· 基础研究 ·

持续快速肺静脉起搏对犬心房结构及心电生理特性的影响

薛玉生，王 彬，赵子文，郑强荪

【摘要】 目的 探讨快速起搏肺静脉(PV)建立持续性心房颤动(房颤)犬模型的心房结构及心电生理特性。方法 30只犬随机分为实验组和对照组，实验组以20 Hz的固定频率行肺静脉持续起搏，建立持续时间>24 h的房颤动物模型。超声心动图测量实验组基础状态和起搏结束后左右心房面积，对所有犬的左右心房游离壁、左上肺静脉、左下肺静脉、右上肺静脉和右下肺静脉进行心外膜电生理标测，测量各标测部位的有效不应期(ERP)和平均房颤波周长(AFCL)，观察肺静脉起搏对心房面积的影响以及各部位ERP和AFCL的变化。结果 实验组11只犬完成实验，在(28.2±3.0) d内诱发出持续超过24 h的房颤。超声心动图测量显示起搏结束后心房面积明显扩大($P<0.05$)；与对照组相比，左右心房及各肺静脉的ERP明显缩短($P<0.05$)；实验组各部位ERP和AFCL呈明显的梯度分布，自短至长依次为：肺静脉、左房游离壁和右房游离壁。结论 在犬快速肺静脉起搏房颤模型中，心房面积的增大及各部位电生理特性的变化可能是持续性房颤诱发和维持的发生机制。

【关键词】 心房颤动；肺静脉；心脏电生理学；犬

【中图分类号】 R541.7+5；R331.3+8 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-5403(2010)02-04

Effects of persistent rapid pacing of pulmonary vein on electrophysiological charactaristics and atrial structures of canine

XUE Yusheng, WANG Bin, ZHAO Ziwen, et al

Department of Cardiology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China

【Abstract】 Objective To investigate the electrophysiological characteristics and atrial structures in the canine models of persistent atrial fibrillation (AF) prepared with rapid pacing of pulmonary vein. Methods Thirty canines were randomly divided into experimental group ($n=15$) and control group ($n=15$). Canines in experimental group underwent persistent pacing of pulmonary vein (PV) at 20 Hz to induce AF model (>24 h). Biatrial areas were measured using two-dimensional echocardiography before and after rapid pacing of PV. Six mapping electrodes patches were used to record the electrophysiological characteristics of four PVs, left atrium (LA) and right atrium (RA). Effective refractory period (ERP) and atrial fibrillation cycle length (AFCL) were also measured. Results Persistent AF (>24 h) was successfully induced in 11 canines in experimental group within (28.2±3.0) d. At the end of the pacing period, biatrial areas were enlarged significantly [LA: (6.9±1.1) cm^2 *vs* (11.7±1.6) cm^2 ($P<0.001$); RA: (4.3±0.8) cm^2 *vs* (7.0±1.2) cm^2 ($P<0.001$), respectively]. Compared with the control group, the ERP of atriums and four PVs in the experimental group were shortened significantly. There was also an ERP/AFCL gradient on different positions in experimental group after pacing. ERP/AFCL in the RA free wall was significantly longer than that in the PVs and LA free wall ($P<0.05$). Conclusion In canine model of persistent AF induced by rapid pacing of PV, the changes of electrophysiological characteristics and atrial structures may be involved in mechanism of persistent AF.

【Key words】 atrial fibrillation; pulmonary veins; electrophysiology, cardiac; canine

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常之一，它增加致残率和病死率。近年研究发现[1]，肺静脉在阵发性房颤的诱发和维持中起关键作用，而肺静脉在持续性房颤中的作用目前还不明确。临床研

基金项目：陕西省自然科学基金(编号：2005C216)

作者单位：710038 西安市，第四军医大学唐都医院心内科

通讯作者：郑强荪，Tel：029-84777114，E-mail：qingshu@fmmu.edu.cn

万方数据

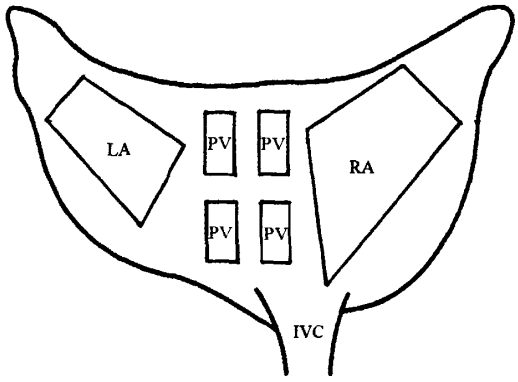
究发现，心房面积的变化和肺静脉及心房的电生理特性变化与持续性房颤的发生和维持有关。为了进一步探讨持续性房颤的发生机制，笔者通过快速起搏肺静脉模拟肺静脉在持续性房颤诱发中的临床特点，建立持续性房颤犬模型，对该模型进行心房面积的测定和电生理标测，试图阐明持续性房颤发生和维持的机制。

1 材料和方法

1.1 模型建立方法 30只成年健康杂种犬（第四军医大学唐都医院实验动物中心提供），雌雄不限，体质量16～28 kg，随机分为实验组和对照组。实验组15只犬，戊巴比妥钠（30 mg/kg）腹腔注射麻醉后，连接体表心电图，建立静脉输液通道，气管插管，呼吸机辅助呼吸。在无菌条件下左侧第4肋间开胸，暴露左上肺静脉与左心房连接处，在左上肺静脉靠近左心房处放置自制环状起搏电极。在左心房处的心包剪一小切口，左心房游离壁缝合含3对银制标测电极（电极间距5 mm）的硅胶条，连接自制脉冲发生器和64导电生理记录仪（河南华南医电公司），用刺激仪持续快速起搏肺静脉，检测肺静脉电极放置位置是否准确，记录到稳定的心电图后，用含地塞米松和氨苄西林的冲洗液进行胸腔冲洗后，逐层关胸，经皮下隧道将肺静脉起搏电极和左房标测电极导线引至胸外，状态稳定后，连接脉冲发生器进行肺静脉持续起搏（20 Hz）。每隔3 d在动物清醒的状态下进行一次电生理检测，检查起搏阈值以及肺静脉和心房的起搏情况和房颤的诱发情况，并对起搏参数进行调整。当检测到模型犬的房颤时间持续超过24 h后，停止刺激，进行下一阶段实验。对照组15只犬模型制作过程与实验组犬相同，在左上肺静脉放置起搏电极后关闭胸腔，连接脉冲发生仪，但不进行起搏刺激。

1.2 心房面积测定 实验组犬于起搏前及起搏后使用美国Acuson Sequoia512型彩色电脑超声诊断仪测量左右心房面积（心尖四腔心切面）。

1.3 心外膜电生理标测 实验组和对照组犬均采用戊巴比妥钠（30 mg/kg）腹腔注射麻醉，连接体表心电图，气管插管，呼吸机辅助呼吸。胸骨正中开胸后制作心包吊篮，暴露心脏。用4-0无损伤缝合线将自制的2个硅胶电极片（均为6极）分别缝合在左心房游离壁（LA）和右心房游离壁（RA），4个硅胶电极片（均为4极）分别缝合在左上肺静脉（LSPV）、左下肺静脉（LIPV）、右上肺静脉（RSPV）和右下肺静脉（RIPV），见图1。



LA：左房游离壁；RA：右房游离壁；PV：肺静脉；IVC：下腔静脉

图1 全心房心外膜标测部位示意图

1.4 心脏各部位的房颤周长（AFCL）和有效不应期（ERP）测定 将电极片尾端导线与64道电生理记录仪（河南华南医电公司）连接，记录各部位的心外膜电图。实验组模型犬在持续性房颤维持过程中，随机选取20 s的时间窗，然后通过64道电生理记录仪的电子标尺测量心外膜各标测部位的AFCL；以房颤周期的5%下限为房颤时的ERP。对照组ERP的测定：采用心脏程序期前刺激法测量ERP，$S_1S_2=8:1$，S_1S_2以2 ms步长递减，不能夺获心房及肺静脉的最长S_1S_2间期为ERP，测量3次取均值。起搏电压为2倍阈值。

1.5 统计学处理 所有数据以$\bar{x}\pm s$表示，应用SPSS11.1统计软件，起搏前后心房面积的比较采用配对t检验，实验组和对照组的ERP比较采用t检验，模型犬组不同标测部位的ERP和AFCL比较采用单因素方差分析，以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 模型的建立 在15只实验犬中，有11只完成实验。1只在术后拔气管插管后发生误吸死亡，1只术中肺静脉破损出血过多死亡，2只术中出现室颤死亡。完成实验的11只犬在（28.2±3.0）d内诱发出持续超过24 h的房颤。对照组犬均顺利完成试验。

2.2 心房面积的变化 和起搏前比较，起搏刺激后11只犬左、右房的面积均明显扩大，左房：（6.9±1.1）cm^2 *vs*（11.7±1.6）cm^2（$P<0.001$；右房：（4.3±0.8）cm^2 *vs*（7.0±1.2）cm^2（$P<0.001$）。

2.3 心外膜电生理特性变化 实验组和对照组相比，实验组较对照组各部位的ERP明显缩短（表1）。所有11只犬模型在持续性房颤维持过程中，全心房心外膜标测均呈现一定的规律性（表1）。AFCL自

万方数据

表1 犬各标测部位的ERP和AFCL以及肺静脉隔离对其影响($\bar{x}\pm s$,ms)

标测部位	ERP		AFCL
	对照组(n=15)	实验组起搏后(n=11)	实验组起搏后(n=11)
LSPV	127.0±6.7	56.3±2.9*	80.6±5.5
LIPV	127±6	59±4*	82±6
RSPV	138±7	65±4*	84±5
RLPV	134±8	62±4*	82±6
LA	144±9	67±4*	83±7
RA	140±7	88±4*#	102±9#

注：与对照组比较，*P<0.01；与同组PV和LA比较，#P<0.05

PV至LA和RA依次延长。最短AFCL均位于PV，其中9只位于LSPV，2只位于RSPV。LA的AFCL长于PV的AFCL，但是两者之间差异无统计学意义。RA的AFCL最长，明显长于LA和PV的AFCL。持续性房颤时，PV和心房各部位的ERP也显示与AFCL类似的分布特点，PV最短，LA次之，RA明显长于PV和LA。

3 讨 论

持续性房颤的发生和维持机制十分复杂，研究其发生机制对临床诊治有重要意义。本实验通过持续起搏肺静脉制作持续性房颤模型，研究发现持续性房颤的心房面积较对照组明显增大，ERP明显缩短，ERP和AFCL存在明显的梯度分布，证明心脏的组织重构和电重构在持续性房颤的发生和维持机制中起关键作用。

目前房颤的动物模型[2~4]主要集中在通过破坏心脏结构以及快速起搏心房或者心室来制作房颤模型。近年来基础研究和临床研究发现[5,6]，肺静脉在房颤的诱发中起着关键作用，所以，模拟肺静脉的异位电活动建立心房颤动的动物模型能更好模拟临床上房颤的发生机制。本实验设计是通过持续起搏肺静脉来制作持续性房颤模型，很好的模拟了肺静脉在房颤的诱发和维持中的作用。

本研究发现与起搏前相比，起搏后模型犬的左右心房面积显著增大。有研究[3]报道，在犬的右心耳放置起搏电极，以400次/min的频率快速起搏犬心房6周建立持续性房颤模型，研究发现起搏前后的心房面积至少增加了40%。刁鸿英等[7]通过实验用埋藏式高频率心脏起搏器快速起搏心房8～10周，结果发现快速起搏后犬心房面积显著增大。单兆亮等[6]通过慢性间断快速刺激左心房2周建立山羊持续性房颤模型，房颤持续后心房面积明显扩大。这些研究均与本实验结果相一致，进一步说明长期肺静脉异位电活动对心房结构的影响，增大的心房可以容纳更多的子波数目，增加心房的易损性，使房颤容易被诱发和维持。

本研究发现，模型犬心脏不同部位的AFCL和ERP存在明显的梯度关系，说明心房不同部位电重构存在明显差异，PV和左房电重构程度大于右房，说明肺静脉可能在房颤的发生和维持中起关键作用。王健等[8]发现，在犬慢性快速心房起搏房颤模型中，心房不同部位的激动存在一个明显的从高频率激动到较低频率激动的频率梯度，与本实验的结果相似。笔者既往研究也发现类似结果[9]。近年国外的大量研究[10~12]通过对持续性房颤进行心房和肺静脉的电生理标测和射频消融隔离治疗，证明肺静脉在持续性房颤的维持中起重要作用。

综上所述，本模型通过持续快速刺激肺静脉诱发持续性房颤，模拟肺静脉在持续性房颤的诱发和维持中的作用，并通过对该模型的进一步研究说明，心脏和肺静脉的电重构和组织重构在持续性心房颤动的诱发和维持中起着关键作用，对临床上进行持续性房颤的射频消融策略有重要的指导作用。

参 考 文 献

[1] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, *et al*. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins[J]. N Engl J Med, 1998, 339(10): 659-666.

[2] Chrysostomakis SI, Karalis IK, Simantirakis EN, *et al*. Angiotensin Ⅱ type 1 receptor inhibition is associated with reduced tachyarrhythmia-induced ventricular interstitial fibrosis in a goat atrial fibrillation model[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2007, 21(5): 357-365.

[3] Shinagawa K, Li D, Leung TK, *et al*. Consequences of atrial tachycardia-induced remodeling depend on the preexisting atrial substrate[J]. Circulation, 2002, 105

万方数据

(2): 251-257.

[4] 刘兴鹏，马长生，王 健，等. 持续快速心房起搏对犬肺静脉肌袖组织结构的影响[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志，2003，17(4)：297-299.

[5] Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, *et al*. Pulmonry veins in the substrate for atrial fibrillation: the "venous wave" hypothesis[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43: 2290-2293.

[6] 单兆亮，王玉堂，时向民，等. 山羊持续性心房颤动模型的制作[J]. 心脏杂志，2005，17(6)：505-507.

[7] 刁鸿英，马长生，李淑梅，等. 犬慢性快速心房起搏心房颤动模型的建立[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志，2001，15(2)：98.

[8] 王 健，刘兴鹏，刘小青，等. 犬快速心房起搏心房颤动模型全心房心外膜标测以及静脉胺碘酮对其心电的影响[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志，2005，19(6)：465-468.

[9] 卢延生，郑强荪，洪昌明，等. 犬肺静脉急性电重构及其对心房颤动诱发的影响[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志，2005，19(3)：212-214.

[10] Park AM, Chou CC, Chen PS, *et al*. Thoracic vein ablation terminates chronic atrial fibrillation in dogs[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 286(6): H2072-H2077.

[11] Cesario DA, Mahajan A, Shivkumar K. Lesion-forming technologies for catheter ablation of atrial fibrillation Ⅱ[J]. Heart Rhythm, 2007, 4(3 Supp 1): S44-S50.

[12] Wudel JH, Chaudhuri P, Hjller JJ, *et al*. Video-assisted epicardial ablation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation: extended follow-up[J]. Ann Thorac Surg, 2008, 85(1): 34-38.

(收稿日期：2008-12-26；修回日期：2009-09-21)

(上接第161页)

[7] Iwaguro H, Asahara T. Endothelial progenitor cell culture and gene transfer[J]. Methods Mol Med, 2005, 112: 239-247.

[8] Farah R, Shurtz-Swirski R, Bolotin Y, *et al*. Oxidative stress and inflammation due to peripheral polymorphonuclear leukocytes after coronary angiography *vs* percutaneous coronary intervention[J]. Minerva Cardioangiol, 2008, 56(2): 189-195.

[9] Li HB, Yi X, Gao JM, *et al*. The mechanism of hyperoside protection of ECV-304 cells against tert-butyl hydroperoxide-induced injury[J]. Pharmacology, 2008, 82(2): 105-113.

[10] Gamkrelidze M, Mamamtavrishvili N, Bejitashvili N, *et al*. Role of oxidative stress in pathogenesis of atherosclerosis[J]. Georgian Med News, 2008, (163): 54-57.

[11] Amom Z, Zakaria Z, Mohamed J, *et al*. Lipid lowering effect of antioxidant alpha-lipoic acid in experimental atherosclerosis[J]. J Clin Biochem Nutr, 2008, 43(2): 88-94.

[12] Bruckdorfer KR. Antioxidants and CVD[J]. Proc Nutr Soc, 2008, 67(2): 214-222.

[13] Kimura Y, Ito H, Kawaji M, *et al*. Characterization and antioxidative properties of oligomeric proanthocyanidin from prunes, dried fruit of Prunus domestica L[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2008, 72(6): 1615-1618.

[14] Lee KW, Kang NJ, Oak MH, *et al*. Cocoa procyanidins inhibit expression and activation of MMP-2 in vascular smooth muscle cells by direct inhibition of MEK and MT1-MMP activities[J]. Cardiovasc Res, 2008, 79(1): 34-41.

(收稿日期：2009-05-20；修回日期：2009-10-27)

万方数据