

学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学号: 24520101153289

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

胆红素对快速心房起搏家兔心房电生理及 氧化应激的影响

Effects of Bilirubin in Rapid Atrial Pacing Rabbit on Atrial Electrophysiology and Oxidative Stress

张蓉芳

指导教师姓名: 黄卫斌 副教授

专业名称: 内科学

论文提交日期: 2013年4月

论文答辩时间: 2013年5月

学位授予日期: 2013年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2013年4月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要

背景 心房颤动（房颤，atrial fibrillation, AF）是常见的心律失常之一，较为复杂，其发生和维持机制确尚未完全阐明。近年来研究表明氧化应激可引起心房重构进而促进房颤的发生发展。胆红素（Bilirubin, BR）是一种内源性的强抗氧化剂，研究表明其在体外与动物心肌细胞共培养，可阻止心肌细胞重构，而关于胆红素对房颤或快速心房起搏动物模型心房组织电重构的影响则尚未有报导。

目的 建立快速心房起搏（Rapid Atrial Pacing, RAP）家兔模型，将胆红素作用于此模型，观察其对快速心房起搏模型心房电生理及氧化应激的影响。

方法 将家兔随机分为假手术组（Sham 组），起搏+生理盐水注射组（RAP+NS 组），起搏+胆红素注射组（RAP+BR 组），Sham 组不予起搏。在 RAP 后第 0h、8h、16h、24h 进行程序电刺激（Programmed Electrical Stimulation, PES）以测量各组家兔心房有效不应期（Atrial effective refractory period, AERP），并计算 AERP 频率适应性；通过反转录-聚合酶链反应检测各组起搏 24h 后心房肌 L 型钙离子通道亚基 α_1 、 α_2 、 β_2a mRNA 表达的变化。检测各组起搏 24h 后血清超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）、丙二醛（Malondialdehyde, MDA）及谷胱甘肽（glutathione, GSH）活性的变化情况；荧光探针—二氢乙啶染色观察各组心房组织活性氧自由基（reactive oxygen species, ROS）的变化情况。

结果 成功依据实验分组要求建立 RAP 家兔模型；在 RAP+NS 组中，P0、P8、P16、P24 时测得的 AERP 逐渐下降（ $P<0.05$ ），P8 较 P0 时的 AERP 频率适应性有所下降（ $P<0.05$ ），而 P16、P24 时较前均无明显变化；RAP+BR 组对应的各时段 AERP 及其频率适应性无明显变化（ $P>0.05$ ）；RAP+NS 组与 Sham 组相比， α_1 、 β_2a mRNA 表达下降（ $P<0.05$ ）， α_2 mRNA 表达无明显变化；RAP+BR 组 α_1 、 α_2 、 β_2a mRNA 表达较 Sham 组差异均无统计学差异，说明 RAP 引起心房部分电生理特征变化，而注入 BR 可以有效延缓或逆转这种改变。与 RAP+NS 组相比，RAP+BR 组血清 SOD 水平升高、MDA 水平下降、GSH 水平升高（ $P<0.05$ ），RAP+NS 组心房 ROS 量较 Sham 组上升（ $P<0.05$ ），RAP+BR 组则

较 RAP+NS 组 ROS 量下降,说明 RAP 可引起心房氧化应激水平升高,注入 BR 可提高机体抗氧化应激能力,RAP 时心房产生的过多 ROS 可以被清除。

结论 RAP 可缩短心房 ERP,影响心房钙离子通道部分亚基 mRNA 的表达,促进心房产生过多的 ROS,注入 BR 可提升机体抗氧化应激能力清除过多的 ROS,延缓或逆转早期 RAP 引起的心电重构。

关键词 胆红素;快速心房起搏;心房电重构;氧化应激

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF), which still has not completely clear triggering and maintaining mechanism, is one of the most complicated arrhythmic in humans. In recent years, there are more researches indicate that oxidative stress can trigger the development of AF through causing atrial remodeling. Bilirubin is one kind of strong endogenous antioxidants. Co-culturing it with animal cardiac myocytes can prevent the remodeling of cardiac myocytes. However, how it affects the atrial electrical remodeling of AF or rapid atrial pacing (RAP) animals is still not clear.

Objectives: Make the model of RAP rabbits. And then treat them with Bilirubin. We can observe how Bilirubin working on the atrial electrical remodeling of RAP rabbits and how it affects the oxidative stress.

Method: The rabbits are randomly divided into sham operation group (Sham group), the pacing group + bilirubin injection group (RAP + BR group), pacing group + saline injection group (RAP + NS group), and the sham group do not need to be paced. At the first 0, 8, 16, 24 hours after RAP, we try to measure the rabbit atrial effective refractory period (AERP) by programmed electrical stimulation and calculate the AERP frequency adaptability. Reverse transcription polymerase chain reaction can detect the mRNA expression of atrial L-type calcium ionic channel α_1 , α_2 , β_2a subunits. Superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) can be observed by serological detection after pacing for 24 hours. The fluorescent probes-dihydro-ethidium (the dihydroethidium of DHE) staining is used to assess the reactive oxygen species (ROS) in atrial tissue at each group.

Results: We successfully make the models of RAP rabbits and group them according to the experimental requirements. In the RAP+NS group, at the first 0, 8, 16, 24 hours after pacing, the AERP gradually decreased ($P < 0.05$). And compared with P0, P8 has short rate adaptability ($P < 0.05$), while no change at P16, P24. The RAP+BR group displays no change about AERP and its rate adaptability correspond

with each other at each period ($P > 0.05$). The atrial L-type calcium channel subunit α_1 , β_2 mRNA expression showed no significant difference between RAP+BR group and Sham group; α_1 , β_2 mRNA expression was decreased in RAP+NS group compared with Sham group ($P < 0.05$), but no significant change in expression of α_2 . RAP impart on the atrial electrophysiological trait, bilirubin can effectively put an end to this change. Compared with RAP+NS group, RAP+BR group has elevated serum levels of SOD, GSH and decreased MDA levels ($P < 0.05$). RAP+NS group contains more atrial ROS compared with Sham group ($P < 0.05$). However, the ROS level of RAP+BR group significantly decrease compared with RAP+NS group. It reveals that RAP lead to enhanced oxidative stress, injected bilirubin can improve the body's ability to scavenging oxygen free radicals. It can clear excessive ROS generated in the rapid atrial pacing.

Conclusion: RAP can cause the shorten of AERP, influence some mRNA expression of atrial L-type calcium ionic channel and promote atrial produce excess ROS. Bilirubin can enhance the body's resistance to oxidative stress and clear excess ROS, and then prevent the atrial electrical remodeling caused by the early RAP.

Keywords: Bilirubin; rapid atrial pacing; atrial electrical remodeling; oxidative stress

英文缩略词

缩略名称	英文名称	中文名称
AF	atrial fibrillation	心房颤动
AER	atrial electrical remodeling	心房电重构
ASR	atrial structural remodeling	心房结构重构
ROS	reactive oxygen species	氧自由基
BR	Bilirubin	胆红素
NADPH	nicotinamide-adenine Dinucleotide phosphate	还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸
NF- κ B	nuclear factor- κ B	细胞核因子 κ B
ASK1	Apoptosis signal-regulating ki-nase 1	细胞凋亡信号调节激酶
TGF- β	transorming growth factor- β 1	转化生长因子- β
eNOS	endothelial nitric oxide synthase	内皮细胞氮氧化物合酶
TNF- α	tumor necrosis factor- α	肿瘤坏死因子- α
NO	nitric oxide	一氧化氮
ALT	alanine aminotransferase	丙氨酸转氨酶
AST	glutamic-oxalacetic transaminase	丙草酸转氨酶
HE	hematoxylin- eosin staining	苏木素伊红染色
PES	programmed electrical stimulation	程序电刺激
RAP	rapid atrial pacing	快速心房起搏
Ang	angiotensin	血管紧张素
ERP	effective refractory period	有效不应期
DHE	Dihydroethidium	二氢乙啶
OS	oxidative stress	氧化应激
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆转录多聚酶链反应

目 录	
第一章 前 言	1
1 引言	1
2 氧化应激与心脏重构	1
3 房颤中氧化应激的作用	3
4 房颤抗氧化治疗的现状	5
5 胆红素的抗氧化性	6
第二章 实验材料与方 法	8
1 动物模型的构建及电生理数据的测量	8
2 半定量逆转录-聚合酶链反应测定心房 L 型钙离子通道亚基 mRNA 表达 ...	12
3 血清学检测	17
4 心房组织活性氧自由基 (ROS) 荧光探针—二氢乙啶染色	21
第三章 结果与分析	24
1 实验模型建立情况	24
2 半定量逆转录-聚合酶链反应测定心房 L 型钙通道亚基 mRNA 表达	29
3 血清学 SOD、MDA 及 GSH 测定结果	30
4 心房组织活性氧自由基 (ROS) 荧光探针—二氢乙啶染色情况	32
第四章 讨论与展望	34
参考文献	37
致 谢	44

CONTENTS

CHAPTER 1 INTRODUCTION.....	错误！未定义书签。
1 Introduction	错误！未定义书签。
2 Oxidative stress and cardiac remodeling.....	错误！未定义书签。
3 The role of Oxidative stress in Atrial fibrillation	错误！未定义书签。
4 Antioxidant therapy of atrial fibrillation.....	5
5 The oxidative stability of Bilirubin	6
CHAPTER 2 MATERIALS AND METHODS.....	8
1 The animal model and Electrophysiological measurement.....	8
2 RT-PCR to detect the Expression of atrial L-type Ca ²⁺ mRNA.....	12
3 Serologic detection	错误！未定义书签。
4 Atrial ROS-DHE staining.....	21
CHAPTER 3 EXPERIMENTAL RESULTS AND ANALYSE ..	错误！未定义书签。
1 The conditiong of animal model and Electrophysiological measurement	错误！未定义书签。
定义书签。	
2 The Expression of atrial L-type Ca ²⁺ mRNA.....	错误！未定义书签。
3 Serologic level SOD、MDA、GSH.....	错误！未定义书签。
4 Atrial ROS-DHE staining.....	32
CHAPTER 4 DISCUSSION AND EXPECTATION.....	34
REFERENCES	37
Acknowledgement.....	44

第一章 前言

1 引言 (Introduction)

房颤在临床上较为常见，为复杂的心律失常之一，依据过去几十年房颤的流行病学特征，可知其发病率持续增长。房颤指南将其分为以下几种类型：初诊房颤、阵发性房颤、持续性房颤、永久性房颤和长期持续性房颤^[1,2]。房颤本身及其带来的并发症，如心衰、血栓栓塞造成的脑血管事件等严重威胁着人类健康，目前已知房颤患者的中风发生率和死亡率成倍地增加，有研究表明^[3-5]，房颤患者发生脑卒中与心衰竭的风险分别是正常人群的5倍与3倍。此外，房颤患病率为0.77%，而65岁以上老年人群中，更是有超过5%的人罹患房颤，可见年龄已成为房颤发病的独立危险因素。虽然目前关于房颤的研究已有不少，但是房颤的发生机制仍未完全清楚，因此针对房颤开展的基础及临床研究是心血管领域的研究热点。

回顾并总结目前关于房颤发生机制探索的研究，肺静脉异位局灶点触发房颤是一个重要的学说，而心房电重构 (atrial electrical remodeling, AER) 和心房结构重构 (atrial structural remodeling, ASR) 是房颤得以发生和维持的中心环节。机体的炎症反应、氧化应激损伤、自主神经失调、神经内分泌调节等则是房颤发生和维持过程中重要的调节点，调节氧化应激、抗组织纤维化等可能是防治房颤的重要措施，然而其确切的病理生理机制尚未完全清楚，因而限制了其临床运用，迫切需要进一步的研究。越来越多的研究表明氧化应激与心房重构及房颤的发生相关，氧化应激可能是房颤的发病机制之一^[6,7]。但是目前这一方面的研究尚处于起步阶段，因此，需要更多关于氧化应激与房颤的研究。

2 氧化应激与心脏重构 (Oxidative Stress and Cardiac Remodeling)

2.1 心脏重构 (Cardiac Remodeling)

心脏重构是发生于心脏受损害后逐渐出现的一种重塑现象，可分为结构重构及电重构。常见的原因有心肌梗塞、心肌炎、主动脉瓣狭窄、肺动脉高压、主动脉高压等，这是由于在心肌受损或长期压力负荷过重的情况下，肌纤维的横径

与长径增长不成比例, 负荷持续过重会刺激成纤维细胞增生; 另外可见于长期容量负荷过重时, 肌纤维被拉长和变细, 室壁变薄, 心肌收缩力逐渐下降, 持续负荷过重, 最终可引起心肌细胞死亡, 这是因为存活的心肌细胞要承受更多的压力负荷。

心脏重构这一病理过程最终造成了心脏的电重构与结构重构, 不仅包括心肌细胞肥大与凋亡, 金属蛋白酶的激活引起细胞外基质降解, 成纤维细胞转化为肌成纤维细胞, 胶原蛋白产生增加, 也包括心肌细胞膜上离子通道密度的改变, 心房肌有效不应期和动作电位时程呈进行性缩短, 心肌组织传导速度下降, 心房肌不应期离散度增加, 以及频率适应性减退等。一系列相关检查可证实发生重构的心脏心腔变大、射血分数下降、心肌组织电生理特征改变等。这些结构和功能的变化也可引起全身血管内皮功能障碍^[8], 最终导致终末期的心衰, 恶性心律失常风险也会相应增加。

心脏重构也可见于房颤患者, 尤其是心房重构, 心房的结构重构和电重构被认为是房颤发生过程中重要的病理生理过程, 而其机制尚未完全阐明, 近年来越来越多的研究指出氧化应激是促使房颤发生的病理机制之一, 因此有必要深入理解氧化应激与心脏重构的关系。

2.2 氧化应激与心脏重构

氧化应激(oxidative stress, OS) 是机体内氧化水平占主要地位, 而抗氧化能力减弱, 导致活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS) 产生增加, 机体无法及时清除, 过多 ROS 在体内堆积攻击细胞导致细胞损伤甚至死亡的过程。大量动物研究^[9-11]表明, 心脏重构伴随着心肌细胞氧化应激的增强。氧化调节通过激活细胞核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和细胞凋亡信号调节激酶1(Apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)引起心肌细胞肥大、细胞外基质降解, 最终引起心腔扩大^[12-18], 心脏收缩功能下降, 心电生理特征改变。氧化应激也可以通过改变钙离子通道蛋白的结构导致心肌细胞内钙调节功能的缺失^[19], 通过阻碍电子转运影响线粒体的功能, 造成过氧化物产生增多^[20-23], 从而损伤心肌细胞引起心脏收缩功能的减弱及射血分数的下降、心肌纤维化加重。此外, 转化生长因子- β (transforming growth factor- β 1, TGF- β) 是心肌纤维化的一个重要调节因子, 在心脏重构时, 其信号通路可被氧化应激激活^[24,25], 促进细胞外基质沉积。过多的氧自由基可降低由内皮细胞氮氧化物合酶 (endothelial nitric oxide

synthase, eNOS) 催化产生的一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的水平^[26], 而 NO 可以抑制心肌细胞肥大及心肌纤维化^[27-32]。

还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide-adenine Dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶是机体氧化应激反应中重要的辅酶之一, 在啮齿类动物实验中, 循环系统长期压力负荷过重可以激活心肌细胞 NADPH 氧化酶, 并使其表达增加, 包括 Nox2 和 Nox4 两种亚型^[33-36], 心肌梗塞部位的非梗塞区也可以观察到这种类似的现象^[37]; 另外, 血管紧张素 II、内皮缩血管肽、 α -肾上腺素能激动药等在体外刺激心肌细胞肥大的同时也会增强 NADPH 氧化酶的活性^[38-41]; 局部增加的细胞因子, 比如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、TGF- β 也可以增强 NADPH 氧化酶的活性^[42,43], 而 NADPH 氧化酶抑制剂可以阻断心肌细胞的肥大^[44]; 在体外实验中, 内皮素缩血管肽-1 诱发鼠类心肌细胞肥大, 与胆红素共培养, 这种肥大的过程可被阻断^[45], 而胆红素作为一种高效的 NADPH 氧化酶抑制剂, 可以很快引起细胞内胆红素浓度的升高^[46-48]。上述关于不同条件下心肌细胞 NADPH 氧化酶活性改变的研究表明: 提高 NADPH 氧化酶的活性可以促进心肌细胞肥大、心肌组织纤维化这一进程, 加速心脏的结构重构及心电重构。

相关研究表明^[49,50], 心脏重构可导致心房内各向传导异性加大, 此外, 重构促使心房间质纤维化, 这一改变会干扰心房局部兴奋或冲动的传导, 导致心房组织内传导不均一, 此情况下容易形成折返, 上述均可为房颤的发生和维持提供有利的病理基质。房颤与心脏重构可能互为因果关系, 即房颤导致心房重构, 而心房重构进一步维持房颤的发展。

3 房颤中氧化应激的作用 (the role of Oxidative stress in Atrial fibrillation)

综述关于房颤与氧化应激的相关研究发现房颤患者或实验动物模型的氧化应激水平发生了极大的改变。Mih 等人^[51]第一次报道氧化应激与房颤的关系, 对接受迷宫手术的房颤病人的右心耳肌原纤维的能量状态和蛋白的氧化状态进行研究, 对照组为心血管手术的正常窦性心律患者, 结果房颤患者的心房肌较对照组发生明显的氧化损伤, 由 NO 和过氧化物(O_2^-)形成的过氧化硝基在其中起重要

作用。Dudley 等^[52]在快速心房起搏猪的模型上评价了左房不同部位超氧阴离子水平及其产生的可能途径,结果发现快速心房起搏后猪的左心房及左心耳的超氧阴离子含量分别较保持窦律的猪模型明显升高,且起搏后猪的左心耳黄嘌呤氧化酶活性较窦律组也增加,加入黄嘌呤氧化酶抑制剂,如别嘌呤二醇后,左心耳组织匀浆超氧阴离子产生减少约 85%,并且在快速心房起搏猪的心房组织可以检测到 NADPH 氧化酶活性增强^[53-55]。Kim 等^[56,57]采用逆转录 PCR、免疫荧光和蛋白印迹技术研究经心脏外科手术后的房颤患者心房组织超氧阴离子的来源,发现人类心房肌细胞膜结合的 gp91phox/NOX2 NADPH 氧化酶可能是房颤患者心房组织超氧阴离子的主要来源,将房颤患者的心房组织与 NADPH 氧化酶抑制剂孵育,可发现心房组织的超氧阴离子减少 90%;与窦性心律患者相比房颤患者心房组织中一氧化氮合酶能显著增加心房肌过氧化物产生,抑制一氧化氮合酶可使超氧阴离子水平降低 40%,提示一氧化氮合酶也可能参与房颤心房肌超氧阴离子产生。

此外,表达心肌特异性 Rac1 (可以激活 NADPH 氧化酶的活性)的大鼠可自发形成房颤^[57]。相反,他汀类药物可以下调 Rac1 的水平,减弱快速心房起搏时心房有效不应期的缩短,降低房颤发生的可能性^[58],这与氧化应激可以缩短心房有效不应期来促进和维持房颤的发生发展这一观点是一致的。房颤是心脏外科手术常见的并发症,氧化应激被认为是促发因素,术前口服抗坏血酸盐可以显著降低这类并发症的发生^[59]。Kim 等^[60]以 26 例行外科冠脉搭桥术的窦性心律者为对照,检测 26 例行心脏手术后持续性房颤患者的心房组织基因转录情况,在基因水平发现,与对照者相比,房颤患者心房肌 5 个与 ROS 产生相关基因表达上调,而 2 个抗氧化作用基因表达下调。Neuman 等^[61]和 Köroğlu S^[62]等则分别发现房颤患者血浆氧化应激指标明显升高。Shimano M 等^[63]指出氧化应激的血清标志物反应了心房传导紊乱,可作为预测阵发性房颤射频消融术后复发的危险因素。Korantzopoulos 等^[64]入选 44 例持续性房颤,并且均为复律成功后的患者,给予实验组口服维生素 C,结果发现实验组的房颤复发率较对照组下降明显,同时血浆 CRP 水平可以显著降低。Ferro D 等^[65]入选 144 例复律的非瓣膜性房颤患者,临床随访 3 个月,94 例维持窦律,50 例复发房颤,而房颤复发患者血清维生素 E 水平明显降低。

氧化应激水平的增强,可产生过多的 ROS,损伤肌浆网膜,使钙泵功能受抑,摄入 Ca^{2+} 减少,使胞浆钙浓度升高。ROS 能够引起线粒体损伤,使 ATP 生

成减少, 细胞膜和肌浆网钙泵能量供应不足, 进而形成细胞内钙超载的状态。ROS 通过多种途径诱导心肌细胞凋亡: ROS 直接损伤线粒体, 使细胞色素 C 释放入胞浆, 与 APAF-1 引起寡聚, 募集并激活半胱氨-门东氨酸蛋白酶-9(caspase-9), 进而激活下游 caspase-3; ROS 还能使线粒体膜上促凋亡基因 bax 激活, 抗凋亡 bc-12 水平降低, bax/bc-12 比值增加, 促进凋亡进程; ROS 可使细胞质及线粒体膜钙 ATP 酶活性降低, 引起钙超载, 激发细胞凋亡; 激活 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ 依赖的核酸内切酶, 产生膜的发泡现象, 引起 DNA 损伤, 激活 P53 基因引起细胞凋亡; 活化多聚 ADP 核糖合成酶, 引起 ATP 大量消耗, 攻击细胞膜上的不饱和脂肪酸, 通过脂质过氧化作用直接造成细胞膜损伤^[57]。

综合上述关于氧化应激在房颤发生和维持中关系的研究, 可以得出以下结论: ①在房颤的动物模型及病人中明确存在氧化损伤, 黄嘌呤氧化酶途径和 NADPH 氧化酶途径可能是房颤时氧化应激产生的途径, 特别是 NADPH 途径; ②房颤病人的氧化应激标志物升高, 并与房颤复发有相关性; ③一些具有抗氧化特性的药物在房颤的辅助治疗中可见初步疗效。

虽然已有不少研究提示了氧化应激与房颤的关系, 但是氧化应激具体是如何在房颤的发展中起作用的机制尚未完全清楚, 其在诸多方面均需更进一步的研究, 如: ①房颤常由阵发性房颤逐渐转为慢性房颤, 这说明其发展是一个慢性进展的过程, 故房颤分为不同的类型, 氧化应激作为其重要机制之一, 在各型房颤中, 氧化应激水平是否一样, 所起的作用是否一样。②通过减轻氧化应激是否能真正带来心房结构重构及电重构的获益, 这种获益在房颤发展进程中的重要性也应该是今后研究的重点, 氧化应激可作为今后研究房颤发病机制的一个靶点。③探索更多抗氧化剂, 用于治疗或预防房颤, 以期为临床治疗房颤提供理论依据。因此, 需要更多的细致、详尽的研究。④目前关于氧化应激产物与房颤关系的研究重点是放在心房结构重构, 而其对电重构的影响阐述较少, 这将成为今后研究的侧重点。

4 房颤抗氧化治疗的现状 (antioxidant therapy of atrial fibrillation)

氧化应激作为房颤发生发展的重要环节, 抗氧化应激防治房颤必然会成为一个重要的研究点。已有不少基础研究将抗氧化剂用于房颤动物模型, 他汀类药物

的研究最为广泛。他汀是一类具有多效性的药物，它可以调节交感神经、内皮细胞功能、氧化应激、炎症反应、纤维化及电生理特征^[66-68]，可能会影响房颤的发生发展。维生素 C、维生素 E 等血浆常见的抗氧化剂，也被用在房颤防治的研究中，Cames 等^[69]首次证实维生素 C 能有效阻止快速心房起搏犬心房肌过氧亚硝酸盐蓄积，防止心房肌有效不应期缩短，逆转心房电重构，且心房组织维生素 C 和 3-硝基酪氨酸水平呈负相关，并且维生素 C 在预防外科手术术后合并房颤所起的作用也有相关的研究，但是只是一些零散的研究，未有足够的样本量，其机制也尚未阐明，因此目前通过抗氧化治疗只是作为辅助治疗方式来防治房颤，并未有独立的、随机的、多中心的实验研究来更加细致的研究氧化应激与房颤的关系。由于没有足够的研究证据的支持，目前房颤防治指南尚未明确指出抗氧化应激药物可以作为房颤治疗的临床推荐用药。但是基于目前现有的基础与临床研究，氧化应激与房颤的紧密联系是肯定的，因此需要更进一步的研究来为临床房颤的防治提供更宽的思路。

5 胆红素的抗氧化性 (the oxidative stability of Bilirubin)

胆红素 (Bilirubin, BR) 存在于人体血清(浆)中，是机体内的血红蛋白及其他血红素蛋白中的血红素在巨噬细胞或其他网织内皮细胞及肝细胞中的代谢产物，分子量为 584.65D.L，其中大部分来自于血红蛋白的代谢，小部分来自肌红蛋白、环氧化酶等其他蛋白的代谢^[60]。目前已知胆红素具有 4 种异构体，其中存在于动物体内的胆红素是 IX_α 异构体 (BRIX_α)，其分子式为 C₃₃H₃₆N₄O₆，属四吡咯胆红素，物理特征表现为极不稳定，在空气中就易被氧化成胆绿素 (BVIX_α) 或氧化降解为无色产物，在其他环境，如碱性溶液，加热、光照或有金属离子存在时，其表现出更差的稳定性，因此，胆红素需保存于低温、避光的环境中。自胆红素被发现以来，一直被人们认为其对机体有害，近 100 年来，临床上一直把血中胆红素含量高作为肝胆系统疾病的一个辅助诊断指标。随着近年来对胆红素的深入研究，胆红素的生理功能重新得到了认识，早在上个世纪五十年代，就已经有相关报道研究证明胆红素的抗氧化作用^[70-72]，随后的三十年内，证实其抗氧化作用强于维生素 E^[73,74]。

近来研究^[75]表明，胆红素具有强抗氧化作用，能够清除自由基，抑制脂类和

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库