

表 3 胺碘酮对 LVH 家兔三层心肌间 Cx43 表达的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	Endo-Cx43	Mid-Cx43	Epi-Cx43	Δ Cx43
治疗组(n=10)	0.60±0.07	0.48±0.05	0.57±0.06	0.14±0.06
对照组(n=10)	0.53±0.04	0.31±0.06	0.48±0.04	0.23±0.08
检验值	2.662	4.912	2.904	3.428
P 值	<0.05	<0.01	<0.05	<0.01

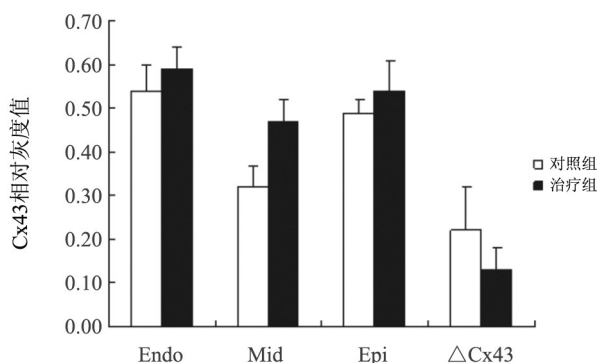


图 1 胺碘酮对 LVH 跨室壁 Cx43 表达的影响

3 讨论

近年来的临床数据表明,高血压合并 LVH 的患者容易发生恶性室性心律失常(MVA),这是高血压 LVH 猝死的重要原因^[4]。而 LVH 发生 MVA 的病理生理基础并不完全清楚,可能与 LVH 的心肌间血管分布失衡导致心肌缺氧,且心肌间存在明显炎症和纤维化,心肌细胞和组织间质发生改变,心脏自主神经功能的稳定性降低等相关。以上这些因素都会增加左心室心肌的电活动不稳定,从而容易诱发 MVA 致 SCD^[5]。LVH 心电的不稳定是多种形式的,有研究显示:LVH 时左心室三层心肌 APD 明显延长,但中层心肌 APD 的延长更为明显,TDR 增大,跨室壁复极不均一性增加,早后除极的异位心电容易在三层心肌间折返而诱发 MVA^[6]。APD 的延长可能与心室肌细胞上延迟整流钾电流(I_k)的减弱有关,而心室肌横断面上不同部位的 I_k 慢电流成分 I_{ks} 的差异却是左心室三层心肌间复极时程不均一性增加,容易诱发折返性室性心律失常的基础^[7]。

胺碘酮是临床常用的抗室性心律失常药物,主要通过阻断心肌细胞上的钾离子通道,延长动作电位时程而发挥作用。但其又有别于其他的 III 类抗心律失常药,还具有抗纤颤及抗交感神经等多种电生理效应。近年来的研究表明,胺碘酮与其他抗心律失常药物索他洛尔、普罗帕酮、英卡胺等不同,在抑制 MVA 的同时并无明显的致 MVA 作用,这可能是因为它同时抑制延迟整流钾电流的快、慢成分(I_{kr}、I_{ks})^[8],缩小三层心肌间 I_{ks} 的差异,减小跨室壁复极的不均一性,因此其致 MVA 的作用较小。本实验结果也表明,胺

碘酮治疗组左心室心内外膜下心肌和 中层心肌的 APD₉₀ 均较 LVH 对照组显著增大,但是 TDR 却明显小于 LVH 对照组,也显示胺碘酮在延长心肌复极时程的同时,还使三层心肌之间的复极异质性缩小,有改善复极离散的作用。

心肌组织 Cx43 蛋白是心电活动的分子基础,MVA 的发生与 Cx43 蛋白的重构密切相关,而且 Cx43 在心肌细胞分布的数量与空间上也存在差异,这种差异是器质性心脏病跨室壁复极异质性增加的基础^[9]。本实验中我们的蛋白质分析结果进一步显示,与 LVH 对照组比较胺碘酮治疗组心内外膜下心肌、中层心肌的 Cx43 蛋白表达均明显增加,且中层心肌的增加更为显著,从而缩小了三层心肌间 Cx43 表达的差异, Δ Cx43 进一步缩小,这可能是胺碘酮改善 LVH 跨室壁复极不均一性的蛋白分子机制。

参考文献

- [1] Benson AP, Aslanidi OV, Zhang H, et al. The canine virtual ventricular wall: a platform for dissecting pharmacological effects on propagation and arrhythmogenesis [J]. Prog Biophys Mol Biol, 2008, 96 (1-3): 187-208.
- [2] Moro S, Ferreiro M, Celestino D, et al. *In vitro* effects of acute amiodarone and dronedarone on epicardial, endocardial, and M cells of the canine ventricle [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2007, 12(4): 314-321.
- [3] Yamada KA, Kanter EM, Green KG, et al. Transmural distribution of connexins in rodent hearts [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2004, 15 (6): 710-715.
- [4] Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias [J]. Am J Cardiol, 2014, 114(7): 1049-1052.
- [5] Li XY, Rui L, Wen Y, et al. Characteristics of coronary microvascular lesions in autopsied elderly with hypertensive left ventricular hypertrophy [J]. Chin J Med, 2002, 115(5): 658-663.
- [6] Glukhov AV, Fedorov VV, Lou Q, et al. Transmural dispersion of repolarization in failing and nonfailing human ventricle [J]. Circ Res, 2010, 106(5): 981-991.
- [7] Guérard N, Jordaan P, Dumotier B. Analysis of unipolar electrograms in rabbit heart demonstrated the key role of ventricular apicobasal dispersion in arrhythmogenicity [J]. Cardiovasc Toxicol, 2014, 14(4): 316-328.
- [8] Antzelevitch C, Belardinelli L, Wu L, et al. Electrophysiologic properties and antiarrhythmic actions of a novel antianginal agent [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2004, 9(Suppl 1): 65-83.
- [9] Boulaksil M, Winckels SK, Engelen MA, et al. Heterogeneous Connexin43 distribution in heart failure is associated with dispersed conduction and enhanced susceptibility to ventricular arrhythmias [J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(9): 913-921.

(收稿日期:2016-05-27)