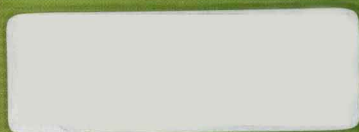




中国心律学

2012

ZHONGGUO
XINLUXUE 2012



主 编 郭继鸿 胡大一
主 审 蒋文平 方祖祥

 人民卫生出版社

中国心律学

2012

2012年第3期

2012年11月15日出版



主编：葛均波
副主编：葛均波、陈灏生

ISSN 1672-132X



中国心律学 2012

主 编	郭继鸿	胡大一	
主 审	蒋文平	方祖祥	
副主编	马长生	杨延宗	浦介麟
	吴书林	方 全	丁燕生
	李学斌		

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

中国心律学. 2012/郭继鸿等主编. —北京: 人民卫生出版社, 2012. 6

ISBN 978-7-117-16070-4

I. ①中… II. ①郭… III. ①心律失常-诊疗
IV. ①R541.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 119738 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

中国心律学 2012

主 编: 郭继鸿 胡大一

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 45

字 数: 1147 千字

版 次: 2012 年 6 月第 1 版 2012 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16070-4/R·16071

定 价: 199.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前言

记得半年前,从人民卫生出版社销售部传来《中国心律学 2011》一书售罄的消息,一本书能受到读者如此青睐与喜爱,在颇感欣慰的同时也坚定了我决心把《中国心律学 2012》编写更好的信念,而这一愿望也像一副重担压在心头。随着出书时间的临近,愈感压力越大,甚至令人夜不能寐。有人热嘲道:“这就是完美主义者的自虐”。我却不以为然,深信这是撰书者对读者起码的良知与责任感。

以年为序的中国心律学已是第五卷本了,上本前言中有这样一句话:“转瞬已是美酒三巡,要出第四卷本了”,直到今天新卷本已顺利脱稿付梓交印,我对这话才有了更深的体会:真是三巡美酒过后,这酒更是杯杯醇正,滴滴飘香。我坚信今年的新卷本一定会胜过第四卷本,也践约了“来年春色倍还人”的许诺。

就作者队伍而言,《中国心律学 2012》又登新高,近二百位作者精心选题,博采文献,深思熟虑,捉笔成篇。这里有德高望重的两院院士;有翘首楚汉而誉冠五洲的旅美学者;有学富五车并堪称国内一流的教授、大家;还有年富力强、风华正茂、仍在一线驰骋的中年专家;尚有更年轻者,或毕业不久刚刚出道,或仍在攻读学位,还是莘莘学子;他们思路敏捷,笔锋犀利,初露风采就凸显身手不凡。

就全书内容而言,《中国心律学 2012》可谓精彩迭出,让人赏心悦目。编写过程中逾越最大的难关则是选题,前四卷已精选 500 多文题,几乎完全涵盖了心律失常的整个领域,如何在这有限的空间开垦新的处女地,再挖掘出前沿而实用的选题委实不易。但天公作美而让我们的夙愿再次梦想成真,今年新卷本的内容又是一番深谷幽境,兰香花艳。

在今年的新卷本又辟了“心律失常相关疾病”新篇章,这是把与心律失常密切相关的疾病分别立题,独立阐述,像淀粉样变、癫痫、心肌致密化不全等,这些内容能让读者开阔思路,拓宽眼界和提高横向思维的能力。此外,新卷本中有关新概念、新技术、新进展的内容琳琅满目、目不暇接。就新理念而言,隐匿性心肌病向特发性心律失常的概念提出了挑战;室早机械电耦联的理论颠覆着室早发生机制的传统概念;在新进展方面:2012 年新推出的连续心率减速力测定为猝死的危险分层再添奇招,分子尸检一文揭示,疾病的病因已进入分子尸检诊断的新时代;还有众多新问世的器械技术:新型 CRT 起搏导线、VDD 式新型 ICD、射频时相性能量发放新导管;而热门的房颤消融又增添新合并症:无症状性脑缺血、左房僵硬综合征等。毫无疑问,本卷充分展示了心律失常领域一年来气象万千的盛景。

在本书即将出版之时,我还要隆重介绍本书的编审小组,其由一群血气方刚的年轻医生、学识不菲的年轻学者组成。连续五年来,每临书稿送出之前,他们从全国各大医院云集北京,一连数天都在夜以继日地伏案审稿、改稿。对于本书五年来能连获殊荣,他们功不可



没,这些无名英雄既是撰写本书的生力军,又是全书的捉刀人。

几个月前,我就全职进入本书的统稿期,望着初春吐绿的窗外,信手写下了这样几句话:“踏着轻盈的步履,春天来了。雨滴是音符,纷飞的雨丝是抚动的琴弦,绿是序曲,含苞欲放的花是紧随的奏鸣曲。但此时深深感悟到,用辛勤的汗水去播种希望,才是春的主旋律”。繁忙的编写已告尾声,窗外已是满目翠绿,百花盛开。回想几个月来的编审,那最先寄来的几篇文章就像初春的乍绿,又像报时的迎春花。随后一篇篇文稿接踵而至增加了我们的信心,就像堆出一片碧绿,最终,上百篇的文稿积成了眼前这本厚厚的书稿,整个世界都绿了。而那文中的彩图就像朵朵盛开的鲜花,在一片葱绿中簇拥出繁花争艳、姹紫嫣红的春天。我在万分感慨中畅想,我们的每位编委不正是用忘我的辛劳与奉献编织着人生一个又一个风光无限的春天。

《中国心律学 2012》新卷本业已封笔,即将面世了。今年,与各位读者共勉的是“含谟吐忠”,这是晚清著名的封疆大吏李鸿章反复挥毫疾书的四个字。其告诫每一位仁人志士要不断修炼自己的情志,要深明大略、知书达理,要用一身练就的本领,为国、为民忠孝不息。

李鴻章

二〇一二年五月一日

目 录

第一篇 心律失常的基础研究.....	1
微小 RNA 的心律失常调控作用.....	2
心室复极的频率适应性.....	7
晚钠电流与复极储备.....	12
线粒体与心律失常.....	16
触发性心律失常新认识.....	19
雌激素与心律失常.....	24
睾酮的心脏电生理作用.....	28
ATP 敏感性钾通道与“J 波综合征”.....	33
碎裂电位的自主神经机制.....	35
病窦综合征的钙调控异常.....	40
起搏电流与钙时钟.....	46
第二篇 心电学进展.....	49
R 波振幅:预警体液潴留.....	50
R 波切迹:房缺心电图新标准.....	53
间隔 q 波:从基础到临床.....	56
ST 段形态:早复极危险分层新指标.....	62
室早新机制:收缩兴奋耦联.....	65
二尖瓣脱垂心电图新发现.....	68
心肌梗死超急期心电图新认识.....	73
急性心肌梗死心电图规范化面临的挑战.....	76
心肌水肿致孤立性 T 波改变.....	79
心肌梗死后室速的心电图定位.....	82
V ₂ 导联移行比:室速定位新指标.....	86
双波传导:早后除极介导的心律失常.....	90
时间 RR 间期散点图及逆向技术.....	97
第三篇 心脏性猝死的预警与防治.....	107
预防晕厥 避免猝死.....	108
致命性心律失常新机制.....	112



基因与心脏性猝死	117
癫痫性猝死	124
腺苷敏感性晕厥	128
急性心肌梗死早期猝死的预防	132
急性冠脉综合征心律失常风暴	139
猝死预警新技术:连续心率减速力测定	144
 第四篇 ICD 及应用	153
ICD 不适当放电与对策	154
ICD 国内问题	166
ICD 放电后管理	172
ICD 阈值升高及处理	177
ICD 一级预防的思考	179
VDD 式 ICD	182
皮下 ICD 的临床应用	188
易损性上限机制及应用	192
 第五篇 心脏起搏器技术	197
DDI 起搏心电图	198
可行磁共振的心脏起搏器	217
植入装置治疗新进展	223
植入装置感染后移除时机对死亡率的影响	226
植入装置感染的规范化治疗	229
植入装置的儿童应用与并发症	236
植入装置围术期抗凝新策略	239
第四代植入式 Holter	242
长程 Holter 技术	255
手表式脉搏监测系统	261
 第六篇 CRT	265
CRT 心电图	266
CRT 超反应	287
CRT 新功能:提高双室起搏比率	293
CRT 新技术:左室 4 极起搏导线	300
CRT 与右心功能	306
CRT 与长 PR 间期	311
提高 CRT 的优化策略	315
CRT 与三维超声	320
CRT 治疗轻度心衰	326
CRT 获益与 QRS 波时限	329
CRT 最佳左室起搏导线部位	332
CRT 左室起搏导线的外科置入	339



减少膈肌刺激:宽脉冲左室起搏	343
左室起搏心电图预测 CRT 疗效	346
第七篇 心脏电生理进展	353
拖带的新认识	354
左心耳内折返	369
左心耳隔离术	373
心外膜消融	379
无冠窦房速的识别	386
呼吸周期依赖性房速	392
尖峰电位及应用	397
导管消融术新进展	401
消融治疗与膈肌损伤	405
预激综合征消融新观点	409
房颤消融新技术:时相性射频能量和多电极导管	413
消融新导管:接触力感知	417
室早与扩张型心肌病新进展	423
导管消融相关解剖学	426
第八篇 房颤的现代观点	435
房颤消融的新研究、新共识	436
房颤消融新并发症:无症状性脑缺血	439
左心耳封堵术	442
房颤负荷与血栓栓塞	448
中国房颤治疗的误区与不足	452
再论线性还是碎裂电位消融	459
左房僵硬综合征	462
老年抗凝的出血问题	466
房颤卒中预防与出血 2012	468
冠状窦肌肉系统与房颤诱发	472
第九篇 遗传性心律失常	481
分子尸检	482
遗传性心律失常的基因多态性	486
短 QT 综合征 2012	490
Brugada 波鉴别新方法	493
Brugada 综合征的消融治疗	498
咖啡暴露 1 型长 QT 综合征	501
早复极综合征的新认识	504
心律失常的基因治疗	508
1 型 Brugada 波心电图导联定位与心脏 MRI	511



第十篇 心律失常的药物治疗	515
急诊心律失常药物治疗.....	516
心衰心律失常药物治疗.....	524
心衰心律失常药物治疗的正确实施.....	527
围术期心律失常药物治疗.....	529
妊娠期心律失常药物治疗.....	533
华法林:规范化应用.....	539
老年房颤的抗凝策略.....	544
钠通道阻滞剂对早复极心电图的影响.....	548
他汀预防房颤复发的新认识.....	553
伊伐布雷定:减慢心率又添适应证.....	559
阿哌沙班:抗凝新药.....	562
尼非卡兰:致命性室性心律失常治疗新药.....	565
电风暴及其治疗 2012.....	573
第十一篇 心律失常相关疾病	579
基因检测与心律失常.....	580
心肌淀粉样变与心律失常.....	585
磁共振检测心肌淀粉样变.....	589
心肌致密化不全与心律失常.....	592
肾病血透与心律失常.....	595
自身抗体与心律失常.....	600
氧化应激与心律失常.....	608
心动过速诱发的舒张功能不全.....	616
新概念新挑战:运动员隐匿性心肌病.....	619
纤维性心房心肌病.....	625
致心律失常性左室心肌病.....	632
第十二篇 指南解读与其他	639
“2012 房颤”专家共识与解读.....	640
肥厚型心肌病指南解读(2011).....	648
心悸诊治指南解读(2011).....	656
植入装置围术期指南解读.....	661
离子通道病与心肌病基因检测共识解读.....	663
猝死种族差异:LIFE 研究解析.....	669
远程监测价值:CONNECT 研究解读.....	674
胎儿心律失常.....	679
新生儿心律失常.....	691
女性心律失常.....	694
妊娠心律失常.....	700
背脊髓刺激治疗心律失常.....	703
从循证到循果:医疗结果评价研究.....	705

第一篇

心律失常的基础研究

- 微小RNA的心律失常调控作用
- 心室复极的频率适应性
- 晚钠电流与复极储备
- 线粒体与心律失常
- 触发性心律失常新认识
- 雌激素与心律失常
- 睾酮的心脏电生理作用
- ATP敏感性钾通道与“J波综合征”
- 碎裂电位的自主神经机制
- 病窦综合征的钙调控异常
- 起搏电流与钙时钟



微小 RNA 的心律失常调控作用

心律失常是心血管疾病常见的临床表现形式,严重的心律失常会诱发心源性猝死,严重危害人类健康。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类具有 20~25 个核苷酸的单链内源性非编码小分子 RNA, 占人类基因组的 3%, 通过介导转录后基因调控或降解 mRNA, 参与调控 30%~50% 基因转录和蛋白表达。随着研究的深入, 取得了令人瞩目的研究成果, 发现 miRNAs 在心血管系统的生理和病理过程中都发挥非常重要的网络调控作用, 尤其在心律失常中的调节作用。本文将从心律失常发生的分子机制及应用进行介绍。

一 心律失常发生的分子机制

心律失常 (cardiac arrhythmia) 发生的电生理机制主要包括: 折返 (reentry)、自律性升高和后除极, 如早后除极 (early afterdepolarization, EAD) 和迟后除极 (delayed afterdepolarization, DAD) 等。心肌细胞膜表面众多离子通道的协调活动是维持心肌细胞正常电活动的基础, 这些离子通道表达或功能异常是形成心律失常重要的病理生理基础, 如心肌离子通道电流 I_{Na} 、 I_{Ca} 、 I_{to} 、 I_{Kr} 、 I_{Ks} 、 I_{Kur} 、 I_{K1} 、 I_f 等, 影响以上通道电流将会导致动作电位时程 (action potential duration, APD) 的变化 (图 1-1-1), 因此会影响与心律失常发生密切相关的电生理特性如自律性、传导性及有效不应期 (ERP)。

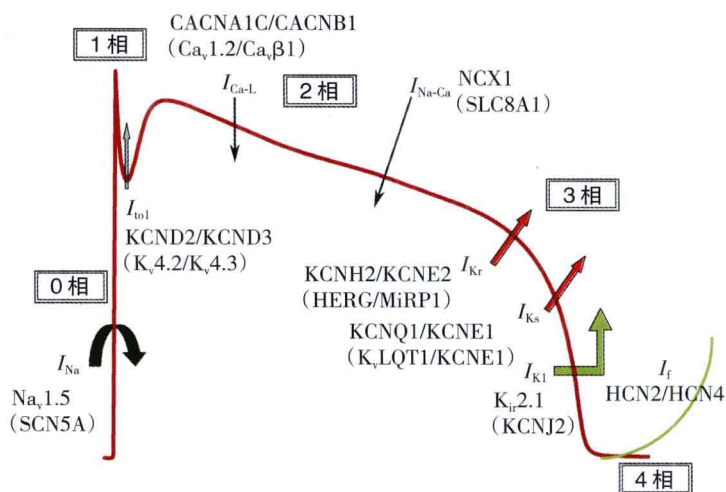


图 1-1-1 参与心肌动作电位的离子通道电流及相关基因

基因缺陷也影响某些离子通道的电活动进而调控心律失常的发生发展, 如: 钠电流 I_{Na} (*SCN5A*); 多种亚型的钾电流, 如瞬时外向钾电流 I_{to} (*KCND2/KCND3*)、超快速外向钾电流 I_{Kur} (*KCNA5/KCNC1*)、快激活延迟整流钾电流 I_{Kr} (*KCNH2/KCNE2*)、慢激活延迟整流钾电流 I_{Ks} (*KCNQ1/KCNE1*)、ATP 敏感钾电流 I_{KATP} (*KCNJ11/SUR2a*)、内向整流钾电流 I_{K1} (*KCNJ2*) 等; 起搏电流 I_f (*HCN1~4*); 心肌细胞钙调控相关的通道及受体, 如 L-型钙电流 I_{Ca-L} (*CACNA1C/CACNB1*)、T-型钙电流 I_{Ca-T} (*CACNA1G/CACNA1H*)、钠-钙交换电流 I_{Na-Ca} (*SLC8A1*), 及心肌细胞内质网上的钙泵 (Ca^{2+} -ATPase, *SERCA2A*) 和钙释放通道 Ryanodine 受体 (*RyR2*); 以及广义上的心脏离子通道, 缝隙连接蛋白 (connexin)。当上述离子通道的功能或表达异常时, 将引发心律失常。

二 miRNA 概述

miRNAs 是一类具有 20~25 个核苷酸(nt)的单链内源性非编码 RNA,由具有发夹结构的单链约 70~90 个碱基的 RNA 前体经过 Dicer 酶加工后形成。通过与靶 mRNA 的 3' 非翻译区(3' UTR)不完全性互补配对,miRNA 可以抑制蛋白的翻译表达或者诱导其靶 mRNA 的降解。截至 2012 年 4 月,miRBase 数据库(<http://www.mirbase.org/>)公布的成熟 miRNAs 序列有 21 643 个,其中人类 1921 个。miRNAs 参与生命过程中一系列重要进程,包括早期发育、细胞增殖、细胞分化以及细胞凋亡。目前 miRNAs 与心血管疾病关系研究已成为进展最快的领域之一,参与调节多种心脏疾病如心肌肥厚、心力衰竭、心肌病、心肌梗死、心肌细胞凋亡、心肌纤维化以及心律失常的发生发展。

三 miRNAs 调控心律失常的作用

大量患者和动物模型及转基因动物研究已经证实,急性心肌梗死、心肌肥厚和慢性充血性心力衰竭诱发心律失常时心脏中 miRNAs 表达谱发生改变。其中 miR-1、miR-133a/b、miR-328、miR-590、miR-125、miR-195 和 miR-214 等参与了心脏传导、心脏复极、自动节律、心肌重构和心肌钙活动的网络调控(图 1-1-2),这些 miRNAs 的异常表达会引发房颤、传导阻滞、室速、室颤等不同的心律失常。有趣的是这些 miRNAs 中包括抗心律失常和致心律失常性 miRNAs,两者的平衡控制着心律失常的发生。

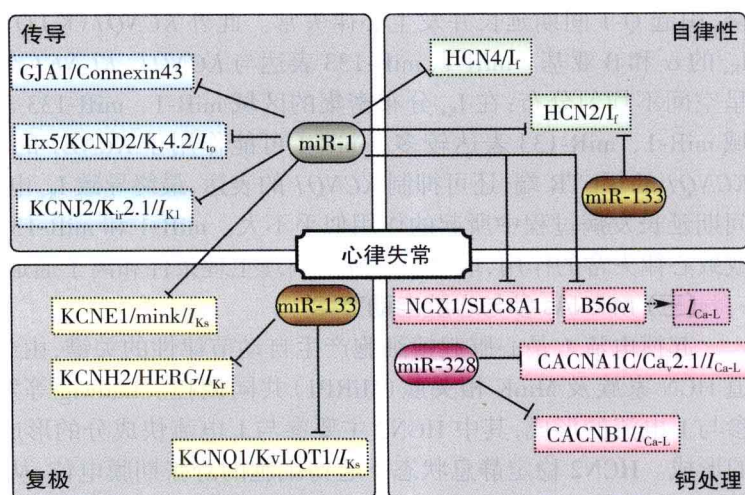


图 1-1-2 miRNAs 通过对离子通道的网络调控影响心脏传导、复极、自律性和心肌钙活动

有趣的是这些 miRNAs 中包括抗心律失常和致心律失常性 miRNAs,两者的平衡控制着心律失常的发生。

(一) miRNAs 参与心脏传导

2007 年 Nature Medicine 一文中首次报道冠心病患者及大鼠心肌梗死时 miR-1 表达量显著升高并诱发心律失常,用反义寡聚核苷酸(anti-miRNA oligonucleotides, AMO)抑制心肌组织 miR-1 的表达,心律失常发生率明显下降。其机制可能与缺血时 miR-1 异常的高表达导致 GJA1/Connexin 43 表达下降,导致心肌传导减慢,同时 KCNJ2/Kv2.1 的表达降低, I_{K1} 电流密度降低,静息电位上移,最终导致缺血性心律失常的发生。进一步研究发现在心肌梗死患者、心肌缺血再灌注和氧化应激损伤实验动物模型中 miR-1 表达水平也明显升高。而且在心肌梗死组织中上调的 miR-1、miR-133 和循环血中的表达水平变化相一致,提示 miR-1 和 miR-133 很可能成为心肌梗死的潜在生物学标记物。

2007 年 Zhao 等应用基因敲除技术研究 miR-1-2 在小鼠心脏发育过程中的作用,发现敲除 miR-1-2 基因的小鼠会出现心率过缓、PR 间期缩短、QRS 增宽,导致束支传导阻滞,出现



猝死,死亡率高达 50%,这可能与调节心脏发育的转录因子 Hand2 过表达有关;敲除 *miR-1-2* 使其靶基因 *Irx5* 表达异常增高,而 *Irx5* 可抑制 *KCND2* (编码瞬时外向钾电流的亚单位 $K_{v4.2}$),使瞬时外向钾电流 I_{to} 减少,心肌细胞复极异常,发生心律失常。

一系列研究证明 *miR-1* 参与心脏电生理活动的调节,通过影响离子通道表达调节心脏的兴奋性和维持心脏的正常传导。显然,为了维持正常的心脏传导,心肌组织中 *miR-1* 的水平需要保持在一个适当的范围内,过度的增加或减少 *miR-1* 的水平,都将导致心脏电生理活动异常而诱发心律失常。

(二) miRNAs 参与心脏复极

快速激活延迟整流钾电流 I_{Kr} 和缓慢激活延迟整流钾电流 I_{Ks} 主要参与动作电位复极 3 期,是动作电位时程长短的重要影响因素。*KCNH2* (HERG) 和 *KCNE2* (MiRP1) 基因分别编码 I_{Kr} 通道的 α 亚基和 β 亚基。在缺血性心脏病和糖尿病性心脏病的病理状态下 *miR-133* 表达量显著增高,进而抑制人类 ether-a-go-go related gene (HERG) 的表达,表现为 I_{Kr} 电流下降,引起 Q-T 间期延长并发生心律失常。此外 *KCNQ1* ($K_{v}LQT1$) 和 *KCNE1* (mink) 分别编码 I_{Ks} 的 α 和 β 亚基。*miR-1*、*miR-133* 表达与 *KCNQ1*、*KCNE1* 空间特异性分布有一定关系,也呈空间不均匀分布:在 I_{Ks} 分布密集的区域 *miR-1*、*miR-133* 表达较少,在 I_{Ks} 分布稀少的区域 *miR-1*、*miR-133* 表达较多。*miR-1* 可能作用于 *KCNE1* 的 3'UTR 端,而 *miR-133* 作用于 *KCNQ1* 的 3'UTR 端,还可抑制 *KCNQ1* 的表达,最终导致 I_{Ks} 电流减小,但 I_{Ks} 在糖尿病性 Q-T 间期延长发病过程中所起的作用似乎不大。*miR-1* 和 *miR-133* 过表达时究竟是抗心律失常或致心律失常的作用,取决于心脏的病理生理条件和离子通道间的平衡。

(三) miRNAs 参与心脏自动节律

起搏电流 I_f 是心脏起搏细胞产生自动节律性的关键,由超极化环核苷酸门控阳离子通道 HCN 家族及 MinK 相关肽 (MiRP1) 共同调控。Ludwig 等发现 HCN2 和 HCN4 通道共同参与 I_f 电流的形成,其中 HCN2 主要参与 I_f 电流快成分的形成,HCN4 则参与 I_f 电流慢成分的形成。HCN2 稳定静息状态下起搏细胞的舒张期膜电位,从而起稳定起搏节律的作用,可被 *miR-1* 和 *miR-133* 所抑制。而 HCN4 对产生正常起搏电位和基础率至关重要,可被 *miR-1* 抑制。因此 *miR-1* 和 *miR-133* 抑制 HCN2 和 HCN4 转录的作用也可导致起搏点活动性 (I_f 电流密度及节律活动) 降低,诱发心律失常发生 (见图 1-1-2)。

(四) miRNAs 参与心肌钙活动

正常的钙循环活动是维持心脏正常收缩舒张功能的基础,而心肌细胞钙稳态的维持涉及 L-型钙通道、RyR2、SERCA2a、NCX1、钙调素依赖型蛋白激酶 II (CaMKII) 等多种因素。心律失常、心房颤动和心力衰竭等心脏疾病都与细胞内 Ca^{2+} 循环的改变有关。其中 I_{Ca-L} 是心肌细胞兴奋过程中 Ca^{2+} 内流的主要途径,在病理状态下该通道蛋白的变化会影响心脏的节律,如心房颤动时 *CACNA1C* (*Cav1.2*) 的表达水平下降, I_{Ca-L} 密度下降,导致 ERP、APD 缩短,加重心房颤动。研究发现, *miR-328* 的表达水平在长期快速起搏诱导的房颤犬心房肌组织中较对照组高 3.9 倍,临床房颤患者心房肌组织中表达亦显著升高。为确定 *miR-328* 在房颤中的作用,研究人员在国际上首次建立心脏特异性 *miR-328* 过表达转基因鼠和 *miR-328* 功能敲减小鼠,发现 *miR-328* 的过表达可以诱发小鼠房颤的发生,而功能敲减小鼠或给予腺病毒转染的 AMO-328 则可减轻房颤的发生。*miR-328* 使编码钙通道的两个基因 (*CACNA1C* 和 *CACNB1*) 蛋白表达下调,进而使 I_{Ca-L} 电流显著降低 (图 1-1-3)。最新研究表明, *miR-1* 促心律失常发生的潜在作用除了与调控心肌细胞离子通道 $K_{ir2.1}$ 和 Connexin43 重构有关外,还与

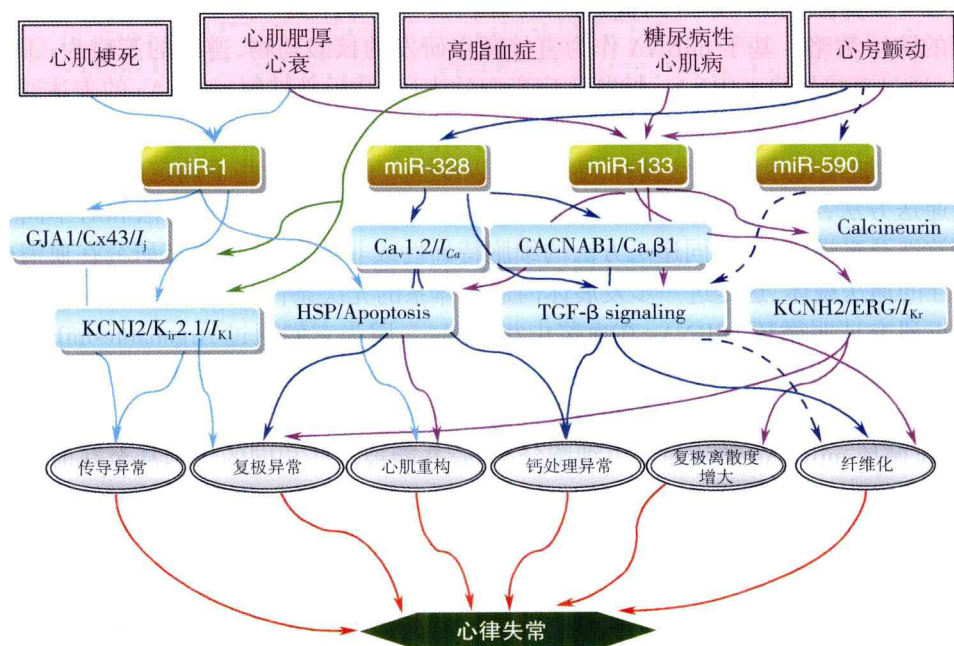


图 1-1-3 miRNAs 参与心律失常机制的示意图

调控细胞内钙稳态有密切的关系。有报导心力衰竭时 miR-1 表达下降,采用 *SERCA2a* 基因治疗法可以恢复 miR-1 的表达水平从而缓解心力衰竭,同时还发现了 miR-1 新的靶作用蛋白 -NCX1。Terentyev 等研究 miR-1 可以通过作用于蛋白磷酸酶 PP2A 调节亚单位 B56α,增加 RyR 受体过度磷酸化并且导致兴奋收缩耦联的增加,miR-1 过表达增加了舒张期心肌细胞肌浆网 Ca^{2+} 流出,导致细胞内钙稳态失衡,诱发心律失常。

(五) miRNAs 参与心肌重构及纤维化

心脏成纤维细胞异常增殖伴随细胞外间质蛋白过多聚积,是心肌重构的主要特征,最终可导致心功能不全,是心律失常发生的基础。目前已发现 miR-29、miR-21、miR-22、miR-30、miR-133 以及 miR-590 参与调控心肌纤维化的过程。van Rooij 等证实 miR-29 在成纤维细胞中大量存在,在心肌梗死的相邻区域 miR-29 的下调导致胶原蛋白含量增加,导致了心肌纤维化的发生。miR-21 在心力衰竭心脏的成纤维细胞中上调,通过抑制 *spry1* (ERK-MAPK 信号转导通路的负反馈调节因子)来增强 MAPK 信号通路的转导作用,导致纤维化的发生。研究还发现 miR-133 和 miR-590 通过 TGFβ1 及 TGFβRII 蛋白表达参与尼古丁诱导的心肌纤维化,提出了吸烟致心房颤动的新机制,为心房颤动治疗提供了新的靶点。

虽然 miRNA 与心律失常发生关系研究已经取得一些可喜的进展(见图 1-1-3),但目前的研究成果仅揭开了本领域研究的冰山一角,尚有一些未知的领域值得我们深入探索。

四 miRNAs 应用及展望

研究发现普萘洛尔,丹参酮 II A (tanshinone II A) 以及过表达 M_3 受体均可以通过下调心肌组织 miR-1 而发挥抗心律失常作用,这些发现提示 miRNA 为抗心律失常药物的间接靶点。另外,一些细胞因子、转录因子及信号转导通路都在心脏疾病发展过程中参与对 miRNAs 的



调控。进一步探索 miRNAs 如何被调控,将有利于明确心律失常发生机制,为重大心脏疾病提供新的防治策略。基于 miRNA 作为直接靶点研发的核酸药物,遵循的策略为:①过表达 miRNAs 通过直接转染 miRNAs,抑制致病蛋白的表达;②反义抑制 miRNAs 的表达通过应用抗 miRNA 反义寡核苷酸(AMO),降低体内 miRNAs 的表达量,从而解除 miRNAs 对保护蛋白的抑制,增加其表达量,最终使疾病状态得以改善。但还有一些不确定的问题需要解决,如体内递送方法,特别有必要对比研究在相同的实验条件下不同递送方法和对不同细胞类型的有效性及毒性,以及不同递送方法的细胞特异性或非特异性;要重点研究在血清中能够保持活性的递送载体,这是进一步发展体内递送体系的先决条件。

最近研究证明循环 miRNAs 在血浆中相对稳定,因为它们通过 Argonaute-miRNAs 复合物高度抵抗血浆的核酸酶或蛋白酶而不受 RNA 酶的降解。这些特征使其可能成为心血管疾病的潜在生物标记,但其准确性和特异性尚有待采用多中心、大样本人群进一步确定。此外,外周血循环 miRNAs 被认为是由细胞分泌的,并能被这些相同的细胞甚至其他较远的分泌细胞重新吸收(旁分泌)。有研究表明其在高血压,动脉粥样硬化疾病中发挥重要功能,这提示循环血 miRNAs 特别是心肌缺血或心衰时血浆中显著变化的 miRNAs 可能对心律失常也具有重要调控作用。

综上所述,miRNAs 是调控心脏离子通道以及相应蛋白正常水平的关键分子,通过对编码基因的精细调控以维持正常电生理功能。其中包括抗心律失常以及致心律失常性 miRNAs,两者的平衡控制着心律失常的发生,操纵这些 miRNAs 可能是一种新的治疗策略,并具有广阔的研发前景。

(杨宝峰 李雪连)

参考文献

1. Dong DL, Chen C, Huo R, et al. Reciprocal repression between microRNA-133 and calcineurin regulates cardiac hypertrophy: A novel mechanism for progressive cardiac hypertrophy. *Hypertension*, 2010, 55: 946-952.
2. Ai J, Zhang R, Li Y, et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391: 73-77.
3. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microRNA: A novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J*, 2010, 31: 659-666.
4. D'Alessandra Y, Pompilio G, Capogrossi MC. MicroRNAs and myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol*, 2012, 27: 228-235.
5. Iekushi K, Seeger F, Assmus B, et al. Regulation of cardiac microRNAs by bone marrow mononuclear cell therapy in myocardial infarction. *Circulation*, 2012, 125: 1765-1773.
6. Aurora AB, Mahmoud AI, Luo X, et al. MicroRNA-214 protects the mouse heart from ischemic injury by controlling Ca^{2+} overload and cell death. *J Clin Invest* 2012, 122: 1222-1232.
7. Luo X, Zhang H, Xiao J, et al. Regulation of human cardiac ion channel genes by microRNAs: Theoretical perspective and pathophysiological implications. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 25: 571-586.
8. Lu Y, Zhang Y, Wang N, et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation*, 2010, 122: 2378-2387.
9. Devaux Y, Vausort M, Goretti E, et al. Use of circulating microRNAs to diagnose acute myocardial infarction. *Clin Chem*, 2012, 58: 559-567.
10. Kuwabara Y, Ono K, Horie T, et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4: 446-454.
11. Lu Y, Xiao J, Lin H, et al. A single anti-microRNA antisense oligodeoxynucleotide (AMO) targeting multiple microRNAs offers an improved approach for microRNA interference. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37: e24.
12. Wang Z. The role of microRNA in cardiac excitability. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 56: 460-470.
13. Kumarswamy R, Lyon AR, Volkman I, et al. Serca2a gene therapy restores microRNA-1 expression in heart failure via an akt/

foxo3a-dependent pathway. Eur Heart J, 2012, 33: 1067-1075.

14. Zhang L, Hou D, Chen X, et al. Exogenous plant miR168a specifically targets mammalian ldlrap1: Evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. Cell Res, 2012, 22: 107-126.
15. Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, R et al. Argonaute 2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108: 5003-5008.



心室复极的频率适应性

正常心电活动由心肌除极和复极两部分组成。心室除极指心室肌激动的过程,在心电图上表现为 QRS 综合波。而心室复极指心室肌恢复极化状态的过程,在心电图上表现为 J 波、ST 段、T 波和(或)U 波。临床上常用 QT 间期代表心室复极,心室复极异常可引起严重的室性心律失常。例如,长 QT 综合征,无论是遗传性或是后天获得性的,都是由于 QT 间期(心室复极)过度延长而引起的临床综合征。长 QT 综合征患者常伴随致命的尖端扭转型室速(TdP),因此患者经常有一过性晕厥或猝死。心室复极最主要的特征是具有显著的频率适应性,即心率增快时,心室复极明显缩短;心率减慢时,心室复极明显延长。心室复极频率适应性的减弱,如长 QT 综合征的情况下,可促使尖端扭转型室速的发生。

心室复极频率适应性是哺乳类动物所共有的一个特征。有趣的是,心室复极及其频率的适应性还具有显著的动物种属差异,例如,小动物如小鼠,其心室复极仅数十毫秒,而大动物如大象、马等,其 QTc 间期可达数百毫秒。心室复极的频率适应性似乎与动物种属固有的心室复极时程成正比,例如,大动物如马和大象,心室复极时程长,其频率适应性明显强于小动物如兔和狗(图 1-2-1)。我们人类正好处于中位。那么,心室复极的频率适应性的机制是什么?心室复极频率适应性的改变与心律失常又有何关系呢?本文将就这方面的研究进展作一综述。

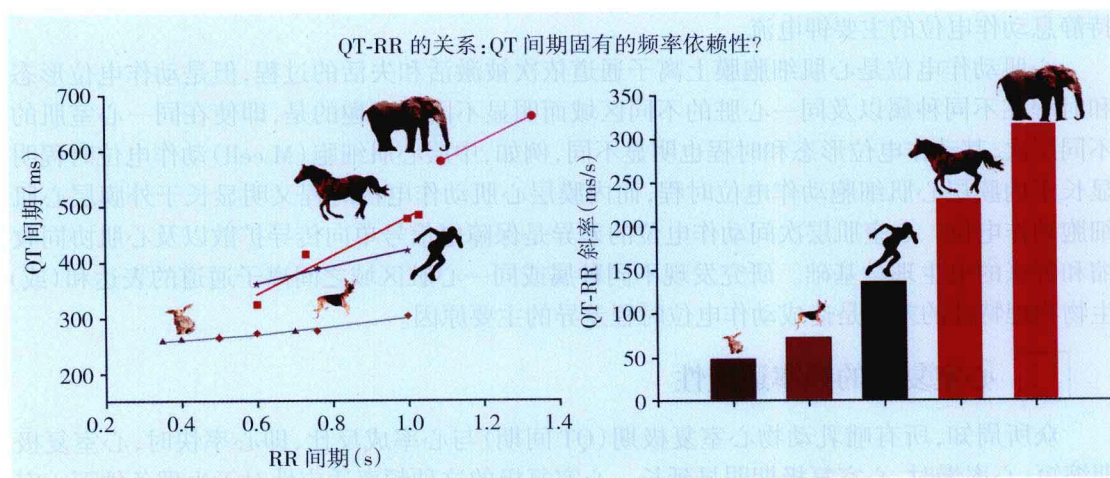


图 1-2-1 心室复极频率适应性的种属差异性

大型动物(大象和马)心室复极频率适应性明显高于小型动物(如狗和兔)