·综 述·

病态窦房结综合征的病因及药物治疗研究进展

戴亚楠,赵翠萍*
(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科,哈尔滨 150000)

【摘 要】 病态窦房结综合征(SSS)是窦房结及其周围组织病变引起的一组临床综合征。该综合征的发生可能是由于多种原因使窦房结细胞及其周围组织受到影响进而导致起搏功能及传导功能障碍,主要表现为缓慢型心律失常。临床上除了应用电子起搏器治疗外,药物治疗研究较少。有报道称人参皂苷及二丁酰环磷腺苷钙能够调节心肌细胞代谢,改善窦房结功能,是药物治疗SSS的有效方法。本文拟对SSS发病机制、病因及相关药物治疗作一综述,以期为临床指导用药提供参考。
【关键词】 病态窦房结综合征;发病机制;病因;人参皂苷;二丁酰环磷腺苷钙
【中图分类号】 R541;R749 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.07.125

Research progress on etiology and drug treatment of sick sinus syndrome

DAI Ya-Nan, ZHAO Cui-Ping*
(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【Abstract】 Sick sinus syndrome (SSS) is a group of clinical syndromes caused by lesions in sinoatrial node and its surrounding tissues. Its occurrence may be due to that a variety of reasons affect sinoatrial node cells and their surrounding tissues and thus lead to pacing and conduction dysfunction, which is mainly manifested as slow arrhythmia. In addition to the clinical treatment of electronic pacemakers, there are few studies on drug therapy. Studies show that ginsenosides and calcium dibutyryladenosine cyclophosphate can regulate myocardial cell metabolism and improve the function of the sinus node, and are effective drugs for SSS treatment. In this article, we reviewed the pathogenesis, etiology and drug treatment of SSS, so as to provide reference for clinical guidance of drug use.
【Key words】 sick sinus syndrome; pathogenesis; etiology; ginsenosides; calcium dibutyryladenosine cyclophosphate
Corresponding author: ZHAO Cui-Ping, E-mail: zhaocuiping@163.com

病态窦房结综合征(sick sinus syndrome, SSS)是指由于窦房结病变导致其功能减退,并诱发多种心律失常的临床综合征。其发病率随年龄的增加而增加,并与一些心血管危险因素相关[1]。目前电子起搏器技术的应用使SSS的死亡率有所下降,但电子起搏器属于有创伤操作且价格昂贵,不能广泛应用于临床。据研究,及时有效的药物治疗如人参有效成分的及时应用可延缓病情进展,甚至可免于安装起搏器治疗[2]。然而药物治疗SSS的研究较少,临床上SSS又常合并多种疾病,其诊断及治疗给临床医师带来了较大挑战。本文拟对SSS的发病机制、病因及治疗药物相关文献作一总结,希望对临床诊疗SSS及相关用药提供科学依据。

1 SSS发病机制

窦房结是哺乳动物心脏正常起搏点,近年来心肌电生理学研究认为,窦房结内的起搏细胞是发动激动及自动缓慢除极的关键,其中P细胞是心脏中最高的起搏组织。当机体窦房结发生诸如缺血、炎症或纤维化病变时,窦房结内的起搏细胞将被破坏,细胞能量代谢改变,窦房结功能也随之下降,最终心率变慢。而维持正常心脏功能,不仅需要窦房结起搏功能,还需要心脏电生理传导系统及心房肌发挥重要作用。自主刺激、缺血或结构重建都可能会损害窦房结的起搏功能,抑制脉冲通过窦房结传导途径,使房室传导节点和专门的心室传导系统[3,4]受到影响。因此SSS发病的可能机制如下。(1)离子通道的改变。超极化激活的环核苷酸门控通道、钠离子电压门控5型通道α亚基-Na^+和瞬时受体电位通道等离子通道激活和失活的变化,可导致心律失常[5-7]。(2)窦房结细胞的减少。随着年龄的增加,窦房结内起搏细胞日益减少,缝隙连接蛋白表

收稿日期:2017-12-07;修回日期:2018-01-06
通信作者:赵翠萍,E-mail:zhaocuiping@163.com

达及分布异常、心肌细胞和间质纤维化明显增加及心脏电重构等[8]一系列心脏结构及电生理改变导致心律失常的病发率和死亡率显著增加。(3)重塑组织水平机制。如果心律失常持续未经治疗,窦房结的结构可以被修改,这种重塑可导致心肌细胞纤维化和电生理学改变甚至凋亡,从而增加缓慢性心律失常的发生风险[9]。

2 SSS病因

2.1 常见病因

(1)窦房结呈现非特异性、退行性、纤维变性是最常见病因,并且部分患者还可累及房室结、希氏束及束支系统,导致全传导系统疾病。随着年龄增长,窦房结内逐渐发生纤维化,起搏细胞被纤维组织取代,窦房结的正常功能逐渐丧失。(2)冠心病。研究显示,有33%的窦房结功能障碍与冠状动脉疾病有关[10]。因右冠状动脉的血液供应窦房结,即使是暂时性的血液供应中断,在缺血或梗死发作期间也会妨碍其功能。急性心肌梗死时特别是下后壁梗死时,可有半数以上患者发生心动过缓。老年患者常见SSS与冠心病两者并存。(3)心肌病亦是SSS常见病因之一。心肌病的主要病理改变是心内膜及心内膜下心肌间质纤维化,进而导致心肌收缩力降低、心搏量降低及心脏泵血功能障碍,最终会出现缓慢型心律失常甚至心脏骤停。(4)心肌炎。某些病毒及细菌可直接引起心肌细胞的损伤、病变及死亡。病毒或细菌可经血液穿过毛细血管及血管周围间质进入心肌纤维,在心肌细胞内膜繁殖复制,引起心肌细胞溶解、坏死及单核细胞浸润等炎症反应。当侵及窦房结、房室结等传导系统时可致各种心律失常发生。

2.2 遗传因素

常染色体隐性疾病常呈现SSS[11]。有研究发现,*Klotho*基因突变小鼠存在SSS,且*Klotho*基因的G395A位点多态性和SSS发病相关,G395A多态性是SSS的易感指标[12]。最近的全基因组关联研究亦证明了*MYH6*及编码α-肌球蛋白重链的基因与一般群体中的窦房结功能之间具有相关性[13],提示,遗传因素是导致SSS的病因之一,但目前针对遗传因素的研究相对较少,有待进一步探讨分析。

3 药物治疗

临床治疗SSS主要包括2个方面:早期药物治疗和中晚期心脏起搏器植入治疗。轻度窦缓或窦房结功能异常,且次级起搏点逸搏功能良好、症状不明显者,定期随诊,不需特殊治疗;对于有症状的心动过缓患者,目前尚无特效治疗药物,可应用常规药物提高心率,如阿托品、氨茶碱、异丙肾上腺素、烟酰碱、山莨菪碱及喘息定等,改善临床症状并维持心脏供血功能,预防阿一斯综合征。但上述用药可引起心悸等不良反应,产生快速型心律失常与缓慢型心律失常之间的用药矛盾,最终必须进行起搏器治疗[14]。近年来有文献报道人参皂苷和二丁酰环磷腺苷钙是治疗SSS的有效药物成分,可调节心肌细胞功能及代谢过程,增强心肌对缺血缺氧的耐受性,达到保护心肌的作用,兹分述于下。

3.1 人参皂苷

目前含有人参皂苷的注射液如参麦注射液已广泛应用于心律失常、充血性心力衰竭、心绞痛及心肌梗死等多种心血管病变。随着对参麦注射液复杂组分认识的深入,其各种活性成分如人参皂苷Rc、Rg1、Re、Rb2等已备受关注。人参皂苷治疗SSS的可能机制如下。(1)影响细胞离子通道。心肌细胞动作电位的产生和扩布是维持心脏正常功能的基础,而心脏功能失常最重要的病理生理基础是细胞膜离子通道表达和功能异常。有文献报道人参皂苷Rc可使心肌细胞动作电位(action potential, AP)的8项电参数明显减小,AP发放频率显著加快,且对血管内皮细胞给予人参皂苷Rb2后AP活性显著增强[15]。另外,人参皂苷Rc可通过缩短心肌细胞动作电位时程改善心肌细胞离子通道,使心脏的搏动频率增加。(2)抗心肌缺血。心肌缺血会导致心脏供氧减少,心肌能量代谢异常,可能对心脏和全身都带来不利影响。有文献报道,人参皂苷Re能明显对抗心肌缺血时的血压降低,并明显增加左室收缩压及心率,对缺血心肌的舒缩功能有明显改善作用[16]。人参皂苷Re能增加心脏供氧,改善异常心肌的能量代谢,最终使心脏维持正常传导功能。(3)保护心肌细胞。人参皂苷Rg1(G-Rg1)对心肌细胞有保护作用,研究证实G-Rg1先激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路中蛋白激酶B的2个磷酸化位点再上调缺氧诱导因子-1及下游保护因子的表达,从而在心肌缺血缺氧诱导的损伤中发挥保护作用[17]。因此G-Rg1可减少心肌细胞凋亡,改善起搏细胞P细胞的功能,进而实现保护心肌细胞的作用。

3.2 二丁酰环磷腺苷钙

临床研究发现,心肌缺血和损伤部位的环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)含量降低,而心肌cAMP缺乏是导致心肌收缩力降低的原

因之一。cAMP缺乏可引起Ca^{2+}转运异常，导致心肌舒张功能障碍。二丁酰环磷腺苷钙作为环磷腺苷化学合成的衍生物，可调节细胞多种功能活动。(1)作为蛋白激酶激活剂，二丁酰环磷腺苷钙可通过激活蛋白激酶A与蛋白激酶C来促进蛋白质或蛋白酶磷酸化[18]。(2)作为第二信使，二丁酰环磷腺苷钙可促进细胞生长，改善窦房结起搏细胞功能，提高心脏起搏强度和频率，增加心肌供氧并降低其耗氧，改善窦房结细胞缺血缺氧状态和细胞能量代谢，促进窦房结功能恢复；同时，二丁酰环磷腺苷钙可扩张外周血管，减少回心血量，减轻心脏前后负荷，增加心排血量，使部分患者免于安装永久性起搏器治疗。Meta分析[19]结果表明，丁二酰环磷腺苷钙可使治疗的有效率明显增加，显著改善患者心功能，表现为SSS患者24 h总心率及平均心率增加，窦房结恢复时间及窦房传导时间缩短，这为临床治疗提供了依据。(3)丁二酰环磷腺苷钙通过抑制磷酸二脂酶的降解，使心肌细胞收缩期肌浆网内钙离子释放，通过多方面调节实现营养心肌细胞、改善心肌缺血、改善心脏泵功能等作用[20]。Yan等[21]研究亦表明，丁二酰环磷腺苷钙可通过改变心肌细胞外基质减少心肌细胞凋亡，延缓心力衰竭患者心室重构。

另外，徐海明等[22]研究发现，人参果总皂苷联合二丁酰环磷腺苷钙可改善缓慢性心律失常患者心功能，抑制细胞凋亡，减缓心室重构，提高运动耐量，并提升平均心室率，改善患者生活质量。而李新军等[23]研究亦发现，在使用二丁酰环磷腺苷钙的基础上联合参麦注射液后能更好地改善慢性心力衰竭患者的心功能，提高生活质量，但参麦注射液单独使用不能显著提升心率且对心肌保护作用有限。因此，联合用药治疗SSS是否可产生更加积极的作用有待临床进一步研究。

综上，SSS由多种生理及病理改变导致，包括起搏功能异常和传导功能障碍，这种改变主要与离子通道的改变、窦房结细胞减少及组织重塑有关。安装人工起搏器是目前治疗重症SSS及药物治疗无效时最为有效的方法，而对于早期SSS患者，人参皂苷、丁二酰环磷腺苷钙或2者联合应用可通过缩短心肌细胞动作电位时程、增强心肌收缩力、改善心肌缺血等机制达到治疗目的，这具有广泛的应用前景，但仍需进一步循证医学证据及大规模临床研究证实。

【参考文献】

[1] Jensen PN, Gronroos NN, Chen LY, *et al*. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(6): 531-538. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.056.

[2] 孙延宏，赵一秀，张鑫，等. 缓慢性心律失常发生机制与药物治疗的现状[J]. 中国医院药学杂志，2016，36(19)：1715-1718. DOI：10.13286/j.cnki.chinhosppharmacyj.2016.19.24.
Sun YH, Zhao YX, Zhang X, *et al*. Situation of bradyarrhythmia mechanisms and drug treatment[J]. Chin J Hosp Pharm, 2016, 36(19): 1715-1718. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosppharmacyj.2016.19.24.

[3] Yaniv Y, Lakatta EG, Maltsev VA. From two competing oscillators to one coupled-clock pacemaker cell system[J]. Front Physiol, 2015, 6: 28. DOI: 10.3389/fphys.2015.00028.

[4] Shiferaw Y, Aistrup GL, Wasserstrom JA. Mechanism for triggered waves in atrial myocytes[J]. Biophys J, 2017, 113(3): 656-670. DOI: 10.1016/j.bpj.2017.06.026.

[5] Mohler PJ, Le Scouarnec S, Denjoy I, *et al*. Defining the cellular phenotype of "ankyrin-B syndrome" variants: human *ANK2* variants associated with clinical phenotypes display a spectrum of activities in cardiomyocytes[J]. Circulation, 2007, 115(4): 432-441. DOI: 10.1161/circulationaha.106.656512.

[6] Faggioni M, Savio Galimberti E, Venkataraman R, *et al*. Suppression of spontaneous Ca elevations prevents atrial fibrillation in calsequestrin 2-null hearts[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014, 7(2): 313-320. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000994.

[7] Saito Y, Nakamura K, Yoshida M, *et al*. Enhancement of spontaneous activity by HCN4 overexpression in mouse embryonic stem cell-derived cardiomyocytes — a possible biological pacemaker[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e138193. DOI: 10.1371/journal.pone.0138193.

[8] Chen JY, Liu JH, Wu HD, *et al*. Transforming growth factor-β1 *T869C* gene polymorphism is associated with acquired sick sinus syndrome *via* linking a higher serum protein level[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158676. DOI: 10.1371/journal.pone.0158676.

[9] John RM, Kumar S. Sinus node and atrial arrhythmias[J]. Circulation, 2016, 133(19): 1892-1900. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.018011.

[10] Monfredi O, Dobrzynski H, Mondal T, *et al*. The anatomy and physiology of the sinoatrial node — a contemporary review[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2010, 33(11): 1392-1406. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2010.02838.x.

[11] De Regibus V, Rordorf R, Giorgianni C, *et al*. Autosomal recessive atrial disease presenting with sick sinus syndrome(SSS), right atrial fibrosis and biatrial dilatation: clinical impact of genetic diagnosis[J]. Int J Cardiol, 2016, 208: 67-69. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.160.

[12] 房晨鹏，蔡盈盈，邓珏琳. *Klotho*基因多态性与病态窦房结综合征的关系[J]. 现代预防医学，2013，2(40)：372-375.
Fang CL, Cai YY, Deng JL. Study on the association between *Klotho* gene polymorphism and sick sinus syndrome[J]. Mod Prev Med, 2013, 2(40): 372-375.

[13] Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, *et al*. Novel mutation in the α-myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015, 8(2): 400-408. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.002534.

[14] 孟晓萍，崔建华，费瑜，等. 病态窦房结综合征[J]. 中国临

床医生, 2011, 39(9): 653-654. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1089.2011.09.006.
Meng XP, Cui JH, Fei Y, *et al*. Sick sinus syndrome[J]. Chin J Clin, 2011, 39(9): 653-654. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1089.2011.09.006.

[15] 焦宏, 王晓玲, 陈彦静, 等. 参麦注射液对肥厚心肌大鼠左心室乳头肌电活动的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2956-2959. DOI: 10.4268/cjcmm20141531.
Jiao H, Wang XL, Chen YJ, *et al*. Effects of Shenmai injection on afterdepolarization and triggered activities in left ventricular papillary muscle in rat cardiac hypertrophy[J]. China J Chin Mater Med, 2014, 39(15): 2956-2959. DOI: 10.4268/cjcmm-20141531.

[16] Yu J, Gu LQ, Xin YF, *et al*. Simultaneous determination and pharmacokinetics of eight ginsenosides by LC-MS/MS after intravenously infusion of 'Shenmai' injection in dogs[J]. Pak J Pharm Sci, 2017, 2(30): 421-427.

[17] 刘燃, 宋蕊, 袁丽, 等. 人参皂苷 Rg1 对心肌细胞的影响及其信号传导机制[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(11): 1096-1100. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.11.015.
Liu R, Song R, Yuan L, *et al*. Effect of ginsenoside-Rg1 on rat's cardiomyocytes and its mechanism of signal pathway *in vitro*[J]. Chin Circ J, 2015, 30(11): 1096-1100. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.11.015.

[18] Molina CE, Leroy J, Richter W, *et al*. Cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase type 4 protects against atrial arrhythmias[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(24): 2182-2190. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.060.

[19] Tse G, Wong ST, Tse V, *et al*. Restitution analysis of alternans using dynamic pacing and its comparison with S1S2 restitution in heptanol-treated, hypokalaemic Langendorff-perfused mouse hearts[J]. Biomed Rep, 2016, 4(6): 673-680. DOI: 10.3892/br.2016.659.

[20] 杜燕英, 杜平. 丹参酮ⅡA注射液联合二丁酰环磷腺苷钙治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 医疗装备, 2014, 11(2): 31-32.
Du YY, Du P. Tanshinone ⅡA injection combined with calcium dibutyryladenosine cyclophosphate in the treatment of chronic heart failure[J]. Med Equip, 2014, 11(2): 31-32.

[21] Yan AT, Yan RT, Spinale FG, *et al*. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is correlated with left ventricular volumes and ejection fraction in patients with heart failure[J]. J Card Fail, 2006, 12(7): 514-519. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.05.012.

[22] 徐海明, 张景泽, 张蕾, 等. 人参果总皂苷联合二丁酰环磷腺苷钙治疗慢性心力衰竭合并缓慢型心律失常的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2017, 3(37): 1384-1386. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.06.034.
Xu HM, Zhang JZ, Zhang L, *et al*. Ginseng fruit total saponin bradycardiac combined with calcium dibutyryladenosine cyclophosphate in treatment of chronic heart failure combined bradycardiac arrhythmia[J]. Chin J Gerontol, 2017, 3(37): 1384-1386. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.06.034.

[23] 李新军, 齐书英. 二丁酰环磷腺苷钙联合参麦、黄芪注射液治疗慢性心力衰竭的临床效果[J]. 临床误诊误治, 2015, 6(28): 60-62. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2015.06.025.
Li XJ, Qi SY. Clinical observation of calcium dibutyryladenosine cyclophosphate and Shenmai, *Astragali Radix* injection in treatment of chronic heart failure[J]. Clin Misdiagn Misther, 2015, 6(28): 60-62. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2015.06.025.

（编辑：张美）

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广，促进医学事业的发展，我刊对符合下列条件的论文开设快速通道，优先发表：(1)国家、军队、省部级基金资助项目；(2)其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文；(3)相关领域各类最新指南解读。凡要求以"快速通道"发表的论文，作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。我刊对符合标准的稿件，即快速审核及刊用。

地址：100853 北京市复兴路28号，《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话：010-66936756
网址：www.mode301.cn
E-mail：zhlndqg@mode301.cn