

改善重构治疗对心房颤动者心房的电生理特性的影响

高修仁, 王礼春, 曾群英, 李树彬, 彭龙云, 马虹
(中山大学附属第一医院心内科, 广东 广州 510080)

摘要: 【目的】探讨阵发性心房颤动者血管紧张素 II 型受体 (AT₁) 阻断剂 (angiotensin II type 1 receptor blockade, ARB) 联合醛固酮受体阻断剂 (aldosterone receptor antagonist, ARA) 治疗前后心房内及房室结的电生理特性的差异, 通过调搏刺激研究治疗前后心房颤动的诱发率。【方法】联合 ARB、ARA 治疗 98 例阵发性心房颤动连续病例 6 个月, 用食道-心房调搏技术对其治疗前后进行程序刺激并测定心传导系统的电生理差异。【结果】窦律及基础起搏情况下治疗前后的房内传导及房室传导无统计学差别; 早搏刺激下治疗前以心房有效不应期缩短、相对不应期延长、及房间传导时间延长为主要特点, 与治疗后有显著性差异, 提示血管紧张素 II 型受体阻断剂 (ARB) 联合醛固酮受体阻断剂 (ARA) 治疗后, 心房有效不应期延长 ($P < 0.05$)、相对不应期缩短 ($P < 0.05$) 及房间传导时间缩短 ($P < 0.05$)。同一组病例治疗后心房颤动的诱发率由原来的 90% 降至 63% ($P < 0.05$)。【结论】心房有效不应期缩短、相对不应期延长、及房间传导时间延长为本组阵发性心房颤动患者治疗前的主要异常, 联合血管紧张素 II 型受体阻断剂 (ARB) 醛固酮受体阻断剂 (ARA) 治疗后, 可能通过改善心脏电重构而纠正心房颤动患者的这些电生理异常, 从而减少心房颤动的发生率。

关键词: 心房颤动; 不应期; 血管紧张素 II 型受体阻断剂; 醛固酮受体阻断剂

中图分类号: R541.7

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2004)05-0451-03

Influence of Atrial and Atrial Ventricular Node on Electrophysiological Properties by Remodeling Treatment in Patients with Atrial Fibrillation

GAO Xiu-ren, WANG Li-chun, ZENG Qun-ying, LI Shu-bin, PENG Long-yun, MA Hong
(Department of Cardiology Heart Center, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To explore the differentiation on electrophysiological properties of atrial and atrial ventricular node before and after 6 months treatment by combination with angiotensin II type 1 receptor blockade (ARB) and aldosterone receptor antagonist (ARA) therapy in the patients with paroxysmal atrial fibrillation, and study on the onset of atrial fibrillation inducing by electric pacing.

【Methods】The technique of esophagus-atrial program pacing was performed in 98 consecutive patients with paroxysmal atrial fibrillation before and after 6 months treatment by combination with ARB and ARA therapy.

【Results】In the state of normal sinus rhythm and in basic cycle length, the conduction function in atrial and A-V node had no different before and after treatment. The shortage of atrial effective refractory period (ERP_A) and the prolongation both atrial relative refractory period (RRP_A) and intra-atrial conduction delay (IACD) were the characteristic abnormality on electricity in the patients with paroxysmal atrial fibrillation using premature impulse. After 6 months treatment the abnormality of shortage of ERP_A and the prolongation both RRP_A and IACD were mended significantly ($P < 0.05$; $P < 0.05$; $P < 0.05$). Before treatment the initiation rate of atrial fibrillation by esophagus-atrial pacing was 90% and after treatment was 63% ($P < 0.05$).

【Conclusion】The characteristic abnormality on electrophysiological properties in the patients with paroxysmal atrial

收稿日期 2004-04-28

基金项目 广东省 2003 年自然科学基金资助项目 (61731)

作者简介 高修仁 (1956 -) 男, 广东潮阳人, 硕士, 副教授. E-mail: xiurengao@yahoo.com

fibrillation was shortage of ERPA as well as the prolongation both RRPA and IACD. The treatment in combination with ARB and ARA may remedy electric remodeling and improve this abnormality on electrophysiological properties and would not favor the onset of atrial fibrillation.

Key words: atrial fibrillation; refractory period; angiotensin II type 1 receptor blockade; aldosterone receptor antagonist

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2004, 25(5): 451 - 453 457]

心房颤动时隐匿性心房传导功能低下以及心房内传导的不均一性均是心房颤动患者的主要电生理异常,与心房颤动的发生与维持有着密切的关系,这些异常可能是心房颤动发生发展过程中心房组织解剖重构乃至电重构的表观特征^[1]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)通过影响组织重构,在心房颤动的发生、发展过程起着重要的作用^[2],本研究采用血管紧张素 II 型受体(AT1)阻断剂(angiotensin II type 1 receptor blockade, ARB)与醛固酮受体阻断剂(aldosterone receptor antagonist, ARA)联合治疗心房颤动患者,旨在受体水平阻断RAS、改善重构,寻找心房颤动治疗新途径。

1 材料与方法

1.1 研究对象

从 2002 年 2 月至 2004 年 2 月,对 98 例阵发性心房颤动连续病例进行研究,其中男 61 例、女 37 例,年龄 34~72 岁,平均 52.3 岁,均有发作性心慌、心跳史并心电图记录到心房颤动证据。其中临床诊断为特发性心房颤动 46 例、冠心病 31 例、高血压病 21 例,合并有房室传导阻滞等缓慢心律失常者不列入本研究范围,并排除了风湿活动、肝、肾功能异常及糖尿病等代谢性疾病,除外 3 个月内服用胺碘酮者;电生理检测前 2 周停用其他抗心律失常药物,排除电解质紊乱。入组者用改善心脏重构治疗 6 个月缬沙坦(valsartan) 80 mg/d + 安体舒通(antisterone) 20 mg/d,治疗的 6 个月内如阵发性心房颤动发作,时间超过 6 h 给口服莫雷西嗪 450 mg/d 心房颤动控制后停药。治疗前及治疗 6 个月后采用食道心房调搏术对其心房及房室结进行电生理测定、比较。

1.2 检查方法

食道心房调搏术中用 S₁S₁ 程序刺激,从大于自身心率 20 min⁻¹ 开始,每次刺激 30 s,以后以 20 min⁻¹ 递增,直至 S₁S₁ 间期 320~300 ms 为止;S₁S₂

法 S₂ 反扫,步长 10 ms,直至连续 2 次 S₂ 后未见心房波为止;猝发刺激(burst) 250~500 min⁻¹。用 Mingograf-7 型 7 道生理记录仪同步体表记录心电图,走纸速度用 25 mm·s⁻¹ 和 100 mm·s⁻¹ 两档。

1.3 观察指标与测量方法

P 波时限:走纸速度 100 mm·s⁻¹ 时测量 II 导联 P 波宽度;P-R 间期:P 波开始至 QRS 波开始;PCL 为 S₁S₂ 时的 S₁S₁ 起搏周长。

心房不应期:A₁ 和 A₂ 分别表示 V₁ 导联上 S₁ 和 S₂ 刺激所引起的心房波,S₁ 脉冲起点到 A₁ 波峰顶点处为 S₁-A₁;S₂ 脉冲起点至 A₂ 波峰顶点处为 S₂-A₂。心房有效不应期 ERP_A:为 S₂ 后无 A 波时的最长 S₁-S₂ 间期;心房总不应期 TRP_A:出现 S₂-A₂ > S₁-A₁ 的最长 S₁-S₂ 间期;心房相对不应期 RRP_A: TRP_A - ERP_A = RRP_A。

早搏刺激的心房间传导时间(IACD):IACD = (S₂-A₂)_{max} - S₁A₁; (S₂-A₂)_{max} 为早搏刺激的最长房间传导时间;S₁-A₁ 为基础刺激的房间传导时间。

房室结不应期:房室结有效不应期 ERP_{AV}:为 S₂ 后无 QRS 的 S₁S₂ 间期;房室结功能不应期 FRP_{AV}:任何 S₁-S₂ 刺激引起最短的 R-R。

1.4 统计学处理

配对资料做 t 检验。统计学软件用 SPSS 10.0 for windows。

2 结果

治疗前、后心房及房室结各电生理参数见表 1;治疗前 S₁S₁ 诱发出心房颤动 13 例(13%);S₁S₂ 反扫过程诱发心房颤动 24 例(25%);Burst 诱发出心房颤动者 51 例(52%)。共诱发出心房颤动 88 例(90%)。治疗后 S₁S₁ 诱发出心房颤动 9 例(9%);S₁S₂ 反扫过程诱发心房颤动 16 例(16%);Burst 诱发出心房颤动者 37 例(38%)。共诱发出心房颤动 62 例(63%),P < 0.05。

表 1 阵发性心房颤动 ARB + ARA 治疗前后各电生理参数的比较

Table 1 Comparison of electrophysiological parameters in the patients with paroxysmal atrial fibrillation before and after ARB plus ARA treatment

Electrophysiological parameters (ms)	Before treatment (n = 98)	After 6 months treatment (n = 98)	t	P
Duration of P wave	107.2 ± 2.3	102.1 ± 2.1	1.040	> 0.05
P-R interval	175.0 ± 10.2	169.2 ± 9.9	1.130	> 0.05
PCL	703.0 ± 7.1	694.0 ± 6.7	1.021	> 0.05
S ₁ -A ₁ by PCL	134.2 ± 7.9	135.0 ± 8.3	0.311	> 0.05
ERP _A	241.1 ± 8.5	267.5 ± 7.1	2.526	< 0.05
TRP _A	285.1 ± 8.3	279.0 ± 7.5	0.209	> 0.05
RRP _A	51.8 ± 4.7	39.5 ± 2.9	2.420	< 0.05
IACD	54.1 ± 5.4	44.9 ± 4.7	2.107	< 0.05
ERP _{AV}	329.9 ± 18.4	331.7 ± 16.7	0.823	> 0.05
FRP _{AV}	331.4 ± 16.2	339.1 ± 15.6	0.842	> 0.05

3 讨 论

近年来对心血管病的治疗着重于改变心脏的生物学性质,抑制神经内分泌和细胞因子过度激活,缓解或逆转心血管系统的重塑,从而取得了触目的成绩^[3,4]。目前,关于心房颤动的治疗仍徘徊在如何选用抗心律药物,改善心脏传导系统的传导特性等措施。心房颤动时,心房肌的形态学结构,心房肌的电生理特性以及适时落在心房肌易损期内的早搏刺激,均是心房颤动发生的形态与功能学基础^[5]。改善心房肌的重构、包括电重构将成为未来治疗心房颤动的重要课题之一。

本研究的主要发现有:①心房颤动患者早搏刺激后的心房间传导时间延缓及相对不应期延长,心房有效不应期缩短,这是隐匿性心房传导功能低下的电学基础。根据心房颤动的发生机理,ERP_A缩短和早搏刺激后房间传导延长均有利于维持心房颤动时微小波的折返,此外,ERP_A缩短、RRP_A延长可能利于配对时间短的早搏刺激进入心房肌的可兴奋期,是触发心房颤动的电学基础^[5]。业已证明,心房颤动的发生机理是由于多发性小波折返引起,这些小波具有主导环型。然而心房肌的形态学结构,心房肌的电生理特性以及适时落在心房肌易损期内的早搏刺激均是主导环型多发性小波折返的形态与功能学基础。郭氏^[6]关于心房颤动形态学的研究发现,心房颤动患者心房肌细胞间存在着类似窦房结的P细胞和T细胞成群或散在分布于心房肌细胞间。已经证明P细胞属优先起搏细胞、T细胞属潜在起搏细胞,这两类细胞除具自律性外,

传导速度慢及不应期短为其主要生理特点。本研究患者的隐匿性心房传导功能低下,提示可能存在着心房内快反应细胞慢反应化的现象,这是心房重构的解剖特征之一。②本组心房颤动病人在6个月改善重构治疗,早搏刺激下心房间传导时间(IACD)延缓、心房相对不应期(RRP_A)延长、心房有效不应期(ERP_A)缩短这些电生理异常均得到明显改善。一方面提示血管紧张素II型受体(AT1)阻断剂(缬沙坦)改善组织重构的同时可改善心房内的心房传导特性—即改善心房内的心电重构;此外,醛固酮受体阻断剂—安体舒通的长期治疗可能矫正了机体细胞离子平衡,从而增加心电的稳定性。研究提示,心房颤动患者心房内局部血管紧张素转化酶表达明显增加,由此使局部血管紧张素II浓度增加,通过AT1-R(angiotensin II type 1 receptor)的介导促使心房间质纤维增生;心房颤动时AT1-R表达下调而AT2-R表达上调提示,血管紧张素系统可能参与心房颤动这一复杂电重构过程^[7]。Komatsu等^[8]的新近研究提示:血管紧张素转化酶抑制剂联合抗心律失常药物治疗阵发性心房颤动患者可明显延长窦性心律维持的时间。③治疗前,电刺激共诱发出心房颤动88例,占90%;治疗后共诱发出心房颤动62例,占63%。提示联合缬沙坦、安体舒通治疗阵发性心房颤动患者可获得理想的临床效益,值得重视与推广。

参考文献:

- [1] Kumagai K, Akimitsu S, Kawahira K, et al. Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation[J].

(下转第 457 页 to page 457)

丢失的平衡一旦破坏,细胞将会较快地趋向死亡。在放射线处理后 0.5 h,各照射剂量组的 RTL 值出现不同程度下降,其中 2 Gy 和 4 Gy 组下降较快,表现出明显的即刻效应;1 h 时,除 2 Gy 组外,其余 4 组端粒长度继续缩短,说明大剂量放射线对端粒的损伤仍在延续;而在 1 h 至 3 h 间端粒又不同程度地延长,一方面可能是放射线造成一部分细胞处于亚致死损伤状态,在没有进一步的追加损伤时,这些细胞可在 1 h 内进行局部修复:有实验证明在照射后 40 min 之内 DNA 的断链大部分已经重新连接^[11];另一方面可能与细胞受照射刺激后的代偿性适应有关,有人用标记化合物掺入 DNA 的灵敏指标来观察照射后短时间内 DNA 合成受抑及恢复的规律,发现不同辐射剂量照射后 DNA 表现了 3 h 的暂时性代偿适应过程^[11]。3 h 后端粒又进一步缩短,可能与潜在致死损伤细胞因端粒缩短未能及时延长,继续走向死亡有关。然而,本实验仅是从端粒角度研究放射线对细胞影响的开端,端粒长度的变化与细胞内端粒酶、端粒相关蛋白调控密切相关,放射线如何对端粒维持机制起作用,从而影响细胞的生存将是后续的研究课题。

参考文献:

- [1] Sharpless N E, DePinho R A. Telomeres, stem cells, senescence, and cancer [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113 (2): 160-8.
- [2] Harley C B, Futcher A B, Greider C W, *et al.* Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts [J]. *Nature*, 1990, 345(6274): 458-60.
- [3] Reddel R R, Bryan T M, Colgin L M, *et al.* Alternative lengthening of telomeres in human cells[J]. *Radiat Res*, 2001, 155(1Pt2): 194-200.
- [4] Undarmaa B, Kodama S, Suzuki K, *et al.* X-ray-induced telomeric instability in ATM-deficient mouse cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 315(1): 51-8.
- [5] Urushibara A, Kodama S, Suzuki K, *et al.* Involvement of telomere dysfunction in the induction of genomic instability by radiation in SCID mouse cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313(4): 1037-43.
- [6] Hultdin M, Gronlund E, Norrback K F, *et al.* Telomere analysis by fluorescence in situ hybridization and flow cytometry[J]. *Nucleic Acids Res*, 1998, 26(16): 3651-6.
- [7] Lauzon W, Sanchez Dardon J, Cameron D W, *et al.* Flow cytometric measurement of telomere length [J]. *Cytometry*, 2000, 42(3): 159-64.
- [8] Law H, Lau Y. Validation and development of quantitative flow cytometry-based fluorescence *in situ* hybridization for intercenter comparison of telomere length measurement[J]. *Cytometry*, 2001, 43(2): 150-3.
- [9] Suleman S. Telomere length analysis as a novel diagnostic test for bladder cancer[J]. *Enquiries Interdisciplinary Studies for High School Students*, 2003, 1(1): 1-5.
- [10] Counter C M, Hirte H W, Bacchetti S, *et al.* Telomerase activity in human ovarian carcinoma[J]. *PNAS USA*, 1994, 91(8): 2900-4.
- [11] 苏燎原. 淋巴细胞及其辐射效应 [M]. 北京:原子能出版社, 2000. 66-8.
- (编辑 刘清海)
-
- (上接第 453 页 from page 453)
- Circulation, 1991, 84(4): 1662-6.
- [2] Stroth U, Unger T. The rennin-angiotensin system and its receptors[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, 33(Supp 1): S21-8.
- [3] Pitt B, Poole-Wilson P A, Segal R, *et al.* Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study—ELITE II [J]. *Lancet*, 2000, 355 (9215): 1582-7.
- [4] Luft F C. Mechanisms of cardiovascular damage in hypertension[J]. *Hypertension* 2001, 37(part 2): 594-8.
- [5] 高修仁, 刘思明, 马虹, 等. 阵发性心房颤动者心房内及房室结电生理特性[J]. *中山医科大学学报*, 2001, 22 (1): 51-3.
- [6] 郭志坤, 葵新华, 文小军, 等. 心房颤动的细胞形态学基础 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 1998, 12(1): 23-5.
- [7] Kumagai K, Nakashima H, Urata H, *et al.* Effect of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(12): 2197-204.
- [8] Komatsu T, Nakamura S, Suzuki O, *et al.* Long-term efficacy of combination therapy using anti-arrhythmic agents and angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: importance of the timing of administration[J]. *J Cardiol*, 2003, (2): 73-80.
- (编辑 黄小延)