

· 临床研究 ·

稳律平悸颗粒对心房颤动心肌纤维化干预效应的 CMR T1 mapping 定量评估

王新东¹, 孙雪梅¹, 方祝元²

(1. 江苏省中西医结合医院心血管科, 江苏 南京 210028; 2. 南京中医药大学附属医院/江苏省中医院, 江苏 南京 210029)

摘要:目的 运用心脏磁共振纵向弛豫时间(CMR T1 mapping)定量评估稳律平悸颗粒对心房颤动气阴两虚证患者左心室心肌纤维化的干预效应。方法 选取 2017 年 3 月至 2019 年 11 月符合纳入标准的房颤气阴两虚证患者 43 例(持续性房颤 17 例、阵发性房颤 26 例),随机分为西药治疗对照组(20 例)和经验方稳律平悸颗粒治疗中药组(23 例),治疗及观察周期 24 周。采用 CMR T1 mapping 成像定量评估治疗后左心室心肌纤维化,ELISA 法检测血清白介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、肝激酶 B1(LKB1)水平和纤维化指标基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、Ⅲ型前胶原氨基末端肽(PⅢ NP)以评估房颤纤维化上游氧化炎症相关因子的变化。结果 中药组阵发性房颤患者房颤的复发次数和复发率均低于对照组($P < 0.05$)。中药组治疗后 T1 值和 ECV 均明显下降($P < 0.01$),血清 MMP-2、PⅢ NP、IL-18、TNF- α 、MDA 水平显著降低($P < 0.01$),SOD 和 LKB1 水平显著升高($P < 0.01$),优于西药对照组($P < 0.01$)。结论 稳律平悸颗粒有助于阵发性房颤患者窦律维持、减少复发,可抑制房颤气阴两虚证患者心肌纤维化,机制可能与抑制上游氧化炎症级联有关。

关键词:稳律平悸颗粒;心房颤动;气阴两虚证;心肌纤维化;心脏磁共振纵向弛豫时间定量成像

中图分类号:R256.21 文献标志码:A 文章编号:1672-0482(2020)03-0307-06

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2020.0307

引文格式:王新东,孙雪梅,方祝元.稳律平悸颗粒对心房颤动心肌纤维化干预效应的 CMR T1 mapping 定量评估[J].南京中医药大学学报,2020,36(3):307-312.

Quantitative Assessment of CMR T1 Mapping on the Interventional Effects of Wenlü Pingji Granule on Myocardial Fibrosis and Atrial Fibrillation

WANG Xin-dong¹, SUN Xue-mei¹, FANG Zhu-yuan²

(1. Cardiovascular Department, Jiangsu Province Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing, 210028, China; 2. Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the quantitative assessment of cardiac magnetic resonance longitudinal relaxation time (CMR T1 mapping) on the interventional effect of Wenlü Pingji Granule on patients with atrial fibrillation (deficiency of both qi and yin) in terms of left ventricular myocardial fibrosis. **METHODS** 43 patients with atrial fibrillation with deficiency of qi and yin syndrome who met the inclusion criteria from March 2017 to November 2019, including 17 cases of persistent atrial fibrillation and 26 cases of paroxysmal atrial fibrillation. They were randomly divided into western medicine control group (20 cases) and Chinese medicine group (23 cases) applied with Wenlü Pingji Granule. The treatment and observation period was 24 weeks. The left ventricular myocardial fibrosis after treatment was quantitatively assessed by CMR T1 mapping imaging. ELISA was applied to detect serum interleukin 18 (IL-18), tumor necrosis factor- α (TNF- α), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), liver kinase B1 (LKB1) levels and fibrosis indicator matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), pre-collagen amino terminal peptide Ⅲ (PⅢ NP) so as to assess the changes of upstream oxidative inflammation-related factors in atrial fibrillation fibrosis. **RESULTS** The number of recurrence frequency and rate of atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation in the Chinese medicine group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The T1 value and ECV

收稿日期:2020-02-04

基金项目:南京市科技计划(201715068);全国中医药创新骨干人才培养项目(国中医药办人教 2019-91);江苏省名老中医专家董其美传承工作室建设项目(苏中医科教 2019-10);国家自然科学基金(81403386)

通信作者:王新东,男,副主任中医师,主要从事中医心系疾病的研究,E-mail:wangxindong@jstcm.com

were significantly decreased ($P < 0.01$), serum MMP-2, PⅢ NP, IL-18, TNF- α and MDA levels were significantly decreased ($P < 0.01$) and SOD and LKB1 levels were significantly increased ($P < 0.01$) after treatment in the Chinese medicine group, which were better than those in the western medicine control group ($P < 0.01$). **CONCLUSION** Wenlü Pingji Granule can keep Sinus rhythm maintenance and reduce recurrence in patients with paroxysmal atrial fibrillation, as well as inhibit myocardial fibrosis in atrial fibrillation patients with deficiency of qi and yin syndrome. The mechanism may be related to the inhibition of the upstream oxidative inflammatory cascade.

KEYWORDS: Wenlü Pingji Granule; atrial fibrillation; deficiency of qi and yin syndrome; myocardial fibrosis; cardiac magnetic resonance longitudinal relaxation time quantitative imaging

心房颤动(AF),简称房颤,导致脑卒中等血栓栓塞并发症而造成极高的致残率和致死率,已成为日益严峻的公众健康问题^[1]。房颤治疗的长期有效性由于传统抗心律失常药物的潜在副作用、长期抗凝的出血风险和射频消融术长期复发率偏高而备受限制。氧化炎症级联相关的心房纤维化是房颤发生和维持的关键病理基础^[2]。稳律平悸颗粒是根据房颤气阴两虚证的病机特点拟定的经验方,具有益气养阴,清热凉血,活血定悸之功。在前期临床经验性观察中发现,该方可降低阵发性房颤的发作频率、控制心室率、缓解中医证候症状。本研究进一步运用心脏磁共振纵向弛豫时间定量成像(CMR T1 mapping)技术评估了该方对房颤心肌纤维化的干预效应及房颤心肌纤维化上游氧化炎症因子的影响,报

道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

本研究选取 2017 年 3 月至 2019 年 11 月间就诊于南京中医药大学附属中西医结合医院心血管科符合纳入标准的 43 例房颤气阴两虚证患者(其中持续性房颤 17 例,阵发性房颤 26 例)作为研究对象,按照随机数字表法结合患者对中药的耐受和服用意愿分为中药组 23 例和对照组 20 例。2 组患者的基线特征如表 1 所示,统计学分析均无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性。本研究实施前通过南京中医药大学附属中西医结合医院伦理委员会审查,所有参与本研究的患者均在充分了解本研究目的和风险后自愿参加,并签署知情同意书。

表 1 2 组患者基线特征($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 年龄/岁 | 性别 | | 高血压 | 糖尿病 | 血脂异常 | 吸烟者 | 房颤 | |
|-----|----|------------|----|---|-----|-----|------|-----|-----|-----|
| | | | 男 | 女 | | | | | 阵发性 | 持续性 |
| 对照组 | 20 | 62.47±8.21 | 12 | 8 | 11 | 3 | 5 | 5 | 12 | 8 |
| 中药组 | 23 | 60.71±7.42 | 15 | 8 | 14 | 5 | 9 | 6 | 14 | 9 |

1.2 诊断标准

西医诊断标准:参照《2014 年 AHA/ACC/HRS 心房颤动治疗指南》^[3],房颤发作时心电图 P 波消失,代以频率 350~600 次/min 的 f 波。阵发性房颤定义为 7 d 内恢复窦律;持续性房颤定义为房颤持续时间超过 7 d,需经药物或电复律转复才能恢复窦律。

中医诊断标准:心悸气阴两虚证诊断标准参照《中华人民共和国国家标准——中医临床诊疗术语·证候部分》(GB/T 16751.2-1997)^[4]制定。主症:心悸,胸闷,晕厥或头晕,动则气短,乏力,口干,手足心热。次症:自汗,神疲体倦,面色晄白,心烦不舒,盗汗。舌脉:舌红,可有齿痕,苔少,脉细数或参伍不调。

1.3 纳入标准

①符合房颤的西医诊断标准;②符合中医心悸

气阴两虚证的诊断标准;③年龄 30~70 岁;④在入组前 6 个月中曾有心电图或动态心电图等确切地记录到 >30 s 房颤发作。

1.4 排除标准

①严重心脏瓣膜病相关房颤,甲状腺功能亢进相关房颤,脑血管意外相关房颤;②有 CMR 检查禁忌;③左室射血分数小于 35%,纽约心功能分级Ⅲ或Ⅳ级;④存在抗凝禁忌;⑤合并左心房内血栓;⑥病态窦房结综合征、房室或束支阻滞者;⑦妊娠或哺乳期妇女;⑧过敏体质及对本药过敏者;⑨合并脑血管、肝、肾及造血系统等严重原发性疾病者,精神疾患者。

2 方法

2.1 治疗方法

中药组:给予中药经验方稳律平悸颗粒(主要药物组成:生黄芪、太子参、炒当归、紫丹参、玄参、五味

子、莪术、青蒿、生牡蛎、灵磁石、琥珀、青龙齿、鹿衔草、紫草、炙甘草等,江苏天江药业制备,10 g/袋(分包),早晚各1袋,餐后30 min温开水溶解冲服。

西药对照组:给予美托洛尔缓释片(阿斯利康,瑞典),23.75~95.00 mg/d,顿服;或盐酸胺碘酮片(赛诺菲,法国),0.2 g/d维持量,顿服;或盐酸普罗帕酮片(上海中西三维药业有限公司),300~600 mg/d维持量,分2~3次口服。

2组用药疗程均为24周。治疗期间可予以相应高血压、血脂异常等心血管病治疗基础用药,禁用其他中西药抗心律失常药物。急性发作期均自行或予以胺碘酮或普罗帕酮或电复律治疗。如阵发性房颤持续发作时间48 h,则2组均予以华法林(上海信谊),剂量根据国际标准化比率调整,维持国际标准化比率在2.0~3.0之间,或利伐沙班片(拜耳,德国)15 mg/d抗凝治疗。

2.2 观察指标及方法

2组治疗前及开始治疗后每4周记录心电图和动态心电图,并随访1次。治疗前、治疗24周后行超声心动图、心脏磁共振检查和血清学检查。

2.2.1 心脏磁共振 采用德国西门子公司3.0 T磁共振扫描仪及32通道表面相控阵心脏线圈,采用运动自动矫正反转恢复真实稳态自由进动T1 mapping序列,扫描方法、参数设置、图像处理参考文献方法^[5]。根据左室基底段、中间段及心尖段层面的心肌及血池增强前、后的平均T1值,采用以下公式计算ECV:

$$ECV = \frac{(1 - \text{hematocrit}) \left(\frac{1}{T1_{myo\ post}} - \frac{1}{T1_{myo\ pre}} \right)}{\frac{1}{T1_{blood\ post}} - \frac{1}{T1_{blood\ pre}}} \times 100\%$$

2.2.2 超声心动图 采用美国GE公司Vivid彩色多普勒超声诊断仪,探头频率3.5 Hz。患者取左侧卧位,采集胸骨旁左心室长轴、短轴(二尖瓣水平、乳头肌水平和心尖水平)和心尖(两腔、三腔、四腔心)二维超声切面。于胸骨旁左室长轴切面,获得左心室舒张末期测量左心房前后径(LAD),左室射血分数(LVEF),左心室舒张末期内径(LVEDD)。

2.2.3 血清学检测 分别于治疗前和观察结束当天晨空腹采外周静脉血5 mL,离心后分离血清,采用酶标仪运用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清肝激酶B1(LKB1)、白介素18(IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、Ⅲ型前胶原氨基末端肽(PⅢNP)水平,采用放射

免疫沉淀法测定血清丙二醛(MDA)、和超氧化物歧化酶(SOD)水平。TNF- α 和IL-18试剂盒由美国GBI公司提供;LKB1试剂盒由美国ImmunoWay Biotechnology公司提供;MMP-2试剂盒由武汉博士德生物公司提供;PⅢNP试剂盒由美国Cusabio公司提供;MDA和SOD试剂盒由南京凯基生物公司提供。均按相应试剂盒说明书操作。

2.2.4 阵发性房颤复发率和复发次数 阵发性房颤的复发定义为在观察期内再次发作房颤。随访记录2组阵发性房颤患者观察期内再次复发房颤的人数,计算复发率,复发率=房颤复发人数÷阵发性房颤人数 \times 100%。每位复发的患者在观察期内发作房颤的次数,定义为复发次数。

2.2.5 临床疗效判定标准 参照《心血管病诊疗标准》^[6]:①显效:阵发性AF完全不发作或偶有发作,持续性AF转复或变为偶有发作的阵发性AF;或静息状态下心室率 $<$ 80次/min。②有效:阵发性AF发作减少60%以上,包括发作的时间与发作的次数,持续性AF转为阵发性AF;或静息状态下心室率 $<$ 90次/min。③无效:未达到以上显效或有效标准者。

2.2.6 中医证候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]制定,采用积分法,主症根据症状的无、轻、中、重分别记分0、2、4、6,次症根据症状的无、轻、中、重分别记分0、1、2、3,舌象、脉象根据正常、异常分别记0和1分。疗效指数=(治疗前总积分-治疗后总积分)÷治疗前总积分。疗效按以下标准判定:①显效:症状明显好转,证候积分较治疗前减少 \geq 70%;②有效:症状有好转,证候积分较治疗前减少 \geq 30%而 $<$ 70%;③无效:症状无好转,证候积分较治疗前减少 $<$ 30%;④加重:症状加重,证候积分较前减少 $<$ 0%。

2.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件对采集的数据进行统计学分析,计量资料如符合正态分布则用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用率和构成比表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 2组阵发性房颤患者复发次数与复发率比较 结果见表2。

3.2 2组临床疗效和中医证候疗效比较 结果见表3~4。

表 2 2 组复发次数和复发率比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 复发例数 | 复发率/% | 复发次数 |
|-----|----|------|-------|------------------------|
| 中药组 | 14 | 6* | 42.9 | 1.60±0.89 [#] |
| 对照组 | 12 | 10 | 83.3 | 3.20±0.84 |

注:2 组经 χ^2 检验, $\chi^2_{\text{复发例数}}=4.105, *P<0.05; \chi^2_{\text{复发次数}}=4.105, \#P<0.05。$

表 3 2 组临床疗效比较

| 组别 | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率/% |
|-----|----|----|----|----|--------|
| 中药组 | 23 | 10 | 9 | 4 | 82.6 |
| 对照组 | 20 | 8 | 7 | 5 | 75.0 |

注:2 组经 χ^2 检验, $\chi^2=0.534, P>0.05。$

表 5 2 组治疗前后中医证候单项主症积分比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | 心悸 | 胸闷 | 头晕 | 动则气短 | 乏力 |
|-----|----|-----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 中药组 | 23 | 治疗前 | 5.47±2.11 | 4.85±1.11 | 2.77±2.07 | 1.82±0.17 | 2.16±2.07 |
| | 23 | 治疗后 | 2.33±1.92** | 1.21±2.09** [#] | 0.99±1.13** [#] | 0.27±0.99** [#] | 1.82±2.19** [#] |
| 对照组 | 20 | 治疗前 | 5.61±1.79 | 5.10±2.22 | 3.27±1.98 | 1.61±0.79 | 2.39±1.02 |
| | 20 | 治疗后 | 3.67±2.04** | 3.47±0.89** | 1.82±1.00** | 1.92±3.22 | 2.92±1.38 |
| 组别 | 例数 | 时间 | 口干 | 手足心热 | 自汗 | 舌象 | 脉象 |
| 中药组 | 23 | 治疗前 | 5.01±2.19 | 4.97±2.78 | 2.17±0.99 | 0.84±0.38 | 0.91±0.11 |
| | 23 | 治疗后 | 2.11±1.18** [#] | 1.92±1.83** [#] | 1.12±1.01** [#] | 0.32±0.17** [#] | 0.41±0.23** [#] |
| 对照组 | 20 | 治疗前 | 4.37±2.02 | 3.99±0.72 | 2.42±0.79 | 0.88±0.29 | 0.93±0.22 |
| | 20 | 治疗后 | 4.77±1.82 | 4.01±1.19 | 2.11±1.03 | 0.79±0.41 | 0.86±0.32 |

注:组内比较, ** $P<0.01$;组间比较, [#] $P<0.05, \#\#P<0.01。$

表 6 2 组治疗前后心功能参数比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | LAD/mm | LVEDD/mm | LVEF/% |
|-----|-----|----|------------|--------------|------------|
| 中药组 | 治疗前 | 23 | 39.82±1.98 | 52.41±3.89 | 49.41±8.96 |
| | 治疗后 | 23 | 39.41±1.77 | 50.06±2.38** | 50.53±6.71 |
| 对照组 | 治疗前 | 20 | 39.29±1.64 | 53.07±0.923 | 48.79±8.59 |
| | 治疗后 | 20 | 38.79±1.89 | 51.36±3.29** | 48.71±8.31 |

注:组内比较, ** $P<0.01。$

3.5 2 组治疗前后 CMR 左心室心肌增强前 T1 值及 ECV 比较

结果见表 7。

3.6 2 组治疗前后血清纤维化指标比较

结果见表 8。

表 4 2 组中医证候疗效比较

| 组别 | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 加重 | 总有效率/% |
|-----|----|----|----|----|----|--------|
| 中药组 | 23 | 9 | 9 | 3 | 2 | 78.3* |
| 对照组 | 20 | 6 | 4 | 6 | 4 | 50.0 |

注:2 组经 χ^2 检验, $\chi^2=5.644, *P<0.05。$

3.3 2 组中医证候单项主症积分比较

结果见表 5。

3.4 2 组心功能参数比较

结果见表 6。

3.7 2 组治疗前后血清炎症及氧化应激指标变化情况比较

结果见表 9。

3.8 2 组治疗前后血清 LKB1 水平变化

结果见表 10。

表 7 2 组左心室心肌增强前 T1 值及 ECV 比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | T1/ms | ECV/% |
|-----|-----|----|-------------------------------|---------------------------|
| 中药组 | 治疗前 | 23 | 1 390.59±45.94 | 30.82±2.63 |
| | 治疗后 | 23 | 1 249.88±37.65** [#] | 23.59±2.21** [#] |
| 对照组 | 治疗前 | 20 | 1 376.57±40.69 | 29.71±2.20 |
| | 治疗后 | 20 | 1 369.29±43.11 | 26.93±2.24** |

注:组内比较, ** $P<0.01$;组间比较, [#] $P<0.01。$

表8 2组治疗前后血清纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | MMP-2/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) | PⅢNP/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) |
|-----|-----|----|---|--|
| 中药组 | 治疗前 | 23 | 241.65±25.77 | 154.12±13.65 |
| | 治疗后 | 23 | 149.47±25.95 ^{***#} | 64.41±9.96 ^{***#} |
| 对照组 | 治疗前 | 20 | 244.64±14.84 | 155.86±16.47 |
| | 治疗后 | 20 | 220.36±19.41 ^{**} | 135.86±19.35 ^{**} |

注:组内比较,^{**} $P < 0.01$;组间比较,[#] $P < 0.01$ 。

表9 2组治疗前后血清炎症及氧化应激指标变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | IL-18/ ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$) | TNF- α / ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$) | SOD/ ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$) | MDA/ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) |
|-----|-----|----|---|--|--|---|
| 中药组 | 治疗前 | 23 | 162.88±13.30 | 287.82±25.40 | 21.82±3.32 | 81.65±7.01 |
| | 治疗后 | 23 | 106.53±23.44 ^{***#} | 235.06±29.42 ^{***#} | 30.00±3.26 ^{***#} | 66.94±6.62 ^{***#} |
| 对照组 | 治疗前 | 20 | 162.57±12.56 | 290.64±34.04 | 20.71±3.15 | 80.86±4.11 |
| | 治疗后 | 20 | 162.93±17.50 | 291.50±20.49 | 20.19±2.20 | 81.36±3.43 |

注:组内比较,^{**} $P < 0.01$;组间比较,[#] $P < 0.01$ 。

表10 2组患者治疗前后血清 LKB1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | LKB1/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) |
|-----|-----|----|---|
| 中药组 | 治疗前 | 23 | 3.02±0.65 |
| | 治疗后 | 23 | 3.96±0.63 ^{***#} |
| 对照组 | 治疗前 | 20 | 2.96±0.33 |
| | 治疗后 | 20 | 2.84±0.35 |

注:组内比较,^{**} $P < 0.01$;组间比较,[#] $P < 0.01$ 。

4 讨论

房颤是引起卒中的最主要原因之一,在65岁以上的人群中,1/3的卒中是由房颤引起的^[8]。无论是针对肺静脉电隔离的消融手术、电复律还是药物,这些治疗手段只能终止和预防部分房颤的发生,是房颤发生后的补救性治疗。患者在恢复窦性节律后仍存在较高的复发率,尤其是持续性或伴有左室收缩功能下降的房颤患者^[9]。另外,对于具有房颤发作高危因素的患者,目前尚缺乏足够有效的一级预防治疗措施。因此只有针对心房电重构的上游干预,才能减少房颤的发作和复发,提高房颤的一级预防和二级预防疗效。临床上现针对房颤的上游治疗多予以RAS系统抑制剂、 β 受体阻滞剂等,希望通过改善患者电重构和组织重构,达到二级预防的作用。由于心房电重构的上游机制尚不明确,目前临床治疗方法的疗效并不让人满意。因此进一步探索心房电重构的上游机制并采取有针对性的干预对于减少房颤的发作和复发有着重要的意义。

对房颤引起的“心悸”祖国医学有着两千多年的诊治经验。针对房颤多发于中老年、易致瘀而发卒中的临床和证候特点,笔者从气阴不足、心火偏旺、血热炼瘀的角度认识房颤病机。故而拟补气为主,

滋阴凉血,活血定悸的治则。经验方稳律平悸颗粒即以此治则组方。方中生黄芪、炒当归宗当归补血汤之意,补气滋阴除热为君,太子参、紫丹参、玄参三参合而为臣以补气、活血、滋阴、凉血,莪术、青蒿、五味子、生牡蛎、灵磁石、琥珀、青龙齿、鹿衔草、紫草合为佐,共奏活血、滋阴、清热、镇悸、安神之效,炙甘草宗炙甘草汤之意并为使调和诸药。本研究中,中药组阵发性房颤患者房颤的复发次数和复发率均低于西药对照组,显示了稳律平悸颗粒控制房颤复发的良好疗效。

心肌纤维化是房颤易感和复发的关键上游因素^[10]。CMR T1 mapping 是定量评价心肌纤维化的新型方法。其主要参数包括增强前心肌 T1 值、增强后心肌 T1 值和 ECV。增强前 T1 值是心肌细胞和细胞外间隙的综合信号,ECV 反映细胞外间隙占左心室容积的百分比。增强后心肌 T1 值因受心率、肾小球率过滤等影响,其准确率及可重复性不如心肌增强前 T1 值及 ECV。ECV 是基于 T1 mapping 技术计算后得出,其稳定性较高。因此,增强前 T1 值和 ECV 是主要指标^[11]。本研究显示,中药组治疗后 T1 值和 ECV 均明显下降,显著优于西药对照组。MMP-2 主要表达于成纤维细胞,可降解各种胶原蛋白和弹性蛋白;PⅢNP 能够有效反映心肌Ⅲ型胶原的合成情况。中药组治疗后 MMP-2 和 PⅢNP 均显著降低。以上研究结果提示,稳律平悸颗粒可抑制心肌纤维化。

氧化炎症级联也是房颤易感和复发的重要上游因素^[12]。本研究显示,中药组治疗后血清 IL-18、

TNF- α 和 MDA 水平均显著降低, SOD 活性明显升高, 提示稳律平悸颗粒具有抗氧化、抗炎的效应。LKB1 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白酶, 与 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖蛋白激酶 (CaMK) 等, 均为 AMP 激活蛋白激酶 (AMPK) 家族的上游调控酶, 在心肌细胞结构和电生理功能的维持和房颤电重构调控过程中起重要的作用^[13-14]。本研究显示, 中药组治疗后血清 LKB1 显著升高, 提示稳律平悸颗粒控制房颤复发的机制可能与上调 LKB1 有关。

对诱导房颤易感和复发的上游因素的控制是在现有的转复窦率、控制心室率和导管消融治疗之外的有效途径, 具有广阔的前景, 也是中医药的探索方向和优势。本研究的结果提示, 稳律平悸颗粒控制房颤复发的机制可能与干预上游抗心肌纤维、抗炎、抗氧化和上调 LKB1 有关, 值得临床推广应用。本研究尚存在样本量较小、未采用双盲对照、单中心等不足之处, 后续的研究尚需进一步扩大样本量, 进行长观察周期、多中心、随机、双盲研究。

参考文献:

- [1] WONG CX, LAU DH, SANDERS P. Atrial fibrillation epidemic and hospitalizations: How to turn the rising tide[J]. *Circulation*, 2014, 129(23): 2361-2363.
- [2] KOTTKAMP H, SCHREIBER D, MOSER F, et al. Therapeutic approaches to atrial fibrillation ablation targeting atrial fibrosis[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3(7): 643-653.
- [3] JANUARY CT, WANN LS, ALPERT JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Circulation*, 2014, 130(23): 199-267.
- [4] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 中华人民共和国国家标准——中医临床诊疗术

语·证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 80.

- [5] HWANG IC, KIM HK, PARK JB, et al. Aortic valve replacement-induced changes in native T1 are related to prognosis in severe aortic stenosis: T1 mapping cardiac magnetic resonance imaging study[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*, 2019, 2019, pii: jez201.
- [6] 沈卫峰, 贝政平, 汤如勇. 心血管病诊疗标准[M]. 上海: 上海科学普及出版社, 1991: 122-123.
- [7] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 59-60.
- [8] BENJAMIN EJ, WOLF PA, DAGOSTINO RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 1998, 98(10): 946-952.
- [9] OUYANG F, TILZ R, CHUN J, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: Lessons from a 5-year follow-up[J]. *Circulation*, 2010, 122(23): 2368-2377.
- [10] ALLESSIE MA, BOYDEN PA, CAMM AJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2001, 103(5): 769-777.
- [11] 马晓海, 赵蕾, 李松南, 等. 心房颤动患者左心室心肌纤维化的 MR 定量分析研究[J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(8): 1134-1138.
- [12] KORODI S, TOGANEL R, BENEDEK T, et al. Impact of inflammation-mediated myocardial fibrosis on the risk of recurrence after successful ablation of atrial fibrillation - the FIBRO-RISK study: Protocol for a non-randomized clinical trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(9): e14504.
- [13] KIM GE, ROSS JL, XIE C, et al. LKB1 deletion causes early changes in atrial channel expression and electrophysiology prior to atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 108(1): 197-208.
- [14] OZCAN C, BATTAGLIA E, YOUNG R, et al. LKB1 knockout mouse develops spontaneous atrial fibrillation and provides mechanistic insights into human disease process[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(3): e001733.

(编辑: 周建英)