



运动性心律失常研究现状与前景

常 芸

摘 要: 运动心脏作为运动员所特有的“高功能, 高储备, 大心脏”一直被认为是运动员良好体能状态的重要保障,但在运动训练监控中我们发现一些运动员或多或少存在某些心脏结构改变和心律失常现象,往往影响着运动员的系统训练和竞技水平的提高,常常困扰着运动员和教练员。运动医学研究也显示,在大运动量训练与反复大强度运动后运动心脏细胞与亚细胞的形态结构与功能代谢发生了某些失代偿性改变,引起运动性心肌微损伤,而且,右心房、右心室及内膜下心肌组织是运动心脏对大运动量训练与反复大强度运动的敏感区域,又称易损部位。尽管目前运动性心肌微损伤现象已为人所知,且运动性心律失常发生也与运动性心肌微损伤有关,但其病因、病理及发病机制尚不十分明了,运动员心肌微损伤与运动性心脏意外的发生很难早期诊断、预测和防治。针对优秀运动员潜在心脏隐患的调研也证实优秀运动员存在较高的心律失常风险,且专项训练年限长的运动员更为常见,一些运动员因此而退赛,甚至退役。运动性心律失常已经成为影响运动员体能、健康以及正常训练比赛的重要原因之一,制约了部分优秀运动员竞技水平和比赛成绩的提高。部分退役运动员留下了永久性的心律失常。本文主要针对运动性心律失常的常见类型以及病理变化与发生机制进行了综述与探讨,并对未来研究前景进行了展望,希望开展运动性心律失常电生和分子病理的研究,规避运动场上心血管意外的发生,保障运动员健康、延长运动寿命。

关键词: 运动性心律失常; 现状; 前景

中图分类号: G804.5

文献标志码: A

文章编号: 1006-1207(2012)04-0011-06

Status Quo and Prospects of the Researches on Athletic Arrhythmia

CHANG Yun

(China Institute of Sport Science, Beijing 100061, China)

Abstract: Athlete's heart, a special heart of high Efficiency and high reservation, is the main guarantee for athlete's perfect physical state. Yet in monitoring sports training, we have found that to some extent, some athletes are facing the problems of cardiac structural changes and arrhythmia. This often affects athletes' systematic training and the improvement of athletic performance, which is the vexation of athletes and coaches. Study on sports medicine shows that after intensive training and repeated intensive exercise, some decompensated changes occur in the morphological structures and functional metabolism of cardiac cell and subcellular fraction, which causes athletic myocardial micro-damage. Besides, right atrium, right ventricle and heart tissues beneath endomembrane are the sensitive areas of heart toward intensive training and repeated intensive exercise. These areas are called vulnerable parts. Though athletic myocardial micro-damage has been known and athletic arrhythmia is correlated to athletic myocardial micro-damage, etiology, pathology and pathogenesis are not yet clear. It is difficult to diagnose, predict and prevent athletic myocardial micro-damage and athletic cardiac accident at an early stage. Researches on the hidden heart trouble of some elite athletes prove that there is higher risk of arrhythmia for elite athletes, especially for those who have had many years of specific training. Some athletes have to quit the competitions or retire. Athletic arrhythmia has become one of the main reasons affecting athletes' physical ability, health, training and competition and restricting the improvement of some elite athletes' performance. Some retired athletes are obsessed with permanent heart arrhythmia. The article discusses the types, pathology and pathogenesis of athletic arrhythmia and look into future researches in this regard. The aim of this study is to enhance the researches on electro-production and molecular pathology of athletic arrhythmia so as to avoid the occurrence of cardiovascular accidents, protect athletes' health and stretch athletes' sports career.

Key words: athletic arrhythmia; status quo; perspective

收稿日期: 2012-06-27

基金项目: 国家体育总局体育科学研究所基本科研业务经费 (10-01)

作者简介: 常 芸, 女, 研究员. 主要研究方向: 运动心脏病理与医学监督.

作者单位: 国家体育总局体育科学研究所, 北京体育馆路 11 号 北京 100061



运动心脏作为运动员所特有的“高功能，高储备，大心脏”一直被认为是运动员良好体能状态的重要保障，但在运动训练监控中我们发现一些运动员或多或少存在某些心脏结构改变和心律失常现象，往往影响运动员的系统训练和竞技水平的提高，常常困扰着运动员和教练员。运动医学研究也显示，在大运动量训练与反复大强度运动后运动心脏细胞与亚细胞的形态结构与功能代谢发生了某些失代偿性改变，引起运动性心肌微损伤，而且，右心房、右心室及内膜下心肌组织是运动心脏对大运动量训练与反复大强度运动的敏感区域，又称易损部位。尽管目前运动性心肌微损伤现象已为人所知，且运动性心律失常发生也与运动性心肌微损伤有关，但其病因、病理及发病机制尚不十分明了，运动员心肌微损伤与运动性心脏意外的发生很难早期诊断、预测和防治。最近，我们针对我国优秀运动员潜在心脏隐患的调研也证实优秀运动员存在较高的心律失常风险，且专项训练年限长的运动员更为常见，一些运动员因此而退赛，甚至退役。运动性心律失常已经成为影响运动员体能、健康以及正常训练比赛的重要原因之一，制约了部分优秀运动员竞技水平和比赛成绩的提高。部分退役运动员留下了永久性的心律失常，尤其以房室传导阻滞和心房纤颤发生率较高，发生原因与病理过程尚不清楚，为了进一步揭示运动性心律失常的病理变化与发生机制，预防和降低运动性心律失常的发病风险，更好地保护运动员生命健康，保证正常训练和比赛，延长运动寿命，规避运动场上心血管意外的发生，有必要深入开展运动性心律失常电生理和分子病理的研究。

1 研究现状

1.1 运动员心律失常常见类型

长期的运动训练与比赛时运动员的心脏结构、植物神经功能和内分泌激素水平发生一系列代偿性结构与功能变化，必将影响心肌的电活动、心脏节律、射血与代谢功能。国内外研究发现运动员心电图常见类型有：窦性心动过缓、窦性心律不齐、交界性逸搏、早搏、I度、II度房室传导阻滞，右束支传导阻滞、阵发性心动过速、预激综合症、心室复极异常等。运动员安静时窦缓及不齐的发生率较高，特别从事耐力项目绝大多数心率都低于60次/min，优秀运动员一般在40次/min，静息心率通常在30~40次/min。曾有个例报道运动员静息心率慢至25次/min，而没有任何症状，睡眠时心动长间期2s以上。通常认为运动员窦缓是心脏对长期的训练产生的适应性生理变化和能量节省化现象，但也有专家认为不排除某些病态窦房结综合症的可能性，构成运动猝死的隐患。当窦房结发出的冲动过于缓慢或不能传入心室时，为避免心脏停搏而心脏交接区发出保护性逸搏，也是运动员心脏常见的现象，主要与窦缓及窦律不齐有关。而I度房室传导阻滞发生率国内外报道为0.8%~8.7%，绝大多数为身体训练引起迷走神经张力增强的表现或因体位变化、憋气等原因所致，一般属功能性，对训练和比赛无影响，少数与过度疲劳或某些病理因素有关，如急性心肌炎、电解质紊乱等。II度以上房室传导阻滞以耐力运动员常见，约2.4%~8%，高出同龄普通人5倍，III度房室传导阻滞检出率仅0.07%。因此，运动员常见I度和II度房室传导阻滞，III度房室传导阻滞少见，且短

暂出现，多见于中长跑、马拉松等耐力项目的运动员，属生理现象，常在夜间、卧位或憋气时出现，运动、心率加快、过度通气时消失，也可由过度训练、过度紧张引起。

早搏是运动员中最常见的心律失常之一，约3.7%，与常人相近。运动员通常以室性早搏最常见，房性和交接性较少。多发生在窦缓和室上性停搏时，出现具有以下特点时，有病理性的可能，应进行鉴别：（1）右束支传导阻滞，运动员不完全RBBB的发生率较非运动员高，有报告在马拉松和竞走运动员中可高达51.11%，可能与训练运动员右心负荷增加和右心扩张有关。运动员完全性RBBB的发生率为0.22%，应定期检查，进行随访观察。（2）阵发性心动过速，多发生室上速，房颤、房扑和室速较少见，可能与迷走神经张力过高有关。一般认为，运动员中发生的阵发性心动过速，以功能性为多见，常因过度疲劳、情绪激动或用力过猛而诱发，但不能排除少数器质性心脏病所致。（3）心室复极异常，与运动员心肌肥厚有关，ST-T改变有以下特点：①偶然发现，无心脏病症状和体征，运动能力良好。②ST-T改变的易变性大，可自然消失。③运动试验常使ST-T改变消失或改善。④心室肌收缩时限和心脏功能均正常。⑤多年随访未见心血管系统病理表现。ST段下移较少见，一旦出现水平型ST段下移为病理现象。

1.2 运动性心律失常发生的可能原因与发生机制

目前研究表明，反复大强度训练或力竭运动可导致运动心脏损伤，其发生机制可能与心肌组织细胞会出现以下几种异常现象有关：比如氧自由基增多、钙超载、能量代谢障碍、细胞凋亡过度等几种病理现象的综合作用导致了心脏损伤的发生发展，并可能导致运动员心律失常的发生，归结起来运动性心律失常发生的可能原因与机制有如下几种。

1.2.1 氧自由基代谢异常

研究发现递增负荷力竭性运动后即刻，心肌及心肌线粒体膜LPO水平呈显著性增高，即MDA含量上升。力竭游泳后心肌线粒体游离钙浓度下降，同时心肌线粒体膜上PLA2的活性显著升高，认为PLA2抑制物可减少大鼠骨骼肌力竭性收缩引起的肌肉酶流失，因而支持了胞浆内钙离子浓度增加，可激活PLA2，改变了膜磷脂代谢，从而造成线粒体损伤。力竭运动还可导致自由基增加而消除能力下降，自由基在体内积累，成为疲劳发生的重要原因。有研究表明，大鼠力竭性游泳和跑台运动后心肌线粒体膜流动性下降，刚性增加，是由于自由基对膜脂质双层结构的破坏作用所致。自由基的存在可攻击膜内巯基，膜的脆性增加，钙离子转运受到影响。细胞膜是心肌细胞物质交换、离子流动的重要生理结构基础，它与心肌细胞膜电位、动作电位和心脏兴奋传导密切相关。

1.2.2 心肌能量代谢异常

有研究表明大强度训练组、中等强度训练末次力竭运动组和无训练力竭运动组大鼠心肌线粒体嵴出现不同程度的断裂，线粒体变大，个别呈空泡化，线粒体膜和线粒体的损伤，导致无法进行正常能量代谢，进而促使心肌损伤发生。还有研究证实，急性疲劳运动可诱发心肌线粒体过氧化脂质增高，自由基含量增加和膜流动性下降，线粒体以琥珀酸为底物的呼吸控制比改变，心肌线粒体膜磷脂含量及呼吸链细胞色素C



氧化酶活性降低,提示运动性疲劳与线粒体呼吸链损害有关。李洁等研究证明,不论是高强度疲劳运动还是中等强度疲劳运动都可引起心肌线粒体呼吸链酶复合体活性下降。同时有研究提示耗竭游泳时心肌、股四头肌线粒体心磷脂含量显著降低,同时细胞色素C氧化酶活性显著下降。反复力竭运动所造成的心肌能量代谢调节因子mtTFA、NRF-1与PPAR α 蛋白表达下调,抑制HIF-1 α 的表达,导致心肌组织能量代谢障碍。心肌是高耗氧量的组织,目前研究已表明反复高强度运动可以造成心肌微损伤,进而引起线粒体呼吸链酶蛋白降低,氧化磷酸化功能受阻,心肌氧化能力受限和能量产生降低,最终导致心肌能量供应障碍,电兴奋传导异常,然而有关反复高强度运动是否会对心脏电传导系统组织细胞能量代谢造成损伤,导致运动性心律失常的研究还未见报道。

1.2.3 心肌细胞凋亡现象

研究显示高强度训练及力竭后心肌细胞凋亡率明显增加,提示运动训练可造成心肌细胞发生凋亡,且凋亡比率随运动强度的增加而增加。有研究表明,细胞接受刺激信号后,其基因调控系统一方面引起细胞增殖和分化,另一方面激活并引导受损细胞进行自我消亡和清除;在心肌细胞重塑及损伤过程中,细胞凋亡的作用正是在基因调控下的自我清除过程。凋亡调控基因通过调控凋亡的发生参与心肌重塑及损伤过程。表明心肌细胞凋亡可能是运动性心肌微损伤的发生、发展的病理机制之一。

1.2.4 心肌细胞骨架与膜结构损伤

研究发现力竭运动可以造成心肌细胞膜与连接结构损害,致使钾离子通道成分异常、缝隙连接蛋白Cx40、Cx43、Cx45降解和分布模式异常均可导致细胞间电传导速度的减慢,破坏心肌细胞均匀的各项异性的特点,使心肌细胞间电传导异常易于形成折返的现象,可能是运动性心律失常发生的病理机制之一。

1.2.5 心肌损伤相关基因表达异常

反复力竭运动后基因表达谱研究表明参与编码NADH脱氢酶、细胞色素C氧化酶、ATP合成酶的基因在运动后6h后显著性下调,心肌氧化磷酸化耦联程度降低,导致心肌ATP能量产生严重不足,从而导致心肌出现坏死和凋亡发生;反复力竭运动后,热休克蛋白,谷胱甘肽S转移酶、硫氧还蛋白,在运动后6h显著性下调表达,降低了对受损蛋白质的修复、移除、降解,降低了对心肌的保护,是引起心肌微损伤的一个重要机制之一;反复力竭运动后,缝隙连接在运动后24h出现显著性下调,致使缝隙连接的数量下降和分布模式的改变,这可能是运动性心律失常的结构基础;反复力竭运动后,大量趋化因子显著性下调,导致白细胞吞噬力竭运动产生的异物和受损的细胞的能力降低,从而使机体免疫力降低,同时也加速了心肌进一步受损。很明显力竭运动后大鼠心肌基因表达谱发生了很多变化,其中主要涉及到细胞膜电化学通道相关基因、能量代谢相关基因和炎症反应相关基因的调节。

1.2.6 心脏传导系统结构与功能异常

心脏传导系统由特殊心肌组织构成,主导心脏搏动的产生和协调传导。传导系统的3个主要结构是窦房结(sino-atrial node, SAN),房室结(atrioventricular node, AVN)和希

氏-浦肯野系统(His-Purkinje system)。与无起搏活动的肌肉相比,心肌传导系统具有自发产生起搏活动的特性,其中,窦房结表现出最快速、稳健的起搏活动,房室结稍慢,而希氏-浦肯野系统的起搏活动速度最慢,强度最弱。这一电活动差异与心肌和骨骼肌工作肌细胞膜电位产生的离子不同有关。在心房和心室肌,静息电位主要由Kir2通道携带K⁺产生,为IK₁。在窦房结和房室结由于IK₁缺乏,无法形成稳定的静息电位。与心房肌相比,窦房结和房室结中Kir2.1 mRNA表达少。窦房结和房室结组织中IK₁和Kir2.1的缺乏可允许舒张期其它离子流使膜去极化,从而易化起搏活动的产生。窦房结和房室结组织中,其它Kir通道亚单位(Kir3.1, Kir3.4, Kir6.2和SUR2)的表达也少于工作心肌。舒张期膜的缓慢去极化被称为“起搏电位”,一旦达到阈电位便触发自发的动作电位并最终产生起搏活动。许多已知的离子活动参与起搏电位的产生,其中最重要的是由HCN携带的If(funny current)。窦房结中HCN4 mRNA及蛋白的表达量均高于心房肌组织。房室结中,HCN4 mRNA和蛋白也有较高表达。此外,窦房结中HCN1 mRNA的表达也高于心肌。因此,窦房结和房室结具有起搏活动的两个主要原因是Kir2.1的低表达和HCN的高表达,诱导窦房结和房室结组织电生理活动的异常,构成运动性心律失常的发生机制。

运动员心率普遍低于常人,以往归因于自主神经系统的改变,但最近研究认为运动员心动过缓与自主神经活动或许无关,而是固有心率的减慢。当交感神经和副交感神经被阻断后,比较耐力运动员和非运动员窦房结电生理学改变时发现,耐力运动员的最大SNRT/SCL(sinus node recovery time, SNRT; sinus cycle length, SCL)明显长于常人。研究认为窦性心动过缓并不是由副交感神经活性增强和交感神经活性减弱造成的,而是与窦房结内适应有关。退役的自行车运动员病态窦房结综合症发生率较高,研究认为固有心率及窦房结功能下降是由于心脏纤维化所致,如窦房结细胞的减少和细胞外基质的增生有关,而心动过缓也可能与窦房结离子通道的改变有关。研究发现,在兔子出生后的发育过程中,心动过缓可能是由于HCN4, Nav1.5, Cav1.3和Na⁺-Ca²⁺交换体NCX1的减少造成的。房性快速性心律失常(atrial tachyarrhythmias, ATs)的动物模型研究发现,ATs可延长窦房结恢复时间约70%,HCN通道的HCN2和HCN4亚单位减少超过50%, β 亚单位minK减少42%,而HCN介导电流If和IKs分别下降48%和34%。上述研究提示HCN4减少或是K⁺通道表达上调是引起窦房结功能障碍的主要原因。不同物种间心率研究发现,小鼠的心率约为400~800次/min,人类约为70次/min。人类较之鼠类心律慢的主要原因则是Nav1.5, Nav β 1, Nav1.4, Cav3.1, Cav3.2 and HCN4通道下调。当然,心肌缺血可导致窦房结功能障碍(sino-atrial node dysfunction, SND),在心脏停搏或心室颤动的复苏中,也可出现心动过缓。心肌缺血后出现的心动过缓是心脏停搏后低存活率的主要原因。窦房结固有功能和自主神经调节在心力衰竭(Heart Failure, HF)中也发生改变。HF是致死性室性心律失常和猝死的主要危险因素,HF病人的ECG记录显示平均心率下降及心率变异性。充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)中窦房结恢复时间延长近两倍,提示窦



房结起搏功能抑制。CHF减少HCN的表达,HCN2在mRNA和蛋白水平分别减少78%和82%,HCN4减少42%和77%,但右心房HCN4表达上调高达209%,这与窦房结功能的抑制共同促进房性心律失常的形成有关。

研究发现,力竭运动后心脏窦房结细胞炎症因子的过度表达,易引起传导系统炎症细胞浸润,细胞间质增殖乃至纤维化;窦房结细胞骨架支撑因子异常表达,结蛋白与连接蛋白降解; K^+ 通道异常高表达, Na^+ 通道SCN5A的表达下降,细胞膜离子通道蛋白受损;能量代谢调节因子PPAR α 、HIF-1 α 和CnA β 的表达下调,易诱发传导系统能量代谢障碍。上述病理改变综合导致窦房结细胞骨架受损,窦房结起搏和传导功能受限,窦房性传导受阻,构成了运动性心律失常的病理基础和发生机制。

研究发现,长期运动训练可引起运动员I和II度房室传导阻滞,耐力运动员的房室结Wenckebach周期及有效不应期均明显长于非运动员,可见,房室结结构功能改变也是引发运动性心律失常的病理学基础之一。实验研究表明,房室结具有较慢的动作电位传导速度,这一特性使心房和心室收缩间产生延迟,即在心电图中可以见到的P-R间期(通常人为0.12~2 s)。影响心脏动作电位传导速度的两个重要因素是相邻心肌细胞间的耦联电导和动作电位的上升速度。耦联电导和动作电位上升速度越快,传导速度越快。而心肌细胞间的电耦联是由缝隙连接蛋白组成的缝隙连接,主要为CX43,CX43的mRAN和蛋白在心肌有丰富的表达,但在房室结,特别是结延伸部分表达很低,这会导致肌细胞和房室结间较差的电耦联。在结组织间也有缝隙连接,但这些连接较小,且稀少,主要由CX45组成,CX45一般形成小电导缝隙连接通道(单通道电导率20~40 pS),CX43形成大电导通道。CX43的缺少是房室结对于动作电位低传导速度的原因之一。在心房和心室肌中,动作电位上升期(0期)的上升速度较快,但在窦房结和房室结中较慢,约为10 V/s。心肌细胞中,动作电位上升期较快的原因是由于 Na^+ (INa)通道的缘故,INa大而快。结组织动作电位上升速度慢是因为缺少或没有INa,动作电位上升期是由 Ca^{2+} 电流产生,与INa相比, Ca^{2+} 电流小而慢。Nav1.5形成心肌 Na^+ 通道INa,Nav1.5 mRAN和蛋白在工作心肌均有丰富的表达,但在结组织中无表达,因此,房室结动作电位传导速度慢与CX43和Nav1.5的低表达有关。

浦肯野纤维位于心室壁心内膜下,将左、右束支的电冲动快速适时地传导至心室肌,同时也是心脏各种心律失常的高发部位。浦肯野细胞的肝糖原含量高于普通心肌细胞,由于肝糖原可以进行无氧代谢,这也是浦肯野细胞比心肌细胞更能耐受组织缺氧的原因。与普通心肌细胞相比,浦肯野纤维的电冲动传导速率较高(2~3 m/s),部分原因是由于细胞间不同的缝隙连接。浦肯野纤维中支持高电导性通道的缝隙连接蛋白CX40的含量至少为心肌细胞中的3倍。作为传导细胞,浦肯野细胞具有潜在自律性,通常状态下被窦房结快速起搏活动抑制。一方面,负责动作电位1期快速复极化的瞬时外向钾电流(Ito)在浦肯野纤维中占主要地位。另一方面,浦肯野纤维中的内向整流钾离子电流(IK1)和

L型 Ca^{2+} 通道密度低于心肌细胞,细胞中的 Ca^{2+} 密度与其收缩性和传导作用相关,也可能是造成浦肯野-心室连接部分单向传导阻滞的原因。浦肯野纤维与快速性心律失常的产生有关。研究发现,浦肯野系统可能是梗塞后单一形态的室性心动过速中折返循环的一部分。心肌梗塞后的多形态室性心动过速中,浦肯野信号早于第一个早搏,对浦肯野信号位点采用消融术后可消除早搏,并在其后的(16 $\pm$ 5)月内无心律失常出现。有研究报道,浦肯野纤维在一些心脏结构正常的病人中也可引发室颤动,Brugada综合症,长QT间期综合症,心肌梗塞和缺血性心肌病。浦肯野纤维可在非缺血性心肌病中可引发室颤动。对非缺血性心肌病的5位病人进行电生理学研究发现,4位病人的植入式心律转复器对室颤动无治疗作用,其室颤动和室性期前收缩可由异丙肾上腺素诱发。进一步研究发现这4位病人通过低电压检测到左心室后基底壁有边缘区域环绕的疤痕,并在边缘区域记录到低振幅,高频率电位,称为浦肯野样电位(Purkinje-like potentials,PLPs)。对区域组织进行消融术可消除PLPs电位。在平均(12 $\pm$ 5)月的时间里,消融PLPs的4位病人无持续性心律失常出现。因此,研究认为,无缺血性心肌病的病人出现心律失常,可能是左心室后壁近二尖瓣处疤痕具有PLPs,消融这些位点可防止室颤的复发。

在各种病理条件下,浦肯野纤维离子通道的改变可能是心律失常产生的基础。心肌梗塞后存活的浦肯野纤维中,Ito和ICaT明显减少。梗塞后浦肯野细胞的钙微释放异常表现出致心律失常性。多种 K^+ 流在缺血区域也减少。在一些不同的心力衰竭动物模型中,浦肯野细胞中Ito和IK1减少,ICa, L失活减慢。相关离子通道亚单位的表达也发生变化,动作电位时程的Nav1.5, CX40, CX43分别下降56%、60%、56%;复极化期的KV4.3, KV3.4也分别下降43%和46%;动作电位的变化与离子通道亚单位一致,1期上升减少56%,超射减少32%,0期dV/dtmax减少35%;冲动传导也相应减慢,这些结果表明离子通道亚单位在充血性心力衰竭中的变化影响浦肯野纤维冲动的传导。在这些病理条件下, K^+ 的下调能够延长动作电位的时程并引发折返和触发激动。另一个可能的原因是心力衰竭的机械电反馈激活了浦肯野纤维的牵张通道引起后除极。浦肯野-心室连接部分在病理条件下具有较高的耐受力及较慢的传导安全性,这可能也是致心律失常的因素之一。心肌缺血时,血钾过高,组织缺氧和酸中毒会损害浦肯野-心室连接部分的电耦联,引起传导阻滞。高强度运动训练可导致机体内环境发生变化,对于希氏-浦肯野纤维系统在这一状态下离子通道电生理学和分子学基础的改变。值得注意的是,力竭时传导系统细胞HO-1呈高表达状态,可以抑制细胞间黏附和单核细胞趋化等炎症反应以及纤维化,避免心功能恶化,对细胞具有某种保护作用。

综上所述,心律失常的发生机制与心脏传导系统特殊心肌细胞的电活动密切相关,对于运动训练状态下心脏传导系统细胞膜离子通道电活动及分子结构改变的研究将有助于揭示运动性心律失常的发生发展机制,为运动性心律失常的防治奠定实验依据和理论基础,并将丰富运动心律失常发生、发展规律及其医务监督的理论。



参考文献:

- [1] 曲绵域. 实用运动医学[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 1996:311-318.
- [2] 常芸. 运动心脏的实验研究[M]. 北京: 人民体育出版社, 1998.
- [3] 常芸. 运动心脏理论与实践[M]. 北京: 人民体育出版社, 2008. 106-132.
- [4] 常芸. 运动员心脏的医务监督[M]. 北京: 北京体育大学出版社, 2010.
- [5] 朱永泽, 吴庚华. 力竭游泳运动对大鼠心脏窦房结细胞超微结构的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2007, 26(1): 86-89.
- [6] 白云飞, 常芸. 力竭运动对大鼠心脏窦房结、房室交界区组织结构及连接蛋白40的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2008, 27(6): 702-706.
- [7] Philippe Lefebvre, Giulia Chinetti, Jean-Charles Fruchart, et al. (2006). Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(3):571-580.
- [8] Marban E.(2002). Cardiac channelopathies.*Nature*,415:213-218.
- [9] 陈志坚, 廖玉华. 鼠巨细胞病毒心肌炎自身免疫致室性心律失常机制的研究[J]. 临床心血管病杂志, 2007, 23(1): 55-58.
- [10] 柯琴梅, 杜以梅等. 血小板活化因子对豚鼠心室肌细胞钾电流及动作电位的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(1): 58-62.
- [11] Milner DJ, Taffet GE, Wang X, et al.(1999). The absence of desmin leads to cardiomyocyte hypertrophy and cardiac dilation with compromised systolic function[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 31(11):2063-76.
- [12] Milner DJ, Weitzer G, Tran D, et al. (1996). Disruption of muscle architecture and myocardial degeneration in mice lacking desmin[J]. *J Cell Biol*, 134(5):1255-70.
- [13] 邓大中, 陈玉川, 胡丙杰, 等. 大鼠早期心肌缺血心肌钙蛋白T脱失的免疫组化研究[J]. 发医学杂志, 2002, 18(1): 12-15.
- [14] De Leon JR, Buttrick PM, Fishman GI. (1994). Functional analysis of the connexin-43 gene promoter in vivo and in vitro [J]. *Mol Cell Cardiol*, 26: 379-389.
- [15] Yeh HI, Duont E, Coppen S, et al. (1997). Gap junction localization and connexin expression in cytochemically identified endothelial cells from arterial tissue[J]. *Histochem Cytochem*, 45: 539-550.
- [16] Tristani-Firouzi M, Sanguinetti MC. (2003). Structural determinants and biophysical properties of BERG and KCNQ1 channel gating [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 35(1):27
- [17] Jentsch TJ. (2000). Neuronal KCNQ potassium channels: the Biology and role in disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 1(1):21
- [18] Balser JR. (1999). Structure and function of the cardiac sodium channels[J].*Cardiovasc Res*,42(2):327-338.
- [19] 马宁, 李凤兰. 低氧对大鼠心肌细胞蛋白激酶A活性与SCN5A基因表达的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2009, 43(1): 1-4.
- [20] 陈诗慧, 李晖等. 低氧导致培养心肌细胞Na⁺通道基因SCN5A mRNA表达改变[J]. 医学分子生物学杂志, 2006, 3(3): 190-193.
- [21] Shin DJ, Jang Y, Park HY, et al. (2004). Genetic analysis of the cardiac sodium channel gene SCN5A in Koreans with Brugada syndrome[J]. *J Hum Genet*, 49(10):573-578.
- [22] Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. (1998). Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation[J]. *Nature*, 392(6673):293-296.
- [23] Ackeman MJ, Siu BL, Stumer WQ, et al. (2001). Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome[J]. *JAMA*, 286(18):2264-2269.
- [24] Olson TM, Michels VV, Ballew JD, et al. (2005). Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation[J]. *JAMA*, 293(4):447-454.
- [25] Veldkamp MW, Wilders R, Baartscheer A, et al. (2003). Contribution of sodium channel mutations to bradycardia and sinus node dysfunction in LQT3 families[J]. *Circ Res*, 92(9):976-983.
- [26] Groenewegen WA, Firouzi M, Bezzina CR, et al. (2003). A cardiac sodium channel mutation cosegregates with a rare connexin40 genotype in familial atrial standstill [J]. *Circ Res*, 92: 14-22.
- [27] Chen LY, Ballew JD, Herron KJ, et al. (2007). A common polymorphism in SCN5A is associated with lone atrial fibrillation [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 81: 26-28.
- [28] Ellinor PT, Nam EG, Shea MA, et al. (2008). Cardiac sodium channel mutation in atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 5: 99-105.
- [29] Benson DW, Wang DW, Dyment M, et al. (2003). Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A)[J]. *J Clin Invest*, 112: 1019-1028.
- [30] Ichiro Takada, Ruth T, Yu H, et al. (2000). Alteration of a single amino acid in peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) generates a PPAR δ phenotype. *Molecular Endocrinology*, 14(5): 733-740.
- [31] Kersten S, Desvergne B, Wahli W. (2000). Role of PPARs in health and disease[J]. *Nature*, 405:421-424.
- [32] 王荣珍. 过氧化脂质体增殖激活受体与心肾疾病[J]. 中国心血管杂志, 2005, 10(1): 72-74.
- [33] Nakayama K, Kanzaki A, Hata K, et al. (2002). Hypoxia inducible factor 1 α (HIF-1 α) gene expression in human ovarian carcinoma. *Cancer Lett*, 176: 215-223.
- [34] 覃东红, 徐小红. 钙调神经磷酸酶对心肌凋亡作用研究进展[J]. 疑难病杂志, 2006, 5(1): 70-72.
- [35] 李俊明, 马业新, 黄俊. 大鼠缺血再灌注心肌过氧化物酶体增殖物激活受体 α 的表达及血清游离脂肪酸含量的变化[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(1): 195-196、201.



- [36] Takano H, Nagai T, Asakawa M, et al. (2000). Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α expression in neonatal rat cardiac myocytes[J]. *Circ Res*, 87(7):596-602.
- [37] Resar JR, Roguin A, Voner J, et al. (2005). Hypoxia-inducible factor 1 α polymorphism and coronary collaterals in patients with ischemic heart disease [J]. *Chest*, 128:787-791.
- [38] Fan H, Sun B, Gu Q, et al. (2002). Oxygen radical strigge reactivation of NF- κ B and AP-1 and up-regulation of ICAM-1 in reperfused canine heart [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282(5):1778-1786.
- [39] Davani EY, Dorscheid DR, Lee CH, et al. (2004). Novel regulatory mechanism of cardiomyocyte contractility involving ICAM-1 and the cytoskeleton[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287(3):1013-1022.
- [40] Jonsson-Rylander AC, Nilsson T, Frltsche-Danielson R, et al. (2005). Role of ADAMTS-1 in Atherosclerosis: remodeling of carotid artery, immunohistochemistry, and proteolysis of versican[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25, 180-185.
- [41] Shunji Hayashidani MD, Hiroyuki Tsutsui MD, Tetsuya Shiomi MD, et al. (2003). Anti-Monocyte Chemoattractant Protein-1 Gene Therapy Attenuates Left Ventricular Remodeling and Failure After Experimental Myocardial Infarction[J]. *Circulation*, 108:2134-2140.
- [42] Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. (1990). Elevated circulation levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 323(4):236-241.
- [43] 陈双庆, 杨震. TNF- α 和 IL-6 在慢性心力衰竭中的变化及意义[J]. *江苏医药*, 2007, 33(10): 1032-33.
- [44] 占成业, 潘李莉等. 高血压左室肥厚时细胞间黏附分子-1 在心肌中的表达及其作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2005, 14(1): 47-50.
- [45] Jonsson-Rylander AC, Nilsson T, Friroche-Danieison R, et al. (2005). Role of ADAMTS-1 in atherosclerosis: remodeling of carotid artery, immunohistochemistry, and proteolysis of versican[J]. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 25(1), 180-185.
- [46] Norata GD, Bjork H, Hamsten A, et al. (2004). High-density lipoprotein subfraction 3 decreases ADAMTS-1 expression induced by lipopolysaccharide and tumor necrosis factor- α in human endothelial cells[J]. *Matrix Biology*, 22(7), 557-560.
- [47] Nakamura, Keigo, Hirohata, et al. (2004). Dynamic Induction of ADAMTS1 Gene in the Early Phase of Acute Myocardial Infarction[J]. *Journal of Biochemistry*, 136(4):439-446.
- [48] 江科, 王建军, 李劲松, 等. 血红素氧合酶-1 在肺早期缺血再灌注损伤中的表达及意义[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2007, 36(4):475-478.
- [49] LiVoltiG, SorrentiV, Murabito P, et al. (2007). Pharmacological induction of heme oxygenase-1 inhibits iNOS and oxidative stress in renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Transplant Proc*, 39(10): 2986-2991.
- [50] Pachori AS, Melo LG, Zhang L, et al. (2006). Chronic recurrent myocardial ischemic injury is significantly attenuated by pre-emptive adeno-associated virus heme oxygenase-1 gene delivery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 47(3):635-643.
- [51] Philippe Lefebvre, Giulia Chinetti, Jean-Charles Fruehart, et al. (2006). Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(3):571-580.
- [52] 高瑞芳, 常芸. 力竭运动后大鼠心肌组织结构改变及不同时相 PPAR α 表达的变化[J]. *中国运动医学杂志*, 2009, 28, (03): 264-268.
- [53] 马景霞, 常芸. 力竭运动后不同时相大鼠心肌 CnA β 的变化[J]. *中国运动医学杂志*, 2009, 28(4):388-390.
- [54] 彭泽胃, 常芸. 力竭运动后不同时相大鼠心肌细胞间粘附因子-1 的变化[J]. *中国运动医学杂志*, 2010, 29(05): 264-268.
- [55] Curran S, McKay J A. (2006). Laser capture microscopy[J]. *Mol Pat hol*, 58:64-68.
- [56] 杨红霞, 常芸. 力竭运动后不同时相心脏窦房结 ADAMTS-1 的变化[J]. *中国运动医学杂志*, 2011, 30(05): 437-441.
- [57] 常芸, 杨红霞. 不同力竭运动后大鼠心脏传导系统结蛋白 mRNA 和蛋白表达的变化及其在运动性心律失常发生中的作用[J]. *中国运动医学杂志*, 2012, 31(04):34-321.
- [58] Flagg TP, Nichols CG. (2011). "Cardiac KATP": a family of ion channels. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 4(6): 796-798.
- [59] Baczko I, Husti Z, Lang V, et al. (2011). Sarcolemmal KATP channel modulators and cardiac arrhythmias. *Curr Med Chem*, 18(24): 3640-3661.
- [60] Ravens U, Cerbai E. (2008). Role of potassium currents in cardiac arrhythmias. *Europace*, 10(10): 1133-1137.
- [61] Chan PJ, Osteen JD, Xiong D, et al. (2012). Characterization of KCNQ1 atrial fibrillation mutations reveals distinct dependence on KCNE1. *J Gen Physiol*, 139(2): 135-144.
- [62] Jeyaraj D, Haldar SM, Wan X, et al. (2012). Circadian rhythms govern cardiac repolarization and arrhythmogenesis. *Nature*, 483(7387): 96-99.
- [63] Grunnet M, Bentzen BH, Sorensen US, et al. (2011). Cardiac Ion Channels and Mechanisms for Protection Against Atrial Fibrillation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*.
- [64] Giudicessi JR, Ackerman MJ. (2012). Potassium-channel mutations and cardiac arrhythmias-diagnosis and therapy. *Nat Rev Cardiol*.
- [65] Farid TA, Nair K, Masse S, et al. (2011). Role of KATP channels in the maintenance of ventricular fibrillation in cardiomyopathic human hearts. *Circ Res*, 109(11): 1309-1318.
- [66] Li GR, Dong MQ. (2010). Pharmacology of cardiac potassium channels. *Adv Pharmacol*, 59: 93-134.

(责任编辑: 何聪)