



第四届心房颤动国际论坛（'06,大连）

The 4th China Atrial Fibrillation Symposium(CAFS)

HRS-2006房颤研究论文 摘要文集

Abstract of Heart Rhythm 2006

2006年7月14日－16日，大连

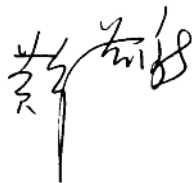
July14－16, 2006, Dalian

序

盛夏的7月，我们欣喜地迎来了第四届心房颤动国际论坛。五湖四海的宾客再次汇聚美丽的海滨城市——大连，共同交流、探讨房颤研究的最新进展。在过去的数年中，我国已建立了数个房颤研究和治疗中心，其医疗、科研水平不断进步，成绩令人鼓舞，正逐渐步入国际先进水平。

心房颤动，作为当今心律失常学的最活跃领域，仍是国内外心电生理同道关注的焦点。2006年在美国波士顿召开的Heart Rhythm大会汇聚了房颤在各个领域内的最新进展，并提出了很多新的观点和见解。为了方便国内更多同道及时了解这些进展，与国际同步，推动我国房颤学术研究深入发展，大连医科大学附属第一医院心脏中心的医生不畏酷暑，利用休息时间，日以继夜，忘我工作，及时将《Heart Rhythm 2006》及Pubmed有关房颤的近500篇摘要进行了校译，并加以分类（电生理与基础研究、临床研究、导管消融和起搏治疗研究、外科治疗研究以及相关影像学研究等五大领域）和汇总。在此，我代表大会组委会向他们辛勤的劳动及其家人给予的支持表示最诚挚的感谢！

对于房颤这一当今心脏电生理领域内最活跃的沃土，我们有理由相信，经过广大国内外同仁的不断努力，必将迎来更加灿烂的明天。路漫漫其修远兮，愿与大家共勉！



2006年7月9日于大连

HEART RHYTHM 2006

(房颤节选)

编译审校人员: (以姓氏拼音字母排序)

常 栋	陈秀雯	董颖雪
邸亚丽	高连君	李国草
李世军	李 真	林治湖
刘金秋	刘 媛	宋宏英
夏云龙	肖 明	肖宪杰
杨东辉	杨延宗	尹晓盟
张树龙	赵春月	赵宏伟

大连医科大学心脏中心

目 录

电生理与基础研究·····	1
临床研究·····	41
导管消融与起搏治疗研究·····	115
影像学研究·····	245
外科治疗研究·····	255

电生理与基础研究篇

缓速综合征源于Cav1.3 L-型钙通道功能的丧失

Tachy-brady syndrome resulting from loss of function of Cav1.3 L-type Ca^{2+} channel

Anne-Laure Leoni, DVM, Khai Le Quang, MD, Ali Andalib, MS, Matteo Mangoni, PhD, Jörg Striessnig, PhD,
Denis Escande, MD, PhD and Flavien Charpentier, PhD. Heart Rhythm 2006. P3-1

[摘要]

背景 最近的Cav1.3-敲除小鼠研究显示Cav1.3 L-型钙通道, 主要在心房和窦房结中表达, 在心脏起搏细胞活动的产生中起着主要作用。这一发现和已熟知的窦房结功能不良(SND)和房颤关系, 使我们重点观察Cav1.3-敲除小鼠的房性心律失常的易患性, 包括纯合(Cav1.3^{-/-})型和杂合(Cav1.3^{+/-})型。

方法和结果 麻醉下的体表心电图显示, 与野生型(WT; RR=143±7; n=10; p<0.05)或Cav1.3^{+/-}小鼠(RR=138±7 ms; n=8; p<0.05)相比, Cav1.3^{-/-}小鼠显著心动过缓(RR=236±36 ms; n=10); PQ间期在Cav1.3^{-/-}组(57±3 ms)显著长于WT组(42±1 ms; p<0.01)或Cav1.3^{+/-}组(38±2 ms; p<0.01); 同样, P波宽度显著延长(19±1 ms, WT组15±1 ms, Cav1.3^{+/-}组13±1 ms, p均<0.05), 提示心房组织的传导异常。其他心电图参数没有改变。远程记录显示Cav1.3^{-/-}小鼠伴有更多的与阵发性房颤相关的窦性停搏和起搏细胞游走现象。心内电生理检查显示, Cav1.3^{-/-}小鼠的房室结有效不应期(ERP)显著长于WT和Cav1.3^{+/-}组小鼠(89±1 ms vs 65±4 ms 和 57±4 ms; p<0.01; n=7, 10, 8)。各组间心房和心室的ERP无差异。10只Cav1.3^{-/-}小鼠中5只在心房额外刺激时诱发出严重的房性心律失常, 房扑或房颤持续>10分钟。WT小鼠中未诱发出任何心律失常。8只Cav1.3^{+/-}小鼠中只有2只出现短阵的房性心动过速。

结论 由Cav1.3功能缺失导致的SND为房颤提供了一个基质。我们的发现提示心房钙离子通道异常可能是重构和房颤的一个可能原因。

(李真 译)

卡维地洛对兔心房细胞电生理的效应

Effects of carvedilol on rabbit atrial cell electrophysiology

Feng Cao, MD, Cong Xin. Huang, MD, PhD, Teng Wang, Med, Xia Li, MD, Hong Jiang, MD, PhD and Ming Wei.
Bao, MD. Heart Rhythm 2006. P3-2

[摘要]

目的 长期的卡维地洛治疗可以降低房颤的复发。但是, 其电生理机制尚不清楚。我们的目的在于研究卡维地洛对兔心房细胞的电生理改变。

方法 12只兔子随机分成对照组和卡维地洛组。治疗组接受卡维地洛5mg/kg/d治疗8周。对照组兔子接受相应剂量的生理盐水。从兔左心房间耳处酶解分离心肌细胞。采用全细胞膜片钳记录细胞的动作电位时程 (APD)、L型钙电流(I_{Ca-L})、以及短暂外向钾电流(I_{to})。

结果 卡维地洛组心房肌细胞的APD90显著长于对照组(116 ± 14 ms vs 82 ± 10 , $n=9$ cells, $P<0.05$), I_{to} 显著低于对照组(8.62 ± 0.91 vs 13.87 ± 1.26 pA/pF)。两组 I_{Ca-L} 无显著差异。

结论 长期应用卡维地洛治疗可以降低心房肌细胞的 I_{to} 、延长APD。这一结果提供了 β -受体阻滞剂抗心律失常的机制。

(李真 译)

狗心房颤动导致的心动过速心肌病中Cx43的变化

Changes of Cx43 in Tachycardia-induced Cardiomyopathy Induced by Atrial Fibrillation in Dogs

Jing-quan Zhong, MD, PhD, Wei Zhang, MD, PhD, Yan Li, MD, Duoling Li, MD, Cheng Zhang, MD and Yun Zhang, MD, PhD. Heart Rhythm 2006. P3-14

[摘要]

目的 研究心动过速心肌病 (TIC) 的连接蛋白水平的变异情况。

方法 用快速右房起搏 (350-450次/分) 8周的方法建立11只狗TIC模型, 6只狗作为开胸对照组。快速起搏前和起搏后第1、4、8周分别进行超声心动图、左室压力及第一时间峰压 (最大正压和负压dp/dtmax, -dp/dtmax), 心内电图检查。窦律时采集数据。左室组织超微结构通过电子发射显微镜观察。左室心肌的连接蛋白43(Cx43)通过共焦的激光显微镜测量。

结果 1) 与对照组比较, 在血流动力学上, 快速起搏1周后TIC组dp/dtmax ($p<0.05$)降低, 左室舒张时间常数延长($p<0.05$), 左室舒张期末压力 (LVEDP) 显著增加($p<0.05$), -dp/dtmax显著降低($p<0.001$), 左室射血分数在第1、4、8周时均无显著差别($p>0.05$)。2) 超微结构的改变: 观察到显著的心肌纤维紊乱, 纤维走行方向各异。线粒体成波形聚集, 肌浆网密度降低。闰盘不连续。3) 与对照组相比, TIC狗左室Cx43水平显著降低(2.31 ± 0.40 vs 4.35 ± 0.83 , $p<0.001$)。

结论 1) 快速心房起搏1周后即出现心室扩大, 左室收缩功能不良。2) 肌丝、线粒体、肌浆网均有损害, 闰盘连续性亦受损。3) TIC时Cx43水平显著降低, 缝隙连接发生重构。4) TIC可以由多种机制导致, 如超微结构改变和/或Cx43重构。

(李真译)

一种新的 I_{Kur} / $Kv1.5$ 阻滞剂对房性心动过速重构狗模型的电生理和抗房性心律失常效应

Electrophysiological and atrial antiarrhythmic effects of a novel $I_{Kur}/Kv1.5$ blocker in dogs with atrial tachycardia remodeling

Akiko Shiroshita-Takeshita, MD, PhD, Chantal Maltais, BSc, John Ford, PhD, David Madge, PhD, Robert Pinnock, PhD and Stanley Nattel, MD. Heart Rhythm 2006. P3-17

[摘要]

背景 目前可获得的治疗房颤的抗心律失常药物由于同时作用于心室而具有一种潜在的致心律失常的严重风险。超速延迟整合电流 I_{Kur} 在人心房特异表达, 可作为一种具有前途的新的抗心律失常药物作用靶点。本研究中我们评价一种新的选择性的 $I_{Kur}/Kv1.5$ 阻滞剂XEN-D0101, 对房性心律失常狗模型的电生理和房颤指数的作用。

方法 8只狗进行7天的心房快速起搏(ATP)。在静脉注射3剂XEN-D0101(第一剂0.3 mg/kg, 第二剂1 mg/kg, 第三剂3 mg/kg)前、后分别进行电生理检查和血流动力学参数评价。

结果 ATP缩短心房有效不应期(ERP, 从 114 ± 5 ms至 71 ± 7 ms*, * $P < .05$, 基础周长250 ms), 但增加心房超速起搏所诱发的房颤的持续时间(DAF由 42 ± 18 s增加至 560 ± 188 s*), 以及房颤的易颤性(单个早搏即可诱发房颤的心房部位百分比%, 由 14 ± 5 %增加至 64 ± 9 %*)。XEN-D0101增加心房的ERP呈剂量依赖性(由基础状态下 71 ± 7 ms增加至第二剂量时的 89 ± 8 ms*及第三剂量时的 103 ± 7 ms*), 但却不产生相应的心室改变, 如心室ERP(基础周长为500 ms, 基础ERP为 179 ± 5 ms, 在剂量2时 187 ± 9 ms, 剂量3时 188 ± 8 ms, $p = NS$), QT间期(基础状态下 246 ± 5 ms, 剂量2时为 255 ± 12 ms, 剂量3时为 261 ± 10 ms, $p = NS$), 或收缩期血压(基础血压为 113 ± 5 mmHg, 在剂量2时 108 ± 6 mmHg, 剂量3时 108 ± 8 mmHg, $p = NS$)。XEN-D0101降低DAF, 由 560 ± 188 s降低至剂量2时的 267 ± 188 s*及剂量3时的 224 ± 142 s*, 而且降低房颤的易感性, 由 64 ± 9 %降低至剂量2时的 35 ± 9 %*和剂量3时的 34 ± 8 %*。XEN-D0101同样也增加房颤的周长, 由基础状态的 89 ± 4 ms延长至剂量2时的 116 ± 5 ms*和剂量3时的 118 ± 5 ms*。

结论 XEN-D0101, 一种新的 $I_{Kur}/Kv1.5$ 阻滞剂, 对狗房性心动过速导致的重构具有选择性延长心房ERP和抑制房颤的作用, 有可能会成为一种新的抗心律失常药物用于人类房颤的预防。

(李真译)

家族性房颤患者的表型特点

Phenotypic Characterization of Patients with Familial Atrial Fibrillation

Clay L. Chappell, MD, Dan M. Roden, MD and Dawood Darbar, MD. Heart Rhythm 2006. P3-29

[摘要]

背景与目的 房颤的病因是多种多样的, 但约有15%的孤立性房颤患者具有一种原发的基因基础。家族性房颤患者临床特征以及对治疗的反应尚不清楚。因此, 本研究中我们试图识别出家族性房颤患者的临床特征, 并前瞻性地评价治疗反应及效果。

方法与结果 本研究对象为前瞻性地入选Vanderbilt AF Registry研究的患者。入选时, 患者填写标准的调查表, 标明详细的治疗和用药史、临床症状以及房颤发作前诱因或征兆。704例入选患者中, 227例(39%)有至少1个直系亲属患有房颤。有房颤家族史的患者发病较早(42 ± 4 vs 48 ± 3 岁, $P < 0.05$), 且较非家族性房颤患者更多表现为孤立性房颤(45% vs 15%, $P < 0.001$)。阵发性房颤更多见于有家族史的房颤患者(37% vs 18%, $P < 0.01$), 房颤的触发因素包括进食、睡眠、运动、咖啡及饮酒。家族性房颤患者更多的尝试抗心律失常药物(1.2 ± 0.1 vs 1.0 ± 0.2 , $P < 0.001$), 且失败者较多(0.56 vs 0.23, $P < 0.001$)。非药物治疗包括房颤的消融治疗以及房室结消融加起搏器治疗, 在家族性房颤患者中尝试更多(4.8% vs 0.8%, $P < 0.001$)。

结论 家族性房颤患者是具有显著区别于其他房颤人群表型特征和治疗反应的亚组人群。不同的表型或基质介导因素很可能与其家族性房颤的发病有关。

(李真译)

IKr阻滞剂终止房颤效果差的可能机制: 与INa阻滞剂比较对左房-肺静脉交接区颤动频率的效应

Possible Mechanism of Lower Efficacy of IKr Blockade in Terminating Atrial Fibrillation: Comparison with INa blockade of the Effect on Fibrillation Frequency in the Left Atrium-Pulmonary Vein Junctions

Toshiyuki Osaka, MD, PhD, Eriko Yokoyama, MD, Yoshio Takemoto, MD, Tomoyuki Suzuki, MD and Itsuo Kodama, MD, PhD. Heart Rhythm 2006. P3-53

[摘要]

背景 研究显示, 具有选择性阻滞延迟整流钾电流(IKr)快速成分的III类抗心律失常药物终止房颤的有效率低于I类药物, 但其机制并不清楚。方法: 13例阵发性房颤患者入选。在左上、左下、右上肺静脉处的左房-肺静脉交接区(LA-PVJ), 以及右房间隔部、游离壁, 记录房颤时(自发的或诱发出来的)双极电图。通过快速傅立叶变换分析获得各记录部位双极信号的能量谱, 以最大振幅的频率作为主导频率(DF)。8例患者静脉注射nifekalant (NF: 0.3 mg/kg for 5 min), 一种选择性IKr阻滞剂; 5例患者注射pilsicainide (PL: 1.0 mg/kg for 5 min), 一种选择性Na⁺流(INa)阻滞剂, 之后每10分钟重复测量一次。结果: 基础状态下, 3个LA-PVJ处的平均DF显著高于2个右房部位(6.2 ± 0.7 vs 5.3 ± 0.6 Hz; $p=0.003$), 形成一个左房-右房的频率梯度, 约 1.0 ± 1.0 Hz。NF分别降低了LA-PVJ和右房的DF约 11 ± 7 和 $28 \pm 10\%$ 。NF产生的DF降低程度在LA-PVJ部位显著小于右房($p=0.002$)。NF未能终止任何一个患者的房颤。PL在LA-PVJ和右房分别降低DF约 31 ± 1 和 $36 \pm 5\%$ 。PL产生的DF降低程度在LA-PVJ部位显著大于NF($p<0.0001$), 而在右房部位的降低程度与NF相当($p=0.109$)。PL终止了3例患者的房颤, 但在终止之前房颤先转为房扑。结论: 阵发性房颤时左房-右房频率梯度的存在, 提示LA-PVJ的高频兴奋在房颤的维持中起着关键作用。PL可以有效地降低该部位的活动频率, 而NF的此作用较小。IKr阻滞剂降低LA-PVJ部位颤动频率作用的减弱, 可能是这种III类药物终止房颤有效性较低的原因。

(李真 译)

心房颤动患者左房连接蛋白43的表达、磷酸化以及分布

Left Atrial Connexin 43 Expression, Phosphorylation and Distribution in Human Atrial Fibrillation

Rashmi Ram, BS, Mary L. Ruchr, PhD, Stavros Mountantonakis, MD, Mina K. Chung, MD, A. Marc Gillinov, MD and David R. Van Wagoner, PhD. Heart Rhythm 2006. P4-7

[摘要]

对房颤时左房连接蛋白的表达、分布以及调节情况尚无系统的评价。曾有报道房颤时离子通道翻译后的磷酸化修饰(包括Ca²⁺通道和RyR)发生改变。连接蛋白43(Cx43)是哺乳类心脏最丰富的连接蛋白异构体, 通常聚集在闰盘部位。连接蛋白表达、分布和/或磷酸化发生改变可能会造成传导异常。在缺血和心衰的实验模型中, Cx43去磷酸化导致缝隙连接的失偶联, 磷酸酶抑制剂可以逆转这种失偶联。目的: 我们对心脏外科手术患者左心耳标本的Cx43表达、分布以及丝氨酸磷酸化进行研究。方法与结果: 年龄、性别、基础疾病(高血压, 冠心病, 瓣膜病)、射血分数(均 $>50\%$)以及左房大小均相匹配的外科术中有或无房颤的患者4对, 均无有症状的心衰或严重左房扩大。房颤患者较窦性心律者Cx43的表达(Western blot)增加约 1.4 ± 0.2 倍, 而且, 磷酸化的Cx43(pCx43, 采用抗体检测丝氨酸368的磷酸化)的表达也增高, 约 4.36 ± 2.3 倍。肌浆网*辅肌动蛋白actinin的表达作为内部对照, *辅肌动蛋白水平在两组中无显著差别。采用免疫双聚焦成像

法评价Cx43和pCx43在相邻冷冻左房组织的分布。成像显示两种蛋白在房颤患者标本中的数量均增加且呈单侧分布。磷酸酶活性的增加曾用于解释房颤患者钙通道的功能不良。与之相应,我们研究也显示Cx43的磷酸化增加,但未对这些通道的功能状态进行评价。Cx43与Ca²⁺通道调节的差异可能源于调节蛋白在细胞亚结构中的分布差异。尚需进行房颤患者连接蛋白表达和磷酸化调节的研究。

(李真 译)

交感迷走神经相互作用对房颤时肺静脉和左房主导频率变化的影响

The Effect of Sympathovagal Interactions on Dominant Frequency Changes of the Pulmonary Veins and Left Atrium during Atrial Fibrillation

Jason Ng, PhD, Rishi Arora, MD, Joseph Ulphani, MD, Gregory Shade, BS, David Gordon, MD, PhD, Jeffrey J. Goldberger, MD and Alan H. Kadish, MD. Heart Rhythm 2006. P4-15

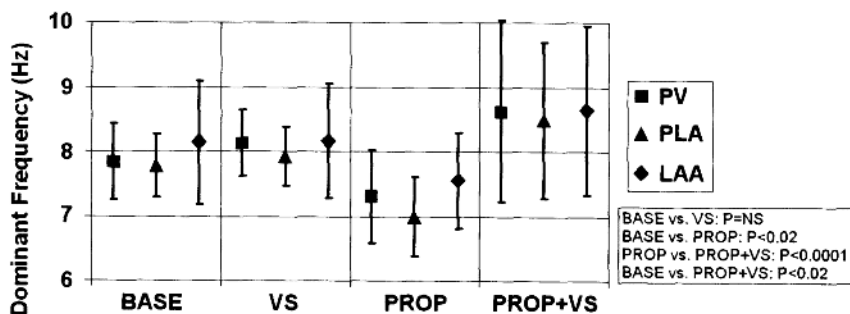
[摘要]

背景与目的 我们已经知道自主神经在房颤的发生和维持中起着一定作用,但其机制尚不十分清楚。我们观察肺静脉和左房房颤频率对迷走刺激和β阻滞剂的反应。

方法 在7只狗肺静脉、左房后壁(PLA)、左心耳(LAA)部位分别应用5 x 8, 3 x 7, 和3 x 7电极排进行标测。在4种不同状态下通过超速刺激诱发房颤:基础状态(BASE),左颈部20 Hz频率刺激(VS), 0.2 mg/kg普罗帕酮静推(PROP), 以及PROP+VS。采用快速傅立叶转换计算各部位不同状态下的主导频率(DF)。同时测量有效不应期(ERP),评价其与各部位房颤周长(=1/DF)的关系。

结果 见图。基础状态下,肺静脉、PLA、LAA的平均DF分别为7.8±0.6 Hz, 7.8±0.5 Hz, 和8.1±1.0 Hz。PROP显著降低三个部位的DF,分别降至7.3±0.7 Hz, 7.0±0.6 Hz, 和7.6±0.7 Hz (p<0.02)。PROP+VS将DF由PROP状态增加至8.6±1.4 Hz, 8.5±1.2 Hz, 和 8.6±1.3 Hz (p<0.0001),这一值显著高于基础状态(p<0.02)。肺静脉, PLA, 和LAA部位的房颤周期与该部位ERP的相关性分别为0.67 (p<0.0001), 0.63 (p <0.0003), 和0.44 (p<0.02)。VS对DF无显著作用。

结论 在狗模型中, VS对左房各部位的DF的影响仅出现于PROP时,提示交感、迷走神经的相互作用在房颤基质的形成中起着一定作用。



(李真 译)

山羊短期和长期房颤模型中心房游离壁的传导 Conduction in the atrial free walls after short and long term atrial fibrillation in the goat

Els Tuyls, MS, Sander Verheule, PhD, Marion Kuiper, BSc, Arne van Hunnik, BSc, Uli Schotten, MD, PhD and Maurits Allessie, MD, PhD. Heart Rhythm 2006. P4-17

[摘要]

背景与目的 我们研究短期(2.5周)和长期(6个月)山羊房颤模型中起搏和房颤时的心房激动形式。在房颤持续2.5周后,电重构基本完成。房颤持续6个月后,结构重构也比较明显。这一时期,药物转律已经不再可能(永久性房颤)。我们目的在于评价房颤稳定性的增加与心房游离壁(AFW)传导性能的改变有无关系。

方法 给山羊植入心内膜电极和起搏器。采用超速起搏(50 Hz)的方法维持房颤2.5周(n=7)或6个月(n=7)。在右房游离壁和左房游离壁采用高质量定位勾状电极进行心外膜电图的记录。结果:短期房颤后,不论在400ms周长起搏还是房颤时,AFW激动的传导主要表现为尖锐的高振幅电图和宽而均匀的波阵。在长期房颤后,尽管更多部位的传导减慢,但波阵在起搏时仍呈均匀状态传播。总的传导速度在左AFW显著降低(92 ± 16 vs. 72 ± 10 cm/s, $p < 0.05$),但在右AFW并未降低(95 ± 10 vs. 78 ± 8 cm/s)。房颤周长中位数在短期(右房 121 ± 27 , 左房 129 ± 23 ms)和长期(右房 103 ± 21 , 左房 113 ± 16 ms)房颤后无显著差异。但房颤时观察到,宽而碎裂的电图、高度复杂的激动形式、且不均匀传导的发生率增加。AFW由无数的波阵所激动,在心外膜面扩布有限,呈现出一种不连续的镶嵌样图形。在左AFW传导阻滞的发生率显著增高(相邻电极间传导延迟 > 32 ms, $p < 0.01$)。

结论 长期房颤严重损害了山羊AFW的传导。永久性房颤山羊模型中,连续性传导形式的丧失,以及短不应期和传导速度的降低,可能共同维持了这一心律失常的稳定性。

(李真 译)

Marshall韧带在迷走神经控制左房后壁中的作用

Role of the Ligament of Marshall in Vagal Control of the Posterior Left Atrium

Joseph S. Ulphani, MD, Jack H. Cain, BS, Rishi Arora, MD, David Gordon, MD, PhD, Sharon Shen, MD, Jeffrey Goldberger, MD and Alan H. Kadish, MD. Heart Rhythm 2006. P4-19

[摘要]

背景及目的 以往研究证实Marshall韧带(LOM)是迷走神经支配左房后壁的主要解剖部位。本研究目的在于对LOM在迷走神经支配左房后壁中的作用进行量化评价。

方法 5支蒙古狗麻醉后经侧胸途径打开胸廓。将双极银电极分别固定于LOM, 左上肺静脉, 左下肺静脉, 冠状静脉窦, 左房脂肪垫后部, 和左心耳处。在颈部左侧迷走神经上也固定一个双极银电极。用普鲁帕酮(0.5 mg/kg iv)阻滞交感神经反应。测量基础状态下和左迷走神经刺激下的所有电极部位的有效不应期(ERP)。然后在心外膜进行射频消融打断LOM。消融后重复测量两种状态下的不应期。

结果 LOM消融显著降低了迷走刺激缩短不应期的作用, 在左上肺静脉消融前后为(41.0 ± 27.5 ms vs. 17.0 ± 17.2 ms, $P = 0.042$), 左下肺静脉(40.0 ± 12.8 ms vs. 17.0 ± 9.8 ms, $P = 0.013$), 以及左心耳(30.0 ± 10.0 ms vs. 10.0 ± 7.1 ms, $P = 0.022$)。在左房脂肪垫后部和冠状静脉窦降低程度不显著, 分别为 42.0 ± 30.5 ms vs. 14.0 ± 40.8 ms, $P = 0.101$ 和 25.0 ± 21.5 ms vs. 14.0 ± 13.0 ms, $P = 0.338$ 。而LOM本身, ERP无显著降低。

结论 LOM在迷走神经支配左心房功能中起着重要的作用, 尤其在左肺静脉处明显。对LOM进行消融可能是减弱易于房颤发生的迷走神经负效应一种有效方法。

(李真译)

房颤患者左心耳吞噬作用和氧化损伤的证据

Evidence of Phagocytosis and Oxidative Injury in Left Atrial Appendage of Patients With Atrial Fibrillation

Stavros E. Mountantonakis, MD, Rashmi Ram, BS, A. Marc Gillinov, MD, Mina Chung, MD and David Van Wagoner, PhD. Heart Rhythm 2006. P4-28

摘要

背景 髓过氧化物酶(MPO)和CD68两种溶菌酶蛋白,是细胞具有吞噬功能的组织细胞标记物。CD68被普遍认为是巨噬细胞的标记物。MPO和CD68可以在各种骨髓系细胞中表达。

目的 检测房颤患者左心耳处是否存在MPO和CD68标记细胞。同时分析这些标记与血浆CRP和超声心动图参数间的关系。

方法 13个连续石蜡包埋的左房切片,用苏木精染色MPO和CD68用以计数。在光镜下检查遮光切片3次,在40倍视野下计数CD68染色细胞,3次的平均值用于分析。MPO染色强度分为0-4级进行评价。

结果 13个标本中9个有MPO染色(4个为1+, 2个2+, 2个3+, 1个4+)。MPO染色阳性者血浆CRP水平高于阴性者(4.15 vs. 0.66 mg/L, $P=0.001$)。所有标本中均发现CD68染色细胞,平均每视野 24 ± 9.5 个。CD68染色细胞均为单核(11.69 ± 6.638)和多型核(12.31 ± 5.76)细胞。MPO和CD68染色细胞绝大多数发现于心肌组织的心外膜交界部位和心外膜脂肪中。变量分析显示CD68染色细胞数目越多左房体积越大, MPO染色强度越高。MPO染色强度与单核CD68染色细胞数目、CD68染色细胞的总数目相关(分别为 $R=0.78$, $P=0.002$ and $R=0.61$ $P=0.028$)。MPO染色和左房大小也相关($R=0.60$, $P=0.040$)。

结论 房颤患者左心耳处存在MPO和CD68染色细胞,提示局部存在活跃的炎症活动,如吞噬活动,溶解酵素活性和自由基产生增加。MPO和单核CD68相关且并存,提示单核细胞/巨噬细胞可能是这一炎症活动的重要的介质。

(李真译)

人类的somatic线粒体DNA突变与慢性房颤的发生相关

Chronic atrial fibrillation associated with somatic mitochondrial DNA mutations in human atrial tissue

Nam-Ho Kim, MD, Kyeong Ho Yun, MD, Seok Kyu Oh, MD, et al. Heart Rhythm 2006. P1-17

【摘要】

背景 心脏组织主要依靠线粒体产生ATP,这些能量对于维持心房收缩和正常细胞功能非常重要。Somatically获得的线粒体突变与年龄、退行性病变、肿瘤以及器官功能障碍有关。

方法 取得病人同意后,开胸手术取左心耳,标本来自4例慢性房颤和2例无房颤的对照组,从组织和血细胞中提取总DNA,为了放大和序列化控制区域,线粒体DNA(mtDNA)的细胞色素C氧化酶(CO)I、COII、ATP合成酶和细胞色素b,我们使用9套底物,ABI Prism 3100基因分析仪,BigDye终止子,v3.1已制备反应元件。为了研究mtDNA在核酸(n)303-315, n16184-16193 poly-C区和始于n514CA重复序

列长度的heteroplasmy, 我们应用毛细electrophoresis分离的一定大小的PCR 产物定性和定量的方法分析mtDNA长度的heteroplasmy。

结果 发现了7个mtDNA突变, 以前未见报道, 在mtDNA的多形态库中也没有记载。我们发现了2种mtDNA改变, 碱基取代和在控制区的poly-C 区缺失或者插入和长度的heteroplasmies。2例患者存在组织特异性长度heteroplasmic突变, 分别位于 n16184 - 16193 poly-C tract 和始于 n514的CA重复序列, 有趣的是, 只有2例患者组织和细胞中发现了mtDNA COII 基因附近的9-bp缺失 (nucleotide 8272-8281)。

结论 慢性房颤患者在mtDNA 控制区和编码区都存在MtDNA突变, 包括小的缺失和组织特异性长度heteroplasmic突变, 这些发现有力说明了mtDNA突变对于慢性房颤患者心房功能紊乱起着重要作用。

(刘金秋 译 杨延宗 校)

肾上腺盐皮质激素增强心房肌钠 / 钙交换电流降低快速延迟整流性钾电流

Mineralocorticoid Increases Sodium/Calcium Exchanger Current and Decreases Rapid Delayed Rectifier Potassium Current in Atrial Myocytes

Chia-Ti Tsai, MD, Wen-Pin Chen, PhD, Ling-Ping Lai, MD, et al. P5-3

[摘要]

背景 新近研究发现肾上腺皮质激素对充血性心衰有一定作用, 但其在房颤中的作用以及能否调节心房肌的跨膜离子流目前尚不清楚。

方法与结果 因目前原代心房肌细胞培养技术不成熟, 本研究采用鼠HL-1心房细胞系作为研究对象。采用全细胞膜片钳技术记录跨膜离子流, 应用PT-PCR检测离子流亚单位的mRNA水平。发现肾上腺盐皮质激素能增强心房肌钠/钙交换电流密度降低快速延迟整流性钾电流密度, 而对IK1, Ito, IKur, Ina, ICaL电流无影响。肾上腺盐皮质激素能使心房肌钠/钙交换通道mRNA表达增强, 但对其它离子流亚单位的mRNA水平无影响。

结论 肾上腺盐皮质激素通过使心房肌钠/钙交换通道mRNA表达增强从而增强其电流密度, 通过非基因途径作用于心房肌, 进而降低快速延迟整流性钾电流。这可能是房性心律失常或房颤的发病机制之一。

(董颖雪 译 张树龙 校)

羊血压高血压模型揭示心房结构重构时伴发电重构

Atrial Structural Remodeling Accompanies Electrical Remodeling in an Ovine Model of Chronic Blood Pressure Elevation

Peter M. Kistler, MBBS, PhD, Prashanthan Sanders, MBBS, PhD, Miodrag Dodic, PhD, et al. Heart Rhythm 2006.
P5-14

[摘要]

背景 日前研究已发现血压升高可能诱发房颤，但目前关于血压升高时心脏结构重构和电重构的情况目前尚不清楚。给孕羊应用考的松使小羊出生后血压升高从而制作高血压模型。本研究旨在揭示该模型心房结构重构时伴发电重构的情况。

方法 实验组12例，对照组6例，应用640级的高密度电极板标测心脏电活动情况并行心内超声检查。对心肌组织标本进行光学和电子显微镜观察。检测心肌纤维化情况，并进行细胞凋亡研究（Westen杂交分析抗调零蛋白Bcl-2 a和促调零蛋白Casp-3）。

结果 心内超声发现实验组左房增大、左室肥厚。电生理检查提示该组心脏传导广泛减慢、功能性的传导延迟增多，传导离散度增加进而导致房颤发生频率升高。光镜下，实验组存在心肌肥大、中央性肌溶解、成纤维细胞的数目和体积增大，其中6例出现灶性疤痕。电镜下，实验组出现肌纤维细胞核周破损、线粒体和细胞核增大、胶原纤维增多的现象。这些改变在对照组并无发生。实验组心房胶原含量和密度明显升高，细胞凋亡研究发现抗调零蛋白Bcl-2 a和促调零蛋白Casp-3de含量向细胞程序化死亡的方向变化。

结论 本研究通过对羊长期慢性血压升高模型分析，揭示血压升高导致结构重构的同时伴发电重构，这些导致心房基质变化的因素有助于房颤的发生。

（董颖雪 译 张树龙 校）

源于心房末梢特发性灶性房颤：房颤的维持机制而不是触发机制

Spontaneous Focal Atrial Fibrillation (AF) Arising from a Peripheral Atrial Site: Separation of AF Triggers from AF Maintenance

Benjamin J. Scherlag, PhD, Sunny S. Po, MD, PhD, William S. Yamanashi, PhD, et al. Heart Rhythm 2006. P5-18

[摘要]

背景 既往研究发现在肺静脉口部的神经丛部位注射乙酰胆碱 (Ach) 可以诱发自发的灶性房颤 (源于肺静脉内)。

方法: 19条犬在全麻下经右胸入路暴露心脏, 将多极导管分别送入右上肺静脉, 右房中部和右心耳部位。用一塑料管围成大约240mm²的区域, 将左心耳与左心房区分开来, 另外一根单动作电位标测导管呈楔形送入右房内。其中5条犬沿右房电极表面套上鞘管形成一个面积为8mm²的封闭区域。将不同浓度的Ach(1, 10, 100mM)沿金属片注入犬右心耳, 其中5条犬沿鞘管将Ach注入右房。

结果: 全部19条犬中, 15条犬仅在注入的Ach浓度为100mM时出现可重复的、自发的、持续的灶性房颤(>10 minutes)。平均周长 (CL) 在右心耳为 31±5 ms, 心房其他部位为106±34ms。单动作电位间期下降= 90% 时可出现房颤。隔离右心耳后, 该区域的电活动终止, 但15条犬中有13条犬房颤仍持续, 至隔离30分钟时又有2条犬房颤终止。在剩余的11条房颤犬肺静脉口部的神经丛部位注射甲醛可终止房颤, 尽管因右心耳处注入Ach该部位的单动作电位间期明显缩短。另外5条沿鞘管注入Ach (浓度为100mM) 的犬未能诱发房颤。

结论: 我们推测Ach (浓度为100mM) 能激活交感和副交感神经末梢, 而后者分布于右心耳及周边广泛区域。因此注射Ach能有效缩短不应期并触发房颤。隔离右心耳后, 迷走神经丛的逆向激活是房颤维持的基础。

(董颖雪 译 张树龙 校)

T淋巴细胞作为炎症调节介质在永久性房颤中的作用

The Role of T-cells as Inflammatory Mediators in Perpetuation of Atrial Fibrillation

Stavros E. Mountantonakis, MD, Rashmi Ram, BS, Marc A. Gillinov, MD, Mina K. Chung, MD, et al. Heart Rhythm 2006. P1-15

[摘要]

介绍 目前的研究显示房颤与炎症有关。T淋巴细胞在炎症应答中起重要作用。有报道, 孤立性房颤患者左房活检可见单核细胞浸润, 但这些浸润细胞的特点还不清楚。

目的 心外科手术中活检, 检验有房颤病史的患者左心耳中T淋巴细胞的存在。同时探讨T淋巴细胞出现与血浆BNP、CRP、心外科手术中即时心律和其它并发症之间的关系。

方法 21个左心耳冰冻切片作为研究对象, 对T淋巴细胞标志物CD3染色, 应用免疫荧光技术将α辅肌动蛋白复染色。应用同样焦距显微镜、双盲方式对每一个切片检验2次。在20倍焦下可辨认T淋巴细胞, 40

倍焦下可清晰计数。结果：21名患者中，8名患者（38%）发现CD3+细胞，CD3+细胞大多数在心外膜上，常以2-4个细胞聚集出现，且分布不均匀。1名患者发现心肌炎。卡方分析显示CE3+染色阳性与心外科术中即时房颤心律有关（ $P=0.0004$ ），与血浆BNP水平呈负相关（ 276.67 Vs 837.70 pg/mL, $P=0.045$ ），与他汀治疗呈负相关（ $P=0.04$ ）。T淋巴细胞的出现与房颤持续时间、脑卒中病史、冠心病、糖尿病、血浆CRP、射血分数或左房大小无明显相关。结论：本试验首次证实房颤患者左心耳中出现T淋巴细胞。T淋巴细胞出现与术中即时房颤紧密相关，提示局灶性炎症在房颤维持中起重要和积极作用。T淋巴细胞与血浆BNP和他汀治疗负相关，提示上述药物的抗炎作用，并提示可能应用在未来房颤治疗中。

（常栋 译 刘金秋 校）

快速性心律失常使SK2通道在膜部表达增加,加速肺静脉复极 Tachyarrhythmias accelerate repolarization in pulmonary vein by trafficking SK2 channels to membrane sites

Wen Dun, MD, PhD, Masanori Hirose, MD, PhD, Penelope A. Boyden, PhD, et al. Heart Rhythm 2006. P3-5

【摘要】

异位起源，如肺静脉的快速、非驱动电活动可能是房颤发生的重要原因。既往我们研究显示肺静脉快速起搏可缩短肺静脉电位至90%。硝苯地平、雷尼丁、阿片类（阻断 Ca^{2+} - K^{+} 通道，SKca），我们假设Skca亚单位转录子或转录后修饰改变导致肺静脉电位缩短。

方法 离体家兔左心房（ $n=7$ ）作为研究对象，应用标准微电极于Bachmann束以400ms周期超速起搏（模拟右房至左房激动）4.5分钟，而后于肺静脉以200ms周期超速起搏（模拟肺静脉激动）30秒，心电监测3小时。对照组（ $n=7$ ）仅从Bachmann束起搏。通过PCR技术测量Skca亚单位mRNA，运用免疫荧光技术和SK2抗体在离体肺静脉上测量通道蛋白分布。

结果 Bachmann束起搏不能明显该变对照组肺静脉和Bachmann束动作电位间期。相反，实验组超速刺激逐渐缩短肺静脉动作电位（ 110 ± 8 ms vs. 90 ± 5 ms, $p<0.05$ ），而Bachmann束动作电位无明显变化（ 91 ± 7 ms vs. 89 ± 7 ms），肺静脉Skca的mRNA明显增加（ 100.5 ± 15.5 vs. 216.3 ± 48.7 AU, $p<0.05$, $n=7$ ），而Bachmann束无明显改变。对照组肺静脉Skca抗体染色集中于核周区域，很少在胞质或胞膜上。超速起搏后，Skca通道染色显示在肺静脉胞膜或周围明显增加。

结论 超速起搏诱发的肺静脉Skca从核周向胞膜运输与硝苯地平和阿片缩短肺静脉电位有关，增强了Skca功能。这种局域性异质性改变导致复极梯度迅速改变，从而诱发房颤。同时转录子改变提示Skca通道长期改变，从而形成心律失常基质。

（常栋 译 刘金秋 校）