括卒中、膈神经损伤、肺静脉狭窄和食道损伤等)及相关并发症,证明了PFA治疗房颤具有长期安全性。值得注意的是,所有患者在手术过程中都没有接受食管保护或偏离装置。这些发现与临床前研究一致,表明当PFA治疗直接应用于所有食管时,无论从大体上还是微观上都没有慢性变化。这是因为在这一过程中诱导心肌细胞坏死所需的能量阈值似乎是所有组织类型中最低的。研究也证实了PFA治疗的组织选择性,在消融心肌组织的同时保留毗邻的组织结构,是其安全性的基石。在接下来的临床研究中也将继续证实PFA治疗的有效性 & 稳定性。

本研究的样本量不够大,未来还需要更大规模的试验来证实研究结论。此外,还需要长期随访的临床数据来证实这项新技术的远期安全性、有效性以及稳定性。

在这项I期安全性临床研究中,使用PFA治疗房颤患者,没有与PFA系统以及导管系统相关的不良事件发生,未出现食管、膈神经及相邻组织的损伤,术后也未出现肺静脉的狭窄,证明PFA技术是治疗房颤的有效方式。本安全性I期临床研究结果表明,PFA治疗房颤是安全的。随访期间未发生进一步的重大安全事件,包括无房食道瘘、膈神经麻痹、肺静脉狭窄或中风等。

参考文献:

- [1] SEPEHRI SHAMLOO A, DAGRES N, HINDRICKS G. 2020 ESC guidelines on atrial fibrillation: summary of the most relevant recommendations and innovations[J]. *Herz*, 2021, 46(1): 28–37.
- [2] SAGRIS M, VARDAS E P, THEOFILIS P, et al. Atrial fibrillation: pathogenesis, predisposing factors, and genetics[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 6.
- [3] PACKER D L, MARK D B, ROBB R A, et al. Effect of catheter ablation vs. antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABA- randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(13): 1261–1274.
- [4] DE POOTER J, STRISCIUGLIO T, EL HADDAD M, et al. Pulmonary vein reconnection no longer occurs in the majority of patients after a single pulmonary vein isolation procedure[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2019, 5(3): 295–305.
- [5] 赵志宏, 陈永刚, 宁忠平, 等. 快速心律失常脉冲电场不可逆电穿孔消融治疗研究进展[J]. *中国医疗器械杂志*, 2021, 45(5): 517–523.
- [6] 路桥, 张先林, 王洪巨. 脉冲场消融在房颤中的应用进展[J]. *实用心电学杂志*, 2021, 30(5): 322–327.
- [7] BI S, JIA F, LV C, et al. Preclinical study of biphasic asymmetric pulsed field ablation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 859480.
- [8] 刘玉堂, 韩玉, 薛志孝. 高频不可逆电穿孔的消融参数与消融有效性关系的研究[J]. *天津医科大学学报*, 2020, 26(2): 108–113, 117.
- [9] WANG T J, LARSON M G, LEVY D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 2003, 107(23): 2920–2925.
- [10] DELLO RUSSO A, FASSINI G, CONTI S, et al. Analysis of catheter contact force during atrial fibrillation ablation using the robotic navigation system: results from a randomized study[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2016, 46(2): 97–103.
- [11] REDDY V Y, DUKKIPATI S R, 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.
- [12] WITT C M, SUGRUE A, PADMANABHAN D, et al. Intrapulmonary vein ablation without stenosis: a novel balloon-based direct current electroporation approach[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(14): e009575.
- [13] 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 Electrophysiol*, 2019, 12(12): e007781.
- [14] YE X, LIU S, YIN H, et al. Study on optimal parameter and target for pulsed-field ablation of atrial fibrillation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 690092.
- [15] VERMA A, BOERSMA L, HAINES D E, et al. First-in-human experience and acute procedural outcomes using a novel pulsed field ablation system: the PULSED AF pilot trial [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2022, 15(1): e010168.
- [16] ANDRADE J G, CHAMPAGNE J, DUBUC M, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for atrial fibrillation assessed by continuous monitoring: a randomized clinical trial[J]. *Circulation*, 2019, 140(22): 1779–1788.

(2023-02-27 收稿)