

左心房顿抑的影响因素和发生机制

赵玉莲, 袁婺洲, 吴秀山

(湖南师范大学 生命科学学院 蛋白质化学与发育生物学教育部重点实验室, 中国湖南 长沙 410081)

摘要: 心房顿抑是指与复律前相比, 心房颤动复律后心房和心耳机械功能暂时被抑制的现象。心房颤动复律方式、心房颤动持续的时间、心房的大小、潜在的结构性心脏病是影响心房顿抑的因素。目前心房顿抑可能的机制有: 单纯性心房颤动引起的心房细胞结构的变化; 心房的心肌细胞内钙离子的变化; 快速房性心肌炎和心房纤维症。这里主要讨论心房颤动复律后左心房和左心耳发生的顿抑现象。

关键词: 左心房顿抑(左房顿抑); 心房颤动(房颤); 心房扑动(房扑); 恢复窦性心律(复律)

中图分类号: Q132.3

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2004)S0-0006-04

Left Atrial Stunning: Determinants and Cellular Mechanisms

ZHAO Yu-lian, YUAN Wu-zhou, WU Xiu-shan

(College of Life Sciences, Hunan Normal University, Changsha 410081, Hunan, China)

Abstract: Atrial stunning is a transient depression of atrial and atrial-appendage mechanical function after successful cardioversion of atrial fibrillation compared with its precardioversion state. The method used for conversion, the duration of the preceding atrial fibrillation, atrial size, and underlying structural heart disease are the determinants of atrial stunning. The structural changes in atria caused by lone chronic atrial fibrillation, tachycardia-induced atrial cardiomyopathy, atrial cytosolic calcium alterations and atrial fibrosis are the suggested mechanisms underlying atrial stunning. There is considerable evidence to support that left atrial (LA) and left atrial appendage (LAA) stunning.

Key words: atrial stunning; atrial fibrillation; atrial flutter; cardioversion

(Life Science Research, 2004, 8(2): 006 ~ 009)

心房顿抑是指与复律前相比, 房颤复律后心房和心耳机械功能暂时被抑制的现象。尽管窦性心律恢复, 但心房顿抑还是引起了房颤后心房和心耳血流速率的减慢。关于右心房顿抑的资料有限, 但大量的资料证明左心房顿抑和左心耳顿抑

增加了房颤复律后的几个小时到几个星期里血栓事件的发生率。另外, 还有大量资料证明心房顿抑抑制了心室功能和运动耐力的恢复, 而心室功能和运动耐力的恢复时间刚好跟左心房功能的恢复时间一致。传统的方法是直接用左心房压力波

收稿日期: 2004-05-05; 修回日期: 2004-05-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(3017049, 30370644, 30213904); 教育部重点课题项目(02A028); 湖南省教育厅项目(02B017)

作者简介: 赵玉莲(1976-), 女, 湖南永州人, 硕士研究生, 从事分子发育遗传学研究; 吴秀山(1952-), 男, 湖南衡阳人, 湖南师范大学特聘教授, 博士, 通讯作者, 从事分子发育遗传学研究, E-mail: xiushanwu@yahoo.com.

形来测定复律后左心房机械功能的失调。后来,我们统一用了超声波心电图和多普勒扫描研究方法测定复律后左心房机械功能的失调。评价心房和心耳功能的量有:左心房和左心耳自发超声显影,二尖瓣血流速率和心房收缩波(A-波)的时间-速率积分、在二尖瓣血流总量中心房收缩引起排出量的百分数(心房充盈分数)、左心耳血流排出(收缩)和充盈速率以及左心耳的血流排出分数。用来评估左心房和左心耳功能的方法有多种,而这些方法都是不可替代的。

1 影响左房顿抑的因素

左房顿抑持续的时间和严重程度与转复方式、房颤持续时间、心房大小和潜在的结构性疾病有关。

1.1 房颤复律的方式

据报道房颤复律方法包括经胸廓电转复,低内能转复、药物转复和自发转复。不管用何种方法,房颤复律后窦性心律逐渐恢复期间,心房功能反而被抑制得更厉害。电转复不成功将不会引起心房顿抑。大量超声波心电图已经证实对房颤进行经胸前电转复将引起左心房顿抑。Manning等^[1]对21个慢性房颤病人(3个星期至24个月,平均5个月)进行观察发现,经胸前电转复后1h的二尖瓣流入A-波流速明显低于转复后三个月的和对照组健康人(差异显著)的二尖瓣流入A-波流速。同样,经胸前电转复后1h心房在心室充盈中的百分数(A-波的百分数)也比对照组要低得多(差异显著)。直到12~22d,心房在心室充盈中的百分数明显增加,上升到对照组的水平。大量临床观察发现,很多患者电击复律后出现心房顿抑,通常认为,直流电休克可导致心肌生化及组织水平的损伤,而且电击本身也可造成一个血栓形成的环境,从而增加复律后左心耳血栓形成的危险。但最近有作者对这一结论提出了不同见解,Sparks等对13例窦性心律患者前瞻性地置入心室除颤器(ICD),发现无论心内膜还是心外除颤,左房及左心耳功能均未受明显影响,提示复律方式与心房顿抑无关。Fatkin等^[2]的研究表明,直接电休克对血液的效应并不构成转复后自发超声显影,电休克对血液的效应可能间接促进红细胞聚集。

1.2 房颤持续时间

心房顿抑持续的时间与房颤持续时间密切相

关。房颤持续时间越长,心房顿抑的程度就越重,持续的时间也越长。

Shapiro等^[3]对32个病人(23个病人用药物转复,9个用电转复)进行了心房顿抑严重程度与房颤持续时间关系研究。房颤小于一个星期的叫急性房颤,有18人;大于一个星期的叫慢性房颤,有14人;对照组有15人。在复律后24h,测量二尖瓣流入A-波速率峰值和二尖瓣流入A/E波速率来评估心肌功能。急性病人A-波速率(49 ± 4 cm/s vs 55 ± 7 cm/s,差异不显著)和A/E波速率(0.97 ± 0.001 vs 0.87 ± 0.08 ,差异不显著)跟对照组比较变化不大。相反,慢性病人跟急性病人相比明显降低{A-波速率(19 ± 5 cm/s vs 49 ± 4 cm/s,差异极显著)和A/E波速率(0.30 ± 0.08 cm/s vs 0.97 ± 0.001 ,差异极显著)}。

1.3 心房大小

心房大的病人左房顿抑可能更厉害。Mattioli等^[4]在研究中对转复方式排除在外的其他因素对左房顿抑的影响。结果表明,心房大的病人(5.1 ± 0.2 cm)左房顿抑比心房正常大小(3.4 ± 0.4 cm)的病人更厉害。心房大的病人二尖瓣流入A-波速率为 51 ± 9 cm/s,而心房正常大小为 57.1 ± 10 cm/s($n=33$)。研究表明左心房的大小是左房恢复的关键因素,心房越小,左房顿抑后心房恢复得越快。同样,Omran等^[5]在20位房颤病人(78 ± 89 d)身上用经食道超声波心电图来评价内能电转复后心耳排出速率峰值。左心房越大,心耳排出速率峰值越小。这表明心房大小与左房顿抑直接相关。而且在心房颤动期间持续时间越长,心房机械收缩性减低越厉害,从而引起心房和心耳被动扩张。这种扩张比心房结构性疾病引起的扩张程度更严重。对于长期房颤的病人来说,心耳和心房的大小加剧了房颤转复后心房顿抑的持续时间和严重程度。

1.4 心脏结构性疾病

缺血性心脏病引起的房颤复律后左心房顿抑比高血压心脏病或单纯性房颤引起的左心房顿抑更厉害。在Mattioli等^[4]实验中,病人转复后,缺血性心脏病二尖瓣流入A-波速率为 45.7 ± 10 cm/s;高血压心脏病二尖瓣流入A-波速率 58.8 ± 11 cm/s;单纯性房颤二尖瓣流入A-波速率 60.3 ± 10 cm/s。后两者比较差异不显著。

1.5 心房扑动(房扑)复律能否引起心房顿抑

房颤复律后的顿抑现象早已取得共识。无论

药物转复、电转复还是自发转复,均可出现心房顿抑现象。但对房扑复律后心房顿抑现象则是近年才认识到的。传统观念认为,房扑的危害小于房颤,原因在于房扑时心房的机械活性是协调的,故栓塞的危险较小,美国胸科医师学院推荐,对于房扑复律期间的抗凝方案,除非病人有房颤病史,否则房扑病人不用抗凝。但临床研究对上述观念提出了疑问。Jordaens^[6]等观察了22例房扑复律后的心房功能,将病人分为电转复组和超速起搏组,发现成功复律后1~6h,4例病人丧失心房对心室的充盈作用,另18例则表现为少量的充盈作用,这种充盈作用在24h内由20%增至27%,6周时则增至38%,舒张充盈的峰速24h后也明显增加,随访的6周内增加得更为显著。最近的研究进一步支持这一结果,47例未接受抗凝治疗的房扑病人电转复后显示,34%的病人复律后出现了心房血栓和(或)自发超声显影,28%的病人恢复窦性心律后即刻的心房丧失机械活性,提示房扑复律后栓塞的危险并不少见。

2 左房顿抑的机制

2.1 心房肌的结构变化

房性心律失常心肌结构的改变包括退行性变化及部分肌细胞的亚细胞结构改变,如:肌原纤维缺失、出现糖原颗粒、肌浆网样物质的沉积及线粒体聚集等,慢性房颤时这种改变可能更为严重。但这些结构变化是由房颤本身引起还是并存的心脏病引起却不清楚。山羊慢性房颤模型的研究显示,慢性房颤时光镜下表现出收缩物质丧失,糖原聚集,肌溶解始于细胞核周围,并向质膜延伸,心肌细胞中度增大;电镜下则表现为收缩物质丧失(肌溶解),几乎所有的肌溶解空隙中都充满了糖原,肌溶解区域出现一种可能改变肌浆网结构的无组织的膜网。线粒体的大小和形状发生典型变化,嵴沿长轴方向延伸,横切面则呈现为小的面包圈结构。正常情况下可见的心房细胞膜皱褶几乎消失,细胞核的改变表现为异染色质均匀地分散在细胞核周围(类似胚胎发育期的细胞核),未见典型的退行性改变。这些变化可作下述解释:长期收缩活性的缺失或下调导致肌节丧失,无收缩或收缩降低的心脏节段易受被动性伸展的影响,从而导致超微结构的改变。氧供/氧需比率的降低改变了从脂肪酸到糖的能量代谢过程(房颤后即刻心房组织的氧耗增加3倍以上,从而导致房

颤期间的血流储备减少)。根据以上改变推测,房颤恢复窦性心律后,心肌细胞需要数天时间来重建肌节,因而心房的收缩功能需要一定的时间才能恢复,收缩物质的明显减少则可解释慢性房颤复律后的慢性收缩功能衰竭。

2.2 房性心肌炎

新近有人提出,心房顿抑是一种心动过速介导的房性心肌炎引起的现象。心房顿抑持续的时间与房颤持续时间的密切关系支持了快速房性心肌炎的假设。快速房性心肌炎是转复后心房机械功能失调的潜在因素。快速房性心肌炎是房颤期间心房心肌细胞频繁去极化引起的。心房转复后,心房机械功能逐渐恢复也支持这一假说。心房顿抑是快速房性心肌炎在心律恢复后的心房机械功能失调一种表现形式。

2.3 钙超载

急性心房机械收缩功能紊乱和快速房性心肌炎与钙超载有关^[8-11],钙超载是房颤期间心房肌细胞频繁不规则去极化引起肌粒膜钙离子的异常流动。长期的钙超载引起心房中L型钙离子通道去敏感和表达下调及 Na^+/K^+ 通道蛋白的表达上调。心律恢复后钙超载现象的消失引起钙的相对缺失,从而使心房收缩功能降低。只有当L型钙离子通道和 Na^+/K^+ 通道恢复正常后,心房收缩功能才能恢复正常。在人类和动物身上的实验都表明心房胞浆内钙离子的积聚将引起心肌功能的紊乱。Leistad等在动物实验中(打开猪的胸腔)来检测钙抗体(CBAYK8644)和钙通道抗体(verapamil)对心房顿抑的影响。对持续5min房颤的病人进行心脏收缩评估发现,没有用药以前,心律恢复后心房收缩功能峰值下降29%,5min后恢复到基准值。用了CBAY后左心房的收缩功能下降的更剧烈,而用verapamil结构刚好相反。Daoud等在人类中也观察到这样的结果,他在19个没有心脏结构性疾病的病人身上注射阿托品和心得安并用心房起搏诱导心房颤动。其中6人用verapamil预处理(在注射0.005mg/kg后在注射大药丸0.1mg/kg)。短阵房颤心律复律后(自动转复后电转复)没有预处理的13个病人心耳排血速率明显减低($70 \pm 20 \text{ cm/s}$ vs $63 \pm 20 \text{ cm/s}$,差异不显著)。复律3min后恢复到基准值。而经预处理的心耳排血速率在复律前后没有明显变化($60 \pm 13 \text{ cm/s}$ vs $58 \pm 14 \text{ cm/s}$ 差异不显著)。

2.4 心肌纤维症

心房长期房颤组织连接成员的增多引起心房心肌层的硬化,这也是长期房颤病人心律复律后发生心房顿抑和心房传输功能紊乱的原因。随着心房细胞的增大,每个细胞的连接组织也增多。尽管心房连接组织总量不会增加。这并不表明在慢性房颤中心房纤维症是由慢性房颤或心脏结构性疾病引起的。

3 心房顿抑的临床意义

心房顿抑已成为临床实践中经常面临的课题。无论房颤还是房扑复律后都可伴随左心房、左心耳的功能失调及自发超声波显影,它们构成了复律后栓塞事件的基础,这种心房的机械重构具有一定的时间性,通常发生在复律后数周,因此,对病程超过 2 d 的房颤复律后应充分抗凝 3~4 周,对短阵房颤复律后可以不考虑抗凝^[12, 13]。今后需进一步阐明心房顿抑的机制,针对不同群体(如不同病程的房颤、不同病程的房扑、不同的复律方式、复律后不需抗凝的人群等)制定出合理的抗凝方案,以达到既能有效地防止栓塞事件,又能降低抗凝成本,避免出血等抗凝相关并发症的目的。

参考文献(References)

- [1] MANNING W J, LEEMAN D E, GOTCH P J, *et al.* Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1989, 13: 617-623.
- [2] STODDERD M F, *et al.* Transesophageal echocardiographic guidance of cardioversion in patients with atrial fibrillation[J]. *Am Heart*, 1995, 29: 1204.
- [3] SHAPIRO E P, EFFRON M B, LIMA S, *et al.* Transient atrial dysfunction after conversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm[J]. *Am J Cardiol*, 1988, 62: 1202-1207.
- [4] MATTIOLI A V, TARABI N I, CASTELLAN I E, *et al.* Restoration of atrial function after atrial fibrillation of different etiological origins[J]. *Cardiology*, 1996, 87: 205-211.
- [5] OMRAN H, JUNG W, RABAHIEH R, *et al.* Left atrial chamber and appendage function after internal atrial defibrillation: a prospective and serial transesophageal echocardiographic study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29: 131-138.
- [6] AUSMA J, WIJFFELS M, THONE F, *et al.* Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat[J]. *Circulation*, 1997, 96: 3157-3163.
- [7] MANNING W J, SILVERMAN D I, KATZ S E, *et al.* Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23: 1535-1540.
- [8] DAOUD E G, MARCOVITZ P, KNIGHT B P, *et al.* Short-term effect of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans[J]. *Circulation*, 1999, 99: 3024-3027.
- [9] SUN H, GASPO R, LEBLANC N, *et al.* Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia[J]. *Circulation*, 1998, 98: 719-727.
- [10] LEISTAD E, AKSNES G, VERBURG E, *et al.* Atrial contractile dysfunction after short-term atrial fibrillation is reduced by verapamil but increased by BAY K8644[J]. *Circulation*, 1996, 93: 1747-1754.
- [11] SCHOTTEN U, GREISER M, BENKE D, *et al.* Atrial fibrillation-induced atrial contractile dysfunction: a tachycardiomyopathy of a different sort[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 53: 192-201.
- [12] KLEIN A L. Cost effectiveness of TEE guided cardioversion with anticoagulation compared to conventional therapy in patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Cardiol*, 1994, 23: 128A.
- [13] KLEIN A L. Assessment of cardioversion using transesophageal echocardiography compared to conventional therapy[J]. *The ACUTE randomized pilot study*, 1994, 90: 121.