临床研究 文章编号:0253-3626(2010)06-0905-03

小脑顶核电刺激治疗心律失常的临床研究

张巧英,张晓刚,李 韫,何 泉,郑文武,郑丽娜
(重庆医科大学附属第一医院心内科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨小脑顶核电刺激(Fastigial nucleus stimulation,FNS)治疗非恶性心律失常(Nonmalignant cardiac arrhythmia)的疗效及安全性。方法:随机选择一段时期,对反复心悸为主诉就诊的病人,进行 24 h 动态心电图检查有心律失常(室上性早搏、短阵室上性心动过速、室性早搏),且曾给予一种或几种抗心律失常药物治疗病情无好转者 45 例,用小脑顶核电刺激治疗,每次治疗 40 min,每周 2 次,每位患者治疗 15 次左右。观察 24 h 动态心电图等变化。结果:FNS 治疗前后室上性早搏数分别为(3 358.5 ± 5 044.0)次/24 h 和(1 142.8 ± 2 722.3)次/24 h,室性早搏数为(10 469.7 ± 9 464.9) 次/24 h 和(4 379.4 ± 8 143.3)次/24 h,标准化的低频(Normalized low frequency,LFnorm)为(35.28 ± 7.04) nU 和(31.82 ± 7.35) nU,标准化的高频 (Normalized high frequency,HFnorm)为(24.32 ± 4.18) nU 和(26.84 ± 4.66) nU,LF/HF 为 1.47 ± 0.32 和 1.21 ± 0.29,以上差异均有统计学意义($P<0.05$);FNS 治疗室上性早搏和室性早搏的有效率分别为 64.44%和 63.89%;治疗后短阵室上性心动过速评分较治疗前明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);未发现不良反应。结论:FNS 治疗对心律失常患者心脏自主神经功能失调有改善作用;FNS 治疗可明显减少室上性早搏、室性早搏的发生;FNS 是一种安全、有效、价廉和易于操作的治疗手段,值得进一步的研究和推广。

【关键词】小脑顶核电刺激;心律失常;自主神经系统
【中国图书分类法分类号】R541.7 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-05-20

Clinic study on treatment of cardiac arrhythmia by fastigial nucleus stimulation

ZHANG Qiao-ying, et al
(*Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the curative effect and reliability of fastigial nucleus stimulation (FNS) in treating nonmalignant arrhythmia. *Methods*: In a random period, FNS was used to treat 45 patients, who consulted doctors for repetitive palpitation, had cardiac arrhythmia (supraventricular premature beats, supraventricular runs, ventricular premature beats) confirmed by 24 h Holter monitoring electrocardiogram, and whose state of illness did not improve after being treated by one or several antiarrhythmic drugs. After those patients were treated by FNS 40 minutes a time, two times a week, for 15 times, the changes of 24 h Holter monitoring electrocardiogram were observed. *Results*: Before and after treatment by FNS, the numbers of SVPB were (3 358.5 ± 5 044.0)/24 h and (1 142.8 ± 2 722.3)/24 h respectively; those of VPB were (10 469.7 ± 9 464.9)/24 h and (4 379.4 ± 8 143.3)/24 h respectively; normalized low frequencies (LFnorm) were (35.28 ± 7.04) nU and (31.82 ± 7.35) nU respectively; normalized high frequencies (HFnorm) were (24.32 ± 4.18) nU and (26.84 ± 4.66) nU respectively. LF/HF was 1.47 ± 0.32 and 1.21 ± 0.29 respectively. The differences between pre-treatment and post-treatment indices were all statistically significant ($P<0.05$). Effective rates of SVPB and VPB by FNS were 64.44% and 63.89% respectively. Supraventricular runs paroxysm markedly decreased after treatment ($P<0.05$). FNS did not cause adverse reaction. *Conclusion*: FNS can significantly decrease SVPB and VPB. FNS can improve cardiac autonomic nervous dysfunction in the patients with cardiac arrhythmia. FNS is a therapeutic tool which is safe, effective, easy to be operated and affordable, and it is worth researching and spreading further.

【Key words】FNS; Cardiac arrhythmia; Autonomic nervous system

心律失常(Cardiac arrhythmia)指心律起源部位、心搏频率与节律及激动传导等任一项异常。心脏交感神经与迷走神经纤维是构成完整心肌组织所必需的,在维持心肌组织电活动的稳定性方面及心律失常的发生中起重要作用。有实验证明物理或化学刺激迷走神经干[1]或迷走神经节[2]等可诱发心律失常。大脑通过自主神经系统和内分泌机制对心血管和自主神经功能进行调节。小脑顶核电刺激(Fastigial nucleus stimulation,NS)对脑卒中后心脏自主神经功能失调具有改善作用[3~5],使患者心率变异性(Heart rate variability,HRV)参数

作者介绍:张巧英(1974-),女,主治医师,硕士,现工作单位:西南大学医院。
研究方向:冠心病。
通讯作者:张晓刚,男,教授,E-mail:zxg0233@sina.com。
基金项目:重庆市卫生局基金资助项目(编号:05-2-124)。

增高,使脑源性猝死的危险性降低。小脑顶核电刺激治疗早搏是否有可能性,为此本研究运用小脑顶核电刺激治疗有早搏的患者,观察心律失常的改善,评估小脑顶核电刺激治疗早搏的临床价值。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2004 年 10 月 ~ 2005 年 8 月,在本院心血管科就诊的门诊或(和)住院病人中符合以下标准:(1)以反复心悸为主诉就诊;(2)24 h 动态心电图检查结果有以下一项者:室上性早搏、短阵室上速、室性早搏;(3)曾给予一种或几种抗心律失常药物治疗病情无好转;(4)能够和愿意坚持参加治疗,并签署知情同意书。除外年龄 <20 岁或 >80 岁;妊娠或哺乳期妇女;有黑朦或晕厥发作史;体表 12 导联心电图有病理性 Q 波或 S-T 段弓背向上抬高;或临床诊断冠心病不稳定性心绞痛、或临床诊断急性冠脉综合征者;24 h 动态心电图检查结果有以下一项者:R-R 间歇≥2.0 s、持续性房颤、室性心动过速;超声心动图检查结果有以下一项者:瓣膜性心脏病、左心室扩大、射血分数<40%、肺动脉高压;血压>180/110 mmHg;急性心肌炎;心律失常由电解质紊乱和药物中毒引起者;对表面治疗电极导电物有过敏或乳突处皮肤破损患者,共入选 45 例,其中原发性高血压 19 例,高血压合并糖尿病 3 例,高血压合并系统性红斑狼疮 1 例,心肌炎后遗症 1 例,未发现器质性疾病者 21 例;室上性早搏 45 例,室性早搏 36 例,短阵室上速 36 例;男 18 例,女 27 例;年龄 22 ~ 79 岁,平均 (51.1 ± 6.1)岁。

1.2 方法

1.2.1 小脑顶核电刺激治疗 两耳侧乳突随弃式电极固定,HN 型神经心脏功能治疗仪(重庆大学生物医学工程系研制)通过电极采集患者脑电波,合成仿生物电波,频率选 2 kHz,电流 5 mA 内以患者刚无不适为准。将仿生物电无创引入小脑顶核区进行刺激,每次刺激 40 min,每周 2 次,每位患者治疗 15 次左右。

1.2.2 联合用药 小脑顶核电刺激治疗前 3 周用药稳定,小脑顶核电刺激治疗过程中用药不改变。

1.2.3 观察指标 治疗前后做血常规、尿常规、体表 12 导心电图、24 h 动态心电图(Holter)检查。治疗前做超声心动图、胸片、肝肾功能、血糖、血脂检查。治疗过程详细记录症状和体征(血压、心率、早搏等)。其中 Holter 资料由同一专业人员用美国(GE Medical Systems)公司的动态心电图检测系统及 HRV 分析软件检查得出。心率变异中的频域分析:剔除在 1:00 ~ 1:30 am 这个时间段内早搏数≥20%的患者 5 例,剩余 40 例按如下进行分析,1:00 ~ 1:30 am 这个时间段以 5 min 为一段,共选 2 段来分析总频谱 (TP≤0.40 Hz)、极低频 (VLF,0.003 ~ 0.040 Hz)、低频 (LF, 0.04 ~ 0.15 Hz)、高频 (HF,0.15 ~ 0.40 Hz),用公式 LF(或 HF)norm=100 × LF(或 HF)/(TP-VLF)算出标准化的低频(Normalized low frequency,LFnorm)、标准化的高频(Normalized high frequency,HFnorm)和 LF/HF 的平均值参与分析。

1.2.3.1 早搏疗效判断 治疗前早搏总数/24 h 分别≤100 次/24 h 者,记为无早搏者,不纳入疗效判断。显效:治疗后早搏较治疗前减少 >90%;有效:治疗后早搏较治疗前减少 50% ~ 90%;无效:治疗后早搏较治疗前减少 <50%或增加。

1.2.3.2 短阵室上速评分 0 分,无短阵室上速;1 分,短阵室上速数≤10 次 /24 h,且每次室上速发作心搏次数 <100次;2 分,短阵室上速数 >10 次 /24 h,或(和)室上速发作心搏次数 >100 次的情况最少有 1 次。

1.2.4 统计学方法 数据采用 SPSS12.0 软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后均数比较采用配对 t 检验;等级资料采用非参数检验(秩和检验),$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 FNS 治疗前后心率变异中频域指标的比较

表 1 显示,FNS 治疗后患者 LFnorm 和 LF/HF 降低,HFnorm 升高,其差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 FNS 治疗前后心律失常的比较

FNS 治疗前后室上性早搏数分别为(3 358.5 ± 5 044.0)次/24 h 和(1 142.8 ± 2 722.3)次/24 h,差异有统计学意义($t=3.819$,$P<0.05$);FNS 治疗前后室性早搏数为(10 469.7 ± 9 464.9)次/24 h 和(4 379.4 ± 8 143.3)次/24 h,差异有统计学意义($t=5.105$,$P<0.05$)。FNS 治疗室上性早搏、室性早搏有效

表 1 FNS 治疗前后的频域比较($\bar{x} \pm s$)(nu)

	n	LFnorm	HFnorm	LF/HF
治疗前	40	35.28 ± 7.04	24.32 ± 4.18	1.47 ± 0.32
治疗后	40	31.82 ± 7.35#	26.84 ± 4.66*	1.21 ± 0.29△

注:与治疗前比较,#$t=4.579$,$P<0.05$;*$t=-5.623$,$P<0.05$;△$t=7.640$,$P<0.05$

表 2 FNS 治疗前后短阵室上性心动过速的评分

	0 分		1 分		2 分		平均秩次
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	
治疗前	9	20.0	26	57.8	10	22.2	53.3
治疗后	25	55.6	14	31.1	6	13.3	37.7#

注:与治疗前比较,Mann-Whitney U=660.5,#$P<0.01$

率分别为 64.44%、63.89%。表 2 显示,短阵室上性心动过速评分较治疗前明显降低,其差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 FNS 治疗的不良反应

FNS 治疗中及随访半年期间无不良反应发生。

3 讨 论

3.1 FNS 治疗可改善心脏自主神经功能失调

目前公认心率变异分析是判断自主神经活动的常用的定量指标。心率变异系指逐次心动周期差异的变化情况,它含有神经体液因素对心血管系统调节的信息。其分析方法目前分为时域分析、频域分析、非线性分析 3 类。频域分析即功率谱分析, 其常用统计指标有:TP、VLF、LF、HF、LFnorm、HFnorm、LF/HF。低频成分主要代表交感神经活动,高频成分代表迷走神经活动,LF/HF 比值则可视为交感—迷走神经平衡的指标。本研究结果显示,FNS 治疗后患者 LFnorm 降低、HFnorm 升高、LF/HF 降低, 表明 FNS 治疗后患者交感神经活性降低,迷走神经活性升高,交感—迷走神经之间的平衡性有改善。研究发现,脑栓塞和脑出血[6]后迷走神经活性显著降低,交感神经活性相对增高,心脏交感—迷走神经之间失平衡。Arneric[7]提出电刺激小脑顶核增加局部脑血流,改善缺血性脑损害的作用机理是乙酰胆碱增加,去甲肾上腺素释放降低;Del Bo[8]提出电刺激小脑顶核可抑制血管收缩活性物质释放,如加压素、儿茶酚胺等,这样使交感神经活性降低、迷走神经活性增强,从而改善了自主神经功能失调。这个观点与我们的试验结果一致。

3.2 FNS 治疗可明显减少早搏的发生

本研究结果显示,FNS 治疗后室上性早搏、室性早搏总次数与治疗前比较明显减少,短阵室上性心动过速发作明显减轻。心律失常在基本健康或自主神经功能失调患者中也不少见。近年认识到,自主神经系统与心律失常的发生、维持以及症状产生有重要作用。支配心脏的交感神经和迷走神经即心脏自主神经,两者正常情况下相对"平衡",影响平衡后在心脏可引起心律失常。小脑顶核通过交感神经和迷走神经影响心血管和内脏。1983 年 Nakai 等[9]首次提出 FNS 可增加局部脑血流量,改善脑循环。之后的实验和临床研究证明 FNS 能启动预防性及治疗性的条件性中枢神经源性神经保护(Conditioned central neurogenic neuroprotection,CCNN)[10,11]。CCNN 指高等动物机体内固有的一种自身保护机制,它受内外环境刺激后被激活,通过一系列神经反射,使大脑对缺血缺氧等伤害性刺激的耐受性增强,并可持续一段时间。CCNN 的可能机理有使梗死灶周围区域的局部脑血流量稳定增加而不增加能量代谢,脑梗死体积减小;抑制病灶周围电活动;抑制神经元兴奋毒性损害;抑制脑血管炎症反应;促进神经组织的结构重建;改善认知功能等。在面对机体的损害性刺激时心脏和脑的反应有相似之处,由此我们可推想 FNS 一样可以通过 CCNN 来保护心脏。其可能机理有增加缺血区局部心肌血流量而不增加能量代谢,使心肌和心脏神经对缺血缺氧损害耐受性增强; 促进毛细血管新生而促进血运重建;促进心脏神经组织的结构重建[12],抑制炎症反应和细胞凋亡;抑制缩血管活性物质的释放; 稳定心肌细胞的电生理兴奋性;抑制病灶周围的碎裂电活动而抑制微折返激动以及异位兴奋;改善心脏自主神经的失调[13]等,从而达到预防和治疗心律失常的作用。当然 FNS 治疗对症状的改善、心理暗示和情绪的安抚对自主神经功能失调的改善也对心律失常的防治起了一定的作用。

可见 FNS 是一种安全、有效、价廉和易于操作的治疗手段,值得进一步的研究和推广。

参 考 文 献

[1] Scherlag B J, Yamanashi W S, Hou Y, et al. Magnetism and cardiac arrhythmias[J]. Cardiol Rev, 2004, 12(2): 85-96.

[2] Sampaio K N, Mauad H, Spyer K M, et al. Differential chronotropic and dromotropic responses to focal stimulation of cardiac vagal ganglia in the rat[J]. Exp Physiol, 2003, 88(3): 315-327.

[3] 董为伟.电刺激小脑顶核与中枢神经源性神经保护[J].中国工程科学, 2001, 3(11): 32-38.

[4] 董为伟.神经保护的基础与临床[M].北京:科学出版社, 2002.234-235.

[5] 王艺明,刘兴德,董为伟,等.电刺激小脑顶核对脑栓塞大鼠心脏自主神经功能紊乱的影响[J].第三军医大学学报, 2004, 26(7): 565-568.

[6] 李长清,董为伟.不同部位大脑半球出血对心脏自主神经和心电图的影响[J].重庆医科大学学报, 2002, 27(2): 116-118, 123.

[7] Arneric S P, Ladecola C, Underwood M D, et al. Local cholinergic mechanisms participate in the increase in cortical cerebral blood flow elicited by electrical stimulation of the fastigial nucleus in rat[J]. Brain Res, 1987, 411(2): 212-225.

[8] Del Bo A, Sved A F, Reis D J. Fastigial Stimulation releases vasopressin in amounts that elevate arterial pressure[J]. Am J physiol, 1983, 244(5): H687-694.

[9] Nakai M, Iadecola C, Ruggiero D A, et al. Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus increases cerebral cortical blood flow without change in local metabolism: evidence for an intrinsic system in brain for primary vasodilation[J]. Brain Res, 1983, 260(1): 35-49.

[10] Reis D J, Kobylarz K, Yamamoto S, et al. Brief electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus conditions long-lasting salvage from focal cerebral ischemia: conditioned central neurogenic neuroprotection[J]. Brain Res, 1998, 780(1): 161-165.

[11] Golanov E V, Zhou P. Neurogenic neuroprotection[J]. Cell Mol Neurobiol, 2003, 23(4): 651-663.

[12] 张润峰,李 霞,陈运贞,等.预先电刺激小脑顶核对缺血心肌神经生长因子基因表达的影响[J].中国临床康复, 2005, 9(19): 40-43.

[13] 张润峰,胡大一,陈运贞,等.电刺激小脑顶核对心肌梗死大鼠心率变异性的作用[J].同济大学学报(医学版), 2006, 27(2): 1-4, 13.

(责任编辑:关蕴良)