

右室不同部位起搏对血浆 IL-6、ANP 水平和左心功能的影响

李文华^{1,2}, 李 勇², 李建国², 徐 波², 蔡高军², 周惠芬², 黄艳红², 何国平², 邹建刚^{1*}

(¹南京医科大学第一附属医院心内科, 江苏 南京 210029; ²江苏大学附属武进人民医院心内科, 江苏 常州 213002)

[摘 要] **目的:**通过比较右心室心尖部(RVA)和右心室中位间隔部(mid-RVS)两种不同部位起搏早期对患者血浆白细胞介素-6(IL-6)、血浆心房利钠肽(ANP)水平和左心功能的影响,探讨 IL-6、ANP 水平与无症状左心收缩功能(ALVD)不全的相关性。**方法:**将 42 例植入 DDD 型起搏器患者随机分为 RVA 起搏组、mid-RVS 起搏组,观察两组患者起搏器植入术前及术后 3 个月和 6 个月血浆 IL-6、ANP 水平、左房内径(LAD)、左室舒张末期径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)以及心电图 QRS 波时限的变化。**结果:**术前和术后 3 个月比较,两组患者血浆 IL-6、ANP 水平和 LAD、LVEDD、LVEF 等均无明显差异;术后 6 个月 RVA 起搏组血浆 IL-6、ANP 水平和 LAD、LVEDD 较 mid-RVS 起搏组显著升高 ($P < 0.01$);RVA 起搏组术后 6 个月与术前、术后 3 个月比较,IL-6、ANP 水平和 LAD、LVEDD 等明显升高 ($P < 0.05$),LVEF 有降低趋势。术后 mid-RVS 起搏组 QRS 波时限明显小于 RVA 起搏组 ($P < 0.001$)。**结论:**右室中间隔起搏有助于避免常规右室心尖部起搏导致的血浆 IL-6 和 ANP 水平增高以及左房、左室的扩大,可能减少心力衰竭的发生。

[关键词] 右室心尖部; 右室中位室间隔; 白细胞介素-6; 心房利钠肽

[中图分类号] R541.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)09-1254-05

The influence of cardiac pacemaker implantation site on plasma interleukin-6,atrial natriuretic peptide and left ventricular function

LI Wen-hua^{1,2}, LI Yong², LI Jian-guo², XU Bo², CAI Gao-jun², ZHOU Hui-fen², HUANG Yan-hong², HE Guo-ping², ZOU Jian-gang^{1*}

(¹Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029; ²Department of Cardiology, Affiliated Wujin Hospital of Jiangsu University, Changzhou 213002, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the influence of different cardiac pacemaker implantation site on plasma interleukin-6(IL-6), atrial natriuretic peptide (ANP) and left ventricular systolic function. **Methods:** Forty-two patients with DDD pacing were randomly divided into two groups; right ventricular apex pacing group (RVA, $n = 20$) and middle right ventricular septum pacing group (mid-RVS, $n = 22$). The plasma IL-6, ANP level, LAD, LVEDD, LVEF and QRS complex duration of pre-operation and post-operation were tested. **Results:** There was no statistical significance of IL-6, ANP level and LAD, LVEDD, LVEF between two groups before implantation and three months after implantation. The plasma levels of IL-6, ANP and LAD, LVEDD in RVA pacing group were higher than those in mid-RVS pacing group six months after implantation ($P < 0.01$). The plasma levels of IL-6, ANP and LAD, LVEDD in RVA pacing group six months after implantation were higher than those pre-implantation and three months after implantation ($P < 0.01$). The pacing QRS complex duration was shorter in mid-RVS pacing group than that in RVA pacing group. **Conclusion:** Compared with the RVA pacing, mid-RVS pacing can avoid the elevation of IL-6, ANP level, left atrial and ventricular dilation and the impairment of left ventricular systolic function.

[Key words] right ventricular apex; middle right ventricular septum; interleukin-6; atrial natriuretic peptide

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(9): 1254-1258]

[基金项目] 国家自然科学基金(81170162)

*通讯作者, E-mail: jgzou@njmu.edu.cn

经静脉途径行右心室心尖部起搏具有易于植入、脱位率低以及阈值稳定等优点,被临床广泛采用。近年来发现右室心尖部起搏可致心室收缩不同

步,最终可因电生理的变化和神经内分泌激素的激活而导致心室重构,临床上表现为左心收缩功能的逐渐下降。右室间隔部解剖上接近右侧希浦系统末端,在此起搏激动可以尽早夺获希浦系统,有可能减少心力衰竭的发生,被认为是理论上最佳起搏部位之一^[1]。本研究通过随机对照研究比较了右室心尖部起搏与右室中位室间隔部起搏两种不同起搏术后早期患者血浆白细胞介素-6(IL-6)、心房利钠肽(ANP)水平以及左室舒张末期内径(LVEDD)、左房内径(LAD)、左室射血分数(LVEF)的变化,研究不同部位起搏方式对早期血浆 IL-6、ANP 水平和左心功能的影响,探讨血浆 IL-6、ANP 水平与早期左心功能不全的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

武进人民医院心内科 2010 年 9 月~2011 年 9 月行双腔(DDD 或 DDDR)永久起搏器植入的Ⅲ度房室传导阻滞患者 42 例,其中男 28 例,女 14 例,平均年龄(60.40 ± 12.58)岁,术前心脏超声测量 LVEF $\geq 50\%$,LVEDD < 55 mm,LAD < 40 mm,美国纽约心脏病学会心功能分级(NYHA)Ⅰ级,排除持续性心房颤动、心肌病、心脏瓣膜病、冠心病、高血压性心脏病、其他心、脑、肝、肾等慢性疾病及肿瘤患者,排除无法完成随访的患者。

所有患者随机分为右室心尖部(RVA)起搏组(22 例)和中位室间隔(mid-RVS)起搏组(20 例),均为Ⅲ度房室传导阻滞患者,心室起搏比例 $> 95\%$;两组患者一般临床资料无明显差异($P > 0.05$,表 1)。

表 1 两组患者临床特征

Table 1 The clinical features of patients with pacemaker implantation in RVA group and mid-RVS group

	RVA 起搏组($n = 22$)	mid-RVS 起搏组($n = 20$)	P 值
年龄(岁)	62.4 ± 13.6	58.2 ± 11.2	0.296
男性(n)	14	14	0.662
高血压(n)	8	10	0.372
糖尿病(n)	2	3	0.555
高脂血症(n)	4	6	0.369
应用 ACEI 或 ARB(n)	6	5	0.867
应用利尿剂(n)	2	2	0.920

1.2 方法

1.2.1 起搏器植入方法

右室中位间隔部导线植入采用左锁骨下静脉途径,利用自制大弯导引导丝(末端 2 cm 做成一小弯)将主动螺旋电极送至右室流出道,再通过二次塑形将导丝末端 2 cm 做成一小弯,回撤电极至中位室间隔将尖端垂直置于室间隔右室面并固定,通过影像和心电图来确定导线位置。影像上通过前后位(AP)、右前斜(RAO)40°、左前斜(LAO)40°及左侧位(LL)4 个体位来判断。其中 LAO 40°时电极尖端指向脊柱,表明位于间隔部。起搏后心电图Ⅱ、Ⅲ、AVF 导联主波向上,同时Ⅰ导联主波向下或位于等电位线,提示电极导线位于中位间隔部^[2],顺时针旋转电极定位器 8~12 圈,待导线尖端螺旋拧入心室肌后退出导丝。右室心尖部起搏电极植入循常规方法在 X 线指导下将翼状电极置于右室心尖部。心室电极固定后同样经静脉穿刺途径将心房电极固定于右心耳。

1.2.2 血浆 ANP 和 IL-6 浓度检测

患者于术前、起搏 3 个月及 6 个月,清晨空腹肘静脉取血 3 ml,经二乙胺四乙酸(EDTA)抗凝并加入抑肽酶,以 3 000 r/min 离心 12 min,分离出上层血浆,置于-70℃冰箱内保存。经酶联免疫分析法(ELISA)检测各组血浆 ANP 和 IL-6 浓度,ELISA 试剂盒系上海生工生物工程股份有限公司提供。

1.2.3 超声心动图检查

患者于术前、起搏 3 个月及 6 个月行超声心动图和十二导联体表心电图检查,测得 LAD、LVEDD、LVEF 以及 QRS 波的时限等指标。

1.3 统计学方法

运用 SPSS17.0 统计软件,计数资料用卡方检验,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两因素方差分析,血浆 IL-6/ANP 水平与 LVEF 的相关性采用偏相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组起搏参数比较

RVA组和mid-RVS组术前、术后3个月、术后6个月在起搏阈值、阻抗、R波感知均无明显差异($P > 0.05$)。术后3个月两组的实际心室起搏比例分别为(98.56 ± 1.22)%和(98.28 ± 1.81)%;术后6个月两组实际心室起搏比例分别为(97.65 ± 1.15)%、(97.71 ± 1.65)%,均无统计学差异。

2.2 两组血浆 ANP 和 IL-6 水平比较

术前、术后3个月两组间同时期比较血浆 ANP 和 IL-6 浓度均无统计学差异($P > 0.05$);术后6个月,RVA组与mid-RVS组比较血浆 ANP 和 IL-6 浓度明显升高($P < 0.01$)。RVA组术后3个月与术前比较,血浆 IL-6 和 ANP 浓度升高($P < 0.05$),术后6个月与术前、术后3个月比较,血浆 ANP 和 IL-6 浓度均有明显升高($P < 0.01$);mid-RVS组术后6个月 IL-6 和 ANP 浓度与术前、术后3个月相比无明显差异($P > 0.05$,表2、3)。

表2 两组不同时期血浆 IL-6 水平

Table 2 Plasma IL-6 level at different time in RVA group and mid-RVS group (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

	术前	术后3个月	术后6个月
RVA 起搏组	2.32 ± 0.75	$2.93 \pm 1.37^*$	$4.92 \pm 2.23^{**\Delta\#}$
mid-RVS 起搏组	2.23 ± 0.90	2.53 ± 0.93	2.61 ± 0.96

与术前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与术后3个月比较, $^{\Delta}P < 0.01$;与mid-RVS组比较, $^{\#}P < 0.01$ 。

表3 两组不同时期血浆 ANP 水平

Table 3 Plasma ANP level at different time in RVA group and mid-RVS group (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

	术前	术后3个月	术后6个月
RVA 起搏组	131.05 ± 36.96	$147.75 \pm 42.21^*$	$219.72 \pm 66.58^{**\Delta\#}$
mid-RVS 起搏组	131.06 ± 35.14	134.31 ± 31.82	138.88 ± 28.34

与术前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与术后3个月比较, $^{\Delta}P < 0.01$;与mid-RVS组比较, $^{\#}P < 0.01$ 。

表4 两组不同时期 LAD、LVEDD、LVEF

Table 4 LAD, LVEDD and LVEF at different time in RVA group and mid-RVS group ($\bar{x} \pm s$)

	术前			术后3个月			术后6个月		
	LAD(mm)	LVEDD(mm)	LVEF(%)	LAD(mm)	LVEDD(mm)	LVEF(%)	LAD(mm)	LVEDD(mm)	LVEF(%)
RVA 组	34.77 ± 2.00	44.64 ± 4.08	60.64 ± 7.32	34.50 ± 2.72	45.41 ± 6.18	59.18 ± 7.01	$39.41 \pm 3.58^{**}$	$50.59 \pm 5.95^{**}$	56.91 ± 8.21
mid-RVS 组	35.00 ± 2.43	47.00 ± 3.34	59.30 ± 6.04	35.90 ± 2.69	46.60 ± 2.66	59.35 ± 6.96	36.25 ± 2.65	46.55 ± 4.75	61.35 ± 8.79

与术前、术后3个月比较,* $P < 0.01$;与mid-RVS组比较, $^{\#}P < 0.01$ 。

表5 二两组手术前自身 QRS 波宽度和术后起搏心电图 QRS 波宽度

Table 5 QRS complex duration in RVA group and mid-RVS group (ms, $\bar{x} \pm s$)

	术前 QRS 波宽度	术后起搏 QRS 波宽度
RVA 组	88.64 ± 12.07	146.82 ± 10.86
mid-RVS 组	90.00 ± 11.70	112.5 ± 11.64

2.3 两组心脏超声检测结果

RVA组和mid-RVS组在术前、术后3个月心脏超声测定的LAD、LVEDD、LVEF等值无明显差异($P > 0.05$)。术后6个月,RVA组测得的LAD、LVEDD值较mid-RVS组明显升高($P < 0.01$),而RVA组测得的LVEF值较mid-RVS组降低,但尚无统计学差异($P > 0.05$,表4)。

2.4 两组常规体表12导联心电图QRS波的比较

两组在术前心电图自身QRS波时限无统计学差异;RVA组起搏后QRS波时限明显大于mid-RVS组,且有明显统计学差异($P < 0.001$,表5)。

2.5 RVA起搏组术前、术后3个月、术后6个月血浆 IL-6、ANP 水平与 LVEF 偏相关分析

控制时间变量后,IL-6水平与LVEF呈明显的负相关($r = -0.568$, $P < 0.01$),即IL-6水平随着LVEF降低而升高;ANP水平与LVEF呈负相关($r = -0.659$, $P < 0.01$),即ANP水平随着LVEF降低而升高。

3 讨论

本研究显示在随访6个月内,RVA起搏组的LAD和LVEDD值出现进行性升高,并在术后6个月与术前和术后3个月相比,出现了明显差异($P < 0.05$),LVEF值同时出现了下降。术后6个月两组间比较,LAD和LVEDD值有明显差异($P < 0.01$)。

mid-RVS起搏组手术前后心功能指标无明显变化。研究显示右室心尖部起搏非生理性的电激动使心室丧失了向心性收缩,致心室电机械活动不同步,QRS波时限延长,心室腔内的血液分流,室壁张力不均一,最终导致左心功能的恶化,表现为LVEF、短轴缩短率(FS)、每搏输出量(SV)、心输出量(CO)等心功能指标的下降。右室中位间隔部和右室流出道间

隔部均是右室首先除极的区域,右室游离壁除极最晚。但右室流出道并非最佳的起搏部位,除了起搏阈值高外,还有解剖的原因。右室流出道包含有间隔部及游离壁,故右室流出道间隔起搏的优势会被流出道游离壁的起搏所削弱^[3]。右室中位室间隔起搏是电活动和机械收缩运动由室间隔中部开始,同时向左右心室均匀扩散,消除了矛盾运动,从而避免了日后心功能的恶化^[4]。本研究结果显示术后中位室间隔组起搏 QRS 波宽度明显小于右室心尖部($P < 0.001$),可以有效避免或减少电-机械的不同步,对左心功能的影响较小,与既往研究结果一致。

本研究显示随着右室心尖部起搏时间的延长,IL-6 水平出现了进行性升高,并在随访的第 6 个月出现了统计学差异。IL-6 作为炎症细胞因子的一种,归属于白介素家族,研究发现其在心血管众多领域有着广泛的作用,尤其在心力衰竭领域研究成为热点^[5]。右室心尖部过多的起搏可造成血流动力学的紊乱,体内感受器受到刺激,交感神经过度激活,导致体内许多神经激素、肽类和细胞因子等水平的升高。另外,血浆 ANP 水平在研究中出现与 IL-6 水平同步的变化,提示其亦可能与右室心尖部过多起搏有关。ANP 属于利尿钠肽家族,其主要由心房表达,主要反映了肺血管压力的变化。目前认为 ANP 升高主要是由于心房壁受到的牵张刺激,导致心房电重构,心房肌细胞增大,造成 ANP 的过度分泌^[6]。本研究中,中位室间隔起搏手术前后血浆 IL-6 和 ANP 水平无明显变化,考虑与其起搏接近生理性的激动顺序,有效避免了神经内分泌的激活等因素有关。

Hudzik 等^[7]的研究结果表明 IL-6 与左室收缩功能不全(LVSD)有明显相关性,在部分无症状性心衰的患者中,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)尚正常,但 IL-6 水平已有升高,可作为早期心力衰竭的一个敏感指标。Orus 等^[8]研究结果表明 IL-6 对新发生的心力衰竭事件有较强的独立预测价值。Janssen 等^[9]报道在鼠皮下注射 IL-6 后出现了与剂量相关的心室扩张和心肌收缩功能的下降。IL-6 对心肌的负效应可能与一氧化氮合成酶有关^[8]。IL-6 在细胞因子网络中不仅能促进其他炎症因子释放,而且在促进心功能恶化方面与这些炎症细胞因子起协同作用^[7,10]。另一方面,心肌肥厚及纤维化、负性的室室重构,反过来又会促进神经内分泌的激活及炎症因子的释放,两者相互影响,最终可导致心力衰竭和病死率的增加^[11-15]。本研究发现,右室心尖部起搏导致 IL-6 水平升高的同时,LA、LVEDD

出现了扩大,LVEF 出现了下降趋势,提示 IL-6 水平的升高与左心收缩功能不全的程度呈明显的负相关($P < 0.01$),IL-6 水平是反映早期心力衰竭的一个敏感指标,此结论与 Hudzik 等研究结果一致。

另外,对于早期或无症状的心衰患者,血浆 ANP 水平可随着心脏容量负荷尤其是心房压力的增加而增加。右室心尖部非生理性起搏造成室房逆传和房室激动的不同步,产生房室瓣反流,造成了心房及静脉系统压力的增高^[16],心房分泌的 ANP 水平增加。ANP 具有排钠利尿、扩血管、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的作用^[17],对早期心功能不全有保护作用。但 ANP 又可以通过神经反射途径,对心肌收缩活动起直接抑制作用,降低心输出量。Selvais 等^[18]实验证实在心衰早期即出现血浆 NT-proANP 显著升高,与 BNP 相比有较高的敏感性,可能与起搏后心房压力负荷的改变较心室早有关。在严重心衰的晚期,由于心房 ANP 的产生不足、清除增加,ANP 呈相对缺乏的状态。因此,ANP 可用于早期左心功能不全的预测。本研究 RVA 组的患者心功能在术后 6 个月有不同程度下降,同时伴有 ANP 水平的升高,两者呈明显的负相关($P < 0.01$),此结论与 Selvais 等的研究结果一致。

本研究所有入选的患者术前 NYHA 心功能分级均为 I 级,术后 6 个月的随访虽然未有临床心衰发作的病例,但两组患者在细胞因子水平和左房室内径等指标出现了明显差异,除了起搏部位因素外,尚考虑可能与入选的患者年龄偏大 $[(60.40 \pm 12.58)$ 岁] 有关,其中右室心尖部起搏组年龄达 (62.4 ± 13.6) 岁(48~89 岁),且高血压的患病率较高,不能排除长期高血压对左室重构的影响;另外本文入选的病例较少(RVA 组 22 例,mid-RVS 组 20 例),个别病例的过大差异可能对总体的统计有一定的影响,增加病例数和延长随访时间,两种起搏方式之间的差异可以更加明显,更加具有说服力,中位室间隔起搏所带来的益处更加明显。

[参考文献]

- [1] Mond HG, Gammage MD. Selective site pacing: the future of cardiac pacing [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2004, 27(6): 835-836
- [2] 周宁, 王琳, 吕加高, 等. 右室间隔部起搏和右室心尖部起搏对血流动力学的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2006, 22(5): 267-269
- [3] Mond HG. The road to right ventricular septal pacing: techniques and tools [J]. Pacing Clin Electrophysiol,

- 2010, 33(7):888-898
- [4] McGavigan AD, Roberts-Thomson KC, Hillock RJ, et al. Right ventricular outflow tract pacing: radiographic and electrocardiographic correlates of lead position[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006, 29(10):1063-1068
- [5] Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases[J]. *Jpn Heart J*, 2004, 45(2):183-193
- [6] Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, et al. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor[J]. *Circ Res*, 1988, 62(2):191-195
- [7] Hudzik B, Szkodzinski J, Romanowski W, et al. Serum interleukin-6 concentration reflects the extent of asymptomatic left ventricular dysfunction and predicts progression to heart failure in patients with stable coronary artery disease[J]. *Cytokine*, 2011, 54(3):266-271
- [8] Orus J, Roig E, Perez-Villa F, et al. Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19(5):419-425
- [9] Janssen SP, Gayan-Ramirez G, Van den Bergh A, et al. Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats[J]. *Circulation*, 2005, 111(8):996-1005
- [10] Zhang H, Wang HY, Bassel-Duby R, et al. Role of interleukin-6 in cardiac inflammation and dysfunction after burn complicated by sepsis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(5):H2408-2416
- [11] Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, et al. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(4):614-623
- [12] Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial [J]. *JAMA*, 2002, 288(24):3115-3123
- [13] Udink tCFE, Breur JM, Cohen MI, et al. Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(4):1129-1134
- [14] Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction[J]. *Circulation*, 2003, 107(23):2932-2937
- [15] Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome [J]. *Lancet*, 1997, 350(9086):1210-1216
- [16] Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing[J]. *Circulation*, 2004, 110(25):3766-3772
- [17] Emdin M, Passino C, Prontera C, et al. Cardiac natriuretic hormones, neuro-hormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2004, 42(6):627-636
- [18] Selvais PL, Donckier JE, Robert A, et al. Cardiac natriuretic peptides for diagnosis and risk stratification in heart failure: influences of left ventricular dysfunction and coronary artery disease on cardiac hormonal activation [J]. *Eur J Clin Invest*, 1998, 28(8):636-642

[收稿日期] 2012-04-22