

## • 短篇论著 •

## 普罗布考对冠心病经皮冠状动脉介入术后患者P波离散度的影响

孙晓红 周长钰 刘彤 底翠霞 张承宗

**【摘要】 目的** 观察普罗布考对冠心病患者P波时限及P波离散度( $P_d$ )的影响,从而探讨其对房颤可能的防治作用。**方法** 选取冠心病经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术患者共72例,分为普罗布考组( $n=37$ )和对照组( $n=35$ )。两组患者在PCI术后均予常规冠心病药物治疗,普罗布考组患者加用普罗布考片口服500 mg/次,2次/d。两组患者均于治疗前及治疗3个月后描记12导联心电图,比较P波最大时限( $P_{max}$ )、P波最小时限( $P_{min}$ )及 $P_d$ 。**结果** PCI术后3个月普罗布考组患者 $P_{max}$ 及 $P_d$ 较服药前缩短( $P<0.01$ ),而对对照组患者 $P_{max}$ 及 $P_d$ 较3个月前增大( $P<0.05$ )。**结论** 普罗布考对于冠心病患者PCI术后的 $P_d$ 有降低作用,可能有助于房颤的防治。

**【关键词】** 心房颤动; 心电图记录术; 普罗布考

P波离散度(P wave dispersion,  $P_d$ )是指同步记录的12导联心电图,不同导联中测定的P波最大时限( $P_{max}$ )与P波最小时限( $P_{min}$ )间的差值。 $P_d$ 可间接提示心房内不同部位存在的非均质性电活动,作为预测心房颤动(简称房颤)的体表心电图的新指标<sup>[1]</sup>。而房颤作为一种常见的心律失常,近年发病率逐渐增高<sup>[2,3]</sup>,已成为广大医疗工作者关心、关注的热点问题。近年有多项研究证实房颤发病机制与炎症及氧化应激有关<sup>[4,5]</sup>。普罗布考具有强的抗炎抗氧化作用,临床用于治疗高胆固醇血症及动脉粥样硬化的防治,在心律失常方面的临床研究尚少报道,本文通过观察普罗布考对冠心病患者P波时限及 $P_d$ 的影响,进而探讨普罗布考对于房颤可能的防治作用。

### 一、资料与方法

1. 一般资料:选择天津医科大学第二医院心脏科2011年3~7月就诊的冠心病患者共72例。排除标准:(1)束支或房室传导阻滞;(2)电解质紊乱;(3)近期服用抗心律失常药物;(4)甲状腺疾病;(5)慢性肺脏疾患;(6)先天性心脏病、瓣膜病、心肌疾病等器质性心脏病;(7)阵发房颤病史;(8)起搏器植入患者;(9)急性心肌梗死;(10)多导心电图记录质量较差者。所有入选者心电图均为窦性心律。将入选患者分为两组,普罗布考组37例,对照组35例。所有患者均以Judkins法行冠状动脉造影术,左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉及主要分支至少一支血管管腔狭窄 $\geq 75\%$ 并行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术。

2. 治疗方法:两组患者在PCI术后均予常规冠心病药物治疗,即阿司匹林、ACEIs/ARBs、 $\beta$ -受体阻滞剂、他汀类药物。普罗布考组患者加用普罗布考片(之乐,齐鲁制药有限公司)500 mg/次,2次/d,口服。两组患者出院后每月门诊随访1次,观察病情及药物不良反应,并监测心电图变化,临床随访时间共3个月。

3. 心电图记录及测量方法:患者入院后24 h内(冠状动脉造影术前)及术后3个月随访结束时以纸速50 ms、电压1 mV/cm描记常规12导联心电图,由有经验的心电图及心内科专业医师各一人使用统一标准,采用专用放大镜进行手工测量,测定人员对患者分组情况实施盲法。取基线平稳,图形清晰的心动

周期测量各导联的P波时限,以P波起点与等电位线交点作为测量起点,以P波降支与等电位线交点作为测量终点,同一导联连续测量3~5个P波,取平均值,再将两人的测量结果平均作为该导联的P波时限。12导联中P波时限最大的作为 $P_{max}$ ,P波时限最小的作为 $P_{min}$ ,两者差值为 $P_d$ 。

4. 超声心动图检查:所有患者均于治疗前行超声心动图检查,测量左心房内径(LAD)、左心室射血分数(LVEF),LVEF测量采用二维超声心动图单平面椭圆体公式法。

5. 统计学分析:所有数据采用SPSS 17.0统计软件进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用 $t$ 检验,组内治疗前后比较采用配对 $t$ 检验。计数资料采用百分率表示,组间比较采用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 二、结果

1. 基线资料比较:两组间年龄、性别、高血压史、糖尿病史、血压、血脂水平及超声心动图指标无显著性差异( $P>0.05$ ),见表1。

2. 心电图参数的比较:普罗布考组基线 $P_{max}$ 与对照组无差异,治疗后小于对照组;基线及治疗后 $P_{min}$ 均小于对照组;基线 $P_d$ 大于对照组而治疗后小于对照组。普罗布考组患者治疗3个月后 $P_{max}$ 及 $P_d$ 较基线时缩短( $P<0.01$ ),而对对照组患者 $P_{max}$ 及 $P_d$ 较基线时增大( $P<0.05$ ),见表2。

### 三、讨论

$P_d$ 作为预测房性心律失常及房颤的新指标由Dilaveris等<sup>[6]</sup>在1998年首次提出。 $P_d$ 是心房内存在依从性非均质性电活动的结果, $P_d$ 增大提示心房内部依从性非均质电活动增加,进而可引发房性心律失常或房颤。 $P_d$ 增大是房颤发生的重要电生理基础。有关其发生机制考虑有以下几个原因:(1)心房几乎均为单一心房肌细胞组成,缺乏类似心室内相对完整的希浦系传导系统,另外与心室肌相比,心房肌固定的解剖学障碍更多,如上腔静脉、下腔静脉、冠状静脉窦、房室瓣等,这些特殊部位与心房连接区域传导缓慢,心房这些结构特征是其存在非均质性电传导的重要原因。(2)心房肌的血液供应欠丰富,易发生心房肌的缺血及不同程度的纤维化。另外心房肌壁薄,不同部位心房肌厚度差别较大,同时心房内压力低,容易在病理或生理因素影响下发生几何形状的变化、扩张,使其能容纳更多的折返环路。(3)超微结构方面,心房肌细胞的形态学与心室肌细胞不同,其细胞较小,心房肌纤维排列相对紊乱,肌纤维间侧连接较多。这

表1 两组间基线资料比较

组别	例数	男[例,(%)]	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	高血压[例,(%)]	糖尿病[例,(%)]	收缩压(mm Hg, $\bar{x} \pm s$ )	舒张压(mm Hg, $\bar{x} \pm s$ )
普罗布考组	37	23(62)	61 ± 9	23(62)	7(19)	130 ± 18	75 ± 12
对照组	35	21(60)	62 ± 8	27(77)	12(34)	137 ± 16	78 ± 12
<i>t</i> 值/ $\chi^2$ 值		0.035	-0.305	1.902	2.186	-1.649	-0.858
<i>P</i> 值		0.851	0.761	0.168	0.139	0.104	0.394

  

组别	LAD (mm, $\bar{x} \pm s$ )	LVEF (%, $\bar{x} \pm s$ )	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
普罗布考组	35.69 ± 4.11	58.1 ± 7.7	5.14 ± 1.12	1.99 ± 1.20	3.05 ± 0.82	1.19 ± 0.24
对照组	35.07 ± 4.31	59.4 ± 5.4	5.18 ± 1.26	2.01 ± 0.96	3.10 ± 0.96	1.08 ± 0.40
<i>t</i> 值	0.604	-0.671	-0.133	-0.064	-0.269	1.365
<i>P</i> 值	0.548	0.505	0.894	0.949	0.789	0.177

表2 两组患者 P 波时限及离散度的比较(ms,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	$P_{max}$	$P_{min}$	$P_d$	
普罗布考组	37	基线	112.4 ± 13.0	54.1 ± 11.2	58.4 ± 14.6
		3个月后	103.5 ± 17.5	53.8 ± 13.0	49.7 ± 13.8
对照组	35	基线	111.9 ± 14.0	62.1 ± 12.7 <sup>a</sup>	49.7 ± 13.3 <sup>a</sup>
		3个月后	119.9 ± 11.4 <sup>a</sup>	63.5 ± 10.3 <sup>a</sup>	56.0 ± 11.7 <sup>a</sup>
<i>t</i> 1 值		3.439	0.124	4.971	
<i>P</i> 1 值		0.001	0.902	0.000	
<i>t</i> 2 值		-3.652	-0.709	-2.831	
<i>P</i> 2 值		0.001	0.483	0.008	

注:*t*1 与 *P*1 为普罗布考组基线与3个月后的测值比较,*t*2 与 *P*2 为对照组基线与3个月后的测值比较。与普罗布考组比较,<sup>a</sup>*P* < 0.05

些解剖学的各向异性决定心电活动的各向异性更为明显,使心房的电生理特性和激动的空间弥散度等更为不均衡。心房在正常的解剖学和生理学方面的特点,已经具备了发生房性心律失常或房颤的基础,加之病理因素就更容易发生房性心律失常<sup>[1]</sup>。

冠心病患者通过 PCI 治疗可以改善冠状动脉血流,有效缓解心肌缺血,从而改善远期预后。但有证据显示,PCI 治疗带来的再灌注可引起氧化应激反应,从而使心肌损伤加重<sup>[7-8]</sup>。这将使心房内电活动的非均质性的程度加重,不仅减慢心房的除极复极速度,而且使不同心房部位间的自律性和兴奋性差别加大,不同部位心房电活动的空间向量及弥散度出现显著差异,反映到 12 导联心电图上,即形成不同导联 P 波持续时间较大的差异,造成  $P_d$  加大。本研究亦显示对照组患者  $P_{max}$  及  $P_d$  在 PCI 术 3 个月后会增加(*P* < 0.05)。

普罗布考,又名丙丁酚,是一种临床常用的调脂药物,它有较强的抗炎抗氧化作用,能直接穿过细胞膜。其分子内含酚羟基,易与氧离子结合,形成稳定的酚氧基,清除心肌细胞内的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和氧自由基。Ruixing 等<sup>[9]</sup>通过对新西兰白兔缺血再灌注的研究表明普罗布考可以降低缺血再灌注心肌细胞凋亡,而这一保护作用可能是通过其对抗氧化应激来实现的。本研究结果显示与用药前相比较,普罗布考组患者  $P_{max}$  及  $P_d$  在用药 3 个月后会显著缩短(*P* < 0.01),而对照组  $P_{max}$  及  $P_d$  则有所增加,另外普罗布考组患者基线  $P_{max}$  与对照组无差异,治疗后小于对照组,基线  $P_d$  大于对照组而治疗后

小于对照组。提示普罗布考可能通过发挥其抗炎抗氧化作用,对抗了 PCI 术缺血/再灌注引起的氧化应激反应对心肌的损伤,使  $P_d$  降低。

近年来对房颤机制的研究发现炎症及氧化应激在心房重构发生发展过程中发挥了重要的作用。多项研究均提示房颤时心房肌抗氧化能力减弱,氧化作用增强,氧化应激可能成为参与房颤心房重构的机制之一<sup>[4-5]</sup>。而  $P_d$  对于房颤的预测具有很高的敏感性。本研究中,对照组患者  $P_{max}$  和  $P_d$  在 PCI 术 3 个月后会增加,提示这部分患者发生房颤的可能性增大,而普罗布考组患者  $P_{max}$  及  $P_d$  在用药 3 个月后缩短。因此,我们推测普罗布考的抗氧化作用可能对于房颤重构具有一定的预防作用<sup>[10]</sup>。

对于房颤的治疗以往都基于抗心律失常药物,但鉴于其疗效不佳以及带来的各种各样的副作用,从房颤的发病机制着手努力寻求新的治疗和预防房颤的药物,即所谓房颤的上游治疗成为研究热点。因此抗炎、抗氧化应激治疗有望成为房颤治疗的新方向。

目前,有关普罗布考对于冠心病患者  $P_d$  影响的研究不多,加之本研究存在着研究对象较为局限、样本量较小、随访时间较短等不足,因此尚需继续扩大研究范围,以进一步验证其临床应用价值。综上所述,普罗布考对于  $P_d$  的影响以及对于房颤的防治效果需要更多、更大规模的进一步研究来评价。

参 考 文 献

- [1] 郭继鸿. P 波离散度. 临床心电学杂志, 1999, 8: 189-190.
- [2] Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. Med Clin North Am, 2008, 92: 17-40.
- [3] Cheng TO. Global epidemic of atrial fibrillation including China. Int J Cardiol, 2007, 122: 160.
- [4] Van Wagoner DR. Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: role in pathogenesis and potential as a therapeutic target. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 52: 306-313.
- [5] Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. Int J Cardiol, 2007, 115: 135-143.
- [6] Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. Am Heart J, 1998, 135: 733-738.
- [7] 温先勇, 薛莉, 邓正华. 老年心肌缺血/再灌注的氧化损伤与抗氧化能力的检测. 中原医刊, 2004, 31: 2-3.
- [8] 姜振宇, 郝克倩, 尚贵民, 等. 氧自由基与心肌损伤. 心血管康复医学杂志, 2001, 10: 82-84.

- [9] Ruixing Y, Al-Ghazali R, Wenwu L, et al. Pretreatment with probucol attenuates cardio-myocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia/reperfusion. Scand J Clin Lab Invest, 2006, 66: 549-558.
- [10] Liu T, Li G. Probucol and succinobucol in atrial fibrillation: pros and cons. Int J Cardiol, 2010, 144: 295-296.

(收稿日期: 2012-08-07)

(本文编辑: 张岚)

孙晓红, 周长钰, 刘彤, 等. 普罗布考对冠心病经皮冠状动脉介入术后患者P波离散度的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(24): 8303-8305.

