分类号：

学 号：T2015085

**泰山医学院**

**硕 士 学 位 论 文**

**论 文 题 目：P 波离散度对食管癌术后发Th心房**

**纤颤的预测价值**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **作** | **者** 姓 | **名：许文波** |
| **学** | **科、专** | **业：内科学** |
| **学** | **位** 类 | **型：科学学位型** |
| **研** | **究** 方 | **向：心血管内科学** |
| **指** | **导** 教 | **师： 李秀昌** **教授** |
| **入** | **学** 时 | **间：2012 年 9 月** |

**论文工作起止时间：2014 年 3 月~2015 年 4 月**

目 录

[**中文摘要 1**](#_TOC_250008)

**英文摘要 3**

**符号说明 6**

[**前 言 7**](#_TOC_250007)

[**资料和方法 9**](#_TOC_250006)

[**结 果 13**](#_TOC_250005)

[**讨 论 16**](#_TOC_250004)

[**结 论 32**](#_TOC_250003)

[**参考文献 33**](#_TOC_250002)

[**综 述 37**](#_TOC_250001)

[**致 谢 44**](#_TOC_250000)

**原创性声明 45**

**P波离散度对食管癌术后发Th心房纤颤的预测价值**

**研究生：许文波**

**专 业：心血管内科导 师：李秀昌教授**

中文摘要

**研究背景：**

食管癌是我国常见的恶性肿瘤，随着医疗技术的不断进步，食管癌术后吻合口瘘等并发症的发生率大幅度降低，然而心血管系统并发症逐渐成为食管癌术后最常见的并发症，据90年代以来国内公开的相关文献显示食管癌术后心律失常的发生率高达20%-50%。而心房颤动成为食管癌术后并发的最主要的心律失常。因此，找寻一种预测食管癌术后发生心房颤动的方法是目前亟待解决的问题。P波离散度（P wave dispersion, Pd）最早由Dilaveris等在1988年首先提出，是指同步记录的12导联心电图中，不同导联中测定的P波最大时限（Pmax）与P波最短时限（Pmin）的差值

（Pd）。其数值的增高提示心房内不同位置存在有非均质的电活动，对房性心律失常尤其是心房颤动的预测有极其重要的意义，是近年来作为体表心电图的一个无创性的新指标。目前国内外通过Pd评价食管癌术后发生心房纤颤的相关研究较少，本研究通过观察食管癌手术前后P波离散度变化，并观察其预测食管癌术后心房颤动的价值，从而为临床治疗和预防新发心房颤动提供支持。

**目的**：

（1）探讨食管癌手术对患者心房激动传导的影响；

（2）明确P波离散度对食管癌术后并发心房颤动的预测价值，评价P波离散度的临床应用价值。

**方法**：

选择2013年1月至2014年12月在泰ft医学院附属医院胸外科住院病例187例，

年龄在50-79岁之间，确诊为食管癌并进行手术患者，男性163例，女性24例。排除相关疾病如肺心病，风心病，2年内做过开胸手术的患者。术前术后分别描记常规

12导联同步心电图，并进行P波最大时限，P波最短时限，P波离散度的测量。进行彩色多普勒超声心动图检查测定左房内径等超声指标，并测定血钾等血液生化检查指标。分析P波离散度与术后心房颤动的相关性，食管癌手术对P波离散度的影响以及

1

对食管癌术后并发心房颤动的预测价值。**结果**：

（1）房颤组与非房颤组比较术前P波离散度等相关指标进行对比发现房颤组Pd高于非房颤组，且术前Pmin（t=2.99, *P*=0.03）与Pd（t=7.07, *P*=0.00）的差异性具有统计学意义。

（2）通过对非房颤组手术前后P波离散度等相关指标进行配对样本t检验，发现手术前后Pmin（t=6.78, *P*=0.00）与Pd（t=7.08, *P*=0.00）均有明显改变，具有统计学意义。

（3）通过基线资料单因素分析发现房颤组与非房颤组在年龄（t=2.28, *P*=0.02）、血钾（t=4.91, *P*=0.00）方面具有明显差异。

（4）通过超声相关指标分析发现房颤组与非房颤组在左房内径、EF、FS方面均无明显差异。

（5）通过多因素分析发现P波离散度（B=0.140, *P*值=0.00, OR值=1.182, 95%置信区间为1.106~1.264）和血钾（B=-2.511, *P*值=0.00, OR值=0.081, 95%置信区间为0.023~0.282）为食管癌术后心房颤动发生的独立危险因素。

（6）ROC曲线分析Pd的曲线下面积为0.834，*P*值=0.00，预测食管癌术后心房颤动发生的最佳切点为34，约登指数最大为1.706。

结论：

（1）食管癌手术治疗能使患者术后Pd增高；

（2）术前Pd高与术前低血钾水平可以使食管癌患者术后发生心房颤动的机率增高，Pd值大于34ms会增加食管癌术后出现心房颤动风险。

**关键词** P 波离散度； 食管癌； 术后； 心房颤动

2

**THE EVALUATION OF THE VALUE OF P-WAVE DISPERSION IN THE PREDICTION OF ATRIAL FIBRILLATION IN POST- OPERATIVE PERIOD OF ESOPHAGEAL CANCER**

**Graduate student: Wenbo Xu Specialty: Cardiology Advisor: Prof. Xiuchang Li ABSTRACT**

**Research background**:

The esophageal cancer is a common malignant tumor in our country. With the advancement in medical technology, the incidence of postoperative complications such as anastomotic fistula has reduced tremendously and the cardiovascular complications have gradually become the most common postoperative complication in esophageal cancer. According to the relevant national literature in 20th century, the incidence of postoperative arrhythmia as the complication in esophageal cancer surgery is as high as 20% to 50% and the atrial fibrillation has become the major arrhythmia in the postoperative period of esophageal cancer. Thus the exploration of the predictor of the occurrence of postoperative complicated atrial fibrillation in esophageal cancer surgery is the problem to be solved. P wave dispersion was first introduced by Dilaveris in 1988 and is defined as the difference between the longest and the shortest P-wave duration recorded from multiple different surface ECG leads in 12-lead surface electrocardiograms. The increment of the value signifies the inhomogeneous atrial conduction at different locations inside the atrium. It has proven to be an important ECG predictor of atrial arrhythmia especially atrial fibrillation and also a new non-invasive indicator of surface electrocardiogram in recent years. Currently there are not much related researches in the evaluation of P-wave Dispersion value in postoperative complicated atrial fibrillation in esophageal cancer both in our country and abroad. Hence this research aims to observe the P-wave Dispersion pre- and post-surgery for esophageal cancer and also to observe it's value in the prediction of postoperative atrial fibrillation p, to provide support in the treatment and prevention of atrial fibrillation.

**Objective:**

(1) To investigate operative affection of atrial conduction excitement.

3

( 2) To predict P-wave Dispersion value in postoperative complicated atrial fibrillation. To evaluate clinical value of P-wave Dispersion .

**Method**:

From Jan. 2013 to Dec. 2014, 187 cases of post-operative patients(between 50-79ys old, Male 163 cases, Female 24 cases, except combined with pulmonary-cardiac disease, rheumatic cardiac disease and did Thoracotomy during 2ys) with confirmed diagnosis of

Esophageal cancer. Tracings conventional 12-lead synchronization ECG pre- and post-operative period. To measurements P-wave maximum time limit, P-wave minimal time and P wave dispersion. To measure left atrial internal diameter by Doppler ultrasonic cardiography and Potassium concentration by biochemical method. To analyses the relationship between P-wave Dispersion and postoperative atrial fibrillation; operative affection of P-wave Dispersion; and to predict P-wave Dispersion value in postoperative complicated atrial fibrillation .

**Result**:

（1）Pre-operative P wave dispersion related indicators was expressed in Atrial fibrillation and normal groups. Expression of Pd more higher than normal in Atrial fibrillation group, and have statistical difference in Pre-operative Pmin(t=2.99, *P*=0.03) and Pd（t=7.07, *P*=0.00）.

（2）Use samples t-test through P wave dispersion before and after surgery and other related indicators paired in normal group, Pmin(t=6.78, *P*=0.00) and Pd(t=7.08, *P*=0.00) had significant changes, have statistical difference.

（3）By univariate analysis of baseline data detect age(t=2.28, *P*=0.02) and

Potassium (t=4.91, *P*=0.00) had significant changes in both groups.

（4）By ultrasonic correlation index analysis found that both groups were not significantly different in LA, EF, FS.

（5）By multivariate analysis P wave dispersion(B = 0.140, *P* value = 0.00, OR =

1.182,95% confidence interval value of 1.106 ~ 1.264）and potassium (B = -2.511, *P* value = 0.00, OR = 0.081, 95% confidence interval value of 0.023 ~ 0.282) were independent risk factors for postoperative atrial fibrillation

（6）ROC curve analysis, sub-curve square mater of Pd is 0.834, *P*=0.00, The best

Cut-off point to predict postoperative atrial fibrillation was 34, Youden index up to 1.706.

**Conclusion**:

4

（1）Surgical treatment of esophageal cancer operation can increase the Pd in patients;

（2）Higher incidence of postoperative atrial fibrillation in esophageal cancer patients

With high Pd and low potassium preoperatively. The measurements of Pd value with longer than 34ms can increase the risk of postoperative atrial fibrillation .

**Keywords** P wave dispersion; esophageal cancer; postoperative; atrial fibrillation

5

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **符号说明** |  |
| **英文缩写** | **英文全称** | **中文全称** |
| Pd | P wave Dispersion | P 波离散度 |
| Pmax | Maximum P wave Duration | P 波最大时限 |
| Pmin | Minimum P wave Duration | P 波最短时限 |
| AF | Atrial Fibrillation | 心房颤动 |
| EF | Left Ventricular Ejection Frations | 射血分数 |
| FS | Left Ventricular Fractional Shortening | 左室短轴缩短率 |
| CFAE | Complex Fractionated Atrial Electrogram | 碎裂电位 |
| LAA | Left Atrial Appendage | 左心耳 |
| EDA | Early Afterdepolarazation | 早后除极 |
| APD | Action Potential Duration | 动作电位时程 |
| ERPA | Atrial Effective Refrectory Period | 心房有效不应期 |
| BMI | Body Mass Index | 体重指数 |

6

前 言

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一，随着吻合技术的不断改进，腔镜技术的不断发展，食管癌术后吻合口瘘等并发症的发生率正在大幅度降低，而伴随高龄患者的高龄趋势和手术指征的放宽，心血管系统所引起的并发症也逐渐成为食管癌术后最常见的并发症。根据近年来相关调查研究发现食管癌术后患者发生心律失常的机率为20%-50%。是目前发生率较高的并发症。其中以心房颤动（atrial fibrillation, AF）的发生率最高。心房颤动是临床上最多见的室上性心律失常，心房失去正常的活动规律，激动传导功能出现紊乱。心房肌纤维激动以每分钟350-600次的频率发放，且不同时间频率各不相同，如果没有得到及时纠正，心房状态持续恶化，造成心房内出现不规律及不协调的除极，通过不规律的房室传导引起心室的除极出现不规律。从而造成心房与心室运动的不同步性，引起射血分数下降，引起心排血量下降，心功能减低等表现。2014年9月美国胸外科协会(AATS)发布了新的预防外科术中和术后发生心房颤动以及发生房颤或房扑临床管理指南，认为术后房颤患者通常耐受良好，而且死亡率并不增加，但是不规则的快速心室率以及不规则的心房活动可以导致血液动力学不稳定，引起低血压和充血性心力衰竭，并引发患者产生疲劳和心悸等不适症状。更重要的是，与保持窦性心律的患者相比，出现术后房颤的患者发生脑卒中等其他手术并发症的危险性增高，这些患者在抗心律失常药物和围手术期抗凝治疗均存在挑战，这会延长患者的住院时间，增加住院费用。明确哪些患者处于发生术后房颤的高危状态，有利于针对这些最有可能从预防性治疗中获益的患者制定预防方案。目前已知的术后房颤的发病危险因素包括：高龄、高血压、风湿性心脏病、术后长时间缺血、左心室肥大、术前应用地高辛、周围血管病、阻塞性肺疾病和遗传因素等。美国心脏病学会

（ACC）和美国心脏学会（AHA）等机构联合发布的房颤患者管理指南在术后房颤方面的关注极其有限，美国胸科医师学会（ACCP）在CHEST上发布的循证临床实践指南也仅局限于对心脏手术后房颤的管理。而针对其他胸外科手术后心房颤动的管理少有报道。本研究旨在通过研究食管癌术后心房颤动发生的相关指标，寻找能够预测术后房颤的独立因素，临床早期干预提供帮助。

P波离散度（P wave dispersion Pd）是指同步记录的12导联心电图中，测量同一次心搏不同导联中P波最大时限与P波最短时限之间的差值（Pd）。该指标认为正常人中心房内传导时间不论是正向传导还是逆向传导，时间均应在50ms左右。即不论在心房内何处起搏，传导时间相对固定。当心房内出现传导障碍时传导时间会相应增

7

长，P波最大时间增加或呈现双峰，双峰间距＞40ms。从而使P波离散度相应增加，当P波离散度＞40ms时，提示心房内阻滞程度较大，心房内激动传导各向异性程度较高，容易引发一系列房性心律失常，特别是心房颤动。先后经过10年的研究发现

P波离散度增加提示心房内不同位置存在有非均质的电活动，反映心房内和心房间传导的不同步性增加，对房性心律失常尤其是心房颤动的预测有极其重要的价值，是近年来作为体表心电图预测心房颤动的一个无创性的新指标。

目前国内外通过Pd评价食管癌术后发生心房颤动的相关研究较少，本立项通过观察食管癌手术前后P波离散度预测食管癌术后心房颤动的发生率。从而为临床治疗和预防新发心房颤动提供支持。

8

**资料和方法**

##### **1**、 临床资料

## **1.1** 研究对象：

选择2013年1月至2014年12月共187例在泰ft医学院附属医院胸外科住院并

确诊为食管癌并进行手术的患者。男性163例，女性24例，年龄在50-79岁之间，

平均年龄59.58±9.28岁。按照术后一周内是否出现心房颤动分为两组，房颤组35例均为术前心电图未发现心房颤动且心电图诊断为正常心电图，术后一周内出现心房颤动的患者，非房颤组152例为手术前后均未出现心房颤动且心电图诊断为正常心电图患者，两组在性别上无明显差别。

## **1.2** 心电图诊断标准

窦性心律诊断标准：术前心电图可见明显P波，时间小于0. 12秒，肢体导联振幅＜0.25 mV，胸导联振幅＜0.15mV，在Ⅱ、Ⅲ、avF导联直立，avR导联倒置。心率在60~100次/分，PR间期在0.12s~0.20s. QRS波群及ST-T均正常。

心房颤动诊断标准：部分时段或全时段P波消失，代之以大小形态均不相同的 f

波，R-R间距绝对不等。

## **1.3** 入选标准

选取年龄在50-79岁之间，男女不限，病理确诊为食管癌，至少禁烟禁酒超过一周，术前常规心电图未发现房性心律失常，心电图诊断为正常心电图，无内外科急危重症，无严重感染，无内分泌功能紊乱相关疾病，无呼吸系统疾病，无病态窦房结综合征，无室速，室颤等严重心律失常病史，无心房颤动病史。

## **1.4** 排除标准

1）近两周服用抗心律失常药物的患者

2）有严重血流动力学障碍的瓣膜性心脏病，肥厚性心肌病，限制性心肌病和扩张性心肌病，PCI术后一年以内，心肌梗死后1年以内，冠脉搭桥术后一年内等心脏疾病的患者。

3）有甲状腺功能亢进，严重肺动脉高压，哮喘，慢性阻塞性肺疾病，近两周出现过肺内感染，慢性肾功能不全的患者

4）有病态窦房结综合征，严重的传导阻滞，预激综合征，持续性心房颤动的患者及有室颤、室速、阵发性心房颤动、心房扑动、频发房性早搏（多源和单源）病史的患者。

9

5）内外科急危重症，严重的感染，电解质紊乱，严重的心肺功能衰竭的患者。

6）严重的神经系统疾病，脑出血，癫痫，严重的脑梗塞，神志不清，意识障碍患者。

7）有躁狂，抑郁，焦虑，强迫症等精神疾病患者或服用抗精神疾病药物的患者。

8）起搏器或ICD植入患者

9）一月内做过其他手术的患者

10）临床资料不全的患者

11）能清晰测量P波时限的导联数小于9个导联的患者

## **1.5** 试验仪器

（1）心电图机采用十二道自动分析心电图机（FX-8322，北京福田电子医疗仪器有限公司，软件为FUKUDA ECG-Filing Software EFS-200C V01-02），床旁心电图机使用十二道自动分析心电图机（ECG-9020P，日本光电NIHON KOHDEN，心电图记录纸采用天津广大生产日本光电9010P 9020P/K 1250P用纸）。

（2）超声心动图采用GE 公司VIVID 7 型彩色多普勒超声诊断仪， 探头频率2～4 MHz。

（3）电解质分析仪采用上海迅达医疗仪器有限公司的XD687型，试管采用促凝胶管（成都普什医药塑料包装有限公司生产）。

##### **2**、 研究方法

## **2.1** 临床资料采集

包括患者的一般情况：性别，年龄，身高，体重，计算体重指数（BMI）=体重

（kg）/身高（m）2，有无高血压病。

高血压的标准为：正在接受降压治疗或入院后收缩压≥140mmHg 和或舒张压

≥90mmHg。收缩压≥140mmHg但舒张压＜90mmHg为单纯收缩期高血压。

血钾采集：采集时在患者输液前进行，或在输液装置的对侧肢体采集，应用真空促凝胶管采集，采集血量大于5ml，采血完成后立即轻轻倒转采血试管4~5次混匀标本，直立放置30分钟等待标本充分凝固，使用离心机进行离心，离心半径8厘米，离心转速维持在3500~4000转/分，离心10分钟。待血清与血凝块完全分离即可上机检测。全过程避免剧烈震荡，长时间日光照射和环境温度过高。

## **2.2** 心电图资料的采集

### 2.2.1 检查时，室内温度不低于18摄氏度，检查床远离大型电器设备，检查床宽

10

度不小于80㎝，心电图机接地线（接地电阻＜0.5Ω）。

2.2.2被检查人在清醒状态下，至少休息5分钟以上取平卧位，检查时要求病人全身放松，自由平稳呼吸。当病人的呼吸频率，心率，PR间期等值都与平时相近时，方可采集数据。

2.2.3电极放置位置充分做好清洁，用温开水湿润毛巾清洁皮肤表面，涂以生理盐水，以减少干扰，保证心电图记录质量。

### 2.2.4 按照国际统一标准放置电极，肢体导联依靠四个电极夹分别用红色(R)，黄色(L)，绿色(F)，黑色(N)。红色（R）电极夹放置在右手手腕处，黄色（L）电极夹放置在左手手腕处，绿色（F）电极夹放置在左侧脚踝处，黑色（N）电极夹放置在右侧脚踝处，所有电极夹电极板均贴附在肢体内侧。六个胸部电极球用红色（C1），黄色（C2），绿色（C3），棕色（C4），黑色（C5），紫色（C6）作为导联标记，顺序分别置于胸前V1-V6导联。红色（C1）置于胸骨右缘第4肋间，黄色（C2）置于胸骨左缘第4肋间，绿色（C3）置于胸骨左缘第4肋间与锁骨中线第5肋间连线的中点，棕色（C4）置于锁骨中线第5肋间，黑色（C5）置于左腋前线与V4导联同一水平，紫色（C6）置于腋中线与V4导联同一水平。

### 2.2.5 采用常规12导联心电图同步描记心电图，描记纸速度为25mm/s或50mm/s，增益设定为20mm/mV，以提高P波各点测定的精确度。

P波离散度测量方法采用图形放大手工设定P波起点，最小P波时限，最大P波时限，通过心电图程序中的标尺进行测量。测量时连续测定3个或3个以上心搏的

Pd取其平均值。

## **2.3** 超声心动图的采集

### 2.3.1 采集室内光线不宜过强，灰暗为宜。受检者安静休息后左侧卧位，平静呼吸，以获取最佳图象。用于心前区探查，平卧屈膝后用于剑突下探查。同步记录标准

II导联心电图。受检者胸部涂以超声耦合剂，适当调节仪器控制钮，然后按顺序进行常规检查。

### 2.3.2 二维超声心动图检查数据记录采用胸骨旁左室长轴观进行观察，其他切面排除异常情况。依次启动二维、脉冲波多普勒、连续波多普勒和彩色血流多普勒模式，仔细观察和评价心脏结构、功能以及血流状态，进行必要的定量测量。

胸骨旁左室长轴观：将探头置于胸骨左缘3—4肋间隙，扫查方向自被检查者右胸锁关节与左乳头连线平行。显示内容：右室前壁、右心室腔、左心室腔、主动脉根

11

部、主动脉瓣、左心房、二尖瓣、左室后壁、心包等。

### 2.2.3 测量指标：

#### 2.3.3.1 左房内径：于左室长轴测量左房前后径，测量三个心动周期取其平均值。

#### 2.3.3.2 左室射血分数（EF）：采用M型超声心动图Teichholz法测量。

#### 2.3.3.3 左室短轴缩短率（FS）：采用M型超声心动图Teichholz法测量。

## **2.4** 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件，数据以均数±标准差表示，一般情况采用单因素方差分析，计数资料采用卡方检验，计量资料采用独立样本t检验和配对样本t检验，采用逐步logistic回归分析描述各因素与术后心房颤动发生的关系，采用受试者工作特征曲线（ROC）曲线下面积判断P波离散度对食管癌术后并发心房颤动的判别能力，并确定切点。*P*＜0.05为统计学存在差异，*P*＜0.01为统计学有显著差异。

12

**结 果**

##### **1**、 基线资料

单因素分析表明，房颤组与非房颤组之间在性别，身高，体重，BMI，手术时间，手术方式，高血压病等方面无统计学差异，在年龄，血钾方面房颤组与非房颤组存在差异（*P*＜0.05），其中在血钾方面存在显著差异（*P*＜0.01）。见表 1

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **房颤组(n=35)** | **非房颤组(n=152)** | **t 值或2 值** | ***P* 值** |
| 年龄（岁） | 62.77±6.72 | 58.84±9.64 | t=2.28 | 0.02 |
| 男性（%） | 31（88%） | 132（86%） | 2=0.076 | 0.78 |
| 身高（cm） | 168.63±3.79 | 170.00±6.2 | t=1.24 | 0.21 |
| 体重（kg） | 69.91±13.71 | 71.45±13.59 | t=0.60 | 0.54 |
| BMI | 24.5±4.31 | 24.6±3.8 | t=0.15 | 0.88 |
| 手术时间（h） | 4.23±1.26 | 4.16±1.24 | t=0.30 | 0.76 |
| 手术方式 |  |  |  |  |
| 开胸 | 24（68%） | 120（78%） | 2=1.73 | 0.18 |
| 腔镜 | 11（32%） | 32（22%） |  |  |
| 血钾(mmol/L) | 3.69±0.28 | 4.10±0.47 | t=4.91 | 0.00 |
| 高血压病 | 3(8%) | 16(10%) | 2=0.12 | 0.76 |

**表1** **患者基线资料(** *x***±s)**

##### **2**、 两组间术前心电数据分析

对房颤组与非房颤组术前Pmin, Pmax, Pd进行独立样本t检验表明，房颤组与非房颤组在Pmin 中存在统计学差异（*P*＜0.05），在Pd 中存在显著性差异（*P*＜0.01）。见表 2

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **房颤组（n=35）** | **非房颤组（n=152）** | **t 值** | ***P* 值** |
| Pmin(ms) | 82.40±17.78 | 89.63±11.49 | 2.99 | 0.03 |
| Pmax(ms) | 122.40±18.37 | 116.00±11.01 | 2.69 | 0.08 |
| Pd(ms) | 40.0±7.67 | 26.37±10.77 | 7.07 | 0.00 |

**表2** **术前房颤组与非房颤组心电指标对比分析(** *x***±s)**

##### **3**、 术前术后心电数据变化分析

对非房颤组术前术后Pmin, Pmax, Pd进行配对样本t检验表明，术前组与术

13

后组在Pmin, Pd中存在显著性差异（*P*＜0.01）见表 3

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **术前组（n=152）** | **术后组（n=152）** | **t 值** | ***P* 值** |
| Pmin(ms) | 89.63±11.49 | 82.84±13.52 | 6.78 | 0.00 |
| Pmax(ms) | 116.00±11.01 | 114.63±13.08 | 1.44 | 0.15 |
| Pd(ms) | 26.37±10.77 | 31.79±10.73 | 7.08 | 0.00 |

**表3** **手术前后心电指标对比分析(** *x***±s)**

##### **4**、 两组间超声指标数据分析

对房颤组与非房颤组左房内径，左室射血分数，左室短轴缩短分数进行独立样本

t 检验表明，房颤组与非房颤组在超声各向指标当中并无明显差异。见表 4

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **房颤组（n=35）** | **非房颤组（n=152）** | **t 值** | ***P* 值** |
| 左房内径(mm) | 31.62±3.66 | 32.47±3.99 | t=1.14 | 0.25 |
| EF(%) | 66.29±2.61 | 65.21±4.32 | t=1.41 | 0.16 |
| FS(%) | 36.34±2.49 | 35.97±4.88 | t=0.43 | 0.66 |

**表4** **房颤组与非房颤组超声指标对比分析(** *x***±s)**

##### **5**、 **P**波离散度对术后心房颤动的预测价值

通过多因素的logistic回归分析术后心房颤动的危险因素，以术后是否发生心房颤动为因变量，选取年龄、血钾水平、术前Pmin、Pmax、Pd为自变量，进行logistic回归分析，运用向前逐步（似然比）选择法，进入标准为0.05，剔除标准为0.10，置信区间95%。结果显示：Pd的升高和血钾水平降低是术后心房颤动发生的独立因素。见表 5

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **B** | **S.E.** | **Wals** | **自由度** | ***P* 值** | **OR 值** | **下限** | **上限** |
| 步骤 1a Pd | 0.140 | 0.26 | 29.215 | 1 | 0.00 | 1.150 | 1.093 | 1.210 |
| 步骤 2b Pd | 0.167 | 0.034 | 23.955 | 1 | 0.00 | 1.182 | 1.106 | 1.264 |
| Ka+ | -2.511 | 0.636 | 15.584 | 1 | 0.00 | 0.081 | 0.023 | 0.282 |

**表5** **主要因素logistic回归分析**

**95%置信区间**

a. 在步骤 1 中输入的变量 Pd b.在步骤 2 中输入的变量 Ka+ **6**、**P**波离散度对术后心房颤动发生的**ROC**曲线分析

将187例患者按照是否术后发生心房颤动分为两组放入状态变量，将术前Pd 值

14

放入检验变量。发现Pd 的ROC 曲线下面积为0.834，渐进95%置信区间为

0.763~0.905, *P* 值＜0.05，预测术后心房颤动的的最佳切点为34，约登指数最大为

1.706. 见表 6

**表6** **P波离散度ROC曲线**







**渐进95%置信区间**

**面积**标准误**a渐进Sig. b**

**下限上限**

0.834 0.036 0.00 0.763 0.905

a. 在非参数假设下

b. 零假设：实面积=0.5

15

**讨论**

心房颤动（atrial fibrillation, AF）是临床上最多见的室上性心律失常，心房失去正常的活动规律，激动传导功能出现紊乱。心房肌纤维激动以每分钟350-600次的频率发放，且不同时间频率各不相同，如果没有得到及时纠正，心房状态持续恶化，造成心房内出现不规律及不协调的除极，通过不规律的房室传导引起心室的除极出现不规律，这种心房与心室运动的不同步性，引起射血分数下降，引起心排血量下降，心功能减低等表现。在1641年Wale等发现人类的肺静脉中存在由左心房心肌延伸包绕肺静脉的心肌组织，此组织连接左心房与肺静脉，形成“心肌袖”。经过大量临床实验与动物模型研究发现肺静脉内心肌袖可能是心房颤动发作的重要因素。

P波离散度（P wave dispersion Pd）是上世纪末期提出的新概念，是指在同步12导联心电图中，测量不同导联出现的P波最大时间和P波最短时间取其差值。该指标认为正常人中心房内传导时间不论是正向传导还是逆向传导，时间均应在50ms左右。即不论在心房内何处起搏，传导时间相对固定。当心房内出现传导障碍时传导时间会相应增长，P波最大时间增加或呈现双峰，双峰间距＞40ms。从而使P波离散度相应增加，当P波离散度＞40ms时，提示心房内阻滞程度较大，心房内激动传导各向异性程度较高，容易引发一系列房性心律失常，特别是心房颤动。先后经过10年的研究，可以独立作为心房颤动的预测因子。

##### 一、心房激动传导的各向异性导致**P**波离散度增加

**1.** 心房的生物学特点

正常人左、右心房间的电活动并非同步进行，由于窦房结位于右心房与上腔静脉交接处，通过前结间束，中结间束，后结间束与房室结相连，激动要到达左心房主要通过房间束进行传导，这使得靠近窦房结的右心房优先除极而左心房后除极，两者存在生理性不同步性。与心室肌不同，心房肌厚度较薄，不仅与上下腔静脉，肺静脉，冠状窦等多个静脉接口相连同时与房室瓣等特殊结构相连，这使心肌组织在其连接处表现出过渡区域，这些过渡区域心电活动在此特殊区域不仅存在起搏功能，而且在传导速度方面也呈现不一致性，这使得心房肌内电传导过程中存在不均质性；此外由于心房肌在各部位厚薄程度不均匀，且心房腔内压力较小，这使得心房肌不论实在生理还是病理因素影响下容易发生形态学改变，表面积增大，有利于折返形成；而且心房肌的血液供应分支较少同时心房肌的血供比较单一，并不十分丰富，非常容易导致缺血，从而使部分心房肌发生纤维化；心房肌纤维化容易导致心房内发生折返。心房纤

16

维化可使激动在心房内发生不均匀传导。通过细胞生物学研究发现，心房肌内的心肌细胞不同心室肌内的心肌细胞，心房肌肌束纤维纤细排列相对杂乱，肌束间侧连接较多；同时分布在心房肌的植物神经非常多，迷走神经和交感神经同时支配心房，使心房肌容易受到影响。当交感神经兴奋时，可以使心房肌内具有自律性的心肌细胞自律性升高，触发电活动增多，容易形成房性心律失常，迷走神经作用时又能够导致心房不应期的异质性增加，容易促进心房颤动的发生。正因为心房肌具有上述特点，导致心房内电传导具有明显的各向异性，使心房肌的生物学特性和电信号在心房内传导的扩散的不均匀性更加突出。

**2.** **Pd**是心房内存在不均匀电活动的反映

由于心房内各部分的自律性，兴奋性和传导性明显不同，这使得心房内的电活动具有弥散的不均匀性。这种不均匀性反映在同步12导联心电图中主要P波在不同导联上持续时间上的不同，由于心电图中各导联走行均不相同，有的导联观察到P波较宽，而有些导联上P波结束较早。通过测量P波最大时限与P波最小时限的差值，即P波离散度。用来评价心房在除极过程中的不均匀性的程度。

##### 二、心房颤动的发生机制

近些年通过大量的临床研究和动物模型实验表明，心房颤动发生和维持是由多因素共同作用的结果。心房颤动的产生需要触发因素和和维持基质两者均不可或缺，即便有了触发因素如果没有能够形成多个折返条件的维持基质，心房颤动也很少出现或复发。心房肌内出现的传导阻滞和不应期的长短不一都可能成为心房颤动发生的提供基础，这些触发因素很多包括自主神经作用、心动过缓、各类快速性房性心律失常、预激综合征和心房内张力增高等。心房颤动发生后维持机制主要与心房内间质的纤维化有密切关系。心房内间质出现纤维化可以使局部心房内的电信号传递过程中受到影响，不应期不一致导致激动可能绕过部分区域而形成折返。从而是心房颤动容易发生。在发生心房颤动的器质性心脏病患者当中，长期心房颤动可能造成心房内压增高从而导致心房腔变大，心房肌纤维化等，这些又为心房颤动的维持提供了有利条件。此外如果细胞内钙离子出现异常和钙离子代谢紊乱也有利与在心房颤动的维持。

有研究发现新出现的心房颤动或阵发的心房颤动患者产生机制多与触发因素有关。这种观点在临床中得到了广泛的认可，但这些触发因素有很大一部分与维持因素相重合。典型新发心房颤动或阵发性心房颤动多数患者都可以发现导致其心律失常发生的异位兴奋灶，但这种异位兴奋灶并不是所有患者都能够标测到。而有研究表明持

17

续性心房颤动或永久性心房颤动患者可以通过对单个兴奋灶进行射频消融可以根治心房颤动的发生，这些患者心房颤动的发生机制极有可能与该兴奋灶有关。

根据近年来，分子生物学及心电生理的的不断发展，发现心房颤动的发生机制主要与以下因素有关：1。心房细胞和传导系统的退化病理改变；2.未能及时干预的器质性心脏病如风湿性瓣膜心脏病各类心肌病；3.心肌缺氧造成的缺血改变，电解质紊乱，慢性阻塞性肺疾病，甲亢等疾病；4.急性心肌炎或心包炎、或心脏外科手术后；5.遗传因素造成的特发性心房颤动；6.自主神经功能障碍。

局灶驱动学说认为，房颤由相对稳定的局灶高频电活动驱动。这种相对有规律的高频折返活动称之为转子。转子存在的区域是房颤维持的关键位置，以肺静脉左房交接处多见。转子可以稳定的存在与结构正常的心脏当中，称之为母环。以往的研究认为转子存在不稳定性，不仅位置可以不停游走，而且转子出现的时间也没有规律可循。

2012年Narayana等通过电标测系统标测转子并进行房颤的消融术发现97%的患者都能够发现稳定的转子，对此转子消融疗效较好[1]。尽管其他研究并未发现上述结果。此外碎裂电位（complex fractionated atrial electrogram, CFAE）也是近年关注比较多房颤相关因素。碎裂电位是一种心房连续碎裂的激动电位，表现为基线上记录到两个或两个以上心房波，并在基线上下持续波折超过10秒。目前的研究发现碎裂电位主要集中在肺静脉、左房前壁、间隔部、左心耳、冠状窦、左房上部和二尖瓣峡部。

Nadmanee等认为，碎裂电位是心房颤动维持的重要部分，对此部位进行射频消融可以终止房颤[2]。大量临床研究发现碎裂电位与心房内传导缓慢、功能传导阻滞、多重子波碎裂碰撞等有关。Katritsis等发现68.8%的阵发性心房颤动患者自主神经丛的分布与发现碎裂电位的部位一致，提示碎裂电位的发生可能与自主神经的激活有关。鲁志兵等通过对右心耳局部使用高浓度乙酰胆碱造成所有实验动物出现心房颤动并能够记录到碎裂电位。而且碎裂电位的分布与自主神经纤维的密度和神经递质的浓度有密切关系。激活自主神经节丛或消融自主神经节丛可以使碎裂电位出现或消失，这均说明心脏中自主神经节丛的激活是碎裂电位产生的根源所在。既往研究认为，碎裂电位的发生是转子发生颤动样传导所引起。转子不断发出高频率连续波阵面，遇到病理性或生理性阻滞产生多个不稳定子波。鲁志兵等的研究与此种结论不同。该研究发现碎裂电位的快慢程度和紊乱程度与自主神经节丛有密切关系，越靠近自主神经节丛速度越快，紊乱程度越大。而与转子造成的颤动样传导分布并不一致。研究者认为该表现与心脏局部神经兴奋能在短时间内通过快速的神经传导使自主神经节丛兴奋性增

18

高有密切关系。该研究在左心耳处涂抹高浓度乙酰胆碱，能够诱发出到高频率规律电信号，但在靠近左心耳处记录到的碎裂电位不如靠近自主神经节丛的高。而且越靠近左心耳，碎裂电位越少，反而越靠近自主神经节丛却越多。消融左侧自主神经节丛后，将高浓度乙酰胆碱重新涂抹在左心耳表面，仍能够诱发出高频率规律电信号，但左心耳以外的部位记录到碎裂单位明显减少。研究者认为，左心耳局部应用乙酰胆碱时，分布在左心耳表面的传入纤维将刺激信号传回至自主神经节丛，自主神经节丛活化后通过传出纤维沿轴突的分布释放大量神经递质使碎裂电位产生。由于靠近自主神经节丛的区域神经纤维分布较为紧密，所以碎裂电位较为明显。消融左侧自主神经节后，使神经传导弧被损坏，所以左心耳外区域的碎裂电位明显减少。

随着电生理对心房颤动的发生机制研究的不断进展发现，肺静脉内的心肌袖以及心房肌内存在的不同步异质性可能是心房颤动发生的原因，由心房内异位兴奋灶异常激动或单个微折返引起多折返子传导或在心房肌内由于不应期长短不一引起的多个折返环路引起的颤动样传导[3, 4]。此外，因为长时间心房颤动引起心房肌结构重塑有利与心房颤动的维持。这种快频率电激动和细胞内钙超载有可能加速此过程，伴随多个亚细胞机制变化。

##### 三、肺静脉肌袖可能是心房颤动的始动根源

早在1641年Wale等发现人类的肺静脉中存在由左心房心肌延伸包绕肺静脉的心肌组织，此组织连接左心房与肺静脉，形成“心肌袖”。到1876年有研究[5]发现在肺静脉内记录到自发的独立的电活动，到1998年Haissguerre等[6]研究称肺静脉内心肌袖的电活动可能是心房颤动始动因素。在肺静脉心肌袖内的心肌细胞异常激动是90%心房颤动的发生原因[7, 8]。肺静脉心肌袖的存在导致其成为房性心律失常发生的最常见的部位，通过组织胚胎学研究也表明肺静脉心肌袖与心房肌细胞同源的由左心房延伸至肺静脉的心肌细胞。临床上可以通过环静脉消融术消除心房颤动，这一点也间接证明心房颤动的起始原因是由肺静脉或其他区域异常单个或多个异位兴奋灶激动进入心房所致。

基于肺静脉的解剖和生理特征决定肺静脉极容易导致房性心律失常。左房和肺静脉交接处具有结缔组织分割的不均匀分布的心肌纤维，使其在传导方向和不应期长短都出现不同。而不具有传导性肌纤维又给激动的折返传导提供了有利条件。这部分组织比较类似于冠状窦和房室瓣中心房肌和平滑肌结构，在通常情况下具有同步性，并不表现后除极，但在张力增高，儿茶酚胺刺激或异常快频率放电的情况下出现延迟后

19

除极[9]。

另外心房颤动的患者中的肺静脉心肌袖传导功能也具有特殊性，心肌袖内不应期在不同部位长短不同，在快速性电刺激时缩短程度不同性加重，从而为折返创造条件。这些情况在心房颤动患者中表现的更为明显[7]。在心肌袖内发现能够高频放电的异位兴奋灶，这些兴奋灶在向左心房传导过程中被阻断。在异丙肾上腺素等作用下，左心房的不应期变短，心肌袖内异常放电向左心房传导阻滞减弱或消失，激动进入左心房而诱发心房颤动的发生[10]。

尽管经过电生理学研究发现心房颤动患者90%以上的触发原因集中在心肌袖内，但仍有少部分触发灶位于上腔静脉、马氏韧带和冠状窦内[8]。尽管这些部位的触发灶并不多见，但是都处于心房向静脉的延伸结构内。有研究表明起源于右心房与上腔静脉交界处上方19mm内上腔静脉的异常兴奋灶发生率达到6%。而处于冠状窦马氏韧带内类似肺静脉心肌袖的心肌组织也可以触发心房颤动的发生。有研究在左心房壁或沿右心房内的终末嵴均发现具有触发特征的异位兴奋灶[7]。

**1.** 肺静脉心肌袖的解剖学和组织胚胎学研究

肺静脉的解剖差异性较大，大部分人类心脏具有4根肺静脉，75%均有独立开口，部分在左侧或右侧具有共同开口，以左侧共同开口常见。右侧变异性相比左侧较大

8%~29%的患者发现根数增加，多分支或早分叉现象。心房颤动的患者肺静脉口多呈呈椭圆形，且上下口径偏大，漏斗形亦非少见。右上肺静脉比邻上腔静脉及右心房，右下肺静脉水平走行。左上肺静脉比邻左心耳，左下肺静脉走行于降主动脉附近。在心房颤动患者中，男性和持续性心房颤动相比女性和阵发性心房颤动，肺静脉的内径均有增大表现。

肺静脉的作用主要是将经过氧合的动脉血流入左心房，但肺静脉-左房交界处无瓣膜，这点与其他静脉不同。早在1642年就有学者发现在人和牛，犬等动物的肺静

脉被心房肌包绕向外伸展1-2厘米，形成所谓“心肌袖”，将心房和肺静脉连成一体。有研究表明97%的肺静脉存在心肌袖，而且上肺静脉心肌袖较下肺静脉明显发达。

HNK-1抗原是验证幼稚期房室传导组织的重要指标。近来人类胚胎学研究发现，发育中的心脏传导系统、房室环、窦房环以及肺静脉处心肌袖中的心肌细胞，均有短暂性的HNK-1抗原表达。由此说明，在胚胎早期，心肌袖与左心房在发育过程中走的是不同路线，它起源于窦静脉系，与窦房结、房室结、希氏束等传导系统相似，并且胚胎期就具有自律性。

20

组织学、光镜和电镜下证实肺静脉壁由薄的内皮层、内皮下层、内连接组织层、平滑肌层和外连接组织层等构成，其结构从心房到肺静脉壁的移行是逐渐的左心房心肌袖与静脉壁平滑肌重叠延续为一个整体。静脉内皮层之间被内连接层分隔。左房和肺静脉交接处的心肌袖为平均1.1mm，远端逐渐变细，心肌细胞逐渐减少并被致密的结缔组织围绕，肌束排列复杂而不规则，以围绕静脉长轴呈螺旋状排列的环形肌束为主，但亦可见沿着肺静脉长轴纵行或斜行排列的肌束。这些肌束相互之间交叉成网状。随年龄增加，心肌袖内心肌细胞纤维化程度逐渐加重。此外，心肌袖的肌纤维排列及厚度等方面存在明显的区别[11]。上肺静脉肌袖长为13-18mm，最长可达48mm，下肺静脉的肌袖较短，多为8-10mm。下肺静脉心肌袖明显短于上肺静脉，且发育没有上肺静脉好。肌袖厚度在上下肺静脉中也不相同，上肺静脉下壁和下肺静脉的上壁外与心房连接处的心肌袖要厚一些。这与临床电生理研究中发现的冲动好发部位一致。研究显示心房颤动的患者其上肺静脉心肌袖的长度较非心房颤动的患者上肺静脉心肌肌袖更长，并且在上肺静脉口处左心房肌的平均厚度上增多也比较明显[12]。正是因为上述原因增大了心肌袖在激动传导的各向异性，有利于传导阻滞和折返激动的发生

[13]. Haissanguerre等对异位兴奋灶进行标测的结果也表明，肺静脉中心肌袖发育程度与肺静脉内异位兴奋灶的发生比例呈正相关性。通过对45名心房颤动患者触发点的研究中发现94%触发点聚集在肺静脉，尤其是上肺静脉周围。

内径最大的肺静脉是绝大部分异位兴奋灶的起源最多的部位；其异位兴奋灶的出现的比例与不同分支静脉的心肌袖发达程度呈正相关性。肺静脉各内径和其心肌袖发达程度差异都可能是导致异位兴奋灶起源点分布不同的原因。在左房和肺静脉交接处存在楔型的结缔组织，将肺静脉内心肌组织与左心房心肌组织完全分隔或仅有少数组织相连，这些结缔组织可能是左房和肺静脉交接处存在传导缓慢或阻滞的主要原因。研究显示左房和肺静脉交接处越宽，异位兴奋灶冲动发放就越活跃，较宽较厚的左房和肺静脉交接处可能出现折返活动，其触发活动更容易出现。

**2.** 肺静脉的细胞学特点

有学者研究肺静脉的超微结构发现，在肺静脉心肌袖中的心肌细胞存在闰盘链接，所以在肌袖中心肌细胞之间可以有电信号的传导，这个发现具有非常重要的意义。随后的研究在光镜下发现人类肺静脉心肌袖内存在与窦房结的结样细胞非常近似的起搏细胞（P细胞，即光镜下该类细胞横纹不发达，胞浆染色较浅，核仁较大，核周围存在亮区；电镜下其肌原纤维不发达，Z带不完整，核大，细胞核膜表面均匀，常

21

染色质颗粒均匀，胞浆电子密度低，线粒体小而分散[13-15]。同时还存在其他特殊传导细胞，如移行细胞和浦肯野细胞。通常情况下，心肌袖的电活动受制于窦房结，自身的起搏功能并不能表现。当窦房结功能受到抑制时心肌袖内的P细胞失去超速抑制的对象从而表现出起搏功能，可引发心房颤动。遍布肺静脉及其附近区域内浦肯野细胞和移行细胞可能提供了心肌袖与心房之间的传导介质。然而，相关研究只是在心房颤动患者的心肌袖内发现了起搏细胞，但这些细胞在正常人中是否存在，以及这些细胞是否与心房颤动的发生有关仍需要进一步的实验和研究。

有研究表明，心房颤动的触发和维持过程中自主神经调节功能非常重要。有学者对心脏神经丛的深入研究发现，心脏神经丛的多数集中在肺静脉处，近一半的神经元和神经丛集中在肺静脉开口位置。有研究也证明在肺静脉壁中含有许多神经节细胞及神经纤维。通过组织胚胎学研究也证明肺静脉肌袖起源于窦静脉系，且部分具有自律性。

**3.** 肺静脉的分子生物学特点

近年来针对心房颤动发作的分子生物学研究主要集中基因型、离子通道、连接蛋白、血管紧张素、细胞超微结构（线粒体、肌浆网、核染色质）等诸多方面。有学者通过对左心房与肺静脉连接处（LA-PV）和左心耳（LAA）进行全基因组基因表达对比研究发现，不论是基因芯片检测还是通过PCR技术进行实时定量实验，在54675个基因序列中，仅在心房颤动患者中，有391个基因序列存在差异，就是在正常心律

患者中，也有332处基因序列出现不同。这些基因序列与各类心律失常，细胞凋亡、纤维化、肥大等存在联系。就左心房与肺静脉连接处和左心耳而言，左心房与肺静脉连接处比左心耳表达更多的2型同源异构结构域（PITX2）以及它的靶蛋白—2型短同源异型框（SHOX2），这在正常心律或是心房颤动患者中并无明显差别。有研究认为2型同源异构结构域可以抑制窦房结特定基因的表达，从而使自身的异位兴奋灶得到更多的表达，表现出由肺静脉心肌袖引发的心房颤动。另外也有研究表明心房颤动患者的左心耳处存在5种大量的与血栓形成相关的基因表达。通过大量心房颤动相关的分子生物学动物模型研究发现，左心房特定部位基因表达，发现左心房与肺静脉连接处对心房颤动的触发有非常重要的意义。

**4.** 肺静脉肌袖细胞离子流的研究

近年来有研究表明尽管肺静脉心肌袖中的心肌细胞与左心房内的离子流方面并不相同，正因为如此也造成了他们的电生理特性也不相同。心肌袖内心肌细胞的延迟

22

整流钾电流（IKs、IKr）较左心房内的心肌细胞大，但内向整流电流（IKl）、瞬时外向电流（Ito）和L型钙流（ICa, L）较左心房的心肌细胞小。由于上述特点，心肌袖的内向的IKl较小，导致其动作电位时程0期去极化缓慢，也由于心肌袖具有较大的IKs、

IKr和较小的内向ICa，L，也导致了其动作电位时程和有效不应期较短。这些相比左心房的心肌细胞而言更有利与折返的发生。通过对心肌袖内心肌细胞和左心房内心肌细胞研究还发现，两者的钠电流（INa）并无区别，这证明心肌袖内心肌细胞Vmax的下降很可能是由于IKl减少导致静息电位水平下降所致[16-17]。有研究表明心肌袖内心肌细胞有些没有起搏活性，有些具有起搏活性。这些具有起搏活性的心肌细胞的ICa, T

检出率要比左心房内心肌细胞检出率明显增高，ICa，T作为心肌细胞的一过性内向离子流（Iti）,可能引起心肌袖触发折返活动，也证明心肌袖内心肌细胞对心律失常的发生具有重要意义[18-20]。

**5.** 肺静脉肌肉系统电生理

心肌袖在心房颤动的触发和维持中就有非常重要的地位。但是，究竟这一部位是如何容易发生心律失常仍有待研究。目前，有关心肌袖致心房颤动的离子流研究资料仍非常有限。有学者通过进行标测研究发现，心肌袖内的折返有可能是发生心房颤动的的主要原因，也肯能是由于心肌袖内的异位兴奋灶触发有关。

心肌袖内存在的缓慢传导区、递减传导、非一致的各向异性和复极的异质性等特点，这些电生理现象可能为折返提供了基础。心肌袖内的肌束排列复杂而不规则，以围绕静脉长轴呈螺旋状排列的环形肌束为主，但亦可见沿着肺静脉长轴纵行或斜行排列的肌束。这些肌束相互之间交叉成网状，有时有明确连接，有时被分割，与穿插之中的结缔组织和不均匀分布的脂肪组织一起构成了心肌袖的独特传导特性[7]。这种传导特性造成冲动在心肌袖内呈现递减传导，也造成心肌袖肌纤维之间传导时间和不应期时间不同性增加，这点与左心房不同。这点通过在心房内电刺激或房性早搏时，在肺静脉处发现的碎裂电位（通常是递减传导所致）和心肌袖内肌纤维的错综走行都验证了了心肌袖内存在各向异性的特征[9]。Nakagawa等[21]观察62例心房颤动患者210根肺静脉发现心肌袖的触发活动以左心房与肺静脉连接处（LA-PV）的环形连接最为多见（72%），推测左心房与肺静脉连接处的环形肌束可能是折返激动和或触发活动的初始部位，原因可能是左心房与肺静脉连接处的肌束排列非常不规则且处于心房与肺静脉之间具有传导的各向异性，导致此处心肌细胞不应期离散度增大，随着年龄增长，心肌纤维化程度的加重，致使激动在此处传导速度和方向的异性增加，有利于折

23

返激动的形成，为心房颤动的触发和维持提供支持。

有一些实验证据提示，心肌袖内异位兴奋灶，或单独或与心肌袖内存在个各向异性提供的基质在心房颤动的触发和维持过程起到了一定的作用。有研究显示，心肌袖中的异位兴奋灶发生的比例随病理情况的加重而增加[7, 22]。该类研究还发现左心房后壁在持续性心房颤动中具有一定影响。但是，心肌袖内异位兴奋灶与心肌袖内的病理基础之间怎样联系至今仍未完全明确。同时左心房后壁与心肌袖之间孰轻孰重或者可能两者共同参与心房颤动的触发和维持仍有存在争议[10]。

有研究表明，心肌袖的电生理特性可以通过自主神经兴奋性的变化来调节。对肺静脉的分子生物学研究发现，左心房和肺静脉通过肾上腺素能和胆碱能神经纤维支配。随着心电生理的发展和研究发现，通过在针对心房颤动治疗的射频消融过程中如果消除左心房与肺静脉连接处周围所有的迷走反射，在环静脉消融术后心房颤动的复发机率将大幅度降低。也有临床研究发现除了环静脉消融术外对于左心房那进行环形消融术时去除肺静脉神经支配使副交感神经活性降低也可大幅度降低阵发性心房颤动的复发机率[23]。

**6.** 心肌袖的电生理相关研究

心肌袖内的心肌细胞含存在具有起搏功能的细胞，可能成为正常心脏的潜在起搏点，这点通过组织胚胎学研究也得到了证实[24]。这些心肌袖内的心肌细胞与窦房结相似，不仅具有缓慢的0相除极化和显著的4相除极化，并且在动作电位3相平台期或平台期早期可记录到由于早期后除极所产生的触发活动，是非常典型的慢反应动作电位。有学者对照正常犬与持续6~8周新发快速性心房颤动犬中心肌袖内的心肌细胞发现，两组犬模型中均发现具有起搏功能的P细胞，而且，心房颤动犬中起搏细胞占心肌袖内其他心肌细胞的比例更高（93%比41%）[19-20]。在对离体的心肌袖标本研究发现，在离体后心肌袖的心肌细胞具有动作电位4位相自动除极的能力，同时也发现具有能导致心律失常发生的早后除极(EDA)现象。这种电活动表现在洋地黄过量时，可引发左心房和心肌袖内出现大量异位兴奋灶，同时应用普鲁卡因酰胺后能够相应减少，这种现象均表明心肌袖在心房颤动等心律失常中的触发和维持均有重要意义[25]。

此外心肌袖内心肌束纵横交错的形态学特症以及电生理学特性也可能是造成折返的重要原因。有学者对健康犬的心肌袖进行光标监测发现在心肌袖内心肌细胞除极与复极过程并不具有规律性，期前收缩等提前刺激可导致肌袖内出现缓慢传导及或单向传导阻滞，从而诱发单个折返环或多个子折返的发生，应用异丙肾上腺素和电刺激

24

可以增加这种折返环的发生率。有研究也发现肺静脉不同区域内不应期的长短也不相同，远端的不应期较短，近端的不应期较长。短时间快速肺静脉放电可能使肺静脉各细胞的有效不应期不同步缩短，从而导致急性电重构，这种电重构是激动在肺静脉中更容易出现心房颤动，而且一旦出现更容易维持一定时间，如果能够消除电刺激电重构很快消失。上述特征都有力说明心肌袖内的心律失常表现与折返机制存在密切的关系[17、26-28]。

通过对动物模型的实验研究，心肌袖内具有自身的电信号。Hwang等[29]经过临床实验也发现，通过对阵发性心房颤动的患者的电生理研究，发现无论患者有无心房颤动发作，均可在肺静脉心肌袖内观察到两个峰电位，前一个电位振幅较小，代表心房的电信号，后一个电位持续时间短、振幅相对较大、波形高尖，是肺静脉心肌袖的电活动，命名为尖峰电位或肺静脉电位。尖峰电位的特点是：激动时间持续短、波峰尖锐、振幅高。通过电生理研究发现，在正常心律时，高频的肺静脉心肌袖电位出现在低频的左心房远场电位后，说明是左心房先激动而肺静脉后激动，是正常的传导方式。但是发生心肌袖起源的房性心律失常时，肺静脉心肌袖电位出现在左心房电位之前，说明激动的先后顺序发生了改变，先激动肺静脉后激动左心房。随着心肌袖内异位兴奋灶增多，提前的尖峰电位出现的频率增多，心房颤动的发生机会将大大增加。原因可能与以下几个方面有关。

6.1自律性增高：Perez-Lugones A[30]发现在心房颤动患者的心肌袖内存在具有很多具有自律性的起搏细胞、移行细胞和浦肯野细胞，近年来通过心电生理研究方面也发现在静息状态下，心肌袖内的一部分细胞具有窦房结细胞相似的可自发除极的慢反应动作电位，这类细胞具有缓慢的0期去极化和显著的4期去极化，而且这些结样细胞离子流特点与起搏细胞相似，具有起搏活动的心肌袖细胞的内向整流钾电流(IKl)与心脏内具有起搏功能细胞的IKl相似。

6.2触发活动：Chen等[31]通过对犬心肌袖内心肌细胞的电生理研究发现心肌袖细胞能够独立或通过异丙肾上腺素诱发产生显著的4期除极化，由此产生慢反应动作电位和快反应动作电位，并且在动作电位3相平台期或平台期早期可记录到由于早期后除极所产生的触发活动。这种震荡性后电位，是一种高频性的不规则电活动。

有学者认为时间短振幅高的尖峰电位并不是独立原因产生，而是由两部分组成，即以心肌袖内起搏细胞自律性增高引起快或慢反应动作电位为起始，其后可能是因为体内神经调节或体液调节所引发的触发活动导致的高频不规则电活动。这种快速心律

25

失常的高达24赫兹的高频不规则电活动不能用用单独起搏细胞自律性增高造成心房颤动所解释。

6.3微折返：Hocini等[32]通过研究观察正常犬肺静脉的心内膜电活动发现局部的激动延缓其附近区域也出现传导延迟。当出现异位兴奋灶或电刺激时，激动绕过单个或多个传导阻滞区不断发生弯曲，导致多个微折返的发生。有研究发现，约50%的肺静脉相关性折返可被异位性激动所诱发，折返环的大小仅有1-2mm，而频率高达300-400次/分。此外有学者通过篮状多电极标测在肺静脉的缓慢传导区域内，即左心房肺静脉连接处记录到碎裂电位。同时这些能记录到碎裂电位的区域内在激动传导过程中呈现递减传导，这种递减性传导具有一定的生理特性，能使外界的高频率电活动

（主要是来自于心房）在此区域内被阻滞。同时也避免来自肺静脉的快频率电活动向心房传导。但是，正因为这种递减传导使得这片区域也为折返产生或维持提供平台。有学者采用[33]高分辨率光学标测技术研究离体灌注心脏的电生理特性发现这片区域之所以能够记录到碎裂电位，主要和其特有的组织学特征有关，这片区域正是肌纤维细胞排列方向的转折的位置。经过有关房颤动物模型和心内膜标测研究提示，碎裂电位可能是慢传导、微折返、波阵面碰撞、转子或碎裂波形成颤动样传导的关键部位。有实验证明肌纤维走行变化越大，其激动传导的时间就越长，左心房肺静脉连接处正是处于走行变化最大处，大大增加轴向阻力。这为折返激动的发生提供了有利条件。有研究发现肺静脉内心肌袖的动作电位时程和有效不应期均与心房肌不同，均长于正常心房肌。而且心肌袖的静息电位较低，在0期去极化极其缓慢，传导也发生延迟；这可能与心肌袖的间隙连接蛋白40（CX40）缺乏而CX43却正常有关。这种现象导致心肌袖内的心肌细胞间失耦联现象严重激动传导发生延迟，这些均为折返激动的发生和维持提供了重要基础。

总之，通过大量的动物实验和临床研究发现，肺静脉心肌袖不论是在触发还是在维持心房颤动中都起着非常重要的作用，这一看法在医学界得到了广泛认同。首先，心房颤动的触发可能由单个或多个异位兴奋灶在心房内快速发放激动有关。但经过

Haissauguerre等研究发现肺静脉是提供异位兴奋灶的主要来源（94%）[34]，在肺静脉以外的兴奋点在触发心房颤动中仅占6%~10%。心房颤动的维持需要微折返环路或转子，多个子环路与转子的高频率激动，使得的螺旋样波传播至周围心房组织。随着多转子数量不断增加，传导变的缓慢和不规则，长期作用可能导致心房的结构重构从而引发持续性心房颤动。有研究显示左房和肺静脉交接处是转子的主要分布区域，在心

26

房颤动中起主导作用。有研究也表明肺静脉-左房区域具有非均质的电生理特性、能够维持折返（微折返或大折返）等多个心房颤动发作的因素。

**7.** 自主神经与心肌袖

自主神经对心房颤动的触发和维持也具有很重要的地位，在肺静脉-左房交界处分布有很多成簇自主神经神经。因此肺静脉在心房颤动的触发和维持中起着关键作用。

自主神经对心脏的作用分为两个系统，即外源性系统和内源性系统。心脏的传导系统受左右迷走神经及左右星状颈中神经节支配。外源性系统主要来自脑部和脊髓支配心脏的交感神经和迷走神经组成，交感神经来自下丘脑后外侧，发出节前纤维并终止于颈上、颈胸和胸神经节。迷走神经源于延髓内侧，分为迷走神经干、迷走神经丛和迷走神经结构后神经元，这些迷走神经大部分集中在上腔静脉和主动脉之间的脂肪垫内。起源于内源性系统则主要依靠左右心房外膜表面的自主神经节。内源性系统不仅仅接受外在系统的调节，而且本身也具有独自调节心脏功能的能力。这些能力表现在收缩性，传导过程及自律性等方面。Lu等研究发现内源性系统不仅是外源性系统下传指令的中转站，也是心脏局部反射弧线的中心。当心脏局部的自主神经末梢激活时，电信号经传入纤维激活神经丛，神经丛激活后通过传出纤维释放大量乙酰胆碱和去甲肾上腺素，这些神经递质作用于肺静脉、左右心房及左右心耳，而后激动又被传回到神经丛，这种循环最后导致神经丛完全处于激活状态，临近的肺静脉对神经丛的驱使成为触发和驱动心房颤动最为有效的原因。这种心脏局部神经兴奋在短时间内通过快速的神经传导使神经丛充分激活，称之为“心-心反射”。

心脏内源性系统由多个神经纤维聚集的成网络状的神经节丛组成，主要集中在心外膜的脂肪组织中。Scherlag等经过心房神经丛的深入研究将心房神经节丛分为四部分：（1）前右房神经节丛，位于右上肺静脉前，存在右肺静脉与右房之间的脂肪垫中，主要支配窦房结和周边心房的活动，有减慢窦性心率的作用；（2）下右房神经节丛，位于右肺静脉下，主要支配房室结和周边心房的活动，有减慢房室结传导的作用；（3）左上心房神经节丛，位于左房上静脉与左房连接处；（4）左下心房神经丛，位于左下肺静脉与左房连接处。可见，肺静脉处的神经丛占据了心房神经丛的大部分，占总量

44%的神经元或神经丛位于肺静脉开口处，12%在肺静脉尾部，左肺静脉的左侧有

12%[35]。最近发现人类肺静脉壁中含有神经节细胞和大量神经纤维，这些神经元和神经纤维的激动可以引起肌袖细胞的自律性、不应期、传导速度等电生理特性发生改变，

27

这种空间分布的调整和功能的改变导致肌袖细胞电生理特性的空间不均一性增加，最终引起肺静脉源性心律失常发作。总之，肺静脉区域复杂的解剖特性、电学特征、肺静脉肌袖的组织学特点、肺静脉区域的神经分布在阵法性房颤的诱发和维持上都起着重要的作用，肺静脉区域是大部分阵法房颤的“维持基质”。

有一些实验证据提示，肺静脉的电生理特性可以由自主张力的变化来调节。有肺静脉兴奋灶的患者，在阵发性心房颤动发作之前可见原发性肾上腺素张力的升高及紧随其后的迷走兴奋占主导。在非选择性的阵发性心房颤动和不同心脏情况下的患者中，自主神经系统是相似的[36]。最初的研究发现，诱发心房颤动阈值最低的部位在肺静脉的入口。此外，β阻滞剂可以使这种反应变弱，而阿托品可以使心房颤动不易诱发[37]。解剖学研究揭示，左房和肺静脉受肾上腺素能神经纤维和胆碱能神经纤维的支配。神经节于上肺静脉之间的左房后壁部位汇集。随后的研究发现，在没有心房激动的情况下，肺静脉入口处成串的神经结丛（脂肪垫内）可被刺激。此时肺静脉内引发的期前搏动可转变为心房颤动，明显高于没有神经结丛刺激情况下的发生率。此外，这些神经结从的消融使心房颤动不能被诱发。

更近一些基础和临床研究结果表明，心脏上与心律失常直接相关的几个特殊位点的自主神经成分—称之为位于肺静脉心房入口或前庭部的神经结丛，可以作为消融靶点。这与肺静脉电隔离技术相比，明显增加了心房颤动的成功率或降低了心房颤动的复发率[36]。

##### 四、食管癌手术对心房颤动的影响

2014年美国胸外科协会(AATS)发布了新的预防外科术中和术后发生心房颤动以及发生房颤或房扑临床管理指南，为行胸外科手术房颤患者管理指明了方向，该指南制定组主席Gyorgy Frendl博士（布莱根妇女医院）表示胸外科手术出现房颤的确切原因并不清楚，但是胸部手术无疑显著增加术后房颤发生风险。

1.年龄因素60岁以上老年人心律失常发生率高，提示虽然术前检查心电图正常，但老年患者可能存在心肌功能退行性变或心房扩大[38]。这使得在外科创伤后心房内的异质性增加，发生心房颤动的机会增加。本研究选取2013年1月至2014年12月共

187例在胸外科住院并确诊为食管癌并进行手术的患者。年龄在50-79岁之间，平均

年龄59.58±9.28岁。通过房颤组与非房颤组对比发现两者年龄均值分别为62.77±6.72和58.84±9.64，房颤组年龄大于非房颤组且存在差异（t=2.28, P=0.02），具有统计学意义。

28

2.常规食管癌手术中一般使用左侧胸部切口，不论开胸手术或使用胸腔镜或胸腹腔镜联合，均需要将心脏推向一侧形成手术空间。随着手术时间延长，这种刺激也越强烈，发生阵发性心房颤动的机会也越大。作者认为在挤压心脏的过程可能引起心房及肺静脉心肌袖受到牵张，同时也刺激了窦房结，这些都是造成心房颤动发生的原因。首先，对心房的牵张造成心房腔内压力变大，心房各处不应期不均匀延长，心房不应期离散度增加，反映到心电图中为P波离散度增加。其次，肺静脉心肌袖受到牵张，使得肺静脉心肌袖内心肌细胞不应期也相应增加，肌纤维受牵拉或有损伤，激动在心肌袖内传导发生急性电重构，有利于折返的形成，同时这种牵拉刺激也可能引起心肌袖内具有起搏功能的细胞兴奋性增高。为心房颤动的发生提供触发因素。此外由于左心房肺静脉交接处的特殊区域，在食管癌手术过程中对其的牵拉作用可能使其缓慢传导区域受到损伤，传导异向性增大，形成折返。

3.食管癌患者由于进食困难，手术之前往往出现营养不良，电解质摄入排除不及时，在加上手术的创伤失血，脱水，术后禁饮食，持续的胃肠减压处理，往往术后引起水电解质和酸碱平衡紊乱。有研究发现术后出现的血钾偏低可能直接影响心脏中的起搏细胞和传导细胞的动作电位，从而影响心脏的起搏和传导系统引发心房颤动[39]。本研究对比房颤组与非房颤组血钾(mmol/L)水平发现两者均值分别为3.69±0.28 和

4.10±0.47，非房颤组明显高于房颤组，且具有统计学意义（t=4.91, P=0.00）。通过对多因素的logistic回归分析发现血钾降低可以作为食管癌术后心房颤动发生的独立危险因素。

4.有研究表明人类的心肌细胞对缺氧极其敏感，手术如出现的低氧血症大大提升术后心律失常的发生率[40]。食管癌手术过程中不仅对心脏形成压迫，同时也对肺脏形成挤压。这种挤压作用合并麻醉等因素引起的低血压可能引起肺泡内II型细胞产生的表面活性物质减少，严重时出现肺泡塌陷，导致肺不张，同时增加了气管内分泌物增加，给术后肺部发生感染提供条件，继发出现低氧血症和酸碱平衡紊乱，这些都可能引发心房颤动的发生。

5.目前认为自主神经功能紊乱也是心房颤动发生和维持的主要影响因素。Coumel等1978年首次报道自主神经功能异常可能引起房颤。研究证实肺动脉和脂肪垫存在大量的迷走神经纤维。对肺动脉周围脂肪垫注入拟副交感神经药能引起急性自主神经重构，提高房颤的易感性，同时伴有房颤周长缩短，提示自主神经过度活化能导致阵发性房颤。Oliveira等发现阵发性心房颤动患者心房内激动传导时间延长、局部电活

29

动延长，而迷走神经兴奋能增强乙酰胆碱依赖性钾离子流，延长心房内传导时间及心房完全兴奋时间和延长心房激动时间间期，有利于心房内折返激动发生及稳定。近年来研究发现心房颤动时（尤其是阵发性心房颤动）患者存在迷走神经张力增高。心房颤动时迷走神经兴奋使心迷走神经节后纤维释放神经递质乙酰胆碱，后者作用于心房的M2型受体，通过所耦联的G蛋白激活乙酰胆碱依赖的钾离子通道，增加钾外流，同时抑制钙离子通道电流，加速细胞的复极化，导致动作电位时程（APD）缩短。

Wu等通过动物实验对右房灌注乙酰胆碱，观察持续动作时程缩短对心房折返波阵面的影响，发现持续的动作电位时程缩短可导致折返环的缩短同时心房内形成多重的、孤立的折返波，使得复杂的折返环共存与心房内。Allessise等也证实心房内的多重折返环可能是心房颤动的起因，这符合多子波学说理论。这些研究说明迷走神经刺激通过缩短动作电位时程和心房有效不应期导致心房颤动。但是Zhang等缺认为心房颤动的发生与心房有效不应期缩短没有必然联系，通过迷走神经刺激可以使心房有效不应期明显缩短，但未造成心房颤动的发生。这说明心房有效不应期应缩短到一定范围时才可使心房颤动发生。

由于迷走神经末梢以及乙酰胆碱受体在心房中离散性分布，乙酰胆碱依赖的钾电流的激活程度在空间上亦非均一性，造成各部分电活动不一致，心房肌有效不应期

（ERPA）离散度增加。所以，刺激迷走神经或注射乙酰胆碱能够使心房有效不应期明显缩短，房内传导延缓，心房折返波长缩小，促进心房颤动的发生与维持。洪昌明等在肺静脉快速起搏犬的心房颤动模型中研究显示，阿托品阻断迷走神经能明显减轻心房电重构的程度。Kovoor等的研究也证实，刺激剔除了鼠的M受体并不能诱发心房颤动。因此心房去迷走神经可以改善神经重构，减轻房颤电重构。此外，实验发现刺激交感神经可缩短心房肌动作电位时程，缩短心房有效不应期，促进心房电重构，从而使心房肌自律性增高，传导速度增快，进而使心房颤动易于诱发，但不如迷走神经显著。

许多研究提示，两种自主神经系统均在心房颤动的启动、维持和终止中起作用。基础研究显示给予心脏自主神经电刺激本身可以促进心房颤动的诱发[37]。在心脏结构正常的患者中，迷走神经兴奋性的增强常常可以引发心房颤动的发作。迷走神经刺激可缩短心房不应期、增加心房不应期离散度、降低折返环波长，从而有利于心房颤动的发作和持续[36]。在动物实验中，心房长期的去迷走神经使心房颤动不易被诱发，目前假设认为可能是因为电生理的同质性增加。另一方面，刺激迷走神经使心房颤动得

30

以维持。在动物模型中，在右房上腔静脉处行迷走神经导管消融可以阻止副交感神经诱发的心房颤动。Dobrev等研究表明，心房颤动患者出现交感神经功能增强，肾上腺素受体依赖性舒张期钙离子释放增加，致使迟后复极化相关的异位性兴奋灶更易出现而导致心房颤动。

自主神经支配的异质性也可以诱发不应期的空间异质性[42]。已经明确，心房迷走的神经支配是异质性的，由于心房不应期的异质性迷走神经刺激可以促进心房颤动的发生。交感神经支配的异质性在心房颤动中也起一定的作用。在动物模型中，心房去交感神经促进持续性心房颤动的发生，快速右房起搏诱发的心房颤动与交感神经再生和交感神经异质性增加有关。交感神经活性增加可以促进自律性、延迟后除极相关的房性心动过速和局灶性房颤。结构性心脏病的患者中，交感神经刺激能缩短心房不应期，使心房颤动易于诱发。在这些患者中，异质性去交感神经可导致不应期异质性增加。

Linz等将自主神经激活参与房颤的作用分为3个环路，即电环路、触发环路和结构环路。交感神经激活引起交感神经元末梢释放去甲肾上腺素，作用于β肾上腺素能受体，激活心肌膜上的钙通道，使钙离子内流增加，细胞内肌浆网释放的钙离子也增加，导致心房异位兴奋灶增加，形成触发环路。迷走神经激活诱发心肌膜上离子流改变，缩短心房肌有效不应期和动作电位时间，促进折返的形成，作为电环路。充血性心力衰竭，高血压病或睡眠呼吸暂停综合症等引起心房牵张，激活众多纤维化通路，导致心房结构改变和传导异常，同样促进折返的形成，作为结构环路。三个环路相辅相成，互相促进，最终导致心房颤动的产生。

迷走神经和交感神经共同作用导致心房肌不同区域内传导快慢的差异，心房和肺静脉内形成折返和微折返的电生理基质，而两种自主神经重构加重表现使房颤引起房颤。

总之，尽管食管癌术后心房颤动的发生机制尚不明确，但作者认为触发因素可能与食管癌手术过程对人体造成的创伤和在术中的牵张作用，尤其是对肺静脉心肌袖

（包括附近的自主神经）的牵拉作用有密切联系。手术对自主神经的刺激导致内源性自主神经系统活化，导致心房电重构，增加心房的易颤性。在加上高龄，电解质紊乱等因素共同作用。使心房颤动发生。经临床实验证明，P波离散度作为一种无创，简单易行的监测手段，对预测食管癌术后心房颤动的发生，具有一定的意义。为指导临床治疗和预防提供一个新的指标。

31

结**论**

本课题通过测量食管癌术前及术后P波最大时限，P波最小时限，P波离散度等指标，旨在研究食管癌手术对P波离散度，P波最大时限，P波最小时限等心电图指标的影响，及这些指标对食管癌贲门癌术后的预测价值。其研究发现：

（1）食管癌手术治疗能使患者术后Pd增高；

（2）术前Pd高与术前低血钾水平可以使食管癌患者术后发生心房颤动的机率增高，Pd值大于34ms会增加食管癌术后出现心房颤动风险。

32

参考文献

[1] Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibri- llation With of Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. J Am Coll Card- iol, 2012,60: 628-636.

[2] Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhy

-thmia in canine pulmonary veins in vitro. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007,18: 1067-1075.

[3] Nattel S, Ehrlich JR; Atrial fibrillation. In Zipes DP, Jalife J(eds): Cardiac Electrop- hysiology: From Cell to Bedside, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004, p512- 522.

[4] Maurits A, Allessie MD, Penelope A, Boyden PA: Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. Circulation 2001, 48:153

[5] Brunton TL, Fayrer J. Note on Independent Pulsation of the Pulmonary Veins and Vena Cava. Proceedings of the Royal Society of London, 25 (1876-1877): 174-176.

[6] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med, 1998, 339: 659-666.

[7] Olgin JE: Elecrtophysiology of the pulmonary veins: Mechanisms of initiation of atrial fibrillation. In Zipes DP, Jalife J(eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004, pp355-362.

[8] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med, 1998, 339: 659.

[9] Chen PS, Chou CC, Tan AY, et al: The mechanisms of atrial fibrillation. J Cardiovasc Eletrophysiol 2006,17(Suppl 3).:S2

[10] Chen YJ, Chen SA: Electrophysiology of pulmonary veins. J Cardiovasc Elec- trophysiol 2006, 17: 220.

[11] Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, et al. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation [J]. Heart, 2001, 86: 265-270.

[12] Weiss C, Gocht A, Willems S, et al. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation [J]. PACE, 2002, 25: 1352-1356.

[13] Kholova I, Kautzner J. Anatomic characteristics of extensions of atrialmyocardium into the pulmonary veins in subjectswith and without atrial fibrillation [J]. Pacing

33

Clin Electrophysiol, 2003, 26: 1348-1355.

[14] Hamabe A, Okuyama Y, Miyauchi Y, et al. Correlation between anatonmy and electrial activation in canine pulmonary veins [J]. Circulation, 2003, 107: 1550-1555.

[15] Nakagawa H, Aoyama H, Beckman KJ, et al. Relation between pulmonary vein firing and extent of left atrial-pulmonary vein connection in patients with atrial fibrillation [J]. Circulation, 2004, 109: 1523-1529.

[16] Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, et al. Cellular electrophy of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties [J]. J Physiol 2003, 551: 801-813.

[17] Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, et al. Atrial tachycardia remodeling of pulmonary vein cardiomyocytes: comparison with left atrium and potential relation to arrhy- thmogenesis [J]. Circulation, 2005, 111: 728-735.

[18] Chen YJ, Chen SA, Chang MS, et al. Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of atrial fibrillation [J]. Cardiovasc Res, 2000, 48: 265-273.

[19] Chen YJ, Chen SA, Chen YC, et al. Electrophysiology of single cardiomyocytes isolated from rabbit pulmonary veins: implication in initiation of focal atrial fibrillation [J]. Basic Res Cardiol, 2002, 97: 26-34.

[20] Chen YJ, Chen SA, Chen YC, et al. Effects of rapid atrial pacing on the arrhy- thmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: Implication in initiation of atrial fibrillation [J]. Circulation, 2001, 104: 2849-2854.

[21] Nakagawa H, Aoyama H, Beckman KJ, et al. Relation between pulmonary vein firing and extent of left atrial-pulmonary vein connection in patients with atrial fibrillation.

Circulation, 2004, 109(12): 1523-1529

[22] Arora R, Verheule S. Scott L, et al: Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. Circulation 2003; 107: 1816.

[23] Pavppone C. Santinelli V, Manguso F, et al: Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 2004; 109: 307.

[24] Cheung DW. Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia [J]. Nature, 1981, 294: 582-584.

[25] Chou CC, Zhou S, Miyauchi Y, et al. Effects of procainamide on electrical activity in thoracic veins and atria in canine model of sustained atrial fibrillation [J]. Am J Physiol, 2004, 286: 1936-1945.

34

[26] Arora RM, Verheule SP, Scott LM, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping [J]. Circulation, 2003,107: 1816-1820.

[27] Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, et al. Electrophysiologic properties of the pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter [J]. JACC, 2004, 43: 2281-2289.

[28]卢延生，郑强荪，洪昌明，等.犬肺静脉急性电重构及其对心房颤动诱发的影响

[J].中国心脏起搏与心电生理杂志，2005，19: 212-214.

[29] Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, et al. Vein of marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. Circulation, 2000, 101 (13): 1503-1505.

[30] Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, te al. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol, 2003, 14(8): 803-809.

[31] Chen YJ, Chen SA, Chen YC, et al. Effects of Rapid Atrial Pacing on the Arrhy- thmogenic Activity of Single Cardiomyocytes from Pulmonary Veins: Implication in Initiation of Atrial Fibrillation. Circulation, 2001,104: 2849-2854.

[32] Hocini M, Ho SY, Kawara T, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: eletrophysiological and anatomic correlaton. Circulation, 2002, 105: 2442.

[33] Arora R, Verheule S, Scott L, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. Circulation, 2003,107(13): 1816-1821.

[34] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med, 1998, 339: 659-666.

[35] Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation Circulation, 2000, 102(22): 2774-2780.

[36] Pappone C. Santinelli V. Manguso F. et al: Pulmonary vein denervation enhances long-torm benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 2004; 109: 327.

[37] Scherlag BJ, Po S: The intrinsic cardiac nervous system and atrial fibrillationg. Curr Opin Cardiol 2006; 21: 51.

[38]刘霞，戚文航，张娟赢，等。院内病人快速心律失常的类型和年龄分布。临床

心电学杂志1997，(2):66.

[39]何萍，邱阳，杨康，等。食管癌310例术后发生心律失常的相关因素探讨[J]。

35

重庆医学，2008，37(4)：361-363.

[40]马合木提江・木合塔尔，伊力亚尔・夏合丁，张力为，等。食管癌与贲门癌术后心律失常危险因素分析[J]。新疆医科大学学报，2007，30（7）：709-711.

[41] Zhang Y, Popovic ZB, Kusunose K, et al. Therapeutic effects of selective atrio- ventricular node vagal stimulation in atrial fibrillation and heart failure. J Cardivasc Electrophysiol, 2003, 24(1):86.

[42] Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, et al: Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. Circulation 2000; 101: 1185.

[43] Linz D, Mahfoud F, Schotten U, et al. Renal sympathetic denervation provides ventricular rate control but does not prevent atrial electrical remodeling during atrial fibrillation. Hypertrension, 2013, 61:225-231.

36

**综述**

**肺静脉心肌袖在心房颤动中的作用与临床研究**

**许文波综述李秀昌审校**

心房颤动（atrial fibrillation, AF）是临床上最多见的室上性心律失常，心房失去正常的活动规律，激动传导功能出现紊乱。心房肌纤维激动以每分钟350-600次的频率发放，且不同时间频率各不相同，如果没有得到及时纠正，心房状态持续恶化，造成心房内出现不规律及不协调的除极，通过不规律的房室传导引起心室的除极出现不规律。从而造成心房与心室运动的不同步性，引起射血分数下降，引起心排血量下降，心功能减低等表现。

**1、心肌袖与心房颤动发生的关系**

近些年通过大量的临床研究和动物模型实验表明，心房颤动发生和维持是由多因素共同作用的结果。心房颤动的产生需要触发因素和和维持基质两者均不可或缺。心房肌内出现的传导阻滞和不应期的长短不一都可能成为心房颤动发生的提供基础，这些触发因素很多包括自主神经作用、心动过缓、各类快速性房性心律失常、预激综合征和心房内张力增高等。心房颤动发生后维持机制主要与心房内间质的纤维化有密切关系。心房内间质出现纤维化可以使局部心房内的电信号传递过程中受到影响，不应期不一致导致激动可能绕过部分区域而形成折返，从而使心房颤动容易发生。

随着电生理对心房颤动的发生机制研究的不断进展发现，肺静脉内的心肌袖以及心房肌内存在的不同步异质性可能是心房颤动发生的原因，由心房内异位兴奋灶异常激动或单个微折返引起多折返子传导或在心房肌内由于不应期长短不一引起的多个折返环路引起的颤动样传导[1, 2]。此外，因为长时间心房颤动引起心房肌结构重塑有利与心房颤动的维持。这种快频率电激动和细胞内钙超载有可能加速此过程，伴随多个亚细胞机制变化。

早在上世纪中期，有学者对人类肺静脉与左心房连接处的研究发现左心房部分心肌成分环绕肺静脉，将其称之为心肌袖[3]。在肺静脉心肌袖内的异常激动是90%心房颤动的发生原因[4, 5]。左房和肺静脉交接处具有结缔组织分割的不均匀分布的心肌纤 维，使其在传导方向和不应期长短都出现不同。而不具有传导性肌纤维又给激动的折返传导提供了有利条件。这部分组织比较类似于冠状窦和房室瓣中心房肌和平滑肌结构，在通常情况下具有同步性，并不表现后除极，但在张力增高，儿茶酚胺刺激或异常快频率放电的情况下出现延迟后除极[6]。另外，在心肌袖内发现能够高频放电的异

37

位兴奋灶，这些兴奋灶在向左心房传导过程中被阻断。在异丙肾上腺素等作用下，左心房的不应期变短，心肌袖内异常放电向左心房传导阻滞减弱或消失，激动进入左心房而诱发心房颤动的发生[7]。

**2、肺静脉心肌袖的解剖学和组织胚胎学研究**

肺静脉的解剖差异性较大，大部分具有4根肺静脉，75%均有独立开口，部分在左侧或右侧具有共同开口，以左侧共同开口常见。在心房颤动患者中，男性和持续性心房颤动相比女性和阵发性心房颤动，肺静脉的内径均有增大表现。

HNK-1抗原是验证幼稚期房室传导组织的重要指标。近来人类胚胎学研究发现，发育中的心脏传导系统、房室环、窦房环以及肺静脉处心肌袖中均有短暂性的HNK-1抗原表达。由此说明，在胚胎早期，心肌袖与左心房在发育过程中走的是不同路线，它起源于窦静脉系，与窦房结、房室结、希氏束等传导系统相似，并且胚胎期就具有自律性。

组织学证实肺静脉壁由薄的内皮层、内皮下层、内连接组织层、平滑肌层和外连接组织层等构成，其结构从心房到肺静脉壁的移行是逐渐的左心房心肌袖与静脉壁平滑肌重叠延续为一个整体。静脉内皮层之间被内连接层分隔。左房和肺静脉交接处的心肌袖为平均1.1mm，远端逐渐变细，心肌细胞逐渐减少并被致密的结缔组织围绕，肌束排列复杂而不规则，以围绕静脉长轴呈螺旋状排列的环形肌束为主，但亦可见沿着肺静脉长轴纵行或斜行排列的肌束。这些肌束相互之间交叉成网状。随年龄增加，心肌袖内心肌细胞纤维化程度逐渐加重。此外，心肌袖的肌纤维排列及厚度等方面存在明显的区别[8]。心房颤动的患者其上肺静脉心肌袖的长度较非心房颤动的患者更长，并且在上肺静脉口处左心房肌的平均厚度上增多也比较明显。这些原因都增大了心肌袖在激动传导的各向异性，有利于传导阻滞和折返激动的发生[9]。

**3、肺静脉的细胞学特点**

有学者研究肺静脉的超微结构发现，在肺静脉中的心肌细胞存在闰盘链接，所以在肌袖中心肌细胞之间可以有电信号的传导，这个发现具有非常重要的意义。随后在光镜下发现人类肺静脉内存在与窦房结的结样细胞非常近似的起搏细胞[10-12]。同时还存在其他特殊传导细胞，如移行细胞和浦肯野细胞。通常情况下，心肌袖的电活动受制于窦房结，自身的起搏功能并不能表现。当窦房结功能受到抑制时心肌袖内的P细胞失去超速抑制的对象从而表现出起搏功能，可引发心房颤动。遍布肺静脉及其附近区域内浦肯野细胞和移行细胞可能提供了心肌袖与心房之间的传导介质。然而，相

38

关研究只是在心房颤动患者的心肌袖内发现了起搏细胞，但这些细胞在正常人中是否存在，以及这些细胞是否与心房颤动的发生有关仍需要进一步的实验和研究。

**4、肺静脉的分子生物学特点**

近年来针对心房颤动发作的分子生物学研究主要集中基因型、离子通道、连接蛋白、血管紧张素、细胞超微结构（线粒体、肌浆网、核染色质）等诸多方面。

43.1有学者通过对左心房与肺静脉连接处（LA-PV）和左心耳（LAA）进行全基因组基因表达对比研究发现，在54675个基因序列中，仅在心房颤动患者中，有391个基因序列存在差异，就是在正常心律患者中，也有332处基因序列出现不同。这些基因序列与各类心律失常，细胞凋亡、纤维化、肥大等存在联系。左心房与肺静脉连接处比左心耳表达更多的2型同源异构结构域（PITX2）以及它的靶蛋白—2型短同源异型框（SHOX2），这在正常心律或是心房颤动患者中并无明显差别。有研究认为

SHOX2可以抑制窦房结特定基因的表达，从而使自身的异位兴奋灶得到更多的表达，表现出由肺静脉心肌袖引发的心房颤动。另外也有研究表明心房颤动患者的左心耳处存在5种大量的与血栓形成相关的基因表达。通过大量心房颤动相关的分子生物学动物模型研究发现，左心房特定部位基因表达，发现左心房与肺静脉连接处对心房颤动的触发有非常重要的意义。

43.2肺静脉肌袖细胞离子流的研究

近年来有研究表明尽管肺静脉心肌袖中的心肌细胞与左心房内的离子流方面并不相同，正因为如此也造成了他们的电生理特性也不相同。心肌袖内心肌细胞的延迟整流钾电流（IKs、IKr）较左心房内的心肌细胞大，但内向整流电流（IKl）、瞬时外向电流（Ito）和L型钙流（ICa, L）较左心房的心肌细胞小。由于上述特点，心肌袖的内向的IKl较小，导致其动作电位时程0期去极化缓慢，也由于心肌袖具有较大的IKs、

IKr和较小的内向ICa，L，也导致了其动作电位时程和有效不应期较短。这些相比左心房的心肌细胞而言更有利与折返的发生。通过对心肌袖内心肌细胞和左心房内心肌细胞研究还发现，两者的钠电流（INa）并无区别，这证明心肌袖内心肌细胞Vmax的下降很可能是由于IKl减少导致静息电位水平下降所致[13-14]。有研究表明心肌袖内心肌细胞有些没有起搏活性，有些具有起搏活性。这些具有起搏活性的心肌细胞的ICa, T检出率要比左心房内心肌细胞检出率明显增高，ICa，T 作为心肌细胞的一过性内向离

子流（Iti）,可能引起心肌袖触发折返活动，也证明心肌袖内心肌细胞对心律失常的发生具有重要意义[15-18]。

39

**5、肺静脉肌肉系统电生理**

心肌袖内的肌束排列复杂而不规则，以围绕静脉长轴呈螺旋状排列的环形肌束为主，但亦可见沿着肺静脉长轴纵行或斜行排列的肌束。这些肌束相互之间交叉成网状，与穿插之中的结缔组织和不均匀分布的脂肪组织一起构成了心肌袖的独特传导特性

[4]. 这种传导特性造成冲动在心肌袖内呈现递减传导，也造成心肌袖肌纤维之间传导

时间和不应期时间不同性增加，这点与左心房不同。这点通过在心房内电刺激或房性早搏时，在肺静脉处发现的碎裂电位（通常是递减传导所致）和心肌袖内肌纤维的错综走行都验证了了心肌袖内存在各向异性的特征[6]。

有研究表明，心肌袖的电生理特性可以通过自主神经兴奋性的变化来调节。对肺静脉的分子生物学研究发现，左心房和肺静脉通过肾上腺素能和胆碱能神经纤维支配。随着心电生理的发展和研究发现，通过在针对心房颤动治疗的射频消融过程中如果消除左心房与肺静脉连接处周围所有的迷走反射，在环静脉消融术后心房颤动的复发机率将大幅度降低。也有临床研究发现除了环静脉消融术外对于左心房那进行环形消融术时去除肺静脉神经支配使副交感神经活性降低也可大幅度降低阵发性心房颤动的复发机率[19]。

**6、心肌袖的电生理相关研究**

心肌袖内存在具有起搏功能的细胞，可能成为正常心脏的潜在起搏点，这点通过组织胚胎学研究也得到了证实[20]。有学者对照正常犬与持续6~8周新发快速性心房颤动犬中心肌袖发现，两组犬模型中均存在起搏细胞，而且，心房颤动犬中起搏细胞占心肌袖内其他心肌细胞的比例更高（93%比41%）[16-17]。在对离体的心肌袖标本研究发现，在离体后心肌袖的心肌细胞具有动作电位4位相自动除极的能力，同时也发现具有能导致心律失常发生的早后除极现象。这种电活动表现在洋地黄过量时，可引发左心房和心肌袖内出现大量异位兴奋灶，同时应用普鲁卡因酰胺后能够相应减少，这些现象均表明心肌袖在心房颤动的触发和维持均有重要意义[21]。

此外心肌袖内心肌束纵横交错的形态学特征以及电生理学特性也可能是造成折返的重要原因。有研究也发现肺静脉不同区域内不应期的长短也不同，远端的不应期较短，近端的不应期较长。短时间快速肺静脉放电可能使肺静脉各细胞的有效不应期不同步缩短，从而导致急性电重构，这种电重构是激动在肺静脉中更容易出现心房颤动，而且一旦出现更容易维持一定时间，如果能够消除电刺激电重构很快消失。这些特征都有力说明心肌袖内的心律失常表现与折返机制存在密切的关系[14、22-24]。

40

经过临床实验发现，通过对阵发性心房颤动的患者未发作时的电生理研究，可在肺静脉心肌袖内观察到两个峰电位，前一个电位振幅较小，代表心房的电信号，后一个电位持续时间短、振幅相对较大、波形高尖，是肺静脉心肌袖的电活动，称为尖峰电位。当心肌袖内异位兴奋灶增多时，尖峰电位出现的时间提前有时可提前至心房电位之前，随着尖峰电位出现的频率增多，心房颤动的发生机会将大大增加。原因可能与以下几个方面有关。

6.1自律性增高：有研究表明在心房颤动患者的心肌袖内存在具有很对具有自律性的起搏细胞、移行细胞和浦肯野细胞，近年来通过心电生理研究方面也发现在静息状态下，心肌袖内的一部分细胞具有窦房结细胞相似的可自发除极的慢反应动作电位，这类细胞具有缓慢的0期去极化和显著的4期去极化，而且这些结样细胞的内向整流钾电流(IKl)与心脏内具有起搏功能细胞的IKl相似。

6.2触发活动：通过对心肌袖内心肌细胞的电生理研究发现部分细胞的动作电位

3相平台期或平台期早期可记录到由于早期后除极所产生的触发活动。这种震荡性后电位，是一种高频性的不规则电活动。有学者认为时间短振幅高的尖峰电位并不是独立原因产生，而是由两部分组成，即以心肌袖内起搏细胞自律性增高引起快或慢反应动作电位为起始，其后可能是因为神经调节或体液调节所引发的触发活动导致的高频不规则电活动。这种快速心律失常的高达24赫兹的高频不规则电活动不能用单独起搏细胞自律性增高造成心房颤动所解释。

6.3微折返：肺静脉内心肌袖的心肌细胞细胞出现峰值减缓且动作电位时程较心房细胞短，这种特征使其与心房细胞相比有效不应期更短和传导速度更慢，这使得心肌袖细胞比心房细胞更容易出现折返的。有学者通过篮状多电极标测研究发现，肺静脉心肌袖内各细胞的有效不应期和传导特性具有显著不同，尤其是肺静脉远端的兴奋灶容易在左心房与肺静脉连接处产生折返。在牵拉或长期疾病造成的纤维化等病理改变情况下，兴奋传导延迟不同程度改变，引起微折返，这位心房颤动的发生和维持提供了重要基础。

总之，肺静脉心肌袖不论是在触发还是在维持心房颤动中都起着非常重要的作用，这一看法在医学界得到了广泛认同。首先，心房颤动的触发可能由单个或多个异位兴奋灶在心房内快速发放激动有关，而心肌袖内存在起搏细胞，可能为房颤提供异位兴奋灶。其次心房颤动的维持需要微折返环路或转子，而左房和肺静脉交接处是转子的主要分布区域。最后，自主神经可缩短心房不应期、增加心房不应期离散度、降

41

低折返环波长，在心房颤动的发生和维持。上述原因均说明心肌袖的特殊结构在心房颤动中具有重要的地位。

参考文献

[1] Nattel S, Ehrlich JR; Atrial fibrillation. In Zipes DP, Jalife J(eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004, pp512-522.

[2] Maurits A, Allessie MD, Penelope A, Boyden PA: Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. Circulation 2001, 48: 153

[3] Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the lmonary veins. An

Anatomic study of human hearts[J]. Circulation, 1966,34: 412-422.

[4] Olgin JE: Elecrtophysiology of the pulmonary veins: Mechanisms of initiation of atrial fibrillation. In Zipes DP, Jalife J(eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004, pp355-362.

[5] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med, 1998, 339: 659.

[6] Chen PS, Chou CC, Tan AY, et al: The mechanisms of atrial fibrillation. J Cardiovasc Eletrophysiol 2006, 17(Suppl 3).: S2

[7] Chen YJ, Chen SA: Electrophysiology of pulmonary veins. J Cardiovasc Electrophysiol 2006, 17: 220.

[8] Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, et al. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation [J]. Heart, 2001, 86: 265-270.

[9] Weiss C, Gocht A, Willems S, et al. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation [J]. PACE, 2002, 25: 1352-1356.

[10] Kholova I, Kautzner J. Anatomic characteristics of extensions of atrialmyocardium into the pulmonary veins in subjectswith and without atrial fibrillation [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2003, 26: 1348-1355.

[11] Hamabe A, Okuyama Y, Miyauchi Y, et al. Correlation between anatonmy and electrial activation in canine pulmonary veins [J]. Circulation, 2003, 107: 1550-1555.

[12] Nakagawa H, Aoyama H, Beckman KJ, et al. Relation between pulmonary vein firing and extent of left atrial-pulmonary vein connection in patients with atrial fibrillation [J]. Circulation, 2004, 109: 1523-1529.

[13] Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, et al. Cellular electrophy of canine pulmonary vein

42

Cardiomyocytes: action potential and ionic current properties [J]. J Physiol 2003, 551: 801-813.

[14] Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, et al. Atrial tachycardia remodeling of pulmonary vein cardiomyocytes: comparison with left atrium and potential relation to arrhythmogenesis [J]. Circulation, 2005, 111: 728-735.

[15] Chen YJ, Chen SA, Chang MS, et al. Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of atrial fibrillation [J]. Cardiovasc Res, 2000, 48: 265-273.

[16] Chen YJ, Chen SA, Chen YC, et al. Electrophysiology of single cardiomyocytes isolated from rabbit pulmonary veins: implication in initiation of focal atrial fibrillation [J]. Basic Res Cardiol, 2002, 97: 26-34.

[17] Chen YJ, Chen SA, Chen YC, et al. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: Implication in initiation of atrial fibrillation [J]. Circulation, 2001, 104: 2849-2854.

[18] Arora R, Verheule S. Scott L, et al: Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. Circulation 2003; 107: 1816.

[19] Pavppone C. Santinelli V, Manguso F, et al: Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 2004; 109: 307.

[20] Cheung DW. Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia [J]. Nature, 1981, 294: 582-584.

[21] Chou CC, Zhou S, Miyauchi Y, et al. Effects of procainamide on electrical activity in thoracic veins and atria in canine model of sustained atrial fibrillation [J]. Am J Physiol, 2004, 286: 1936-1945.

[22] Arora RM, Verheule SP, Scott LM, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping [J]. Circulation, 2003, 107: 1816-1820.

[23] Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, et al. Electrophysiologic properties of the pul- monary veins assessed using a multielectrode basket catheter [J]. JACC, 2004, 43: 2281-2289.

[24] 卢延生, 郑强荪, 洪昌明, 等. 犬肺静脉急性电重构及其对心房颤动诱发的影响[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2005, 19: 212-214.

[25] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med, 1998, 339: 659-666.

43

致**谢**

本研究及学位论文是在我的导师李秀昌教授的亲切关怀和悉心指导下完成的。他严肃的科学态度，严谨的治学精神，精益求精的工作作风，深深地感染和激励着我。从课题的选择到项目的最终完成，李老师都始终给予我细心的指导和不懈的支持。在此谨向李老师致以诚挚的谢意和崇高的敬意。

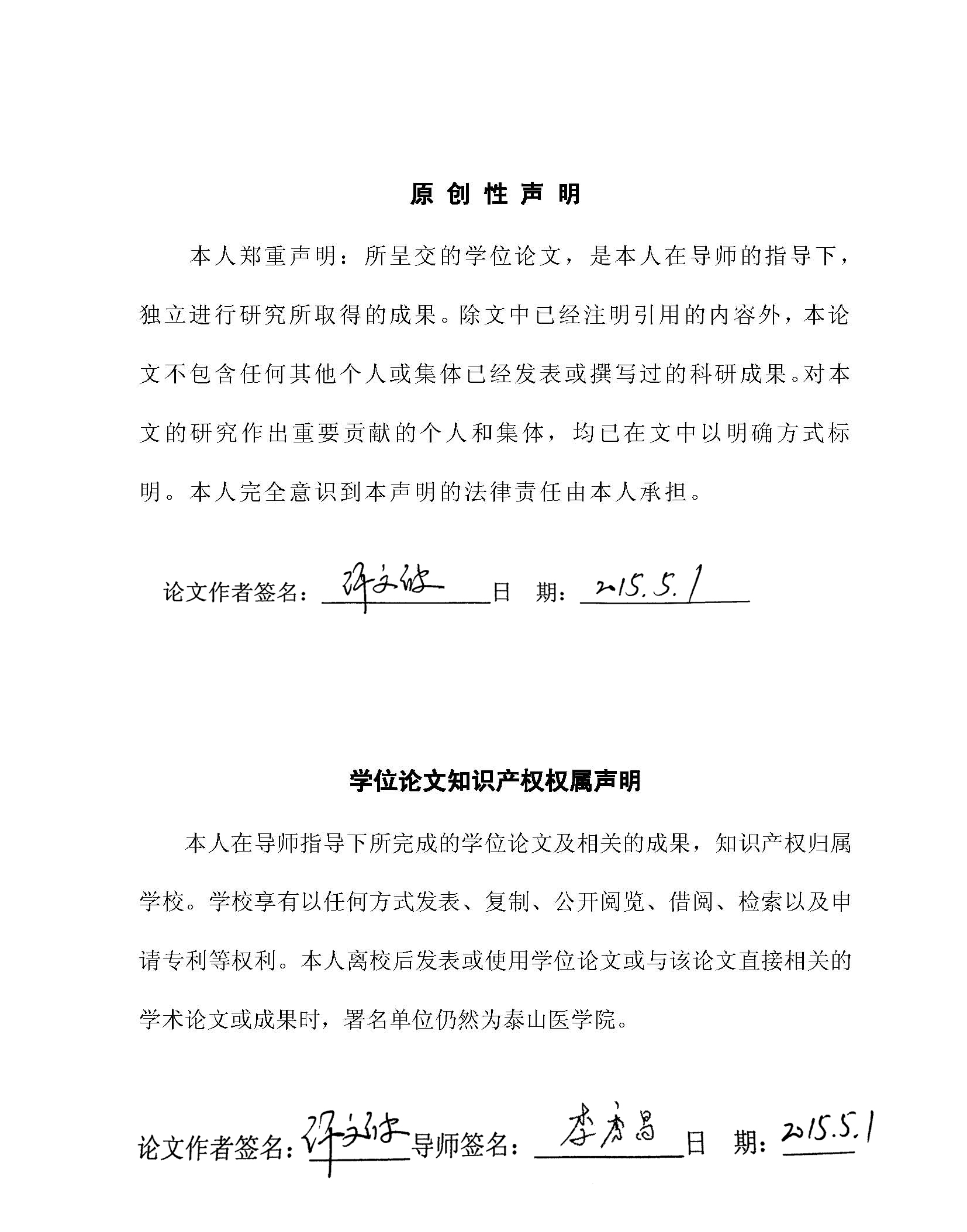
感谢张晓晖老师在课题研究方向给予的指导和帮助，感谢侯大鹏老师、孔伟老师在数据处理方面提供的大力协助。

感谢泰ft医学院附属医院心电图室曹桂莲老师、王滨老师、王颖慧老师、袁洋老师给予的支持和帮助。

最后感谢我的父母和妻儿在我攻读硕士期间给予的理解和支持。

44

泰山医学院硕士学位论文



45