

自发高血压大鼠心肌肥厚与心室颤动阈值的关系

黄至斌, 伍 卫, 韦育林, 方 昶, 邓义军

(中山大学附属第二医院心内科, 广东 广州 510120)

摘 要:【目的】探讨自发高血压大鼠心肌肥厚与心室颤动阈值的关系。【方法】20 只雄性自发高血压大鼠, 随机分成 10 周龄组($n=10$)和 18 周龄组($n=10$); 10 只 10 周龄雄性 Wistar 大鼠为对照组。分别测定 3 组大鼠的动脉收缩压、心脏质量指数、心室有效不应期和心室颤动阈值。【结果】自发高血压大鼠的动脉收缩压和心脏质量指数明显高于 Wistar 大鼠($P < 0.001$), 心室颤动阈值明显低于 Wistar 大鼠($P < 0.001$); 自发高血压大鼠中, 18 周龄自发高血压大鼠的动脉收缩压和心脏质量指数明显大于 10 周龄自发高血压大鼠 ($P < 0.001$), 心室颤动阈值明显低于 10 周龄自发高血压大鼠($P < 0.001$); 不同周龄自发高血压大鼠和 Wistar 大鼠之间, 心室有效不应期没有明显差异($P > 0.05$); Wistar 大鼠中心脏质量指数与动脉收缩压及心室颤动阈值均无明显相关关系, 不同周龄自发高血压大鼠中, 心脏质量指数与动脉收缩压及心室颤动阈值均呈明显相关关系; 动脉收缩压和心脏质量指数与心室颤动阈值呈负相关($P < 0.001$); 心脏质量指数、动物周龄和种类是影响心室颤动阈值的主要因素($P < 0.001$)。【结论】肥厚心肌的心室颤动阈值降低; 动脉收缩压愈高, 心肌肥厚程度愈明显, 心室颤动阈值愈低。

关键词: 肥厚心肌; 电生理; 心室颤动阈值

中图分类号: R544.1

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2006)01-0076-04

Relation Between Hypertrophied Myocardium and Ventricular Fibrillation Threshold in Spontaneously Hypertensive Rats

HUANG Zhi-bin, WU Wei, WEI Yu-lin, FANG Chang, DENG Yi-jun

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the relation between hypertrophied myocardium and the ventricular fibrillation threshold in spontaneously hypertensive rats (SHR). 【Methods】 Twenty male SHR were randomly divided into two groups: 10-week group ($n=10$) and 18-week group ($n=10$). 10-week male Wistar rats were controlled group ($n=10$). The systolic blood pressure (SBP), heart mass index (HMI), ventricular effective refractory period (VERP) and ventricular fibrillation threshold (VFT) were measured respectively. 【Results】 The SBP and HMI of SHR were significantly higher than those of Wistar rats ($P < 0.001$). The VFT of SHR were significantly lower than that of Wistar rats ($P < 0.001$). In SHR, the SBP and HMI of 18 weeks SHR were significantly higher than those of 10-week SHR ($P < 0.001$). The VFT of 18-week SHR were significantly lower than that of 10-week SHR ($P < 0.001$). There were no significant difference of VERP among 10 weeks SHR, 18 weeks SHR and Wistar rats ($P > 0.05$). There was no relationship between HMI and VFT or SBP in Wistar rats. There was significant relationship between HMI and VFT or SBP in different age spontaneously hypertensive rats. HMI, age and species of animal were the major influent factors of VFT. 【Conclusion】 The VFT of hypertrophied myocardium decreases. The higher the degree of hypertrophy of myocardium and the higher the systolic blood pressure are, the lower the ventricular fibrillation threshold is.

Key words: hypertrophied myocardium; electrophysiology; ventricular fibrillation threshold

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2006, 27(1): 76-79]

收稿日期: 2005-08-09

作者简介: 黄至斌(1974-), 男, 广东潮阳人, 博士生, 住院医师; 伍 卫, 教授, 导师, 通信作者. E-mail: wu.wei@medmail.com.cn

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

心脏性猝死的主要病理生理机制是恶性室性心律失常(尤其是心室颤动)。流行病学研究表明, 心肌梗死、心力衰竭、心肌肥厚等是心脏性猝死的独立危险因素^[1]。其中, 高血压引起的左心室肥厚与心脏性猝死的关系近年来更是备受关注。研究发现 60% 高血压患者存在左心室肥厚, 有左心室肥厚的患者发生心脏性猝死明显高于正常左心室患者, 这与肥厚心肌容易发生恶性室性心律失常密切相关^[2]。目前有关在体心脏肥厚心肌心室颤动阈值的研究罕见报道, 特别是心肌肥厚程度与心室颤动阈值之间是否具有相关性尚未清楚。因此, 本实验从在体肥厚心脏上探讨心肌肥厚与心室颤动阈值的关系, 为进一步研究肥厚心肌容易发生恶性室性心律失常、导致心脏性猝死的机制提供基础理论依据。

1 材料与方 法

1.1 实验动物

10 周龄雄性自发高血压大鼠共 20 只, 随机分成 2 组, 其中 1 组饲养至 18 周龄行实验, 即 18 周龄组(n=10), 另 1 组为 10 周龄组(n=10); 另取 10 只雄性 10 周龄 Wistar 大鼠作为对照组。

1.2 血压测定

大鼠 40 预热 5~10 min, 采用 RBP-1 型鼠尾血压测定仪, 测量大鼠清醒和安静条件下的尾动脉收缩压(mmHg), 连测 3 次取平均值。

1.3 测定心室有效不应期

乌拉坦 120 mg/100 g 体质量腹腔内注入麻醉, 将已经麻醉的大鼠放在能保持 37 的手术台上。气管切开连接小动物呼吸机, 根据体质量在 1.7-2.5 mL 范围内调节潮气量, 60 min⁻¹ 给予辅助呼吸。四肢皮下电极连接多导生理记录仪记录标准导联心电图。左心室心尖区置入 1 对鱼钩样电极, 电极直径 0.125 mm, 相距 0.5 cm, 皮下安置参考电极, 电极连接程序刺激器、输出隔离器和生理刺激器。采用心室 S₂ 负向扫描法测定心室有效不应期。未能引起心室除极的最长 S₂ 间期为心室有效不应期(ms)。

1.4 测定心室颤动阈值

由程序刺激器起搏大鼠心脏(500 min⁻¹), 心室颤动由生理刺激器发出的串刺激(10 次, 脉宽 4 ms, 100 Hz, 延迟 60 ms) 诱发, 电流强度在 0~40

mA 之间, 以 5 mA 开始, 以 0.5 mA 的增幅递增, 以引起心室颤动的最低电流强度(mA) 为心室颤动阈值。

1.5 测定心脏质量指数

实验结束后, 迅速取出心脏, 用生理盐水清洗, 滤纸吸干, 称量; 与体质量比得出心脏质量指数(mg·g⁻¹)。

1.6 统计分析

应用 SPSS 10.0 软件包进行统计分析。计量资料以均数±标准差表示, 组间差异显著性采用单因素方差分析, 两变量相关性采用直线相关分析, 多变量相关采用逐步多元直线回归分析, P<0.05 为有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同周龄自发高血压大鼠与 Wistar 大鼠的各项参数比较

自发高血压大鼠的动脉收缩压和心脏质量指数明显高于 Wistar 大鼠, 心室颤动阈值明显低于 Wistar 大鼠; 在自发高血压大鼠中, 18 周龄的动脉收缩压和心脏质量指数明显高于 10 周龄大鼠, 心室颤动阈值明显低于 10 周龄大鼠。心室有效不应期在不同周龄自发高血压大鼠及 Wistar 大鼠之间无明显差异(表 1)。

表 1 不同周龄自发高血压大鼠和 Wistar 大鼠的各项参数
Table 1 Indexes in spontaneously hypertensive rats and Wistar rats ($\bar{x} \pm s$)

| | 10-week Wistar rat(n=10) | 10-week SH rat(n=10) | 18-week SH rat(n=10) | F | P |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------|-------|--------|
| HMI(mg·g ⁻¹) | 3.2±0.3 | 4.0±0.1 ¹⁾ | 5.2±0.1 ^{1),2)} | 342.2 | <0.001 |
| SBP(mmHg) | 88.5±5.0 | 159.2±5.6 ¹⁾ | 168.2±6.7 ^{1),2)} | 565.8 | <0.001 |
| VERP(ms) | 62.0±2.6 | 62.5±2.6 | 62.5±2.6 | 0.1 | >0.05 |
| VFT(mA) | 26.5±1.3 | 14.8±1.2 ¹⁾ | 7.3±1.1 ^{1),2)} | 602.9 | <0.001 |

HMI: heart mass index; SBP: systolic blood pressure; VERP: ventricular effective refractory period; VFT: ventricular fibrillation threshold. 1) compared with 10-week Wistar rat, P<0.001; 2) compared with 10-week spontaneously hypertensive rats, P<0.001 SH rat: spontaneously hypertensive rats

2.2 各种测量参数的相关关系

心室颤动阈值与动脉收缩压和心脏质量指数均呈负相关。心脏质量指数与动脉收缩压呈正相

关, 心室颤动阈值和心脏质量指数均与心室有效不应期无明显相关关系(表 2)。

表 2 各种测量参数的相关关系

Table 2 Relation between VFT or HMI and indexes in rats (n=30)

| | HMI (mg·g ⁻¹) | | VFT (mA) | |
|---------------------------|---------------------------|---------|----------|---------|
| | r | P | r | P |
| SBP (mmHg) | 0.849 | < 0.001 | - 0.940 | < 0.001 |
| HMI (mg·g ⁻¹) | - | - | - 0.946 | < 0.001 |
| VERP (ms) | 0.049 | > 0.05 | - 0.038 | > 0.05 |
| VFT (mA) | - 0.946 | < 0.001 | - | - |

HMI: heart mass index; SBP: systolic blood pressure; VERP: ventricular effective refractory period; VFT: ventricular fibrillation threshold

2.3 各组大鼠自身参数的相关关系

在 Wistar 大鼠中, 心脏质量指数跟动脉收缩压及心室颤动阈值均无明显相关关系; 在不同周龄自发高血压大鼠中, 心脏质量指数跟动脉收缩压及心室颤动阈值均呈明显相关关系; 在各种大鼠中, 心脏质量指数与心室有效不应期无明显相关关系(表 3)。

表 3 各组大鼠心脏质量指数与自身参数的相关关系

Table 3 Relation between Heart mass index and other indexes in same group rats respectively

| | 10-week Wistar rat (n=10) | | 10-week SH rat (n=10) | | 18 week SH rat (n=10) | |
|-----------|---------------------------|-------|-----------------------|--------|-----------------------|--------|
| | r | P | r | P | r | P |
| | SBP (mmHg) | 0.264 | 0.461 | 0.682 | 0.030 | 0.968 |
| VERP (ms) | - 0.346 | 0.327 | 0.427 | 0.217 | - 0.159 | 0.661 |
| VFT (mA) | - 0.468 | 0.172 | - 0.967 | <0.001 | - 0.954 | <0.001 |

SH rat: spontaneously hypertensive rats; SBP: systolic blood pressure; VERP: ventricular effective refractory period; VFT: ventricular fibrillation threshold

2.4 影响心室颤动阈值的多因素分析

以心室颤动阈值为因变量, 心脏质量指数、动脉收缩压、心室有效不应期、大鼠周龄和种类 (Wistar=1, 自发高血压大鼠=2) 为自变量进行逐步回归分析得到回归方程: 心室颤动阈值=50.24-2.73×心脏质量指数-9.51×大鼠种类-0.55×大鼠周龄(P< 0.001)。提示心脏质量指数、大鼠周龄和种类是影响心室颤动阈值的主要因素(表 4)。

表 4 影响心室颤动阈值的多因素分析

Table 4 the stepwise linear regression of ventricular fibrillation threshold (n=30)

| Dependent variable | Constant | Independent variable | t | P |
|---|----------|----------------------|--------|---------------|
| Ventricular fibrillation threshold (mA) | 50.24 | Heart mass index | - 2.73 | - 2.14 0.046 |
| | | Species | - 9.51 | - 8.39 <0.001 |
| | | Age | - 0.55 | - 2.84 0.009 |

SH rat: spontaneously hypertensive rats; SBP: systolic blood pressure; VERP: ventricular effective refractory period; VFT: ventricular fibrillation threshold

3 讨 论

本实验结果表明肥厚心肌心室颤动阈值明显低于正常心肌心室颤动阈值, 这与目前国内外有关研究结果相似^[3,4], 随着心肌肥厚程度越加重, 心室颤动阈值越降低。Levy 等^[5]研究发现心肌肥厚患者心脏性猝死发生率明显高于正常心肌患者, 且心肌肥厚越重, 心脏性猝死发生率越高。结合本研究结果, 这可能与心肌肥厚心室颤动阈值降低有关。LIFE 研究发现应用 I 型血管紧张素 II 受体拮抗剂可以降低高血压患者心脏性猝死的发生率, 这可能与 I 型血管紧张素 II 受体拮抗剂逆转高血压导致的左心室肥厚有关^[6]。Rials 等^[4]研究表明逆转左心室肥厚的同时, 可以提高心室颤动阈值。因此, 逆转高血压患者心肌肥厚, 有可能提高心室颤动阈值, 可能有助于降低高血压心肌肥厚患者心脏性猝死。

本研究结果表明动脉收缩压与心室颤动阈值呈负相关, 随着动脉收缩压升高, 心肌心室颤动阈值呈下降趋势。美国预防、检测、评价和治疗委员会第七次报告提示, 控制高血压患者血压, 特别是动脉收缩压, 可以减轻左心室肥厚, 患者心脏性猝死有减少的可能, 结合本研究结果, 这可能与降低患者动脉收缩压, 减轻心肌肥厚, 高血压患者心室颤动阈值有所提高有关, 因此建议在不影响重要器官血液灌注前提下将高血压患者动脉收缩压控制在尽量低的水平^[7]。动脉收缩压升高引起心室颤动阈值降低的可能原因是: 心肌在高血压状态下做功增加, 心肌缺血缺氧; 心肌牵张敏感离子通道的开放, 导致心肌的电生理改变^[8]。

本实验通过逐步多元回归分析发现, 在影响心室颤动阈值的众多因素中, 心肌肥厚、大鼠种类

和周龄是主要的影响因素。从本实验结果可以发现, 自发高血压大鼠的心室颤动阈值明显低于 Wistar 大鼠, 而且在自发高血压大鼠中, 随着周龄增大, 心室颤动阈值有明显下降的趋势, 提示大鼠种类和周龄对心室颤动阈值有明显的影响; 自发高血压大鼠的动脉收缩压明显高于 Wistar 大鼠, 且随着周龄增大, 上述差别更加明显, 这与国外有关研究结果相似^[9], 提示大鼠种类和周龄对大鼠是否存在高血压及高血压的程度有明显的影响作用。在某种程度上, 可能大鼠种类和周龄反映了动脉收缩压的作用。在逐步多元回归分析中, 动脉收缩压对心室颤动阈值的影响可能通过大鼠种类和周龄对心室颤动阈值的影响表现出来。本研究结果提示动脉收缩压和心脏质量指数均与心室颤动阈值有关, 以心脏质量指数与心室颤动阈值的关系更为密切, 提示动脉收缩压对心室颤动阈值的影响最终可能通过心脏质量指数对心室颤动阈值的影响来表现, 在逐步多元回归分析中, 动脉收缩压未能进入有关心室颤动阈值的回归方程。

Wasson 等^[10]研究表明肥厚心肌出现离子通道改变, 导致肥厚心肌电重构, 肥厚心肌容易发生恶性室性心律失常, 从离子通道上逆转肥厚心肌的电重构可能提高心肌电稳定性。Baartscheer 等^[11]研究提示, 抑制 Na^+/H^+ 交换电流, 可以减轻心肌肥厚, 对逆转心肌电重构有一定作用。在离子通道水平探讨肥厚心肌容易发生恶性心律失常的机制, 可能有助于进一步防治肥厚心肌心脏性猝死。

参考文献:

- [1] DEVEREUX R B. Therapeutic options in minimizing left ventricular Hypertrophy [J]. *Am Heart J*, 2000, 139 (1 pt 2): S9- 14.
- [2] HAIDER A W, LARSON M G, BENJAMIN E J, et al. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(12): 1454- 1459.
- [3] 杨 蕙, 伍 卫, 方 昶, 等. 大鼠实验性心肌梗死后

2 肾上腺素受体动态变化及其拮抗剂对心室颤动阈值的作用[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2004, 25 (2): 122- 126.

- [4] RIALS SJ, XU XP, WU Y, et al. Restoration of normal ventricular electrophysiology in renovascular hypertensive rabbits after treatment with Losartan [J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2001, 37 (3): 317- 323.
- [5] LEVY D, GARRISON R J, SAVAGE D D, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study [J]. *N Eng J Med*, 1990, 322(9): 1561- 1566.
- [6] DAHLOF B, DEVEREUX R B, KJELDSEN S E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol [J]. *Lancet*, 2002, 359(4): 995- 1003.
- [7] The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [J]. *JAMA*, 2003, 289(12): 2560- 2572.
- [8] NANTHAKUMAR K, DORIAN P, PAQUETTE M, et al. Effect of physiological mechanical perturbations on intact human myocardial depolarization [J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 45(2): 303- 309.
- [9] MUJUMDAR VS, SMILEY L M, TYAGI S C. Activation of matrix metalloproteinase dilates and decreases cardiac tensile strength [J]. *Int J Cardiol*, 2001, 79(2- 3): 277- 286.
- [10] WASSON S, REDDY H K, DOHRMANN M L, et al. Current perspectives of electrical remodeling and its therapeutic implications [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2004, 9(2): 129- 144.
- [11] BAARTSCHEER A, SCHUMACHER C A, Van-BORREN MM, et al. Chronic inhibition of Na^+/H^+ exchanger attenuates cardiac hypertrophy and prevents cellular remodeling in heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 65(1): 83- 92.

(编辑 黄小延)