

## 猪急性心肌梗死造模中恶性心律失常发生率及与 QT、QTc 间期的关系

陈彦,王淦楠,黄培培,胡德亮,吕金如,孙昊,吴鸿浩,乔莉,张劲松,吴昊\*

(南京医科大学第一附属医院急诊中心,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:探讨不同部位封堵左前降支(left anterior descending artery, LAD)对猪急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)模型恶性心律失常发生情况及其与 QT 间期、校正后 QT 间期(QTc 间期)的关系。方法:选择 22 头苏中幼猪,采用介入法球囊封堵猪 LAD 建立 AMI 动物模型。根据 LAD 封堵造模的部位,将动物随机分为 3 组,其中假手术对照组(Sham 组,不封堵)4 只,LAD 下 1/3 处封堵组和 LAD 中部封堵组各 9 只,观察各组在造模过程中恶性心律失常(室性心动过速或心室颤动)的发生率,造模成功后记录并分析各组心电图参数指标。结果:LAD 中部封堵组心室颤动发生率显著高于下 1/3 处封堵组(100.00% vs 33.33%, $P < 0.05$ )。造模成功后,LAD 中部封堵组 QT 间期同下 LAD 1/3 处封堵组比较,差异无统计学意义[(362.11 ± 29.18) ms vs (338.78 ± 22.65) ms, $P > 0.05$ ];而 LAD 中部封堵组 QTc 间期较下 LAD 1/3 处封堵组延长,差异具有统计学意义[(462.67 ± 27.55) ms vs (425.56 ± 21.96) ms, $P < 0.01$ ]。结论:猪急性心肌梗死后恶性心律失常发生与 QTc 间期延长具有一定的相关性。

**[关键词]** 急性心肌梗死;猪模型;恶性心律失常;QTc 间期

**[中图分类号]** R542.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2012)11-1533-04

## Malignant arrhythmia in swine model of acute myocardial infarction and its association with QT and QTc interval

CHEN Yan, WANG Gan-nan, HUANG Pei-pei, HU De-liang, LÜ Jin-ru, SUN Hao, WU Hong-hao, QIAO Li, ZHANG Jin-song, WU Hao\*

(Emergency Center, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the malignant arrhythmia of swine models in plugging left anterior descending artery (LAD) at different segments and its association with QT and QTc interval. **Methods:** Total 22 swine were chosen to undergo occlusion of coronary artery with balloon angioplasty. The animals were randomly divided into 3 groups according to the occlusion position of balloon: ① Sham group; no occlusion of LAD ( $n = 4$ ); ② The occlusion at lower 1/3 segment of LAD group ( $n = 9$ ); ③ The occlusion at middle segment of LAD group ( $n = 9$ ). Then the incidence of malignant arrhythmia (ventricular tachycardia or ventricular fibrillation) was observed in the process of molding, and the QT and QTc interval were analyzed after models made successfully. **Results:** The incidence of ventricular fibrillation in the middle segment of LAD plugging group was significantly higher than the lower 1/3 segment of LAD plugging group (100% vs 33.33%,  $P < 0.05$ ). After the models constructed, the QT interval between the two groups showed no significant difference [(362.11 ± 29.18) ms vs (338.78 ± 22.65) ms,  $P > 0.05$ ]. However, the QTc interval was significantly longer in the middle segment of LAD plugging group than in the lower 1/3 segment of LAD plugging group [(462.67 ± 27.55) ms vs (425.56 ± 21.96) ms,  $P < 0.01$ ]. **Conclusion:** Malignant arrhythmia after acute myocardial infarction in swine models was associated with prolonged QTc interval.

**[Key words]** acute myocardial infarction; swine model; malignant arrhythmia; QTc interval

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(11): 1533-1536]

在我国,心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)的发生率约为 0.42‰,每年约 50 余万人死于

SCD<sup>[1]</sup>。SCD 具有发病突然、迅速、不可预测和死亡率高等特点,其发生的最主要原因是心律失常,80% 以上是有血流动力学障碍的室性心动过速(ventricular tachycardia, VT)和心室颤动(ventricular fibrillation, VF),即恶性心律失常<sup>[2]</sup>。急性心肌梗死(acute

**[基金项目]** 江苏高校优势学科建设工程项目(Jx10231081)

\*通讯作者, E-mail: langyelangye@sina.com

myocardial infarction, AMI)是 SCD 的高危因素,恶性心律失常占 AMI 死亡原因的 30%<sup>[2]</sup>。因此,识别 AMI 后易发生恶性心律失常的高危患者是目前临床研究的热点之一。近年来,国内外研究报道了 AMI 伴校正后 QT 间期(QTc 间期)延长与室性心律失常的发生及 SCD 有关。AMI 动物模型对临床研究 AMI 的病理生理机制具有重要意义,而猪的心脏解剖、冠脉循环等结构与人相似,故为建立心肌梗死的较好模型动物<sup>[3]</sup>。本研究采用猪制造 AMI 模型,旨在探讨心肌梗死后恶性心律失常发生与 QT 间期和 QTc 间期的关系。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

#### 1.1.1 实验动物

健康苏中幼猪 22 只,体重(24.98 ± 3.14) kg,月龄 3~4 个月,购自江苏省农科院,全部经防疫检验健康合格。

#### 1.1.2 实验仪器

全数字化心血管造影系统(德国西门子公司),Judkins Right 4.0 导管、导丝(美国 Cordis 公司),动脉鞘、压力泵(美国 Medtronic 公司),心电监护仪(V24E,荷兰 Philips 公司),Bard LabSystem™ PRO 电生理记录仪(美国 Bard 公司)。

### 1.2 方 法

#### 1.2.1 动物准备

22 只实验猪术前禁食 12 h,禁饮 3 h。肌肉注射盐酸氯氨酮注射液 20~25 mg/kg、硫酸阿托品注射液 0.5 mg 行基础诱导麻醉,然后开放耳缘静脉通路,3%戊巴比妥钠静脉推注使猪进入深度麻醉状态。常规将右侧腹股沟部位备皮、消毒、铺巾,1%利多卡因局部麻醉,股动脉穿刺。

#### 1.2.2 左前降支封堵造模

根据左前降支(left anterior descending artery, LAD)封堵造模的部位,将动物随机(按照电脑随机分组法)分为 3 组:①对照组( $n = 4$ ):导管球囊进入 LAD,但不进行封堵;②LAD 下 1/3 处封堵组( $n = 9$ );③LAD 中部封堵组( $n = 9$ )。股动脉穿刺成功后,插入导丝,置入鞘管,静脉注入稀释肝素 6 000 U,术中每隔 1 h 追加 2 000 U。连接 12 导联心电图,经鞘管逆行送入冠状动脉造影管至冠脉开口处造影,根据造影结果确定封堵位置。经引导导管送入带有导丝的球囊导管 3 mm × 15 mm,以 6 个大气压打开球囊使 LAD 封堵 90 min。90 min 后,撤除球囊装

置。按照随机分组法,造模两组分别在 LAD 下 1/3 处、LAD 中部进行封堵。恢复血流灌注后 4 h 猪仍存活即造模成功。术后 3 d 每天常规给予青霉素预防感染。

#### 1.2.3 指标记录

术中持续检测心电图,记录室性心律失常发生情况。根据国际心律失常标准<sup>[4]</sup>,连续 3 个以上的室性期前收缩为 VT;连续 30 个以下的室性期前收缩为非持续性 VT,30 个以上为持续性 VT;等电位线消失为 VF。其中持续性 VT 和 VF 定为恶性心律失常。

心电参数:造模期间持续监测心电图。参照人体心电图导联连接方法,在猪的相应部位连接体表 12 导联同步心电图,记录各个导联心电图的变化。采用 Bard 多导电生理记录仪(LabSystem™ PRO)采集 RR 间期、心率和 QT 间期,测定方法参照相关文献<sup>[5-6]</sup>。具体而言,将心电图调至走纸速度 50~100 mm/s(以各导联相关波形清晰为准),电压标准为 0.25~0.50 mV/cm 选择 II 导联和 V2 导联来测量导联相关参数,每次测量 3 个心动周期,取其平均值。由于 QT 间期受心率影响较大,故常用 QTc 来表示,QTc =  $QT/\sqrt{RR}$  进行校正。

#### 1.3 统计学方法

所有数据均采用 SPSS16.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 Shapiro-Wilk 检验观察所有数据是否服从正态分布。如定量数据符合正态分布且方差齐,则采用 Student *t* 检验或 ANOVA (one-way analysis of variance) 检验;如定量数据不符合正态分布或方差不齐,则采用 Kruskal-Wallis *H* 检验(多组数据比较)或 Mann-Whitney *U* 检验(两组数据比较)。计数资料数据以率表示,定性数据比较用卡方检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 造模过程中各组恶性心律失常的发生率

本研究中 22 只猪全部存活,造模成功率 100%。造模过程中,LAD 下 1/3 处封堵组和 LAD 中部封堵组室性早搏发生率(88.89% vs 100.00%, $P = 0.999$ )、VT 发生率(44.44% vs 88.89%, $P = 0.134$ )无显著差异。VF 发生率分别为 33.33%和 100%,两组比较差异具有统计学意义( $P = 0.012$ ),表明 LAD 中部封堵再灌注模型 VF 发生率明显增高。

### 2.2 各组间 QT 间期和 QTc 间期指标的比较

造模成功后,记录并分析各组心电参数等指标,

见表 1。与对照组比较,LAD 下 1/3 处封堵组和 LAD 中部封堵组 QTc 间期显著延长和升高,差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ );LAD 中部封堵组与对照组比较,QT 间期存在显著性差异( $P <$

0.05)。LAD 中部封堵组 QTc 间期较下 1/3 处封堵组明显延长( $P < 0.01$ ),但 LAD 中部封堵组 QT 间期同下 1/3 处封堵组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 对照组、LAD 下 1/3 处封堵组和中部封堵组 QT 间期、QTc 间期比较

Table 1 Comparison of QT and QTc interval in different groups

(ms,  $\bar{x} \pm s$ )

心电指标	对照组	LAD 下 1/3 处封堵组	LAD 中部封堵组
QT 间期	324.75 ± 22.23	338.78 ± 22.65	362.11 ± 29.18*
QTc 间期	397.14 ± 18.49	425.56 ± 21.96*	462.67 ± 27.55**#

与对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与 LAD 下 1/3 处封堵组比较,# $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

AMI 是发生 SCD 的高危因素,如何有效利用无创检查从 AMI 后患者中筛选出可能发生 SCD 的高危患者是当前猝死研究领域的热点之一。临床上,有关 AMI 后 SCD 高危患者的预测指标包括左室射血分数、QT 间期、QTc 间期、QT 离散度及心率变异性等,然而相关预测指标在大规模临床应用研究中显示结果不完全一致。本研究通过构建猪 AMI 模型,分析了不同部位封堵建模后猪 QT 间期和 QTc 间期指标的变化,为进一步探究 AMI 后发生恶性心律失常及 SCD 相关预测指标提供一定的实验依据。

猪冠状动脉侧支少,不易建立侧支循环,心脏传导系统对缺血、缺氧耐受性差,堵闭冠状动脉特别是 LAD 后极易引起大范围心肌梗死和各种恶性心律失常。LAD 是冠状动脉主干中的一支,其支配范围广,支配区内有重要传导束通过,高位阻断冠状动脉 LAD 极易导致 VT、VF,病死率极高<sup>[7-8]</sup>。本研究通过球囊堵闭法分别封堵 LAD 下 1/3 处和中部,结果表明两种方式造模成功后猪 VT 发生率分别为 44.44% 和 88.89%,两组间无显著差异,但是 LAD 中部封堵组 VF 发生率明显高于 LAD 下 1/3 处封堵组,为进一步研究恶性心律失常相关预测指标提供了良好的研究平台。

大量研究表明,AMI 时常伴有 QT 间期、QTc 间期延长<sup>[9-10]</sup>。究其原因主要包括:心肌缺血、缺氧使心肌复极延长并引起心肌组织间的复极不一致;梗死部位温度降低致跨膜动作电位时间延长;局限性传导延迟和局部细胞外低钙,使心肌细胞动作电位延迟等<sup>[8]</sup>。上述因素均可使心室不应期离散度增加,导致易损期延长,从而增加了快速室性心律失常的易感性,发生 VT 和 VF<sup>[11-12]</sup>。本研究分别对 LAD 中部和下 1/3 处进行封堵,结果显示:与对照(未封堵 LAD)组比较,QTc 间期在 LAD 下 1/3 处封堵组和

中部封堵组明显延长;LAD 中部封堵组与对照组比较,QT 间期显著延长;LAD 中部封堵组 QTc 间期较下 1/3 处封堵组明显延长。因此,本研究认为,QTc 间期较 QT 间期敏感,AMI 可致 QTc 间期明显延长,且 QTc 延长越明显,诱发恶性心律失常和 SCD 的可能性越大。对 AMI 后 QTc 间期明显延长者,应高度警惕 VT、VF 和 SCD 的发生。此外,LAD 中部封堵较下 1/3 处封堵,血管堵闭范围广,心肌缺血梗死面积大,恶性心律失常发生率高,对各心电指标影响更为敏感<sup>[13-14]</sup>。因此,QTc 间期延长可作为评估和判断 AMI 预后的一项重要预测指标。

综上所述,在介入法球囊堵闭 LAD 建立猪 AMI 模型中,QTc 间期与猪模型 AMI 后恶性心律失常的发生具有一定的相关性。随着检测手段的逐步完善和相关研究的不断深入,上述及更多新的心电指标将会在 AMI 后伴发恶性室性心律失常的风险预测中发挥重要作用。本研究以动物实验为基础,尚不能完全反映临床患者实际电生理状况,还需要后续大规模多中心临床应用研究验证本研究相关结果,以期对早期 AMI 患者危险分层提供更有价值的预测指标。

#### [参考文献]

- [1] Walker WL, Rosenbaum DS. Repolarization alternans: implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death[J]. Cardiovasc Res, 2003, 57(3): 599
- [2] 庞文跃, 胡大一, 孙英贤, 等. T 波电交替预测老年急性心肌梗死患者早期室颤的作用[J]. 中国老年学杂志, 2005, 25(9): 102-103
- [3] 朱 莉, 曹克将, 马根山, 等. 非开胸法建立室壁瘤动物模型的实验研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2002, 10(2): 103-106
- [4] Walker MJ, Curtis MJ, Hearse DJ, et al. The Lambeth Conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischaemia infarction, and reperfusion [J]. Cardiovasc Res, 1988, 22(7): 447-455
- [5] Liu YB, Wu CC, Lu LS, et al. Sympathetic nerve sprout-

- ing, electrical remodeling, and increased vulnerability to ventricular fibrillation in hypercholesterolemic rabbits [J]. *Circ Res*, 2003, 92(10): 1145-1152
- [6] Anyukhovsky EP, Sosunov EA, Kryukova YN, et al. Expression of skeletal muscle sodium channel (Nav1.4) or connexin 32 prevents reperfusion arrhythmias in murine heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(1): 41-50
- [7] Krombach GA, Kinzel S, Mahnken AH, et al. Minimally invasive close-chest method for creating reperfused or occlusive myocardial infarction in swine [J]. *Invest Radiol*, 2005, 40(1): 14-18
- [8] 游贤慧, 师虹, 赵金芳. 心肌损伤患儿动态心电图监测 Q-T 间期离散度的变化 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2006, 26(10): 968-970
- [9] Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand UK, et al. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(1): 44-50
- [10] Kassotis J, Mongwa M, Reddy CV. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on QT dispersion post acute myocardial infarction [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003, 26(4): 843-848
- [11] Varriale P, Leonardi M. Polymorphic ventricular tachycardia in the coronary care unit [J]. *Heart Lung*, 2006, 35(4): 283-289
- [12] 施红, 宋杰, 王书礼. 急性前壁心肌梗死患者下壁导联 ST 变化和左前降支的关系 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2007, 27(12): 1411-1413
- [13] Mahida S, Dalageorgou C, Behr ER. Long-QT syndrome and torsades de pointes in a patient with Takotsubo cardiomyopathy: an unusual case [J]. *Europace*, 2009, 11(3): 376-378
- [14] Weiss SM, Saint DA. The persistent sodium current blocker riluzole is antiarrhythmic and anti-ischaemic in a pig model of acute myocardial infarction [J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e14103

[收稿日期] 2012-09-04

## 科技出版物中文字与标点符号的书写

1. 汉字的使用应严格执行国家的有关规定,除特殊需要外,不得使用已废除的繁体字、异体字等不规范汉字。
2. 标点符号的用法应以 GB/T 15834-1995《标点符号用法》为准,根据科技书刊的习惯,建议:
  - (1) 省略号用 2 个三连点,其后不写“等”字,外文字符只用 1 个三连点;
  - (2) 波浪号“~”用于表示数值范围;
  - (3) 一字线“—”用于表示地域范围、走向、相关、递进等;
  - (4) 半字线“-”用于表示复合名词等;
  - (5) 外文中的标点符号应遵循外文的习惯用法,如连字符“-”。

(本刊编辑:接雅俐)