

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.11.043

室性心律失常相关神经机制的研究进展*

曹 威 宋 涛 韩百合 尹德春 黄鑫淼 曲秀芬[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内二科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:室性心律失常是常见的心血管系统疾病,指起源于心室的心律紊乱,其发病率高,严重影响人类健康。目前认为,器质性与非器质性心脏病引发的室性心律失常与神经功能调节密切相关,特别是中枢神经的调节作用;心力衰竭及心肌梗死引起的心律失常与神经内分泌系统紊乱相关;脑损伤或应激创伤引起的室性心律失常与自主神经所控制的区域有关。室性心律失常的电风暴属于临床急性危重症候群,可引起严重的血流动力学障碍,通常需要采取电复律或电除颤进行紧急治疗,而该症状的主要的促发因素被认为是过度兴奋的交感神经状态。随着研究和临床实践的不断深入,我们对室性心律失常的发生机制会形成更加系统的认识,这对疾病防治手段的完善具有积极的意义。

关键词:室性心律失常;神经机制;研究进展

中图分类号:R541.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)11-2162-04

Research and Progress in the Neural Mechanisms on Ventricular Arrhythmias*

CAO Wei, SONG Tao, HAN Bai-he, YIN De-chun, HUANG Xin-miao, QU Xiu-fen[△]

(Second Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: The ventricular arrhythmia is one of the common cardiological diseases which originates from the ventriculus cordis, with high death rate and harm to peoples's health. So far, it is considered that the ventricular arrhythmias induced by the organic or non-organic heart diseases would be closely related to the neurological regulations, especially for the functions of central nervous system; The ventricular arrhythmias induced by Heart failure or myocardial infarction could be more likely related to the neuroendocrine system; and the ventricular arrhythmias induced by brain injury or stress might be directly related to the cross-linked autonomic nervous. Ventricular arrhythmia electrical storm belongs to the acute severe clinical syndrome that could cause severe hemodynamic disorder which need to be taken the electrical shock for emergency, and the main factor is considered to be the over-excited state of sympathetic nerve. With the deepening research and practice, the mechanisms of ventricular arrhythmia will have a better understanding and its means of prevention will also be improved.

Key words: Ventricular arrhythmia; Neuromechanism; Research progress

Chinese Library Classification(CLC): R541.7 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2017)11-2162-04

前言

室性心律失常的发病机制复杂,发病率高,危险性大。据统计,在心源性猝死中,91%均由室性心律失常引起的,严重影响人群健康及生活质量。室性心律失常电风暴是临床中的最严重情况之一,其发生具有不可预知性。因此,了解室性心律失常的发病机制对于疾病的预防和治疗至关重要。然而,目前仍有很多问题未解决,这些问题也给我们提供了挑战和机遇。

中枢神经系统与心律失常关系密切,从延髓至大脑皮层的脑组织区域及神经核团在心律失常发生发展中发挥着重要作用,且存在复杂而多变的相互联系。这些组织通过多种机制影响心脏电生理活动,与器质性及非器质性心脏病患者的室性心律失常发生相关^[1]。本文将对室性心律失常相关神经机制的研究进展进行综述。

1 心脏的神经支配及神经分布

心脏接受副交感神经及交感神经的共同支配,交感神经和副交感神经分别有其主要的生理功能。交感神经的作用主要是影响室性心肌的活动,而副交感神经的作用主要是影响房室结和窦房结的活动。双侧的迷走神经调节也存在差异,窦房结主要由右侧迷走神经所影响,房室结主要由左侧迷走神经影响,自主神经对心脏的支配调节存在优势区域^[2]。心室肌的交感神经纤维分布在心外膜下,迷走神经通过房室沟后进入心内膜下^[3]。

大脑对心脏活动的调节作用表现为中枢神经系统(CNS)对心脏的直接调控。例如,当脑部组织发生病变时,对局部心脏的控制和调节会发生紊乱,易发生继发性心脏损害和心电图变化^[4],这是交感神经和副交感神经共同作用的结果。因此,心脏的神经支配受到本身的神经和上位的中枢神经共同影响。

* 基金项目:黑龙江省应用技术与开发计划项目(YD170)

作者简介:曹威(1988-),男,硕士研究生,研究方向:心脏起搏电生理方向,电话:13654555825, E-mail: caowei19880521@163.com

[△] 通讯作者:曲秀芬(1957-),女,博士、硕士研究生导师,主任医师,教授,研究方向:心脏起搏电生理方向, E-mail: quxiufen@yahoo.cn

(收稿日期:2016-04-10 接受日期:2016-05-08)

大脑组织中存在 " 心脏的皮质节律控制位点 " 的一种假说^[9],一旦发生了损伤,其抑制性调节将失去,进而导致交感神经紧张度增加。其中,自主神经对心血管功能调节的高级中枢的位置是岛叶所在区域,岛叶右侧区主要调节交感活动,而岛叶左侧区则主要调节副交感活动,存在不同的偏侧性。除此之外大脑边缘系统、下丘脑、杏仁核等多个核团,及其他涉及自主神经控制的区域也有着广泛的网络联系及复杂的相互影响^[9]。

2 室性心律失常神经机制研究现状

交感神经和迷走神经的分布不仅影响心脏节律的变化,还影响心脏功能的反射性调节。自主神经系统通过压力感受器、心肺感受器和化学感受器等组成的心血管反射完成对心脏节律的调节^[7]。交感和迷走神经的作用可在神经心肌接触连接前后不同水平上相互影响的。自主神经系统平衡失调^[8],交感神经重构(功能障碍、神经芽生)、中枢神经调节异常等都会引起室性心律失常的发生。

特发性室性心律失常可由非器质性的原因引起,一部分原因可能与激活的交感神经有关,而还有一部分原因则可能与活性增加的副交感神经有一定相关。但有研究认为,室性心律失常更容易在存在基础疾病的人群中发生。因为在病理情况下,交感神经活性增强或副交感神经活性降低以及两者共同存在时可能会与器质性室性心律失常的发生相关。动物实验表明,犬的左侧星状神经节内注入神经生长因子,发现会导致心室内的交感神经过度支配,一系列犬的自主神经活动触发心律失常试验发现,左侧星状神经节神经活动是犬的室性心动过速和心室颤动的直接触发因素^[9]。

目前,室性心律失常的发病机制尚未完全明确。研究表明,并非所有室性心律失常症状都是心脏本身的疾病所引起。目前对于室性心律失常研究大多仍局限于局部的心脏研究,没有立足整体将中枢神经系统引入其中,造成研究的片面性及局限性,而合理的预防和治疗室性心律失常是临床医生和研究人员共同努力的方向。

3 不同病因引起室性心律失常的神经机制

3.1 心肌梗死后发生室性心律失常

心室肌迷走神经纤维易受缺血损伤的影响,缺血区迷走活动减弱,交感活动增强。在透壁性心梗,梗塞区远端交感和迷走神经均受损,形成去神经支配的高敏状态,使心室肌不应期缩短及兴奋性增强,易引起室性心律失常的发生。神经再生常出现在心肌梗死后病灶周围,而这种再生会对心律调节产生重大影响,并且主要为交感神经,具有独特的表型。其机制在于神经营养因子上调,这些因子经轴突逆传至星状神经节及其他交感神经结构从而引起神经发芽及交感过度支配^[10]。

研究表明,发生在心肌梗死后的心脏交感神经损伤,可能会出现再生、变性等^[11]多种情况,周围神经纤维经过 Wallerian 变性^[12],心肌梗死区域会发生改变,例如去神经支配等,梗死周边区会发生神经鞘细胞增殖和轴突再生,在一定程度上导致梗死周边区高度分布交感神经,使交感神经的密度增大。同时,去神经支配的梗死区域和高神经支配的梗死周边区域以及正常神经支配区域的同时存在便可以增加心脏的电生理异质性,造

成心脏电活动不稳定性增加,诱发心律失常。Pinto 等^[13]研究表明,高神经支配区域明显不同于正常区和梗死区,体现在心肌细胞 0 期去极化速度和幅度,动作电位时程和复极离散度以及对儿茶酚胺的反应性,而这些差异和异质性,促进自律性异常和触发活动的发生以及折返的形成。亦可成为一个异位兴奋灶的梗死周边区,在一定情况下发放冲动,发生室性心律失常。此外,心梗后神经内分泌系统的激活也是潜在的电生理基质。

3.2 心力衰竭导致室性心律失常

目前对于心力衰竭时引起室性心律失常的发生机制尚未明确,但折返、触发活动及自律性升高等被认为是其主要机制。心肌受损和纤维化提供基质,壁的张力增加和左室的扩张,改变心肌电生理特性。处于激活状态的交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统^[14]也参与心律失常的发生。

交感神经放电是室性心动过速及心室颤动的直接触发因素,交感刺激增加细胞内瞬间钙电流,激活 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换电流 (INCX internal crossover),导致后除极和触发活动^[15]。由钙电流激活的钾(SK)通道在心房高表达,而不在正常心室表达。它有三种亚型:SK1, SK2, SK3,研究表明,SK 通道在神经内诱发后超极化,防止持续的神经元放电,是导致衰竭心室放电后动作电位时程缩短的因素,可能成为心衰患者的室性心律失常治疗的新靶向^[16]。

3.3 脑部病变引发室性心律失常

脑部病变者常出现心脏损害,包括心律失常或心室复极改变等,使易损期增加,可导致室性电风暴。彼此间都有着广泛的直接或间接的联系岛叶、边缘系统、下丘脑、杏仁核等多种脑核团,及其他对自主神经控制的区域有关系的脑区域,它们的功能发挥复杂而多变。Samuels 提出 " 交感超载 " 假说,当各种因素所致的中枢神经系统受到损伤后,机体会出现异常的改变,功能紊乱的自主神经功可使大量儿茶酚胺由交感神经的末梢释放,儿茶酚胺的大量释放又可以激活 Ca^{2+} ,进而使心脏肌纤维收缩异常,心肌运动不协调,引起心律失常^[17]。Daniele 等^[18]研究发现,28.7%的急性卒中患者出现心律失常。SAH(蛛网膜下腔出血 Subarachnoid hemorrhage)患者最常见心律失常为室性心动过速及房扑/房颤,多病灶患者具有较高的概率发生心律失常,一般情况下严重室性心律失常都会有 QT 间期延长,并且与其具有一定的相关性^[19],认为这种情况的发生是通过神经机制而非体液机制。

研究发现以维拉帕米等为代表的钙离子拮抗药以及 ACEI 制剂可能可以一定程度的平衡交感-副交感的活动,从而缓解心律失常的发作。

3.4 室性心律失常风暴

室性心律失常风暴的发生与自主神经失衡有关,但具体发病机制尚未完全清楚。器质性心脏病、非器质性心脏病、遗传性心律失常、植入 ICD(埋藏式植入除颤器 Implanted Cardiac Defibrillator)等多种情况可引发室性心律失常风暴。

心肌细胞电生理异常是发生电风暴的病理基础。交感神经过度兴奋是室性心律失常风暴的促发因素,因为交感神经处于过度兴奋状态时,神经末梢会释放大量的去甲肾上腺素, β 等心血管受体接受其作用而发生一些列改变,从而导致心肌细胞膜离子通道功能严重失控。心交感神经兴奋时,自律性细胞 4

相舒张期自动去极化起搏电流,使自律性增高,增强心室肌细胞 2 位相 ICa^{2+} 内流,诱发触发激动和 2 相折返性心律失常,心室肌细胞 1~3 位相 IK^{+} 外流增加,使不应期缩短,心室颤动的阈值可以因此降低^[20],即易于发生室性心律失常。在生理状态下, β 受体所介导的儿茶酚胺效应,虽然并不明显,但在心衰和心梗的发展过程中起着重要功能,可诱发恶性室性心律失常。Lowe 等认为, β 受体可激活肾上腺素,进而影响电活动,升高心肌复极的离散度,触发室性心律失常^[21]。Cuparencu^[22]等发现 β 受体拮抗剂可以显著延长离体猪心脏的有效不应期,增加室颤阈值^[23]。当患者反复发作恶性室性心律失常,接受频繁的电击治疗,会使脑缺血进一步加重,影响脑部功能调节,导致中枢交感神经兴奋行增高,反复发作电风暴,并且不易控制。

3.5 非器质性心脏病患者的室性心律失常

精神、情绪突然改变或脑外伤、颅内压升高等体力或心理应激情况会诱发包括室速、室颤在内的多种心律失常,其多与自主神经系统功能改变相关。近年研究还发现,中枢神经系统、遗传等因素也发生调控作用。

应激状态下交感迷走神经失衡会加剧心脏电活动不稳定性^[24],心率变异性(HRV heart rate variability)可反应自主神经系统功能,HRV 降低,会导致室性心律失常。压力感受器反射敏感性(BRS baroreflex sensitivity)可以定量评价自主神经系统功能,BRS 受损可增加室颤风险。交感兴奋^[25]会诱发 T 波电交替(TWA twavealternans),迷走兴奋则可以一定程度抑制 TWA,应激会导致 TWA 增加,介导室性心律失常发生^[26]。有实验对应激山羊进行研究^[27],发现应激羊存在迷走神经活性减弱、交感神经活性增加,丧失自主神经活动的生理节律,这些导致心肌 ERP(有效不应期 effective refractory period)缩短、ERP 离散度和 TWA 明显增大,最终导致 SIA(应激性心律失常 stress-induced arrhythmia)的明显增多。对于心脏驱动状态而言,两侧交感神经作用不同,这也可能会造成心肌 ERP 和复极离散度的增加,倍他乐克可能通过改善应激时 ANS(自主神经系统 autonomic nervous system)功能异常,心肌电稳态提高,减少 SIA 的发生。应激源对机体的整体刺激发生时,应用倍他乐克对机体的作用却未发现改变,交感神经的激活和逆转两侧交感神经驱动状态的失衡的整体状态未发现明显减少,HRV 的生理节律也未能恢复。

同时,中枢神经系统功能异常也会导致室性心律失常的发生,刺激下丘脑情绪中枢后心脏电稳定性下降,诱发自发性室颤,另外还可发生单侧化脑电活动和心脏复极不均一性。有实验^[28]一定强度电流刺激兔杏仁内侧核形成中枢性心律失常模型,观察脑电功率谱与心律失常的关系。刺激脑电功率谱谱线,与对照功率谱相比有明显差异。脑内微量注射盐酸普鲁卡因,抑制暴发性脑电活动的同时,同时会消除心律失常。这一系列都表明中枢神经系统确实与心律失常的发生有一定相关性。

抑郁症患者脑脊液中 CRF(促肾上腺皮质激素释放因子 corticotropin-releasing factor)和儿茶酚胺浓度升高,交感肾上腺系统亢进,受中枢神经调节,一般抑郁症患者基础心率较快,HRV 降低,其为室性心律失常预测因素,另外,此时自主神经调节紊乱可使 Ca^{2+} 内流增加,诱发室性心律失常。

4 小结与展望

在心肌梗死后、心力衰竭患者中常常发生室性心律失常,传统的抗心律失常药物仅仅通过改变离子通道中的离子传导等方式抑制了心律失常的发作,但却未能从根本上终止心律失常的复发。对于器质性和功能性引起室性心律失常治疗并无明显不同,然而其发生的机制却有着显著差异。植物神经系统平衡失调、交感神经重构、中枢神经调节异常以及“交感超载”是近年来对于脑部中枢神经损伤引起室性心律失常的新观点^[29],但对于情绪、环境、应激及遗传因素相关的室性心律失常机制仍在进一步研究。这也为广大的科研工作者提出了新的挑战 and 机遇。

药物、ICD、射频等为常用治疗手段,近几年,骨髓间充质干细胞(BMSCs bone marrow derived mesenchymal stem cells)移植^[30]、心肌细胞转基因治疗等可能成为心梗所致室性心律失常的新手段,但仍需进一步的研究和证实。而对于中枢神经所致的室性心律失常,鉴定心血管中枢神经元胞体活动、其轴突树突的走向及神经胶质胞体情况,研究中枢神经系统的自发的小规模突触后电位及神经元间的突触传递是科学研究的热门,而能否发通过延伸、辨认相应的靶细胞并与其接触形成稳定的突触,则对于中枢神经损伤所致的室性心律失常的作用方式显得尤为重要,因此探索中枢神经相关的室性心律失常对于临床工作和指导临床用药有着重大意义。中枢神经所致的室性心律失常是否有其他方法来替代治疗也仍需探讨。随着研究和实践的不断深入,心梗后室性心律失常的发生机制将会得到清楚而全面的认识,其治疗和预防手段也将得到改进和完善。

参考文献(References)

- [1] Jie X, Gurev V, Trayanova N. Mechanisms of mechanically induced spontaneous arrhythmias in acute regional ischemia[J]. *Cir Res*, 2010, 106(1): 185-192
- [2] Zipes D P, Rubart M. Neural modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death [J]. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society*, 2006, 3(1): 108
- [3] Prasad S, Wootten MR, Kulinski N, Chapman SA. What to do when warfarin therapy goes too far[J]. *J Fam Pract*, 2009, 58(7): 346-352
- [4] Zimmermann M. Sympathovagal balance prior to onset of repetitive monomorphic idiopathic ventricular tachycardia [J]. *PACE*, 2005, 28 (Suppl 1): S163
- [5] Taggart P, Critchley H, Lambiase PD. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmia[J]. *Heart*, 2011, 97: 698-708
- [6] Taggart P, Boyett MR, Logantha SJR, et al. Anger, emotion and arrhythmias: from brain to heart[J]. *Front Physiol*, 2011, 2: 67-74
- [7] Franz M R, Cima R, Wang D, et al. Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias[J]. *Circulation*, 1992, 86(3): 968-978
- [8] Esler M. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias[J]. *Clinical Autonomic Research*, 1992, 2(2): 133-135
- [9] Lane RD, Critchley HD, Taggart P. Asymmetric innervation. In: Waldsrein S, Kop W, Katzel L, eds. *Handbook of cardiovascular behavioural medicine*[M]. New York: Springer, 2012
- [10] Baysoy E, Cunedioğlu U, Yilmaz B. Simultaneous mapping of endo-

- cardium and epicardium from multielectrode intrachamber and intravenous catheter: a computer stimulation-based validation[J]. *Electrocardiol*, 2010, 43(1): 56-62
- [11] Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, et al. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system [J]. *Anat Rec*, 1997, 247: 289-298
- [12] Murakawa Y. Role of purkinje fibers in the maintenance of ventricular fibrillation[J]. *Cir J*, 2009, 73(10): 1793-1794
- [13] Bonilla I M, Vargas-Pinto P, Nishijima Y, et al. Ibafonate and Ventricular Arrhythmia Risk [J]. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 2014, 25(3): 299-306
- [14] Folino AF, Bobbo F, Schiraldi C, et al. Ventricular arrhythmias and autonomic profile in patients with primary pulmonary hypertension [J]. *Lung*, 2003, 181(6): 321
- [15] Gintant GA, Antzelevich C. Ionic bases for electrophysiological distinction among epicardial, midmyocardial and endocardial myocytes from the free wall of the canine left ventricle [J]. *Circ Res*, 1993, 72(3): 671-687
- [16] Folino AF, Bobbo F, Schiraldi C, et al. Ventricular arrhythmias and autonomic profile in patients with primary pulmonary hypertension [J]. *Lung*, 2003, 181(6): 321
- [17] Tabatabaei N, Asirvatham S J. Supraventricular arrhythmia: identifying and ablating the substrate[J]. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*, 2009, 2(3): 316-326
- [18] Behling A, Moraes RS, Rohde LE, et al. Cholinergic stimulation with pyridostigmine reduces ventricular arrhythmia and enhances heart rate variability in heart failure[J]. *Am Heart J*, 2003, 146(3): 494
- [19] Billman GE. Heart rate response to onset of exercise: evidence for enhanced cardiac sympathetic activity in animals susceptible to ventricular fibrillation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(1): H429
- [20] 郭继鸿. β 受体阻滞剂应当成为快速心律失常治疗的基础用药[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2006, 19(5): 331-334
- Guo Ji-hong. β receptor blockers should be basic treatment of rapid arrhythmia treatment, [J]. *China Journal of Cardiac pacing and Electrophysiology*, 2006, 19(5): 331-334
- [21] Lowe D, Hendry S, McLeod K. catecholamine-induced arrhythmia in children[J]. *Emerg Med J*, 2013, 30(11): 951-953
- [22] Kovach JA, Nearing BD, Verrier RL. Anger like behavioral state potentiates myocardial ischemia induced T wave alternans in canines [J]. *J Am Coll Cardio*, 2001, 37(6): 1719-1725
- [23] Cuparencu B, Horak J. Effects of 4'-chloridiazepam on glycemia and serum lipids in hyperlipidemic rats: interactions with PK 11195 and flumazenil [J]. *Research communications in molecular pathology and pharmacology*, 1995, 89(1): 57-66
- [24] Verrier R L, Josephson M E. Impact of sleep on arrhythmogenesis[J]. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2009, 2(4): 450-459
- [25] Pierre B, Babuty D, Poret P, et al. Abnormal nocturnal heart rate variability and QT dynamics in patients with Brugada syndrome [J]. *PACE*, 2007, 30(Suppl 11): S188
- [26] Tsai CF, Ueng KC, Wu DJ, et al. Remodeled left ventricular myocardium remote to infarctions sites is the arrhythmogenic substrate for the sudden cardiac death[J]. *Med Hypotheses*, 2010, 75(4): 368-371
- [27] 郭红阳, 王玉堂, 单兆亮, 等. 山羊应激性心律失常发生中交感神经信号的细胞传递机制[C]. *中华医学会心电生理和起搏分会第八次全国学术年会论文集*, 2008
- Guo hong-yang, Wang yu-tang, Shan zhao-liang, et al. The mechanism of stress induce arrhythmia in goat in sympathetic nerve cell transfer [C]. *The Chinese society of pacing and electrophysiology Eighth National Symposium*, 2008
- [28] Passariello G, Peluso A, Moniello G, et al. Effect of autonomic nervous system dysfunction on sudden death in ischemic patients with anginal syndrome died during electrocardiographic monitoring in Intensive Care Unit[J]. *Minerva Anestesiologia*, 2007, 73(4): 207
- [29] Butera G, Bonnet D, Sidi D, et al. Patients operated for tetralogy of fallot and with nonsustained ventricular tachycardia have reduced heart rate variability[J]. *Herz*, 2004, 29(3): 304
- [30] Wei F, Wang TZ, Zhang J, et al. Mesenchymal stem cells neither fully acquire the electrophysiological properties of mature cardiomyocytes nor promote ventricular arrhythmias in infarcted rats [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(4): 274

(上接第 2126 页)

- [18] Wang Zhi, Wu Han-bing. Ulinastatin pulmonary surfactant protein in patients with severe pneumonia and the effects of anti-inflammatory and proinflammatory medium [J]. *Chinese journal of biochemical drugs*, 2016, 4(3): 43-45
- [19] Yu Da-xing, Qi Wen-sheng. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of severe pneumonia [J]. *Journal of henan traditional Chinese medicine*, 2015, 35(7): 1712-1714
- [20] Nemec A, Pavlica Z, Nemec-Svete A, et al. Aerosolized clindamycin is superior to aerosolized dexamethasone or clindamycin-dexamethasone combination in the treatment of severe *Porphyromonas gingivalis* aspiration pneumonia in an experimental murine model. *Exp Lung Res*, 2012, 38(1): 9-18
- [21] Sun Xiao-hui, Zhang Huo. Ulinastatin myocardial injury in patients with severe pneumonia protection study [J]. *Journal of trauma and emergency electronic journal*, 2014, 2(1): 34-36