

· 临床研究 ·

心肌纤维化指标在病态窦房结综合征患者中的作用

张琪, 王英, 杨吉猛, 董海翠, 王彦涵, 史培青, 王君*

南京医科大学附属南京江宁医院心内科, 江苏 南京 211100

[摘要] **目的:**筛选反映病态窦房结综合征患者心房纤维化程度的血液学指标。**方法:**连续入选南京江宁医院心内科2017年1月—2018年1月的95例患者。按照动态心电图结果分为正常对照组50例(对照组),病态窦房结综合征患者45例(病窦组);男44例,女51例,年龄40~80岁。完善心脏彩超、动态心电图检查,测定血清中转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、前胶原蛋白C肽末端-I(propeptide of type I procollagen, PINP)和前胶原蛋白C肽末端-III(procollagen III N-terminal propeptide, P III NP)、血浆利钠尿肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平,并测量心电图下壁II导联P波的振幅,比较对照组和病窦组患者各指标间的差异。**结果:**两组年龄、性别、尿酸、血糖、血脂、左右房内径差异无明显统计学意义,但是病窦组心电图II导联P波的振幅明显低于正常组[(0.09 \pm 0.01)cm vs.(0.15 \pm 0.02)cm, $P=0.001$]。研究发现病窦组血TGF- β 1($P=0.002$)、P III NP($P=0.017$)、NT-proBNP($P=0.001$)水平明显高于对照组,且差异有统计学意义。1年后的随访发现,与对照组相比,病窦组TGF- β 1、P III NP、NT-proBNP以及心电图下壁II导联P波振幅的变化更加明显。**结论:**心肌纤维化指标TGF- β 1、NT-proBNP、P III NP水平及心电图II导联P波振幅与病态窦房结综合征的发生有相关性,可用于病态窦房结综合征的早期发现及预后判断。

[关键词] 心房纤维化;病态窦房结综合征;心肌纤维化血清学指标

[中图分类号] R541.7⁴

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)09-1344-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20200917

Effects of myocardial fibrosis indicators on patients with sick sinus syndrome

ZHANG Qi, WANG Ying, YANG Jimeng, DONG Haicui, WANG Yanhan, SHI Peiqing, WANG Jun*

Cardiovascular Department, the Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to screen some effective indicator to foretell the extent of atrial fibrosis in patients with sick sinus syndrome (SSS). **Methods:** Total 95 patients were 40-80 years old, who were consecutively enrolled in cardiovascular department of the Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University from January 2017 to January 2018, and were divided into two groups. One group is control, another group is patients who were diagnosed as SSS. All the patients received echo-cardiogram and dynamic electrocardiogram examination. And transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), propeptide of type I procollagen (PINP), procollagen III N-terminal propeptide (P III NP) in the blood of these patients were also measured. Besides, the amplitude of P wave in lead II were measured in electrocardiogram of every patient. Then, differences in all parameters between the two groups were compared. **Results:** There were no statistical differences in age, sex, uric acid, blood glucose and diameter of left or right atrial between two groups, but the amplitude of P wave in electrocardiogram of SSS group was significantly lower than that of control group [(0.09 \pm 0.01)cm vs.(0.15 \pm 0.02)cm, $P=0.001$]. The levels of TGF- β 1 ($P=0.002$), P III NP ($P=0.017$), NT-proBNP ($P=0.001$) in SSS group obviously higher than those in control group. Besides, after one year's follow-up, the variation of TGF- β 1, P III NP, NT-proBNP and the amplitude of P wave in lead II between SSS and healthy control group has statistical significance. **Conclusion:** The levels of TGF- β 1, P III NP, NT-proBNP in serum and the amplitude of P wave in electrocardiography can predict the morbidity and development of SSS

[Key Word] atrial fibrosis; sick sinus syndrome; indicator of cardiac fibrosis

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(09): 1344-1347, 1376]

[基金项目] 2017年南京市卫生局课题(YKK17228)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: junwanghy@163.com

病态窦房结综合征是一种常见的心律失常疾病。目前认为,心房纤维化心肌病可能导致病态窦房结综合征的发生及发展^[1],由于起病隐匿,大部分患者出现症状才就诊,而且患者从发现心动过缓到出现症状的时间长短不同。如何能够早期从无症状的病态窦房结综合征患者中筛选出需要治疗的患者,并预测治疗效果,能否根据心电图P波振幅及检测血清中转化生长因子-β1(transforming growth factor-beta 1, TGF-β1)、前胶原蛋白C肽末端-I(propeptide of type I procollagen, PINP)和前胶原蛋白C肽末端-III(procollagen III N-terminal propeptide, PⅢNP)、血浆利钠尿肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平预测心肌纤维化的程度,从而早期检出病态窦房结综合征患者及预测疾病严重程度,这些都是本研究需要解决的问题。

1 对象和方法

1.1 对象

连续入选南京江宁医院心内科2017年1月—2018年1月的95例患者,所有患者均经过动态心电图(dynamic electrocardiogram, DCG)、心脏彩超及甲状腺功能检查,年龄40~80岁。其中正常对照组50例(对照组),病态窦房结综合征患者45例(病窦组)。病窦组患者均经动态心电图诊断(平均心室率小于50次/min,24 h总搏动数低于70 000次)^[2]。经临床及实验室检查排除冠状动脉粥样硬化等器质性心脏病、糖尿病、脑卒中、贫血、急性感染、结缔组织疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤及严重肝肾疾病。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 常规检查

所有观察对象皆于入院后详细询问病史,次日清晨空腹状态抽取静脉血,用罗氏全自动生化分析仪测定空腹血糖、血脂、肝肾功能。完善心脏彩超(viviQ7)、DCG检查。对患者随访1年,1年后再次

测量心电图、血液纤维化指标,心脏彩超测量左房前后径(left atrial diameter, LAD)、右房前后径(right atrial diameter, RAD)、左室射血分数(ejection fraction, EF)等相关参数。

1.2.2 血清TGF-β1的测定

取入选患者外周静脉血3 mL置于普通试管中,以1 000 r/min离心10 min后分离血清,低温(-80 ℃)冷冻保存。采用酶联免疫吸附法测定血清TGF-β1水平,严格按照试剂盒(上海酶联生物)说明进行操作。

1.2.3 血浆NT-proBNP的检测

所有患者于清晨空腹抽取5 mL抗凝静脉血,3 500 r/min离心15 min,分离血浆NT-proBNP,采用AQT90床旁分析仪(罗氏公司,美国)测定。

1.2.4 血清PINP和PⅢNP的测定

取入选患者外周静脉血3 mL置于普通试管中,以1 000 r/min离心10 min后分离血清,低温(-80 ℃)冷冻保存。采用酶联免疫吸附法测定血清中PINP和PⅢNP的含量,严格按照试剂盒(Envelop公司,美国)说明进行操作。

1.2.5 心电图测量

两名医生同时测量患者心电图Ⅱ导联P波的振幅(心电图走速为25 mm/s,振幅为10 mm/mV),取平均值后得出结果。

1.3 统计学方法

采用SPSS 17.0进行数据统计,定量数据描述采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$),非正态分布数据用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用 t 检验或非参数检验,正态分布数据采用Pearson相关分析得出结论, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况比较

病窦组和对照组年龄、性别、尿酸、空腹血糖、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、LAD、RAD差异均无统计学意义(表1)。

2.2 两组心肌纤维化指标分析

对照组和病窦组分别测定心肌纤维化指标,包

表1 病窦组和对照组一般情况比较

Table 1 Comparison of general parameters between sick sinus syndrome group and control group

组别	年龄(岁)	性别 (男/女)	尿酸 (μmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	低密度脂蛋白 胆固醇(mmol/L)	胆固醇 (mmol/L)	RAD (mm)	LAD (mm)
病窦组(n=45)	63.21 ± 7.01	24/21	327.80 ± 115.22	5.52 ± 1.24	4.12 ± 0.54	2.32 ± 0.28	41.87 ± 1.23	34.47 ± 4.96
对照组(n=50)	62.00 ± 10.89	20/30	302.00 ± 110.13	5.82 ± 2.39	4.15 ± 0.26	2.39 ± 0.36	41.67 ± 1.06	32.40 ± 3.03
P值	0.499	0.425	0.450	0.444	0.734	0.267	0.383	0.220

括TGF-β1、PINP、PⅢNP、NT-proBNP、EF和心电图Ⅱ导联P波振幅。研究发现病窦组TGF-β1、PⅢNP、NT-proBNP水平明显高于对照组，P波振幅低于对照组，且差异有统计学意义(表2)。

2.3 心肌纤维化指标与心脏结构功能参数的相关性

通过上述比较，挑选出在病窦组和对照组中有明显差别的指标，进行与心脏结构(LAD、RAD)及心脏功能相关指标(EF、平均心室率)的相关分析，发现NT-proBNP、TGF-β1、PⅢNP均与RAD明显相关，P波振幅与平均心室率明显相关(表3)。

2.4 1年后随访具有统计学意义的纤维化指标

1年后随访病窦组和对照组患者，测量有统计学差异的相关指标(病窦组有1例患者失访，失访率为2.2%，对照组有3例患者失访，失访率为6.0%)，发现两组1年后相关指标之间差异仍有统计学意义

(表4)，说明这种差异是持续存在的，而且病窦组这些参数的变化幅度明显大于对照组(表5)，提示这些指标与预后相关。

3 讨论

病态窦房结综合征以前一直被认为是窦房结及其周围病变所导致的疾病。目前认为，病态窦房结综合征存在基因方面的改变^[3-4]，心肌缺血及心房心肌纤维化也参与了病态窦房结综合征的发生及发展^[5]。而在心肌纤维化的病变过程中，很多生物学标志物可以用来判断心肌纤维化的程度及范围，同时根据心电图P波振幅也能间接推断病态窦房结综合征的程度及范围^[6]。

病态窦房结综合征的原因有很多，包括窦房结纤维化、离子通道功能障碍、窦房结重构等，其中窦

表2 病窦组和对照组心肌纤维化指标比较

Table 2 Comparison of myocardial fibrosis indicators between sick sinus syndrome group and control group

组别	TGF-β1 [ng/mL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	PINP [pg/mL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	PⅢNP [pg/mL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	EF (%, $\bar{x} \pm s$)	NT-proBNP [pg/mL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	P波振幅 (cm, $\bar{x} \pm s$)
病窦组(n=45)	153.65(71.76, 115.47)	30.45(14.56, 36.45)	892.96(631.87, 994.53)	64.11 ± 5.26	199.31(152.00, 239.00)	0.09 ± 0.01
对照组(n=50)	84.62(36.47, 89.96)	27.28(13.96, 36.58)	724.24(550.00, 854.67)	64.00 ± 4.90	39.72(25.75, 43.50)	0.15 ± 0.02
P值	0.002	0.806	0.017	0.919	0.001	0.001

表3 病态窦房结综合征患者心肌纤维化指标与心脏结构及功能参数的相关性

Table 3 Correlation between myocardial fibrosis indicators and heart parameters of structure and function in patients with sick sinus syndrome

心脏结构功能指标	PⅢNP		NT-proBNP		P波振幅		TGF-β1	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
LAD	0.028	0.623	0.115	0.756	0.074	0.987	0.042	0.723
RAD	0.238	0.032	0.209	0.043	0.092	0.685	0.221	0.025
EF	0.257	0.911	0.157	0.877	0.043	0.683	0.135	0.925
平均心室率	0.135	0.966	0.112	0.812	0.213	0.023	0.102	0.682

表4 随访1年后两组间心肌纤维化指标的比较

Table 4 Comparison of myocardial fibrosis indicators between two groups after one year's follow-up [M(P₂₅, P₇₅)]

组别	PⅢNP(pg/mL)	NT-proBNP(pg/mL)	P波振幅(cm)	TGF-β1(ng/mL)
病窦组(n=49)	1 083.77(938.89, 1244.66)	256.51(196.00, 322.00)	0.08(0.07, 0.09)	192.68(98.24, 198.24)
对照组(n=47)	741.29(593.50, 867.21)	45.48(32.00, 49.25)	0.15(0.14, 0.17)	94.71(42.05, 104.12)
P值	0.001	0.001	0.001	0.001

表5 两组心肌纤维化指标1年后变化幅度的比较

Table 5 Comparing changes of myocardial fibrosis indicators between two groups after one year's follow-up [M(P₂₅, P₇₅)]

组别	ΔPⅢNP(pg/mL)	ΔNT-proBNP(pg/mL)	ΔP波振幅(cm)	ΔTGF-β1(ng/mL)
病窦组(n=49)	190.81(27.43, 293.80)	57.20(33.5, 79.0)	-0.017(-0.020, -0.010)	39.03(20.09, 44.89)
对照组(n=47)	17.05(1.50, 28.03)	5.76(0.50, 8.25)	0.002(0.000, 0.010)	10.09(2.77, 11.15)
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

房结纤维化是最常见的原因。纤维化分为窦房结内部的纤维化及周围组织的纤维化。而Fan等^[7]发现心脏纤维化的重要机制是成纤维细胞的异常增殖与细胞外基质的过度分泌。部分研究认为成纤维细胞和肌成纤维细胞在TGF- β 1和血管紧张素原信号通路的调控下合成和分泌胶原蛋白I和胶原蛋白III,共同成为纤维化心肌的主要成分^[8]。胶原蛋白I和胶原蛋白III以含有一段氨基或羧基前肽的前体形式分泌到血液中,在沉积为纤维化组织前,这段氨基或羧基前肽被蛋白酶水解释放进入血液,因此这段前肽的水平能反映胶原蛋白的合成情况^[9]。胶原蛋白I释放产生羧基端前肽PINP,而胶原蛋白III释放产生氨基端前肽PⅢNP。陈世超等^[10]研究发现丝氨酸可通过激活心肌细胞甘氨酸受体,减少心肌细胞炎症反应,间接抑制心脏成纤维细胞产生胶原,进而改善心肌纤维化。本研究发现病窦组TGF- β 1、PⅢNP水平要高于对照组,可能机制为成纤维细胞和肌成纤维细胞在TGF- β 1信号通路的调控下合成和分泌胶原蛋白III,血清PⅢNP明显升高。而PINP并没有明显升高,心肌纤维化的调节通路还包括血管紧张素原这一途径,PINP的升高与这一通路的相关性大于TGF- β 1信号通路,可以解释这一结果。

NT-proBNP作为检测心力衰竭的指标,与心肌室壁应力相关,但近来研究表明,NT-proBNP与心肌纤维化程度明显相关^[11],可能为其刺激了TGF- β 1等细胞因子的分泌导致心肌纤维化。这与本研究发现病窦组TGF- β 1、NT-proBNP水平明显升高相符。当然心肌纤维化包括心室肌和心房肌的纤维化,因为本研究排除了其他可能导致心肌纤维化的因素,比如冠心病、糖尿病等疾病,考虑纤维化指标升高为心房纤维化所致。如果能结合心肌病理学检查或者心肌MRI来判断心房纤维化可能更为准确。

有研究发现,对于病态窦房结综合征患者,结合LAD及NT-proBNP预测患者死亡率,可能意义更大^[12]。该研究入选人群为起搏器治疗人群,而本研究从心脏彩超的LAD、RAD分析,病窦组和对照组LAD并无显著差别,可能与本研究入选的多为症状较轻、未行起搏器治疗且没有合并心房颤动的病态窦房结综合征患者有关。目前认为,临床病态窦房结综合征患者,大部分均无心脏形态学变化,但有窦房结附近电传导障碍,部分患者出现右心房增大,可能存在电重构^[13],这与本研究结果相一致。

同时,本研究还发现心电图Ⅱ导联P波高度在病窦组及对照组间有显著差异,这与Park等^[6]研究发现结合下壁导联P波高度及矫正窦房结恢复时间可用来诊断病态窦房结综合征这一结论相符。病态窦房结综合征主要病理基础为窦房结、窦房结周围纤维化及心房的变化,窦房结功能失调伴随着弥漫性的心房重构,主要表现为心房传导异常及右心房不应期延长^[14]。体表心电图表现为下壁导联P波幅度的下降。在1年后的随访中,本研究发现病态窦房结综合征患者P波振幅下降的程度远远大于对照组,一定程度上说明P波振幅下降与病态窦房结综合征纤维化进展的相关性。

综上所述,本研究发现心肌纤维化指标TGF- β 1、NT-proBNP、PⅢNP水平及心电图下壁导联P波幅度与病态窦房结综合征的发生有相关性,但这些指标的变化与心脏形态学改变无关。这一发现对于早期发现和筛查病态窦房结综合征患者,并对其病情严重程度进行评估具有重要意义,对于无症状病态窦房结综合征患者是否需要早期治疗具有指导意义。但是,目前对于PINP及PⅢNP的调节通路研究尚不明确,病态窦房结综合征患者心房纤维化具体分子机制尚不清楚,本研究也未进行心肌MRI检查,尚不能定量分析心肌纤维化的程度及具体部位。因此,有必要进行后续研究,明确病态窦房结综合征心肌纤维化的分子机制,为其临床治疗提供新思路。

[参考文献]

- [1] DISERTORI M, MASÈ M, MARINI M, et al. Electroanatomic mapping and late Gadolinium enhancement MRI in a genetic model of arrhythmogenic atrial cardiomyopathy [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(9):964-970
- [2] DE P, MARAZZATO J, BAGLIANI G, et al. Sick sinus syndrome [J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2018, 10(2):183-195
- [3] HSU C Y, SU Y W, CHEN S C. Sick sinus syndrome associated with anti-programmed cell death-1 [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):72
- [4] RAUCCI F J, SHOEMAKER M B, KNOLLMANN B C. Clinical phenotype of HCN4-related sick sinus syndrome [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(5):725-726
- [5] ZHONG H, WANG T, LIAN G, et al. TRPM7 regulates angiotensin II-induced sinoatrial node fibrosis in sick sinus syndrome rats by mediating Smad signaling [J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(9):1094-1105
- [6] PARK J K, PARK J, UHM J S, et al. Combined algorithm

(下转第1376页)

[21] KIM C Y, LEE J S, KIM H D, et al. The effect of progressive task-oriented training on a supplementary tilt table on lower extremity muscle strength and gait recovery in patients with hemiplegic stroke [J]. *Gait Post*, 2015, 41 (2):425-430

[22] ROWE V T, NEVILLE M. Task oriented training and evaluation at home[J]. *OTJR*, 2018, 38(1):46-55

[23] 李晓军,冯丽娜,余 鹏,等. 任务导向性训练在脑卒中偏瘫患者中的应用[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11 (4):362-363

[24] YOO C, PARK J. Impact of task-oriented training on hand function and activities of daily living after stroke [J]. *Phys Ther Sci*, 2015, 27(8):2529-2531

[收稿日期] 2019-08-08

(上接第 1347 页)

using a poor increase in inferior P-wave amplitude during sympathetic stimulation and sinus node recovery time for the diagnosis of sick sinus syndrome[J]. *Circ J*, 2015, 79 (10):2148-2156

[7] FAN D, TAKAWALE A, LEE J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5(1):15

[8] BURSTEIN B, NATTEL S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(8):802-809

[9] LÓPEZ B, GONZÁLEZ A, QUEREJETA R, et al. The use of collagen-derived serum peptides for the clinical assessment of hypertensive heart disease [J]. *J Hypertens*, 2005, 23(8):1445-1451

[10] 陈世超,储 鑫,蒋云龙,等. 丝氨酸通过甘氨酸受体缓解血管紧张素 II 诱导的心肌纤维化[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(7):792-798

[11] LIU C Y, HECKBERT S R, LAI S, et al. Association of elevated NT-proBNP with myocardial fibrosis in the multi-ethnic study of atherosclerosis (Mesa) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(25):3102-3109

[12] MO B F, LU Q F, LU S B, et al. Value of combining left atrial diameter and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide to the CHA2DS2 - VASc score for predicting stroke and death in patients with sick sinus syndrome after pacemaker implantation [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(16):1902-1908

[13] CENTURION O A, ISOMOTO S, FUKATANI M, et al. Relationship between atrial conduction defects and fractionated atrial endocardial electrograms in patients with sick sinus syndrome [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1993, 16(10):2022-2033

[14] SANDERS P, KISTLER P M, MORTON J B, et al. Remodeling of sinus node function in patients with congestive heart failure: reduction in sinus node reserve [J]. *Circulation*, 2004, 110(8):897-903

[收稿日期] 2019-08-03