

经皮室间隔心肌化学消融酒精用量对围手术期 心肌损伤和心律失常的影响*

杨吉猛¹ 王晖¹ 徐东杰¹ 吴恒芳¹ 朱铁兵¹ 王连生¹ 戴振华¹ 杨迪¹ 杨志健¹ 曹克将¹

[摘要] 目的:探讨经皮室间隔心肌化学消融(PTSMA)酒精用量与围术期心肌损伤和心律失常发生的关系。方法:连续选择接受低剂量酒精(≤ 2 ml)消融的肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)患者10例(低剂量组),从资料库中筛选常规较大剂量酒精(> 2 ml)治疗的患者20例作为对照组,分别记录两组患者围术期血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)峰值及心律失常的发生情况,同时评估两种剂量酒精对术后血流动力学和心脏结构的影响。结果:低剂量组和对照组PTSMA围术期CK-MB峰值分别为(126.9 ± 55.3)U/L和(232.8 ± 58.7)U/L($P < 0.01$);相关分析显示,CK-MB峰值与酒精剂量呈显著正相关($r = 0.646, P < 0.01$);两组发生急性房室传导异常(含束支、室内传导和I~III度房室传导阻滞)分别为6例(60%)和13例(65%),发生III度房室传导阻滞分别为2例(20%)和5例(25%);两组术后左心室流出道压力阶差(LVOTPG)和室间隔厚度较基线水平均显著下降(均 $P < 0.01$),但两组间术后LVOTPG水平及下降幅度均差异无统计学意义。结论:低剂量酒精能减少PTSMA围术期心肌坏死,并显著改善术后血流动力学和心脏结构,但不能减轻传导系统的损伤。

[关键词] 心律失常;经皮室间隔心肌化学消融;酒精用量;心肌损伤

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1439(2013)03-0197-04

Effects of varying alcohol dosing in percutaneous septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy on myocardial infarct size and arrhythmias within peri-interventional period

YANG Jimeng WANG Hui XU Dongjie WU Hengfang ZHU Tiebing WANG Liansheng
DAI Zhenhua YANG Di YANG Zhijian CAO Kejiang

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, 210029, China)

Corresponding author: WANG Hui, E-mail: wangnuo@188.com

Abstract Objective: To evaluate the beneficial effects of low-dose alcohol in percutaneous transluminal septal myocardial ablation (PTSMA) for obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HOCM). **Method:** A 1 : 2 matched case-control study was performed in our hospital. 10 consecutive patients with HOCM received a small amount of alcohol (≤ 2 ml), and they were compared with 20 cases receiving standard dose (> 2 ml). Early results of myocardial infarct size and arrhythmias within perioperative period were determined by peak CK-MB and electrocardiogram. The resultant hemodynamic changes and left ventricular remodeling were also checked. **Result:** The CK-MB peak within peri-interventional period were (126.9 ± 55.3)U/L and (232.8 ± 58.7)U/L ($P < 0.01$). There was a significant correlation between peak CK-MB and alcohol dose ($r = 0.646, P < 0.01$). Acute abnormalities in conduction system occurred in 6 patients (60%) from low-dose group and 13 patients (65%) from control group. Temporary post procedural complete atrioventricular block was identified in 2 patients (20%) from low-dose group and 5 patients (25%) from control group. Post-procedural LVOTPG and interventricular septum decreased significantly ($P < 0.01$). But there was no significant difference in the level of Post-procedural LVOTPG and decreasing amplitude between the 2 groups. **Conclusion:** Low dose of alcohol minimize the myocardial infarct size, but can not eliminate or lower the occurrence of arrhythmias (mostly atrioventricular abnormalities) during the peri-interventional period.

Key words arrhythmias; percutaneous transluminal septal myocardial ablation; low-dose alcohol; myocardium injury

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是原发于心肌的常染色体显性遗传性疾病,

其中约25%的患者出现左室流出道狭窄,并伴有二尖瓣收缩期前移导致的左室流出道梗阻,称为肥厚型梗阻性心肌病(hypertrophic obstructive cardiomyopathy, HOCM),是发生猝死的高危人群^[1]。经皮室间隔心肌化学消融术(percutaneous transluminal septal myocardial ablation, PTSMA)采用

*基金项目:江苏省兴卫工程重点学科开放课题(No: XK05200902, XK05200903)

¹南京医科大学第一附属医院心脏科(南京,210029)
通信作者:王晖, E-mail: wangnuo@188.com

化学方法造成局限性间隔心肌梗死以消除肥厚的室间隔,使左室流出道增宽,从而缓解左室压力阶差,增加心排血量。但无水酒精造成的间隔心肌急性坏死,可导致至少10%的患者围手术期发生急性房室传导阻滞和猝死等,严重影响化学消融的安全性和预后^[1-4]。PTSMA术酒精用量多为1.5~4.0 ml,低剂量酒精(≤ 2 ml)同样能改善血流动力学和预后^[5]。本研究旨在通过评估酒精用量对PTSMA围手术期心肌损伤、传导系统及室性心律失常的影响,进一步探讨PTSMA术最适酒精使用剂量。

1 对象与方法

1.1 对象

连续选择2007-01—2010-12在我院介入中心接受PTSMA术治疗的10例HOCM患者作为低剂量酒精治疗组(酒精用量 ≤ 2 ml),年龄(42.3 \pm 12.2)岁;男女各5例;选择12支靶血管进行化学消融。同时从2000-01—2006-12资料库中筛选20例接受常规较大剂量酒精(> 2 ml)消融治疗的患者作为对照组,年龄(41.3 \pm 7.2)岁;男9例,女11例;选择23支靶血管进行化学消融。对两组进行配对对照研究,配对条件:性别比例、年龄、基线水平的心功能分级、左心室流出道压力阶差(left ventricular outflow tract pressure gradient, LVOTPG)均差异无统计学意义。病例入选标准参照《中华心血管病杂志》经皮腔内间隔心肌消融术治疗的参考意见:①超声心动图证实符合HOCM诊断标准,室间隔厚度 ≥ 15 mm;②有明显的临床症状,例如明显劳累性气促、心绞痛、晕厥等;③药物疗效不佳,或不能耐受药物不良反应;④导管测压显示LVOTPG静息时 ≥ 30 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),应激时 ≥ 50 mmHg;⑤心脏血管解剖适于行PTSMA。排除标准:①非梗阻型肥厚性心肌病;②术前心电图提示心脏传导系统阻滞:I~III度房室传导阻滞、(不)完全性右/左束支传导阻滞;③起搏器置入者;④并发必须进行心脏外科手术的疾病,如严重二尖瓣病变、冠状动脉3支病变等;⑤无或仅有轻微临床症状,即使LVOTPG高亦不应进行PTSMA治疗;⑥不能确定靶间隔支;⑦妊娠或患有甲状腺疾病、炎症状态及肿瘤等疾病。

1.2 方法

消融术前常规置入临时起搏电极,依次将端孔导管及猪尾型导管置于主动脉瓣上和左心室内,同步测量主动脉根部及左室腔内压力曲线,并计算LVOTPG。消融靶血管定位参照Boekstegers等(2001)方法。按PTCA技术沿导引钢丝将合适直径的球囊送入拟消融的间隔支内(通常为第1间隔支),球囊加压充盈后,通过中心腔注射造影剂以观察有无造影剂通过侧支血管进入前降支或其他血管,观察该间隔支分布区域大小,球囊充盈封闭拟

消融的间隔支10~15 min后,若LVOTPG下降,则证明该血管为靶血管。在确定消融靶血管后,通过球囊中心腔分别缓慢匀速(0.5~1.0 ml/min)注入标准剂量2.0~2.5 ml和低剂量1.0~1.5 ml无水乙醇。如LVOTPG下降幅度不到50%,则两组分别追加无水乙醇至总量4 ml和2 ml。酒精注射毕,以2 ml 0.9% NaCl溶液小心冲洗球囊导管,保留球囊导管 ≥ 5 min,拔出球囊导管后行血管造影并测定LVOTPG,消融终点为LVOTPG下降 $\geq 50\%$,或达到 < 20 mmHg。如第1间隔支消融后LVOTPG降低不满意,则选择第2或第3间隔支进行确认后消融,记录酒精使用量。术后常规保持临时起搏48 h,床边心电监护3 d。

1.3 观察指标

围手术期心肌损伤判定:心肌梗死面积通过术后肌酸激酶同工酶(CK-MB)峰值测算,分别于PTSMA术前及术后每4 h测定CK-MB水平,在其达到峰值后每天测量1次至正常^[6]。围手术期及术后早期心律失常的观察:术中持续心电监护,术后床边心电监护3 d,并记录围手术期和术后3个月心电图及动态心电图变化。围手术期及术后早期血流动力学和心脏结构变化:分别经心脏超声和导管测定围手术期、术后3个月LVOTPG,同时观察心脏室间隔厚度等心脏结构变化。

1.4 统计学处理

采用SPSS16.0软件包完成。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组均数比较采用 t 检验,频数分布比较用 χ^2 检验。酒精用量与血流动力学和心脏结构改变的相关性采用Pearson相关分析确定。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 酒精用量对围术期心肌损伤的影响

低剂量组和对照组酒精用量分别为(1.8 \pm 0.2) ml和(3.7 \pm 0.3) ml($P < 0.01$),PTSMA围手术期CK-MB峰值分别为(126.9 \pm 55.3) U/L和(232.8 \pm 58.7) U/L($P < 0.01$)。Pearson相关分析显示:CK-MB峰值与酒精使用剂量呈显著正相关($r = 0.646, P < 0.01$)。

2.2 围手术期及术后早期心律失常和心功能变化

低剂量组和对照组发生急性房室传导异常(含束支、室内传导阻滞和I~III度房室传导阻滞)分别为6例(60%)和13例(65%),发生一过性束支(主要为右束支)和I~II度房室传导阻滞分别为4例(40%)和8例(45%),发生III度完全性房室传导阻滞分别为2例(20%)和5例(25%)。7例III度房室传导阻滞患者均于术后24~48 h内恢复正常房室传导,未发生持续性完全房室传导阻滞而需置入心脏永久起搏器者。术中仅对照组发生持续性室性心动过速1例,药物对症治疗后缓解。以上指标

两组均差异无统计学意义。

术后3个月随访,两组患者均未发现持续性或间歇性房室传导异常,也未发生晕厥和室性心律失常,NYHA心功能分级分别为(1.5±0.5)和(1.6±0.5),均较术前明显改善(均 $P<0.05$)。

2.3 围手术期及术后早期血流动力学和心脏形态学变化

低剂量和对照组LVOTPG水平分别由术前的(69.9±13.1)mmHg和(70.6±13.4)mmHg下降至术后即刻(28.0±8.8)mmHg和(27.5±7.2)mmHg、术后3个月(29.5±6.6)mmHg和(28.1±5.0)mmHg(均 $P<0.01$);术后3个月心脏超声检测,两组患者室间隔厚度分别由术前的(22.5±1.3)mm和(23.5±2.2)mm下降至(19.3±2.5)mm和(20.6±2.2)mm(均 $P<0.01$)。两组术后LVOTPG水平及下降幅度在围术期和术后早期均差异无统计学意义。Pearson相关分析显示,酒精用量与术后即刻LVOTPG水平、术后3个月LVOTPG水平及室间隔厚度无相关性。

3 讨论

PTSMA术创伤小,操作简便,能持续有效地降低LVOTPG。近期荟萃分析提示,PTSMA和间隔心肌切除术均能取得较好疗效,且死亡率差异无统计学意义^[7-8]。但临床研究也发现,PTSMA围手术期完全性房室传导阻滞及致命性心律失常的发生率远高于心肌间隔切除术;而围手术期出现的完全性房室传导阻滞和室内传导阻滞是进展到永久性完全性房室传导阻滞的重要影响因素。另外,无水酒精造成的坏死心肌瘢痕组织也可能成为远期室性心律失常、心室重构及心力衰竭的重要诱因^[4,9]。Veselka等^[10]针对酒精剂量的研究提示,低剂量酒精(<2 ml)相对于较大剂量酒精(2~4 ml)同样能改善PTSMA术早期及远期临床症状和血流动力学。既往研究发现,PTSMA等介入术后CK-MB峰值与心肌梗死面积显著相关,并对预后具有预测价值。本研究结果亦证实这一点。

酒精剂量对术后传导阻滞和随后的永久起搏器置入率的影响有争议。有研究报道,小剂量酒精能减少术后传导系统损伤并获得更好的临床预后^[11]。而Veselka等^[6]通过一项长达11年的随机临床研究认为,不同酒精用量对术后一过性和中长期传导系统损伤(含束支、室内传导阻滞和I~III度房室传导阻滞)的发生无明显影响,与本研究结论一致。

一项采用对比剂增强的磁共振成像技术评估PTSMA术后梗死面积与传导系统障碍用室性心律失常相关性的研究发现,与梗死面积相比,梗死心肌发生位点对于传导异常的发生更有意义。因此,我们认为PTSMA围术期和术后发生传导阻滞

的机制可能与消融靶血管所支配心肌和希氏束的位置相关。目前研究认为,女性、弹丸式酒精注射、消融靶血管>1支以及术前存在左束支传导阻滞或I度房室传导阻滞均是消融术后发生完全性房室传导阻滞的独立预测因素^[12]。

由于HOCM化学消融适应证病例数少,国内外均很难开展较大规模的随机对照研究。本研究采用历史对照的临床试验研究方法,属于非随机非同期的对照试验,存在选择偏倚,但两组患者术前临床特点(人口统计学特征、基线NYHA心功能分级和LVOTPG)均差异无统计学意义,且所有病例的化学消融治疗均由两位医师完成并采用相同治疗方案(除外酒精剂量),因而较大程度地减少了偏倚。初步研究结果表明,低剂量酒精能减少PTSMA围术期心肌坏死,并显著改善术后血流动力学和心脏结构,但不能减轻传导系统的损伤。

参考文献

- [1] MARON B J. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2010,121:445-456.
- [2] RIGOPOULOS A G, SEGGEWISS H. A decade of percutaneous septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circ J*,2011,75:28-37.
- [3] VESELKA J, ZEMANEK D, TOMASOV P, et al. Complications of low-dose, echo-guided alcohol septal ablation[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*,2010,75:546-550.
- [4] TEN CATE FJ, SOLIMAN O I, MICHELS M, et al. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution[J]. *Circ Heart Fail*,2010,3:362-369.
- [5] 王晖,徐东杰,吴恒芳,等. 肥厚梗阻型心肌病化学消融术酒精用量对术后早期血流动力学和心脏重构的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*,2011(10):1440-1443.
- [6] VESELKA J, TOMASOV P, ZEMANEK D. Long-term effects of varying alcohol dosing in percutaneous septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized study with a follow-up up to 11 years[J]. *Can J Cardiol*,2011,27:763-767.
- [7] LEONARDI R A, KRANSDORF E P, SIMEL D L, et al. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010,3:97-104.
- [8] AGARWAL S, TUZCU E M, DESAI M Y, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*,2010,55:823-834.

阻断 Ryanodine 受体对兔心肌肥厚触发性室性心律失常发生的影响*

肖幸¹ 柯俊² 张存泰¹ 贺莉³ 肖志超⁴ 阮磊¹

[摘要] 目的:研究阻断 Ryanodine 受体对兔心肌肥厚触发性室性心律失常发生的影响。方法:选择日本长耳兔,通过缩窄腹主动脉建立心肌肥厚模型(LVH 组),并设立假手术组(仅游离腹主动脉,不进行缩窄)作为对照。8 周后应用超声心动图证实心肌肥厚形成,采用酶解法分离左室心肌细胞,应用全细胞膜片钳技术记录动作电位,观察在异丙肾上腺素(1 μmol/L)灌流和快频率(5 Hz)电刺激条件下,单个心肌细胞晚期后除极(DAD)和触发活动的发生率,以及预先分别灌流钙调蛋白激酶 II 抑制剂 KN-93(1 μmol/L)和 Ryanodine 受体阻滞剂兰尼碱(10 μmol/L)对肥厚心肌细胞 DAD 和触发活动发生率的影响。结果:假手术组、LVH 组、KN-93 组和兰尼碱组 DAD 的发生率分别为 0.85%、35%和 20%,触发活动的发生率分别为 0.60%、20%和 10%,KN-93 组和兰尼碱组 DAD 和触发活动的发生率较 LVH 组显著降低(P<0.05)。结论:阻断 Ryanodine 受体能够有效抑制兔心肌肥厚触发性室性心律失常的发生,Ryanodine 受体有望成为防治该类心律失常的新靶点。

[关键词] 心律失常,室性;Ryanodine 受体;钙调蛋白激酶 II;晚期后除极;左室肥厚

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1439(2013)03-0200-04

Effect of Ryanodine receptor blockage on triggered ventricular arrhythmia in rabbits with left ventricular hypertrophy

XIAO Xing¹ KE Jun² ZHANG Cuntai¹ HE Li³ XIAO Zhichao⁴ Ruan Lei¹

(¹Department of Geratology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China; ²Department of Emergency, Fujian Provincial Hospital, Provincial College of Clinical Medicine, Fujian Medical University; ³Department of Cardiology, Puai Hospital in Wuhan; ⁴Department of Cardiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology)

Corresponding author: KE Jun, E-mail: kejun801004@yahoo.com.cn

Abstract Objective: To investigate the effect of Ryanodine receptor blockage on triggered ventricular arrhythmia in rabbits with left ventricular hypertrophy (LVH). **Method:** Japanese rabbits were established LVH models by the coarctation of the abdominal aorta, while those in the sham group did not undergo the coarctation. After 8 weeks, single left ventricular myocyte was isolated by enzymatic dissociation method and action potential (AP) was recorded using whole cell patch clamp technique. Perfused with Tyrode's solution containing isoprenaline (1 μmol/L), the frequency of delayed afterdepolarization (DAD) and triggered activity was recorded under high-frequency stimulation (5 Hz). And the effect of KN-93 and Ryanodine perfusion on the frequency of

* 基金项目:福建省自然科学基金面上项目(No:2008J0075);国家自然科学基金资助项目(No:30971180)

¹ 华中科技大学同济医学院附属同济医院综合科(武汉,430030)

² 福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院急诊内科

³ 武汉市普爱医院心内科

⁴ 华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科

通信作者:柯俊, E-mail: kejun801004@yahoo.com.cn

[9] KUHN H J. Optimizing catheter-based therapy of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: does alcohol dose matter? [J]. Can J Cardiol, 2011, 27: 668-670.

[10] VESELKA J, PROCHAZKOVA S, DUCHONOVA R, et al. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Lower alcohol dose reduces size of infarction and has comparable hemodynamic and clinical outcome[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2004, 63: 231-235.

[11] KUHN H, LAWRENZ T, LIEDER F, et al. Survival af-

ter transcatheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience[J]. Clin Res Cardiol, 2008, 97: 234-243.

[12] FABER L, WELGE D, FASSBENDER D, et al. One-year follow-up of percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in 312 patients: predictors of hemodynamic and clinical response[J]. Clin Res Cardiol, 2007, 96: 864-873.