

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2014.16.0917

• 论著 •

激活 β_3 肾上腺素能受体 对心衰家兔室性心律失常及心率变异性、心率震荡的影响

李海涛¹, 吴明¹, 马建林¹, 林劲¹, 张敬文¹, 王裕岱¹, 韩丽娟²(海南省人民医院心血管病临床诊疗中心¹、病案室², 海南 海口 570311)

【摘要】 目的 观察给予 β_3 肾上腺素能受体(β_3 -AR)激动剂及抑制剂其对心力衰竭兔心律失常及心率变异性、心率震荡的影响。方法 构建容量及压力负荷型心力衰竭家兔模型, 动态心电图同步记录给药期间心律失常并进行心率变异性与心率震荡分析, 比较平均正常RR间期的标准差(SDNN)、低频成分(LF)、高频成分(HF)、低频与高频比值(LF/HF)、震荡初始(TO)和震荡斜率(TS)。结果 给予 β_3 -AR激动剂显著降低室性心律失常发生率($P<0.05$), 增加SDNN、LF、HF、LF/HF值($P<0.05$)及降低TO值, 增加TS值($P<0.05$), 给予 β_3 -AR抑制剂可以拮抗上述效应。结论 激动 β_3 肾上腺素能受体可减少心力衰竭室性心律失常发生, 可能与其对交感神经张力平衡相关。

【关键词】 β_3 肾上腺素能受体; 室性心律失常; 心率变异性; 心率震荡; 心力衰竭**【中图分类号】** R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2014)16—2344—03

Effects of β_3 -AR activation on incidences of ventricular arrhythmia, heart rate variability and heart rate turbulence in rabbits with heart failure. LI Hai-tao¹, WU Ming¹, MA Jian-lin¹, LIN Jing¹, ZHANG Jing-wen¹, WANG Yu-dai¹, HAN Li-juan². Center of Cardiovascular Disease¹, Medical Records Office², People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, Hainan, CHINA

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of β_3 -adrenoceptor (β_3 -AR) activation on incidences of ventricular arrhythmia, heart rate variability and heart rate turbulence in rabbits with HF. **Methods** β_3 -AR agonists and inhibitors were administrated in 24 rabbits with heart failure (HF) induced by combination of artificial aortic insufficiency and aortic constriction. 6 hours Holter monitoring was performed to evaluate incidences of ventricular arrhythmia, heart rate variability and heart rate turbulence. **Results** β_3 -AR agonists significantly prevented incidences of ventricular arrhythmia ($P<0.05$), enhanced SDNN, LF, HF and LF/HF ($P<0.05$), and increased the TO and flatten TS ($P<0.05$). These effects were markedly antagonized when treated with specific β_3 -AR inhibitor ($P<0.05$). **Conclusion** β_3 -AR activation may decrease prevalence of ventricular arrhythmia in HF through rebalance sympathetic tone.

【Key words】 β_3 -adrenoceptor; Ventricular arrhythmia; Heart rate variability; Heart rate turbulence; Heart failure

基金项目: 国家自然科学地区基金(编号: 81260052); 海南省自然科学基金(编号: 812147); 海南省卫生厅自然科学基金(编号: 琼卫 2011-11)

通讯作者: 李海涛。E-mail: mdjht@hotmail.com

-
- [6] Kishimoto I, Tokudome T, Hosoda H, et al. Ghrelin and cardiovascular diseases [J]. J Cardiol, 2012, 59: 8-13.
 - [7] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(T) (-Delta DeltaC) method [J]. Methods, 2001, 25(4): 402-408.
 - [8] Garcia EA, Korbonits M. Ghrelin and cardiovascular health [J]. Current Opinion in Pharmacology, 2006, 6(2): 142-147.
 - [9] Maguire JJ, Kirby HR, Mead EJ, et al. Inotropic action of the puberty hormone kisspeptin in rat, mouse and human: cardiovascular distribution and characteristics of the kisspeptin receptor [J]. PLoS One, 2011, 6(11): e27601.
 - [10] Gao M, Yang J, Liu G, et al. Ghrelin promotes the differentiation of human embryonic stem cells in infarcted cardiac microenvironment. Peptides, 2012, 34:373-379.
 - [11] Casanueva FF, Camina JP, Carreira MC, et al. Growth hormone-releasing hormone as an agonist of the ghrelin receptor GHSR-1a [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105: 20452-20457.
 - [12] Mao Y, Tokudome T, Otani K, et al. Ghrelin prevents incidence of malignant arrhythmia after acute myocardial infarction through vagal afferent nerves [J]. Endocrinology, 2012, 153:3426-3434.
 - [13] Janssen JA, Poldermans D, Hofland LJ, et al. There are no acute cardiac effects of a single iv dose of human ghrelin in severe growth hormone deficient patients [J]. J Endocrinol Invest, 2004, 27: 659-664.
 - [14] Torsello A, Bresciani E, Rossoni G, et al. Ghrelin plays a minor role in the physiological control of cardiac function in the rat [J]. Endocrinology, 2003, 144: 1787-1792.
 - [15] Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure-Relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors [J]. Circulation, 2001, 104: 2034-2038.
 - [16] Lacerda-Miranda G, Soares VM, Vieira AK, et al. Ghrelin signaling in heart remodeling of adult obese mice [J]. Peptides, 2012, 35: 65-73.

(收稿日期: 2014-03-10)

心衰是一种复杂的病理生理综合征,机体会产生一系列结构和功能的代偿反应,如心室收缩末期容积增加、心肌肥厚、交感神经兴奋性增强、肾素-血管紧张素系统激活等^[1]。其中交感神经兴奋性增强是心力衰竭时主要神经体液代偿机制之一^[2]。然而这种代偿机制的长期存在,可能在心力衰竭进展至晚期时转化为促使心律失常特别是室性心律失常发生的重要因素^[3]。大量的基础和临床研究发现心衰时 β_3 -肾上腺素能受体(β_3 -AR)的表达显著升高,目前有关 β_3 -肾上腺素能受体与心力衰竭心律失常关系的研究多集中在其表达及其下游信号通路功能的调节,但其对心衰心律失常及对心脏交感神经张力与相关临床恶性心律失常危险分层预测指标的影响尚无明确的结论。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 选取成年新西兰大耳白兔24只,雌雄不拘,体重2~3 kg,由武汉大学人民医院实验动物中心提供。家兔心衰模型采用主动脉返流加主动脉缩窄的方法制作。麻醉动物后将4F鞘管置入左侧颈总动脉,经鞘管向心脏方向送入测压导管,用力刺破主动脉瓣数次。如果主动脉脉搏压升高至少50%则认为主动脉返流成功。两周后开腹行腹主动脉缩窄术使腹主动脉直径缩小大约50%,后关腹。两个月后行超声检查,左心室收缩末期内径超过1.20 cm,左心室射血分数低于40%者视为心衰模型制作成功。

1.2 实验材料与仪器 β_3 -AR激动剂BRL 37344,纯度98%,购自Tocris公司; β_3 -AR抑制剂SR 59230A,纯度99%,购自Tocris公司;美国GE公司Marquette MARS Holter 12通道Holter记录仪;中国四川锦江电子科技有限公司LEAD2000多道电生理记录仪;美国Abbott公司Baxter flo-gard 6301输液泵。

1.3 动态心电图监测室性心律失常发生率 接受超声检查并确定左心射血分数(LVEF)<40%且左心室收缩末直径(LVEDS)>1.4 cm的家兔纳入实验,麻醉后家兔仰卧位固定行Holter监测,因心衰动物基础心率较快(平均>240次/min),为便于后期精确测量,将Holter记录的速度根据情况相应调整为25 mm/s、50 mm/s、100 mm/s,振幅为5 mm/mV、10 mm/mV、20 mm/mV、40 mm/mV。待家兔清醒后开始同步Holter及心电图监测,监测时间设定为6 h。

1.4 在体室性心律失常记录 观察5 min无室性心律失常发生后给予5 ml 0.9%生理盐水(慢推注,时间不短于5 min),之后观察5 min直至心率恢复至基线水平,其后为药物洗脱时间(10 min),随后给予BRL 37344(1.5 μ g·kg⁻¹·h⁻¹)静脉泵入(30 min);之后

再次给予5 ml 0.9%生理盐水,再度观察5 min,药物洗脱10 min后给予SR 59230A(0.5 mg/kg)静脉推注依据室性心律失常的严重程度将所记录到的心律失常分为三类:单个室早、成对室早及短阵室速。

1.5 心率变异性分析 在上述持续记录6 h动态心电图,分别取其中10 min给药时间中的5 min无干扰及心律失常的心电图(ECG)进行时域与频域分析。获得平均正常RR间期的标准差(SDNN),及频域参数包括低频成分(LF)、高频成分(HF)及低频与高频比值(LF/HF)。

1.6 心率震荡分析 选取其中10 min给药时间中的5 min有单源性室性早搏的ECG进行震荡初始(Turbulence Onset, TO)及震荡斜率(Turbulence Slope, TS)两个参数进行分析,入选室性早搏的标准参照文献^[4]。TO值计算公式为: $TO = [(R-R_1+R-R_2) - (R-R_{-1}+R-R_{-2})]/(R-R_{-2}+R-R_{-1})$;其中R-R₁、R-R₂分别代表室早后的第一、第二个窦性RR间期;R-R₋₁、R-R₋₂分别代表室早前第二、第一个窦性RR间期。TS的计算方法是以室早后20个窦性搏动的RR间期均值为纵坐标,以RR间期序号为横坐标,来测定任意连续5个窦性心搏的最大斜率。绘制RR间期均值分布图,再用任意连续5个RR间期均值计算并拟合出回归曲线,其中正向的最大斜率为TS值。每例Holter资料数据测量转换后应用EXCEL软件计算TO及TS值。

1.7 统计学方法 计量数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用SPSS17.0软件进行统计学分析,多组间均数比较采用ANOVA检验,两组间比较采用t检验。

2 结果

2.1 室性心律失常发生频数比较 给予 β_3 -AR激动剂后心衰各类型室性心律失常发生率及频数明显减少($P<0.05$)。给予 β_3 -AR抑制剂后各类型室性心律失常发生率恢复至给药水平,见表1。

表1 给药前后室性心律失常发生情况比较($\bar{x}\pm s$,次,n=24)

心律失常	激活 β_3 -AR前	激活 β_3 -AR后	阻断 β_3 -AR后
单个室早	9.4±0.5	5.9±0.4 ^a	8.9±0.5
成对室早	3.9±0.3	2.6±0.2 ^a	4.2±0.3
短阵室速	2.5±0.2	1.5±0.1 ^a	2.4±0.2

注:与激活 β_3 -AR前比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 心率变异性分析 给予 β_3 -AR激动剂后心衰各组动物SDNN、LF、HF、LF/HF值均有所增加($P<0.05$),给予抑制剂后各类指标恢复至给药水平,见表2。

2.3 心率震荡分析 给予 β_3 -AR激动剂后心衰TO值均有所降低,TS值显著升高($P<0.05$)。给予抑制剂后各类指标恢复至给药水平,见表3。

表 2 给药前后心率变异性比较($\bar{x} \pm s$, n=24)

HRV 参数	激活 β_3 -AR 前	激活 β_3 -AR 后	阻断 β_3 -AR 后
心率(次/min)	256.3±15.3	262.9±19.8	248.1±12.6
SDNN (ms)	5.6±0.3	9.3±0.5 ^a	6.2±0.4
LF (ms ²)	3.1±0.2	6.3±0.3 ^a	3.3±0.3
HF (ms ²)	1.2±0.2	2.2±0.3 ^a	1.3±0.2
LF/HF	2.4±0.4	3.0±0.5 ^a	2.6±0.4

注:与激活 β_3 -AR 前比较, ^aP<0.05。

表 3 给药前后心率震荡比较($\bar{x} \pm s$)

项目	激活 β_3 -AR 前	激活 β_3 -AR 后	阻断 β_3 -AR 后
TO (%)	3.56±0.35	-0.20±0.07 ^a	3.24±0.33
TS(ms/RR)	2.45±0.28	5.56±0.72 ^a	2.64±0.22

注:与激活 β_3 -AR 前比较, ^aP<0.05。

3 讨论

心脏接受交感神经和副交感(迷走神经)的双重支配,其中心室肌细胞对于交感活动特别是肾上腺素能受体的激动效应更为敏感。心力衰竭时,交感神经和迷走神经在局部呈现极度不平衡效应,表现为局部交感神经支配的高敏状态,可引起心室肌不应期缩短和兴奋性增强,易发生室性心律失常。

本研究发现给予心衰家兔 β_3 -AR 激动剂可以明显降低其室性心律失常发生率。在先前的研究中,Zhou 等^[5]发现该受体的激活可以降低长期左侧星状神经节注射神经生长因子引起的室性心律失常发生率,结合本研究结果可猜测激活 β_3 -AR 可以部分抑制高交感活性状态,并减少在心力衰竭发展或终末期由于过量儿茶酚胺类引起的心脏电活动异常,但其具体机制仍有待进一步研究。

本研究中发现激活 β_3 -AR 可以增加心衰家兔心率变异各值。先前的研究证明慢性心衰 HRV 值往往明显较正常人低,提示在心衰时交感神经与迷走神经均受损的情况下,交感神经的张力高于迷走神经张力^[6]。而自主神经与迷走神经与恶性心律失常的发生密切相关,二者相对平衡构成了自主神经抑制心律失常作用,心衰时心律震荡现象则提示这种抑制效应已不复存在,预示着患者发生恶性心律失常的风险将会增加^[7]。

本研究中还发现激活 β_3 -AR 可以增加心衰家兔心率震荡 TS 值、降低 TO 値。大规模的临床研究已证实,心率震荡是心肌梗死后患者致死性室性心律失常的独立预测指标^[8]。与急性心肌梗死患者相同的是,慢性心衰患者也存在着交感系统的激活现象,因此其在一定程度上也可以评估心衰室性心律失常的发生风险^[9]。慢性心衰患者心率震荡的变化机制在于心脏自主神经功能的受损。心衰时神经内分泌体液因素,交感神经兴奋性增高,同时迷走神经兴奋性受降低,从而使心力衰竭患者心率震荡现象减弱,使慢性心衰组 TS 值在较正常对照组明显降低,TO 值则明显

高于正常对照组^[10]。

因此,我们将激活 β_3 -AR 后对上述预测指标的影响归因为其直接或间接地降低了心脏交感活性,使迷走神经与交感神经之间的平衡重新建立。这一效应可能是直接神经体液调节,也可能是对于其他 β -AR 受体下游的信号表达通路的影响所致,这与本研究中对室性心律失常发生率的研究结果一致,提示其激活可以直接或间接作用调节心衰时心脏自主神经系统功能的恢复,从而抑制了室性心律失常的发生。

4 小结

心力衰竭相关的恶性室性心律失常仍是心衰患者心源性猝死的原因之一,关于其发生机制以及干预治疗也是目前亟待解决的难题。本研究表明激活 β_3 -AR 可直接影响心脏自主神经功能,减少恶性室性心律失常的发生,说明局部神经递质及其相关受体功能在心衰心律失常的发生中有其独特的地位,可作为心衰心律失常治疗的一个新靶点。

参 考 文 献

- Dzau VJ. Contributions of neuroendocrine and local autocrine-paracrine mechanisms to the pathophysiology and pharmacology of congestive heart failure [J]. Am J Cardiol, 1988, 62(8): 76-81.
- Packer M, Lee WH, Kessler PD, et al. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure[J]. Circulation, 1987, 75(5 Pt 2): 80-92.
- Bril A, Forest MC, Gout B. Ischemia and reperfusion-induced arrhythmias in rabbits with chronic heart failure [J]. Am J Physiol, 1991, 261(2 Pt 2): 301-307.
- Watanabe MA, Marine JE, Sheldon R, et al. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence [J]. Circulation, 2002, 106(3): 325-330.
- Zhou S, Tan AY, Paz O, et al. Antiarrhythmic effects of beta3-adrenergic receptor stimulation in a canine model of ventricular tachycardia [J]. Heart Rhythm. 2008, 5(2): 289-297.
- Sandercock GR, Brodie DA. The role of heart rate variability in prognosis for different modes of death in chronic heart failure [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2006, 29(8): 892-904.
- Guzzetti S, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2005, 26(4): 357-362.
- Huikuri HV, Exner DV, Kavanagh KM, et al. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events [J]. Heart Rhythm, 2010, 7(2): 229-235.
- Flevari P, Georgiadou P, Leftheriotis D, et al. Heart rate turbulence after short runs of nonsustained ventricular tachycardia in chronic heart failure [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2007, 30(6): 787-795.
- Lin LY, Hwang JJ, Lai LP, et al. Restoration of heart rate turbulence by titrated beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure: positive correlation with enhanced vagal modulation of heart rate [J]. J Cardiovasc Electrophysiol. 2004, 15 (7): 752-756.

(收稿日期:2014-03-25)