

临床研究

左心房心内膜去神经化射频消融治疗难治性血管迷走性晕厥的安全性和有效性研究

孙巍, 郑黎晖, 姚焰, 乔宇, 侯炳波, 吴灵敏, 郭金锐, 张澍

摘要

目的: 探讨左心房心内膜去神经化射频消融治疗难治性血管迷走性晕厥(VVS)的安全性和有效性。

方法: 连续纳入 57 例症状严重、倾斜试验结果为阳性的难治性 VVS 患者, 男性 22 例, 平均年龄 (43 ± 14) 岁, 均对常规治疗无效或无法耐受。57 例患者均采用三维标测系统重建左心房模型, 于左心房的 5 个自主神经节(GP)解剖分布区域消融, 行左心房心内膜去神经化射频消融治疗, 观察消融术中出现血压下降、窦性心动过缓或窦性停搏、交界性逸搏等迷走反应情况, 消融终点为迷走反应消失。术后定期随访, 记录晕厥、晕厥前兆的发生情况并复查动态心电图和直立倾斜试验。

结果: 52 例(91.2%)患者在消融中诱发出迷走反应, 并达到消融终点, 5 例患者未能诱发出明显的迷走反应。平均随访(36 ± 22)个月, 52 例(91.2%)患者未发生晕厥, 其中 11 例仍有心悸、黑朦及头晕等晕厥前兆发生, 但术后每年晕厥前兆发作次数 [(1.9 ± 0.9) 次/年]较术前 [(6.2 ± 5.5) 次/年]明显减低($P=0.028$), 自觉症状明显改善。5 例患者 VVS 复发。所有患者均无并发症发生。

结论: 左心房心内膜去神经化射频消融治疗难治性 VVS 安全、有效, 能有效预防 VVS 复发。

关键词 晕厥, 血管迷走性; 心内膜; 导管消融术

Safety and Efficacy of Left Atrial Endocardial Vagal Denervation Catheter Ablation for Treating the Patients With Refractory Vasovagal Syncope

SUN Wei, ZHENG Li-hui, YAO Yan, QIAO Yu, HOU Bing-bo, WU Ling-min, GUO Jin-rui, ZHANG Shu.

Center of Arrhythmia, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: YAO Yan, Email: ianyao@263.net.cn

Abstract

Objective: To explore the safety and efficacy of left atrial (LA) endocardial vagal denervation catheter ablation for treating the patients with refractory vasovagal syncope (VVS).

Methods: A total of 57 consecutive refractory VVS patients with severe symptom and positive response to head-up tilt test (HUT) were enrolled. There were 22 male at the mean age of (43 ± 13) years. The patients had no response or couldn't tolerate routine treatment. LA model was re-established by three-dimensional mapping system, 10 patients received high-frequency stimulation technique for ganglionated plexi (GP) ablation and 47 received regional catheter ablation at 5 anatomic sites of GP for LA endocardial vagal denervation treatment. In-operative vagal response including hypotension, sinus bradycardia or asystole were observed, the endpoint of ablation was abolition of evoked vagal reflexes. Periodical follow-up was conducted to record the syncope recurrence and to re-examine ECG and HUT in all patients.

Results: There were 52/57(91.2%) patients had positive vagal response by radiofrequency application and reached the endpoint of ablation; 4 patients couldn't receive obvious evoked vagal reflexes. During (36 ± 22) months follow-up period, there were 52 (91.2%) cases without syncope recurrence, 11 cases still having palpitation, amaurosis and dizziness as the precursors of syncope while the symptoms were much better than they were before. No complication occurred.

Conclusion: LA endocardial vagal denervation catheter ablation is a safe and effective method for treating the patients

基金项目: 首都临床特色应用研究(Z121107001012014)

作者单位: 100037 北京市, 北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外医院 心律失常诊治中心

作者简介: 孙巍 博士研究生 主要研究方向为心律失常疾病诊断及射频消融治疗 Email: sunwei_pumc@hotmail.com 通讯作者: 姚焰

Email: ianyao@263.net.cn

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 03-0254-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.03.012

with refractory VVS, it may also effectively prevent VVS recurrence.

Key words Syncope, vasovagal; Endocardium; Catheter Ablation

(Chinese Circulation Journal, 2016;31:254.)

血管迷走性晕厥 (vasovagal syncope, VVS) 是由于体位改变、紧张等各种诱因通过迷走神经介导反射导致的血压降低、心率减慢伴有短暂性意识丧失。迷走神经张力病理性增高是 VVS 的发病基础^[1]。近年来发现, 心脏迷走神经的换元中枢主要分布于在心外膜脂肪垫内的自主神经节 (ganglionated plexi, GP) 中^[2]。其他学者和我们的初步研究提示, 通过选择性消融心脏 GP 能降低 VVS 患者的迷走神经张力、缓解晕厥症状^[3-5]。本研究报道 57 例难治性 VVS 患者行左心房房内膜 GP 消融的结果, 评价其安全性和有效性。

1 资料与方法

研究对象: 连续入选我院就诊的倾斜试验结果为阳性的难治性 VVS 患者 57 例, 其中男性 22 例 (38.6%), 平均年龄 (43 ± 14) 岁, 中位晕厥次数 9 (4~15) 次。无合并高血压或器质性心脏病。所有患者的一般临床资料详见表 1。

表 1 57 例患者的一般临床资料 ($\bar{x} \pm s$)

项目	数值
年龄 (岁)	43 ± 14
男性 [例 (%)]	22 (38.6)
晕厥病史 (年)*	3.0 (2.0, 5.0)
晕厥总次数*	9 (4, 15)
术前 1 年晕厥次数*	3 (2, 5)
出现前驱症状 [例 (%)]	47 (82.4)
晕厥所致摔伤 [例 (%)]	35 (61.4)
倾斜时发生晕厥的时间 (min)	28 ± 12
基础试验阶段出现晕厥 [例 (%)]	43 (78.1)
心率下降 (次/min)	42 ± 14
收缩压下降 (mmHg)	36 ± 27
舒张压下降 (mmHg)	27 ± 18
卧位心率 (次/min)	74 ± 11
卧位收缩压 / 舒张压 (mmHg)	$112 \pm 10/69 \pm 8$
左心房内径 (mm)	31 ± 3
左心室舒张末径 (mm)	46 ± 3
左心室射血分数 (%)	64.3 ± 4.0

注: *: 中位数 (P₂₅, P₇₅) 表示。1 mmHg=0.133 kPa

入选方法: 所有患者入选前发作晕厥 ≥ 3 次, 且半年内至少发作过 1 次晕厥。在接受射频消融治疗前, 所有患者在传统治疗 (增加水盐摄入和功能锻炼) 的基础上均接受药物治疗, 其中有 21 例患者

服用普萘洛尔 (20 mg, 3 次/d), 24 例服用美托洛尔 (25 mg, 2 次/d), 10 例患者服用米多君 (5 mg, 2 次/d), 2 例服用氟氢可的松 (0.1 mg, 2 次/d)。57 例患者在上述治疗后均复发晕厥, 平均复发时间为 (3.0 ± 1.5) 个月。

排除标准: 入选患者均排除其他原因所致的晕厥, 包括体位性低血压、主动脉瓣狭窄、病态窦房结综合征、高度房室传导阻滞、室性心律失常、肺动脉高压、肥厚型心肌病、短暂性脑缺血发作、癫痫、脑梗死或脑出血后遗症、锁骨下静脉窃血综合征及药物诱发的晕厥等。此外, 6 周内的心肌梗死、严重心功能不全 (纽约心脏协会心功能 III ~ IV 级)、糖尿病、神经系统疾病、既往外科手术病史及心脏超声心动图或左心房计算机断层摄影术 (CT) 发现左心房血栓者也排除在外。

倾斜试验: 术前早晨空腹状态下行倾斜试验。基础试验为倾斜角度至 70° 保持 30 min; 药物激发试验为舌下含服硝酸甘油片 0.25 mg, 最长持续 20 min, 直至出现阳性反应。阳性反应定义为血压下降 [收缩压 ≤ 80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 和 (或) 舒张压 ≤ 50 mmHg], 或平均动脉压下降 $\geq 25\%$ 和 (或) 心率减慢 (窦性心动过缓 <50 次/min、窦性停搏以交界性逸搏心律, 一过性 II° 及以上房室传导阻滞或心脏停搏 >3 s), 且患者出现接近晕厥 (面色苍白、胸闷出汗、听力减退、反应迟钝或黑朦) 或晕厥症状。

电生理检查及左心房 GP 定位: (1) 局麻下常规穿刺静脉放置冠状静脉窦及右心室电极。采用 64 导电生理记录仪 (Lab-system, Bard Electrophysiology 公司, 美国), 心内电图滤波频带宽为 30 ~ 500 Hz。穿房间隔将 8 mm 的大头消融电极导管 (IBI, St Jude Medical 公司, 美国) 送入左心房。在非接触标测系统 (EnSite-Array, St Jude Medical 公司, 美国) 或接触式标测系统 (EnSite-NavX, St Jude Medical 公司, 美国) 指导下行左心房的三维解剖重建。(2) 本组的 10 例患者采用大头消融导管远端电极于左心房和肺静脉近端行高频刺激 (20 Hz, 10~20V, 5 ms) 定位 GP^[3, 6], 采用 MicroPace 刺激仪 (Micropace EP 公司, 澳大利亚)。刺激部位为左心房常见的 5 个 GP 区域, 包括左心房顶部的左上肺静脉和左心耳间嵴部

的 GP (左上 GP)、左下肺静脉和左心耳之间的 GP (左侧 GP, 邻 Marshall 韧带附近)、左下肺静脉下方的 GP (左下 GP)、右上肺静脉前壁的 GP (右前 GP) 和右下肺静脉下方的 GP (右下 GP)。将标测到的 GP 标记于左心房三维模型上。47 例患者采用解剖法定位 GP, 定位方法同参考文献 [7], 于上述 5 个 GP 常见的分布区域进行消融放电定位 GP。(3) 高频刺激或消融即刻出现一过性的心室停搏、房室传导阻滞或窦性心率下降 $\geq 50\%$ 定义为迷走反应阳性和 GP 的有效刺激位点^[3]。

GP 消融: 在高频刺激确定的 GP 放电, 采用温控射频消融, 温度上限 60°C , 功率上限 60 W, 每次放电至少 60 s。消融后数秒内出现迷走反应者为有效消融部位。消融依次按左上 GP、左侧 GP、左下 GP、右前 GP 和右下 GP 进行, 并标注于左心房三维模型上。消融终点为所有 GP 的迷走反应消失。术中备用右心室起搏, 以防止迷走反应所致的心室停搏。

术后随访: 术后留院观察 1 d, 口服阿司匹林 (100 mg, 1 次/d) 1 个月。术后 3 个月及 12 个月复查倾斜试验及动态心电图检查评估迷走神经张力, 并于术后 3、6、12、24 及 36 个月行门诊或电话随访了解症状发作情况, 包括是否发生晕厥及相关的摔伤、晕厥前兆等临床事件。对于仅发生头晕、乏力、出汗等晕厥前兆症状不诊断为晕厥复发。观察患者是否出现心悸、腹痛或腹胀等情况。记录术后 3、12 个月的动态心电图数据, 应用心电图数据分析软件 (MIC-12H, Jinke Medical 公司, 中国) 分析手术前后心率变化、时域及频域变异性指标。

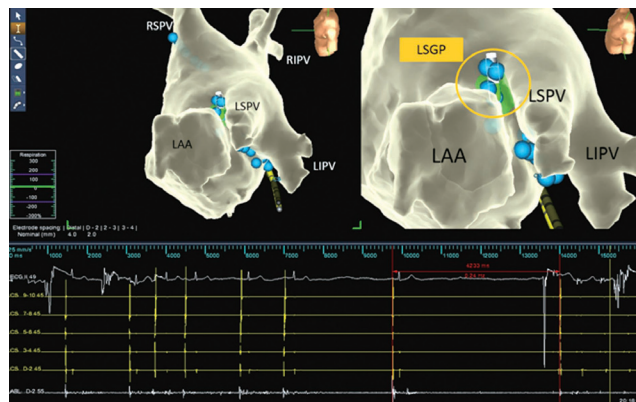
统计学处理: 采用 SPSS 13.0 软件包进行统计学分析。连续性变量以均数 \pm 标准差表示, 离散性变量以比值表示。正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov 法, 非正态分布变量以中位数 (P_{25} , P_{75}) 表示。术前和术后的每年晕厥前兆发作次数及心率变异性参数通过配对样本 t 检验进行比较。术后晕厥的复发率通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析。双侧检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

术前倾斜试验结果: 57 例患者术前倾斜试验均为阳性, 试验中均出现心率和血压迅速下降, 从试验开始至出现晕厥平均耗时 (28 ± 12) min, 心率平均下降 (42 ± 14) 次/min, 收缩压平均下降 (36 ± 27) mmHg, 舒张压平均下降 (27 ± 18)

mmHg。根据倾斜试验的结果, 57 例患者中有心脏抑制型 37 例、血管抑制型 2 例、混合抑制型 18 例。左心房构建模型耗时 (6.4 ± 2.0) min。

GP 定位和消融结果: 以大头消融导管于左心房和肺静脉口周发放高频刺激确定 GP, 诱发出迷走反应的部位包括: 左上 GP、左侧 GP、左下 GP、右前 GP 及右下 GP。其中以左上 GP 和右前 GP 最常诱发出迷走反应。52 例患者至少在上述一个位点可诱发出迷走反应。5 例患者于上述 5 个 GP 的解剖位置消融过程中均未诱发出明显的迷走反应。57 例患者中, 52 例 (91.2%) 患者标测消融了左上 GP, 19 例 (33.3%) 消融了左侧 GP, 18 例 (31.6%) 消融了左下 GP, 25 例 (43.8%) 消融了右前 GP, 11 例 (19.3%) 消融了右下 GP。消融即刻均出现了迷走反应和血压迅速下降 (图 1)。所有消融部位均放电直至迷走反应消失, 每处至少放电 1 min。消融放电 (22.5 ± 6.1) 次达到左心房心内膜的去神经化, 平均放电时间 (7.1 ± 2.5) min, 手术时间 (48.5 ± 5.9) min, 曝光时间 (5.9 ± 2.8) min。所有患者均无手术并发症发生。



注: 蓝色球为在心脏的消融点, 绿色点为消融电极在左心房三维重建的实时投影。LSPV: 左上肺静脉, LIPV: 左下肺静脉, RSPV: 右上肺静脉, RIPV: 右下肺静脉, LAA: 左心耳, LSGP: 左上神经节丛

图 1 1 例患者于左心耳及左上肺静脉间的左上自主神经节消融时诱发出迷走反应, 表现为 4.233 秒的心脏停搏

消融后随访结果 (图 2): 平均随访 (36 ± 22) 个月, 52 例 (91.2%) 患者未再发生晕厥, 其中有 11 例患者术后虽无晕厥发生但仍有晕厥前兆发生, 术后每年晕厥前兆发作次数 [(1.9 ± 0.9) 次/年] 较术前 [(6.2 ± 5.5) 次/年] 明显减低 ($P = 0.028$)。5 例患者 VVS 复发。

术后 57 例患者复查倾斜试验结果: 术后 3 个月复查倾斜试验显示, 37 例 (65%) 患者呈阴性, 20 例 (35%) 患者仍呈阳性, 但其诱发晕厥的平均时间均较术前延迟 (8.8 ± 4.1) min, 其中 6 例患者由术前

的基础试验阳性转为硝酸甘油激发试验阳性。5 例术后 VVS 复发患者和 11 例术后仍有晕厥前兆的患者均呈阳性。41 例术后未再发晕厥和晕厥前兆的患者中, 29 例患者于术后 12 个月复查倾斜试验的结果与术后 3 个月的倾斜试验结果比较差异无统计学意义 ($P<0.05$)。5 例术后 VVS 复发患者和 11 例术后仍有晕厥前兆的患者中, 9 例复查倾斜试验, 其结果与术后 3 个月的倾斜试验结果比较差异无统计学意义 ($P<0.05$)。

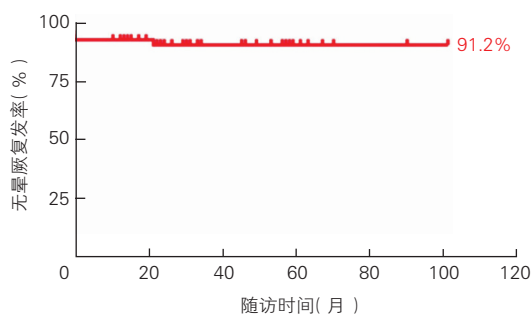


图2 术后随访无晕厥复发的 Kaplan-Meier 曲线

57 例患者消融术前、术后的心率变异性参数比较 (表 2): 术后 1 天和 3 个月的心率变异性参数较术前有明显改善, 而且这一结果持续至术后 12 个月。动态心电图的频域、时域指标较术前明显降低, 最快心率、最慢心率和平均心率较术前明显增加。

表 2 57 例患者消融术前、术后的心率变异性参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	消融术前	术后 1 天	术后 3 个月	术后 12 个月
24 小时 NN 间期的标准差 (ms)	129 ± 14	92 ± 7*	112 ± 11*	105 ± 17*
相邻 NN 间期差值的均方根 (ms)	29 ± 9	19 ± 6*	20 ± 8*	24 ± 8*
最快心率 (次/min)	120 ± 11	124 ± 13*	128 ± 12*	124 ± 8*
最慢心率 (次/min)	49 ± 7	72 ± 9*	61 ± 6*	54 ± 7*
平均心率 (次/min)	66 ± 6	82 ± 7*	74 ± 6*	71 ± 7*

注: 与消融术前比较 * $P<0.05$

5 例 VVS 复发的患者均为术中于所有 GP 部位均未诱发明显迷走反应者。其中 1 例 22 岁女性因反复发作晕厥 6 年 (3~10 次/年), 术前倾斜试验为混合抑制型, 发作后迷走反应可持续数日, 需要持续多巴胺静脉泵入维持 3~4 天后方可恢复至正常。消融术中于所有位点放电均未见明显的血压下降和 (或) 心率减慢反应。自术后 2 个月起再次反复发作晕厥 (3~4 次/月), 术后 3 个月倾斜试验结果仍呈阳性, 并可见间歇性 I° 及 II° 房室传导阻滞。因患者不愿重复倾斜试验及行射频消融治疗, 予以行闭环双腔起搏器植入。植入起搏器后半年未再发生

晕厥, 但在由卧位至立位时仍有心悸、黑朦及头晕等晕厥前兆症状发生。

3 讨论

VVS 的发病机制主要与 Bezold-Jarisch 反射调节异常、迷走神经张力显著增加有关, 降低心脏的迷走神经张力可能有助于改善 Bezold-Jarisch 反射所致的心率减慢和 (或) 血压下降、预防 VVS 发生。Pachon 等^[4]采用频谱分析定位心房神经电位, 并结合解剖方法对 21 例 VVS 患者行去神经化治疗, 结果发现, 消融靶点主要位于窦房结、房室结区附近及左、右心房间的 3 个 GP, 平均放电 (28.7 ± 15 次), 平均随访 9.2 个月, 晕厥症状均未再发作, 迷走神经张力指标较术前均明显减低。Scanavacca 等^[5]报道了 1 例 VVS 患者在高频心房刺激指导下于左、右房间隔共 3 处放电 6 次行去神经化治疗, 尽管术后 9 个月再发晕厥, 且心率变异性参数提示自主神经功能逐渐恢复, 但患者生活质量与晕厥症状较之术前显著改善。Rebecchi 等^[8]报道了 2 例难治性 VVS 患者, 采用 GP 解剖消融法, 分别在右心房内后下、后上及后中较大区域放电, 尽管术后迷走张力有不同程度的恢复, 但 1 例患者术后 8 个月未再发作晕厥, 1 例术后 5 个月出现了虚弱、心悸等前驱症状的复发, 但未再诱发晕厥。显然, 通过导管消融改良能有效减少 VVS 晕厥的发作, 然而目前消融的部位和消融的范围对于 VVS 晕厥发作减少的意义尚无定论。

以往研究发现, 肺静脉口周尤其是左上肺静脉与左心房交界处是左心房 GP 分布的关键区域。Chevalier 等^[9]通过对 43 例成人尸检的研究发现, 左心房 GP 主要分布在 4 根肺静脉近端与心房交界处, 左上 GP 多于右下 GP, 而且人类心房的神经支配在左心房多于右房。Armour 等^[10]研究发现, 左上和右前 GP 的神经节分布数量显著多于左下和右下 GP。Po 等^[6]发现, 左上 GP 是左心房内神经节和神经元细胞分布密度最高的 GP, 对于房室结的自主神经调节起到“门户”作用。Hou 等^[11]发现, 刺激左上 GP 能引起心脏的负性变时和变传导效应, 消融左上 GP 后能显著减轻这一效应。本组前期进行了大量的对房颤患者的消融研究^[12-14], 在肺静脉口周偏左心房侧消融时迷走反应多见, 绝大多数的迷走反应发生于左上 GP, 这与

Pappone 等^[15]对房颤患者的临床观察及上述的病理解剖学研究结论一致。结合这些研究结果我们分析,上述 Pachon、Scanavacca 和 Rebecchi 等的研究中消融点主要集中于房间隔侧的 GP,而对于肺静脉口周尤其是左上 GP 的消融程度较轻或未消融,这种不完全的去神经化作用可能是导致 VVS 术后晕厥复发的原因。

通过心房肺静脉口周进行 GP 消融能治疗 VVS 的机制与自主神经的组织学分布有关。Armour 等^[10]研究发现自主神经主要分布在位于肺静脉等大血管附近的 GP 内。Tan 等^[16]发现,心脏自主神经的肾上腺素能与胆碱能神经密度在左心房内以左心房-肺静脉连接处 5 mm 以内最高,高于肺静脉远段及左心房近端。研究发现,副交感神经的节后神经元细胞主要位于心脏神经节旁的心房壁内,对于心内膜消融较为敏感;而交感神经及感受器的神经元细胞分布远离心脏,消融仅能破坏外周的神经纤维,易于形成神经纤维的再生^[4]。本研究经高频刺激定位的神经节部位与解剖结构一致,绝大部分患者在此处消融即刻出现血压和心率下降的迷走反应,去神经化后窦性心率增加。而且术后 3 个月及 12 个月复查倾斜试验及临床随访显示大部分患者无晕厥发作,迷走神经张力无恢复,提示这种通过消融 GP、彻底破坏心脏的副交感神经节的节后神经元就有可能消除心脏副交感神经的支配,而且消融疗效可以维持较长时间。

5 例 VVS 复发患者消融未成功的原因可能是术中高频刺激及消融中均未诱发出迷走反应,无法确定 GP 的位置,不能彻底破坏 GP。可能与患者的副交感神经的节后神经元的分布远离心房壁有关^[17]。虽然经右侧 GP 及心外膜 GP 消融可能提高消融成功率,但因考虑到在右侧 GP 消融可能增加远期房颤等房性心律失常的发生率^[18],因此未行右侧 GP 消融。

总之,本研究发现,对于难治性 VVS 患者,通过确定左心房的自主神经节,针对 GP 进行消融放电,消融中先出现迷走反应,随后能改善迷走神经功能,随访中晕厥及晕厥所致的摔伤发作减少,获得理想的治疗效果。在操作中未出现并发症。术中最常诱发迷走反应的区域位于左上 GP 和右前 GP,提示这 2 个 GP 可能在 VVS 的发病机制中扮演着更重要的角色。

参考文献

[1] Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Neurocardiogenic syncope. *BMJ*, 2004, 329: 336-341.

- [2] Chiou CW, Eble JN, Zipes DP. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes: the third fat pad. *Circulation*, 1997, 95: 2573-2584.
- [3] Yao Y, Shi R, Wong T, et al. Endocardial autonomic denervation of the left atrium to treat vasovagal syncope: an early experience in humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5: 279-286.
- [4] Pachon MJ, Pachon ME, Lobo TJ, et al. Syncopal high-degree AV block treated with catheter RF ablation without pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006, 3: 318-322.
- [5] Scanavacca M, Hachul D, Pisani C, et al. Selective vagal denervation of the sinus and atrioventricular nodes, guided by vagal reflexes induced by high frequency stimulation, to treat refractory neurally mediated syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009, 20: 558-563.
- [6] Po SS, Nakagawa H, Jackman WM. Localization of left atrial ganglionated plexi in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009, 20: 1186-1189.
- [7] Pokushalov E, Romanov A, Pavel Shugayev P, et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2009, 6: 1257-1264.
- [8] Rebecchi M, de Ruvo E, Strano S, et al. Ganglionated plexi ablation in right atrium to treat cardioinhibitory neurocardiogenic syncope. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012, 34: 231-235.
- [9] Chevalier P, Tabib A, Meyronnet D, et al. Quantitative study of nerves of the human left atrium. *Heart Rhythm*, 2005, 2: 518-522.
- [10] Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, et al. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec*, 1997, 247: 289-298.
- [11] Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, et al. Interactive atrial neural network: Determining the connections between ganglionated plexi. *Heart Rhythm*, 2007, 4: 56-63.
- [12] Yao Y, Zheng L, Zhang S, et al. Stepwise linear approach to catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2007, 4: 1497-1504.
- [13] Zheng L, Yao Y, Zhang S, et al. Organized left atrial tachyarrhythmia during stepwise linear ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009, 20: 499-506.
- [14] Wu L, Yao Y, Zheng L, et al. Long-term follow-up of pure linear ablation for persistent atrial fibrillation without circumferential pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25: 471-476.
- [15] Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 2004, 109: 327-334.
- [16] Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S, et al. Autonomic Innervation and Segmental Muscular Disconnections at the Human Pulmonary Vein-Atrial Junction. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 132-143.
- [17] Butler CK, Smith FM, Cardinal R, et al. Cardiac responses to electrical stimulation of discrete loci in canine atrial and ventricular ganglionated plexi. *Am J Physiol*, 1990, 259: H1365-1373.
- [18] Lo LW, Scherlag BJ, Chang HY, et al. Paradoxical long-term proarrhythmic effects after ablating the "head station" ganglionated plexi of the vagal innervation to the heart. *Heart Rhythm*, 2013, 10: 751-757.

(收稿日期:2015-10-12)

(编辑:许菁)