

肝郁气滞型房颤神经内分泌机制概述

★ 林琳¹ 管昌益² (1. 福建中医学院 2002 级硕士研究生 福州 350108; 2. 厦门市中医院 厦门 350003)

摘要:重点综述了近年来肝郁证的自主神经改变及自主神经性房颤相关进展,为探讨肝郁气滞型房颤的自主神经机制提供参考依据。

关键词:肝郁气滞;自主神经;内分泌;房颤

中图分类号:R 541.7⁺5 **文献标识码:**A

近年来,有学者提出阵发性房颤的发作与自主神经的失衡有关,并将其分为迷走神经型及交感神经型房颤。临床观察发现,无论是否存在基础心脏病,房颤的发作多有一定的诱因,其中以劳累和情绪变化为主要诱因,多重因素致肝气郁滞,引起自主神经张力改变,从而导致神经递质、离子通道的变化引起房颤。现就根据临床表现中医分型为肝郁气滞的房颤神经内分泌机制作一探讨。

1 肝郁证的范畴

外感之邪、七情之变、饮食失节、劳逸失度、用药失当等多种因素皆可导致肝气郁滞而发肝郁证。情志异常是肝郁证的主要病因,恼怒、思虑、悲哀、忧愁等情志所伤,引致肝气郁结不畅,疏泄不及,体用失调。脏腑气血阴阳紊乱。肝失疏泄,变化多端,可郁于本经。有化火、阳亢、生风之变,又多见肝木乘土、木火刑金、肝气冲心、肝肾两虚之害^[1]。肝郁证的主证以肝本脏本经的病变为基础。即善怒、抑郁、头痛、眩晕、胁胀痛、筋急、目疾面青、脉弦等。兼证则以肝郁常累及的脏腑病变为基础,有呕吐、腹胀、失眠、心悸、黄疸、咳嗽、胸闷等。(附:肝郁证诊断标准:①胸胁作胀或痛;②精神抑郁;③烦躁易怒;④口苦;⑤胸闷;⑥善太息;⑦脉弦。以上7条中同时具备任意4条或4条以上即可诊断为肝郁证。)

肝郁证的现代病证研究归纳起来大致与神经系统、血液循环系统、内分泌系统、免疫功能变化较密切,是对抑郁、焦虑、悲痛等负性情绪心理应激状态下,以高级神经中枢调节机制紊乱为前提,神经、内分泌、循环、消化、免疫、感觉、运动等多系统某些病理改变、病证表现的有机概括^[2]。

中枢在肝郁证的发病中起到非常重要的作用,

与大脑皮层的兴奋及抑制以及植物神经(特别是交感神经)的功能等多种因素有很密切关系^[3]。动物模型复制肝郁证亦多表明了肝郁证中神经递质改变。儿茶酚胺(CA)包括肾上腺素(E),去甲肾上腺素(NE)及多巴胺(DA),CA的测定可部分反应外周交感-肾上腺髓质的机能状态。神经内分泌学证实,中枢内NE与5-羟色胺(5-HT)是调节情绪及行为的重要活性物质,NE增多出现易激惹,易发怒;5-HT升高则呈现情绪低落状态。这对说明模型提供进一步支持,因此可以说单胺递质是该证重要微观机制。5-HT与睡眠、觉醒、情绪生理反应,丘脑下部内分泌调节等机能有关,其变化反映了中枢活动状态。

陈青红等^[4]通过焦虑自评量表、抑郁自评量表评价临床说明肝郁证患者不仅具有不同于其他证候的特征性情绪状态的改变,且这种改变已经超出正常范围。周大桥^[5]等提示肝郁患者存在植物神经功能紊乱,陈泽奇^[6]研究表明,肝气郁结证的病理生理基础有明显的植物神经功能紊乱,不同情绪状态时交感-肾上腺髓质功能活动变化较大,中枢神经对精神情绪调节功能异常,肝郁证偏烦躁型NE、E含量显著高于偏抑郁型和中间型,说明交感-肾上腺髓质功能处于亢进状态;而偏抑郁型显著低于中间型及健康对照组,说明交感-肾上腺髓质功能处于相对抑郁状态。动物模型方面,李凤文^[7]等发现肝郁动物神经体液调节系统的异常状态,最明显表现为动物体内CA分泌异常,组内CA、E和NE含量均明显升高。乔明琦^[8]研究表明抑郁模型大鼠NE含量显著降低,5-羟色胺(5-HT)及DA等明显升高。须惠仁^[9]采用激怒法复制的肝郁动物模型结果提示

血内 5-HT 含量明显升高,鲁明等^[10]以钳夹鼠尾激怒法复制肝郁证动物模型,结果:模型组大鼠脑干 NA、5-HT 及阴茎 NA 含量明显升高,认为肝郁证动物模型性行为的改变与中枢及外周单胺类递质的紊乱有关。

2 心脏植物神经与房颤的关系

瑞士的研究者报告^[11],来医院求治的心房颤动 (AF) 病人中,精神应激是最常见的触发 AF 的因子,认为心理应激是触发心律失常的最常见因子。正常的心脏受交感神经和迷走神经支配,交感神经兴奋使心率增快,迷走神经兴奋使心率减慢。在 PAF 发生前均由迷走神经和交感神经所介导^[12];临床已证实^[13]正常的心脏迷走神经占优势,迷走神经的增强和减弱均影响心房肌的电生理特性。迷走神经源性心房扑动和心房颤动在迷走神经诱发的房性心律失常发作前需有进行性窦性心律减慢,提示迷走神经兴奋趋势有进行性增加,其机制是迷走神经释放乙酰胆碱,此介质使心房肌细胞的动作电位和不应期缩短,伴随心房肌兴奋传导的减弱,动作电位幅度的增高,且分布更不均匀形成较大的折返途径^[14],表现为房扑,进而恶化为房颤。1972 年,El-Sherif 等^[15]就发现迷走神经对 AF 的发生有重要作用,他通过压迫颈动脉窦诱导出了 AF 或使心房扑动转为 AF。Wilson^[16]发现严重的恶心和呕吐可使 AF 发作。这均说明迷走神经过度兴奋可能与 AF 密切相关。近来,Sutton 等^[17]对 140 例慢性 AF 病人选择性直流电复律,也发现在复律前静脉注射阿托品消除高张力迷走神经后,病人更易恢复为窦性心律,说明高张力迷走神经可以阻止 AF 终止。交感神经源性以心房颤动发作前表现为进行性窦性心律加速,提示交感神经兴奋趋势有进行性增加。临床实验^[18]输入异丙肾上腺素能增加房性期前收缩的数量,这些房性期前收缩最初是单个的,逐渐集成短阵,最后成为连续的异位房性心动过速并与心房颤动交替出现,其机制是由于儿茶酚胺的作用使心房肌的兴奋性增强,触发激动及小折返环形成,使房速、房颤交替发生。

在动物模型房颤的机制研究中,Kanoupakis 等^[19]研究认为 AF 复律后再复发是由于 AF 时,心脏射血分数降低,使交感神经张力升高,迷走神经张力降低,窦性心律恢复后,心脏射血分数升高,使迷走神经张力过度恢复的原因。对慢性 AF 病人通过分析心率变异性发现慢性 AF 终止后,迷走神经张力明显升高,病人表现较高的自发窦房结周长和昼夜节律变化,说明自主神经紊乱,尤其是迷走神经张

力升高,使 AF 易复发。一般认为,心房的易损期位于心房肌有效不应期 (AERP) 结束,相对不应期开始前,相当于心电图 QRS 波 R 波降支 (或 S 波的后支)。因此需要十分提前的房性早搏 (简称房早) 落入该区方可诱发 AF。迷走神经可使心房肌细胞的 APD 和不应期缩短,并伴发房内兴奋传导的减弱。

AF 终止后或快速心房刺激终止后,迷走神经对电重构恢复期的 AERP 同样有重要作用。Blaauw 等^[20]通过快速房室起搏终止后对电重构恢复期 AERP 的观察,发现 AERP 与迷走神经张力成反比关系,停止起搏后,AERP 逐渐延长,同时高张力迷走神经又使 AERP 缩短。Chiou 等^[21]发现通过刺激两侧的颈迷走神经干,心房的快速刺激能引发持续性房颤,彻底消融上述三个脂肪垫,能防止迷走刺激时心房不应期的缩短和持续性房颤的发生。Elvan 等^[22]在正常犬的心外膜进行线性消融,产生的大量损伤瘢痕类似于外科的迷宫手术。这些瘢痕邻近于 RPV、IVC-LA 脂肪垫及 SVC-AO 脂肪垫,能明显减弱由迷走刺激引起的左右心房不应期的缩短及房颤的发生。侯月梅等^[23]发现高频刺激心外膜 RPv 脂肪垫可以诱发出房性早搏 (房早)、房性心动过速 (房速) 和房颤,此时刺激右上肺静脉可诱发出房颤。通过利多卡因局部阻断脂肪垫后,在同样的条件下不能诱发房颤。最近,Nakagawa 等^[24]在犬中发现右上和左上肺静脉口附近有脂肪垫,心外膜和心内膜刺激此处均可出现迷走反射,在心内膜对诱发出迷走反射的部位进行消融后,不能诱发出迷走反射和房颤。虽然一些动物研究显示去迷走神经能降低房颤的发生率,但最近 Hirose 等^[25]却提出了不同的看法。他们发现消融 RPV 脂肪垫虽然能减少迷走神经在高右心房的分布,但是却提高了刺激迷走神经干的同时以早搏刺激 (尤其是左心房的早搏) 引发房颤的发生率和易损性。在心外膜消融 RPV 脂肪垫后,刺激迷走神经干能增大心房不应期的离散度和房颤周长的离散度,由此使房颤易损性增加。

3 自主神经对心肌膜离子通道的调节

3.1 对钙通道的调节 心肌 L-和 T-型钙通道均为电压依赖,Woo^[26]等采用电压钳方法证实 α -肾上腺素受体 (α -AR) 经蛋白激酶 C (PKC) 增强 L 型钙内向电流 (I_{Ca-L}) 和 Ca^{2+} 释放单独使用 ACh 对基础 I_{Ca-L} 无影响,但当 I_{Ca-L} 被异丙肾上腺素 (Iso) 增大后,ACh 可明显降低 I_{Ca-L} ,其主要机制为 Iso 与 β -肾上腺素受体 (β -AR) 结合,经 Gs-Ac-cAMP/PKA (cAMP 依赖的蛋白激酶 A) 通路,使 I_{Ca-L} 磷酸化,从而增强 I_{Ca-L}

而 ACh 经 Gi 蛋白抑制 AC 活性而降低 I_{Ca-L} 。也有报道^[27]认为 m 型毒蕈碱型受体 (mAChR) 激动剂可激活相应的核苷酸磷酸二酯酶或磷酸酶或 ACh 作用于一氧化氮合酶 (NOS) 通路, 使 cAMP 升高, 从而降低 I_{Ca-L} 。但当突然终止 ACh 作用后, 在心房、心室及蒲氏纤维, Iso 引导的 I_{Ca-L} 呈现短暂性增强, 即出现“反跳”现象, 可诱发心律失常。机制可能为: (1) 洗去 ACh 后其对 AC 的抑制解除, Iso 敏感性增强所致。 (2) ACh 可使 NO 升高, cGMP 浓度增加, 进而激活磷酸二酯酶 (PDE) 而降低 cAMP, 洗去 ACh 后, cAMP 浓度增加^[28]。有报道 β -AR 兴奋不影响 T 型钙通道, 但最近报道在牛蛙心房的 T 型钙内向电流 (I_{Ca-T}) 被增强。而且, β -AR 兴奋也可通过升高 Ca^{2+} 而间接增强 I_{Ca-T} 。

3.2 对钾通道的调节

3.2.1 延迟整流钾通道 (I_K)

I_K 由超速激活的 I_{Kur} 、快速激活的 I_{Kr} 和较慢激活的 I_{Ks} 组成。 I_{Kur} 受肾上腺素能递质双重调控, 被 β -AR 兴奋增强而被 α -AR 兴奋降低。但在犬心房, β -AR 和 α -AR 兴奋则分别经 PKA 和 PKC 途径增强 I_{Kur} 。 α -AR 对 I_{Ks} 的影响有种属依赖, 在豚鼠, α -AR 兴奋通过激活 PKC 增强 I_{Ks} , 而在大鼠及小鼠则相反。 β -AR 兴奋通过激活 PKC 增强 I_{Ks} , 激活 PKC 也可以增强 I_{Ks} 。 Heath^[29] 等发现 β -AR 兴奋可通过升高胞液钙而激活 PKC, 引起 I_{Ks} 的增强, 其机制是由于 PKC 对 I_{Kr} -C-型失活的调节。 ACh 虽然对 I_K 无直接作用, 但当 I_K 被 Iso 领先增加后, ACh 可使 I_K 降低, 可能与 ACh 抑制 AC 有关。

3.2.2 瞬时外向钾通道 (transient outward potassium channel, I_{to})

I_{to} 是一种快速激活和失活的电压依赖的钾通道, 包含 I_{to1} 和 I_{to2} 。仅 I_{to1} 是 K^+ 电流, 而 I_{to2} 是 Cl^- 选择性而非 K^+ 选择性的。 NE 通过 α_1 -AR 经 PKC 途径可修复 I_{to} , 其中尚包含 PTX-不敏感的 G-蛋白及 PLC 的激活^[30]。同时, 还发现在心室衰竭、心梗、代谢功能损害及心房纤颤等病理状态均有 I_{to} 改变。

3.2.3 毒蕈碱型钾通道 (ACh sensitive potassium channel, I_{K1ACh})

I_{K1ACh} 是由 G 蛋白激活的 K 通道 ($GIRK_1$ 或 2 个 $kir3.1$) 和 K 通道亚单位 (GIR 或 2 个 $kir3.4$) 两个同源的内向整流钾通道亚单位组成的异源多聚体, 可被 ACh 或腺苷激活, 而 $G\beta\gamma$ 可与 $GIRKs$ 细胞内区域 N-末端或 C-末端结合并直接激活 I_{K1ACh} 。 α -AR 兴奋激活磷脂酶 (PLA_2), 产生花生四烯酸 (AA) 和白三烯 (LT), LT 直接激活 G-蛋白偶

联的 I_{K1ACh} 。过去人们一直认为 β -AR 对 I_{K1ACh} 无影响, 但在 $G_{\alpha s}$ 、 $G_{\beta 1}$ 亚单位过度表达或 GRK2 的反义寡核苷酸敲除后, Iso 亦可通过 $G_{\beta 1}$ 亚单位直接激活 I_{K1ACh} 。而 Müller 的研究认为在心房细胞和 *Xenopus oocytes* 表达系统中, β -AR 兴奋主要是经 PKA 催化的磷酸化增强 ACh 引导的 $GIRK$ 。但 Iso 单独对 I_{K1ACh} 无影响, 表明 $G\beta\gamma$ 二聚体和 PKA 的磷酸化是 $GIRK$ 激活所必需的^[31]。

3.2.4 对其它钾通道的调节

NE 可通过 PKC 激活人和兔心室肌细胞的 I_{K1ATP} (ATP 敏感的钾通道), 而且在许多生理及病理条件下, I_{K1ATP} 可通过其通道的激活与失活调节 NE 和 ACh 的释放, 并影响心脏功能的自主调控。 I_{K1ATP} 的激活也可继发于 PKC 的兴奋, 产生三磷酸肌醇 (IP3) 和二酰基甘油 (DAG) 的结果。 β -AR 也可以通过升高细胞内 cAMP 浓度而增强 I_{K1} (内向整流钾通道), 而 ACh 通过抑制 AC 来抑制此作用。

3.3 对 Na^+ - K^+ 泵电流 (I_p) 的调节

I_p 由 Na^+ 和 K^+ 携带, α -AR 兴奋可增强总泵电流, 且无电压及 $[Ca^{2+}]$ 依赖; 而 Iso 对 I_p 的调节依赖电压和 $[Ca^{2+}]$ 。在 -60 mV, $[Ca^{2+}] > 100$ nmol/L 时, Iso 增强 I_p , 而 $[Ca^{2+}] < 100$ nmol/L 时, Iso 降低 I_p 。 ACh 单独对 I_p 无影响, 但是它可逆转 Iso 对 I_p 的所有影响。 α -AR 激动剂可经 PKC 依赖通路增强 α_2 亚型 I_p , 而 β -AR 激动剂则通过 PKA, 依赖通路影响 α_1 亚型 I_p ^[32]。

3.4 对氯通道的调节

在心肌细胞存在四型 Cl^- 通道: (1) PKA 引导的 I_{Cl} ; (2) 内钙激活的 I_{Cl} ; (3) ATP 激活的 I_{Cl} ; (4) 容量依赖的 I_{Cl} ($I_{Cl,swell}$)。 β -AR 兴奋不激活 $I_{Cl,swell}$ 但能经 cAMP/PKA 通路调节它; 而 α -AR 兴奋可经 PKC 依赖的途径抑制兔心房的 $I_{Cl,swell}$ 。 ACh 对 I_{Cl} 无直接作用, 但可通过调节 β -AR 作用通路的活性而发挥作用。其对 I_{Cl} 的作用与 Iso 浓度有关, 当 Iso 浓度较低时, ACh 的拮抗作用明显, 而 Iso 浓度较高时, “反跳”性刺激作用占优。其机制可能是 ACh 与受体结合后经 PTX 敏感 G 蛋白改变 cAMP 生成和降解速率, 洗去 ACh 后 cAMP 反跳性增加, 心肌对 β -AR 激动剂敏感性升高所致。

3.5 对钠通道 (I_{Na}) 的调节

I_{Na} 是电压依赖, 其激活与失活都很快。该通道的密度在窦房结和房室结较低而在蒲肯野细胞最高。 Iso 也可通过双重的 G-蛋白调节通路增强兔心脏的钠通道, I_{Na} 的增强可能会导致正性的变传导和

变力作用。ACh 对 I_{Na} 无单独作用,但它可通过改变 AC 活性而抑制 Iso 对 I_{Na} 的兴奋作用。ACh 尚经 G-蛋白-AC-cAMP 途径抑制起搏电流(I_f),使 I_f 激活曲线向更负的电位移动。而 β -激动剂则引导 I_f 激活曲线正向漂移,从而增强 I_f 电流。

综上,肝郁气滞型房颤可能通过交感-肾上腺髓质的改变,神经递质分泌异常,自主神经紊乱,导致心肌离子通道生理改变,从而导致房颤发作,但仍未见临床针对性研究,随着对自主神经性房颤重视程度的提高,该领域的临床观察及实验研究将具有重要意义。

参考文献

- [1] 傅宗翰. 论肝中医杂志[J]. 1980,21(6):4.
- [2] 陈家旭,扬维益. 神经-内分泌-免疫网络研究概况及其与中医肝脏关系的探讨[J]. 北京中医药大学学报,1995,18(4):7.
- [3] 黄炳山,李爱中,范隆昌,等. 肝郁气滞证及其实质研究[J]. 黑龙江中医药,1989,(5):1.
- [4] 陈青红,陈家旭,徐洪雁,等. 肝郁证植物神经功能与情绪状态的评估[J]. 北京中医药大学学报,2004,27(6):65-68.
- [5] 周大桥,李延福. 肝郁患者植物神经功能状态探讨[J]. 湖北中医杂志,1991,13(85):41.
- [6] 陈泽奇. 肝气郁结证去甲肾上腺素和肾上腺素测定结果分析[J]. 中医药学报,1997,(5):47.
- [7] 李凤文,须惠仁,张问渠,等. 肝郁气滞血瘀的临床与实验研究[J]. 中医杂志,1991,(10):46.
- [8] 乔明琦,张惠云,陈雨振,等. 肝郁动物模型研究的理论思考[J]. 中国医药学报,1997,12(5):42.
- [9] 须惠仁,傅湘琦,向丽华,等. 肝郁证的动物实验研究[J]. 中医杂志,1991,(6):44.
- [10] 鲁明,温建余,祝丽霞,等. 肝郁证大鼠单胺类递质变化与性行为关系的实验研究[J]. 中国男科学杂志,2002,16(3):205-208.
- [11] Hansson A, Madsen H, Rindig B, Olsson SB. Arrhythmia - provoking factors and symptoms at the onset of paroxysmal atrial fibrillation: a study based on interviews with 100 patients seeking hospital assistance[J]. BMC Cardiovasc Disord,2004 4:13.
- [12] 司海芹. 自主神经系统在阵发性心房颤动发生中作用的探讨[J]. 中国乡村医药杂志,2003,10(9):7.
- [13] 尉挺. 实用临床心脏病学[M]. 北京:人民军医出版社,1992:10.
- [14] Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, et al. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry[J]. Am J Cardiol,1993, 51:122.
- [15] El-Sherif N. Paroxysmal atrial fibrillation. Induction by carotid sinus compression and prevention by atropine[J]. Br Heart J,1972. 34(10):1024.
- [16] Wilson CL, Davis SJ. Recurrent atrial fibrillation with nausea and vomiting[J]. Aviat Space Environ Med,1978,49(4):62.
- [17] Sutton AG, Khurana C, Hall JA, et al. the use of atropine for facilitation of direct current cardioversion from atrial fibrillation-results of a pilot study[J]. Clin Cardiol,1999,22(11):71.
- [18] Michelucci A, Padeletti L, Fradella GA. Atrial refractoriness and spontaneous or induced atrial fibrillation[J]. Azta Cardiol,1992, 37:333.
- [19] Kanoupakis EM, Marios EG, Mavrikis HE, et al. Relation of autonomic modulation to recurrence of atrial fibrillation following cardioversion[J]. Am J Cardiol,2000,86(9):954.
- [20] Blaauw Y, Tieleman RG, Bruwer J, et al. Tachycardia induced electrical remodeling of the atria and the autonomic nervous system in goats[J]. PACE,1999,22:1656.
- [21] Chiou CW, Eble J, Zipes D. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes; the third fat pad[J]. Circulation,1997,95:2573-2584.
- [22] Elvan A, Pride HP, Eble JN, et al. Radiofrequency catheter ablation of the atria reduces inducibility and duration of atrial fibrillation in dogs[J]. Circulation,1995,91:2235-2244.
- [23] 侯月梅,伊惠霞,Benjamin J,等. 心脏脂肪垫在肺静脉灶性放电引发心房颤动中的作用[J]. 中国起搏与电生理杂志,2003,13:377-380.
- [24] Nakagawa H, Scherlag JB, Aoyama H, et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of atrial fibrillation in a canine model[J]. Heart Rhythm,2004,1(Suppl):s10.
- [25] Hirose M, Leatmanorath Z, Laurita KR, et al. Partial vagal denervation increases vulnerability to vagally induced atrial fibrillation[J]. J Cardiovasc Electrophysiol,2003,13:1272-1279.
- [26] Woo SH, Lee CO. Role of PKC in the effects of α -adrenergic stimulation on Ca^{2+} transients, contraction and Ca^{2+} channel in guinea-pig ventricular myocytes. Pflugers Arch. Eur J Physiol,1999,437:335-344.
- [27] Vandecasteele G, Esehnhagen T, Fischmeister R. Role of the NO-cGMP pathway in the muscarinic regulation of the L-type Ca^{2+} channel in human atrial myocytes[J]. Physiol,1998,506:653-663.
- [28] Song YJ, Shryock JC, Belardinelli L. Potentiating effect of acetylcholine on stimulation by isoproterenol of L-type Ca^{2+} channel and arrhythmogenic triggered activity in guinea pig ventricular myocytes[J]. J Cardiovasc Electrophysiol,1998,9:718-726.
- [29] Heath BM, Terrar DA. Protein kinase C enhances the rapidly activating delayed rectifier potassium channel, I_{Kr} , through a reduction in C-type inactivation in guinea-pig ventricular myocytes[J]. J Physiol,2000,522:391-402.
- [30] Wang ZG, Feng JL, Shi H, et al. Potential molecular basis of different physiological properties of the transient outward K^{+} channel in rabbit and human atrial myocytes Circ Res,1999,84:551-561.
- [31] Møller C, Vorobiov D, Bera AK, et al. Heterologous facilitation of G protein-activated K^{+} channels by β -adrenergic stimulation via cAMP-dependent protein kinase[J]. J Gen Physiol,2000,115:547-557.
- [32] Gao J, Wymore R, Wymore RT, et al. Iso-form-specific regulation of the sodium pump by α - and β -adrenergic agonists in the guinea-pig ventricle[J]. J Physiol,1999,516:377.

(收稿日期:2008-02-26)