

兔右室流出道心肌细胞动作电位及 钠钙交换尾电流特性*

王焱¹ 林晨晖¹ 李源¹ 刘泰烽² 肖国胜¹ 常贺¹ 黄卫斌¹ 叶涛¹ 巩燕¹

[摘要] 目的 研究兔右室流出道(RVOT)心肌细胞动作电位及钠钙交换尾电流($I_{\text{NCX}_{\text{jail}}}$)相关特性,探讨源于RVOT室性心律失常的发生机制。方法 采用全细胞膜片钳技术记录兔右室(RV)游离壁和RVOT心肌细胞的动作电位,在不更换细胞及电极内液情况下连续记录 $I_{\text{NCX}_{\text{jail}}}$,对比分析两者动作电位和 $I_{\text{NCX}_{\text{jail}}}$ 特性。结果 兔RVOT心室肌细胞动作电位复极时程(APD)的变异程度大于RV游离壁心肌细胞。在RVOT心肌细胞记录到早期后除极及显著延长的APD。动作电位显著延长及后除极的RVOT心肌细胞所对应的 $I_{\text{NCX}_{\text{jail}}}$ 到达峰值时程较动作电位正常的细胞延迟,并且电流强度大于RV游离壁对照组心肌细胞($P < 0.05$)。结论 RVOT心肌细胞APD变异程度大,而且APD显著延长的RVOT细胞 $I_{\text{NCX}_{\text{jail}}}$ 到达峰值时程延迟及相应电流显著增大,这是RVOT部位好发触发活动的重要机制。

[关键词] 电生理学;右室流出道;触发机制;钠钙交换电流;动作电位

DOI: CNKI: 42-1421/R.20111209.0854.005

网络出版时间: 2011-12-9 08:54

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/42.1421.R.20111209.0854.005.html>

中图分类号 R331.3⁺8 文献标识码 A 文章编号 1007-2659(2011)06-0527-05

The properties of action potential and sodium-calcium exchange tail current of rabbit right ventricular outflow tract myocytes. WANG Yan¹, LIN Chen-hui¹, LI Yuan¹, LIU Tai-peng², XIAO Guo-sheng¹, CHANG He¹, HUANG Wei-bin¹, YE Tao¹, GONG Yan¹. 1 Xiamen Heart Center, Xiamen Zhongshan Hospital of Xiamen University, Xiamen 361004, China; 2 Department of Physiology and Biophysics, College of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China

Corresponding author: GONG Yan, E-mail: WY@medmail.com.cn

[Abstract] **Objective** To explore the electrophysiological basis of arrhythmogenesis in right ventricular outflow tract (RVOT) myocytes of rabbit heart. The properties of action potential and sodium-calcium exchange tail current ($I_{\text{NCX}_{\text{jail}}}$) in rabbit RVOT cells were observed. **Methods** Patch-clamp technique was used to measure $I_{\text{NCX}_{\text{jail}}}$ and action potential in single myocytes obtained by enzymatic dispersion of rabbit ventricle. **Results** Marked variability of action potential repolarization was observed in rabbit RVOT cardiomyocytes. The events of early afterdepolarization (EAD) and marked action potential duration (APD) extension were recorded in RVOT cells. The peak of $I_{\text{NCX}_{\text{jail}}}$ was delayed significantly in marked APD extension RVOT cells compared to RV free wall cells, and the amplitude of $I_{\text{NCX}_{\text{jail}}}$ in the former was larger than the latter ones ($P < 0.05$). **Conclusion** In rabbit RVOT cardiomyocytes, prolonged APD might be the induction factor of delayed afterdepolarization and EAD genesis. Under this precondition, the late-peaking and larger amplitude of $I_{\text{NCX}_{\text{jail}}}$ in RVOT cells might play pivotal role in the mechanism of RVOT arrhythmogenesis. [*Chinese Journal of Cardiac Pacing and Electrophysiology* 2011 25(6):527-531]

[Key words] Electrophysiology; Right ventricular outflow tract; Triggered activity; $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange current; Action potential

* 厦门市卫生局资助项目(No. A0000258)

作者单位: 1 福建医科大学教学医院 厦门大学附属医院 厦门心脏中心(福建厦门 361004)

2 北京大学生命科学学院生理学及生物物理学系(北京 100871)

作者简介: 王焱(1967-),男(汉族),辽宁人,教授,主任医师,医学博士,从事心血管疾病基础与临床工作。

通讯作者: 巩燕, E-mail: WY@medmail.com.cn

起源于右室流出道(RVOT)的室性心律失常多发生于心脏未发现器质性病变的患者,其相关的发生机制仍不确切。统计发现,RVOT起源的室性心律失常患者的消融点多集中在RVOT间隔部。在细胞离子水平相关研究发现,RVOT心肌细胞动作电位复极变异程度大,并可记录到相应的触发活动^[1]。然而,真正对RVOT心肌细胞的电学活动的

研究报道较少^[2] 其可能原因是这一区域心肌细胞成份复杂,又缺乏形态上的特异性。为此,笔者在解剖上取材靠近肺动脉瓣下 RVOT 的前间隔部细胞进行电生理学研究。

钠钙交换体($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, NCX)是动作电位复极化晚期重要的胞内钙调控转运体,它通过顺向转运模式在复极晚期产生内向电流(I_{NCX}),将平台期通过 L 型钙通道泵入、用于细胞收缩的 Ca^{2+} 转运出细胞,维持胞内钙稳态,其相应的转运模式接受膜电位的调控。因而当细胞动作电位复极化时程(APD)显著延长时,异常的膜电位条件会诱发 NCX 的错误转运模式,造成胞内的钙紊乱。NCX 在动作电位晚期的表达失调或与细胞兴奋-收缩偶联机制不匹配,都有可能动作电位晚期产生一过性的异常电活动,介导触发活动的发生,因而推测 I_{NCX} 可能参与了源于 RVOT 室性心律失常的发生。近年来有资料表明 NCX 抑制剂可降低触发活动事件的发生率^[3]。为此,笔者采用全细胞膜片钳技术记录 RVOT 细胞的动作电位及钠钙交换尾电流($I_{\text{NCX, jait}}$),并与右室(RV)细胞相互比较,旨在探讨特发性 RVOT 室性心律失常的一些可能机制。

1 材料与方法

1.1 家兔心肌细胞的分离 健康成年新西兰大耳白兔(购自厦门大学动物中心),体重 1.5~2.5 kg,雌雄不拘。沿耳缘静脉注射肝素(500 IU/kg)抗凝,用乌拉坦静脉麻醉后迅速开胸取出心脏,将剪下的心脏置于 4℃ 用 100% 氧气饱和的无钙台式液中修剪以降低其氧耗,将心脏悬挂于 Langendorff 灌流装置上,经主动脉根部逆行灌流。无钙台式液灌流 8~10 min,无钙酶液循环灌流 13~15 min。灌流过程中灌流装置出口保持 37℃ 恒温,灌流压保持为 60~70 cm H_2O ,并持续通以 100% 氧气。待心室肌组织膨大、变松散后,将心肌组织剪下。兔 RV 心肌细胞取自远离流出道的 RV 游离壁, RVOT 心肌细胞取自肺动脉瓣下直径约 3 mm RVOT 间隔部的心肌组织。剪下的 RV 与 RVOT 组织分别置于 KB 液中剪成小块并用宽口吸管反复轻轻敲打,直至单个心室肌细胞散落于溶液中,分离的单细胞在 KB 液中保存 1~8 h 内用于电生理记录。

1.2 液体成分 用于分离细胞的无钙台式液(mmol/L): NaCl 136.9、KCl 5.4、 NaHCO_3 11.9、 MgCl_2 0.53、 NaH_2PO_4 0.33、HEPES 5、glucose 10,用 100% O_2 饱和,用 NaOH 将 pH 调至 7.35。无钙酶液:无钙台式液、胶原酶 I(collagenase Type I, Worthington Co) 0.6 mg/ml、牛磺酸(taurine, Sigma Co) 2.4 mg/ml、牛血清白蛋白(bovine serum albumin, Solarbio Co) 1.2 mg/ml、蛋白酶(pronase E, Biodee Biotechnology Co) 0.006 mg/ml。细胞外灌流液(mmol/L): NaCl 150、KCl 5.4、 CaCl_2 2.2、 MgCl_2 1、HEPES 5、glucose 5.5,用 100% O_2 饱和,用

NaOH 将 pH 调至 7.4。记录动作电位与 $I_{\text{NCX, jait}}$ 使用相同的电极内液(mmol/L): 天门冬氨酸钾(K-ASP) 120、KCl 30、 Na_2ATP 4、HEPES 5,用 KOH 将 pH 调至 7.2。储存单细胞的 KB 液(mmol/L): 谷氨酸 50、KCl 30、牛磺酸 20、 KH_2PO_4 30、HEPES 10、glucose 10、 MgCl_2 1、EDTA 0.5,用 KOH 将 pH 调至 7.38。

1.3 电生理记录和数据分析 实验前先将存放于 KB 液中的心肌细胞复钙,复钙终浓度为 2.2 mmol/L。取适量兔心室肌细胞悬液加入细胞灌流池内,平放在连有微操纵仪的倒置显微镜上(Nikon, Japan)静置 10~15 min。待细胞充分贴壁后,用细胞外灌流液灌流,流速约为 1~2 ml/min。电极用玻璃毛细管经微电极拉制仪(Sutter, American)分四步拉制而成,充灌电极内液后,电极电阻约 2~5 M Ω 。选取贴壁良好、稳定无收缩、细胞膜光滑、横纹清晰的心肌细胞进行实验。用三维操纵器移动探头,将电极轻轻压于细胞表面,给予负压使电极尖端和细胞膜之间形成高阻封接(>G Ω),再加以更大的负压吸破细胞膜,形成稳定的全细胞状态。离子电流信号经 EPC10 膜片钳放大器(Heka Electronic Co. 德国)、Patch Master 记录软件(Heka Electronic Co. 德国)采集,并保存在电脑硬盘中。所有实验均在室温 25℃ 下进行。

采用全细胞电流钳制技术记录心肌细胞动作电位。细胞刺激方式采用时程 15 ms、强度 900 pA、频率 1 Hz 的电流刺激。分别记录 69 个 RV 游离壁心肌细胞动作电位和 60 个 RVOT 心肌细胞动作电位。随机抽取每个细胞稳定状态下 10 个动作电位,测量相应参数计算均值,从而确定每个细胞的 APD。RV 细胞动作电位呈对称分布用均数描述集中趋势,极差、标准差描述离散趋势。RVOT 细胞动作电位呈非对称分布用中位数描述集中趋势,极差及四分位间距描述离散趋势。在记录 RV 和 RVOT 细胞相关动作电位的基础上,不更换细胞及电极内液,直接记录 $I_{\text{NCX, jait}}$ 。 $I_{\text{NCX, jait}}$ 刺激方式采用全细胞电压钳制技术,钳制电压 -40 mV,使 Na^+ 通道有效失活,快速去极化至 +10 mV,在动作电位不同的时程快速复极化,从 50 ms 开始每次刺激延长 50 ms,引出钙电流及其后的 $I_{\text{NCX, jait}}$ ^[4]。电流幅值以复极化后(约 10 ms)引出的尾电流峰值与其后 200 ms 的电流值之差计算。

1.4 统计学分析 统计软件为 SPSS16.0。计量数据用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两样本均数的 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。*n* 表示细胞数。

2 结果

2.1 RV 游离壁与 RVOT 心肌细胞动作电位的对比 RV 游离壁心肌细胞 APD 及形态相近,并且根据穹窿大小,可分为大穹窿(19 个)、小穹窿(26 个)及无穹窿(24 个),分别与左室细胞外膜、中膜、内膜的动作电位形态类似^[5],如图 1,它们分别占记录细胞总数的 27%、38% 和 35%。对 RV 游离壁心肌细胞 APD 进行正态性检验,提示其 APD 变异性小,呈



图1 RV 游离壁细胞 APD 和形态 变异性小且形态接近, 分别与左室内膜、中膜、外膜细胞的动作电位形态类似。a: 无穹窿(内膜); b: 小穹窿(中膜); c: 大穹窿(外膜)

正态分布, 频数分布表呈对称分布, 如图 3a。均值为 386.20 ± 163.44 ms, 95% 可信区间为 (346.93, 425.47) ms, 振幅达 143.04 ± 41.40 mV。

RVOT 心肌细胞动作电位也可见不同大小的穹窿, 但形态及时程差别较大, 有较大变异性, 如图 2。并且在未施予任何诱发因素情况下, 对其施加相同的电刺激可记录到早期后除极 (EAD) 的发生, 见图 4。其 APD 经正态性检验提示变异性大, 呈非正态分布, 频数表为非对称分布, 如图 3b, APD 明显缩短

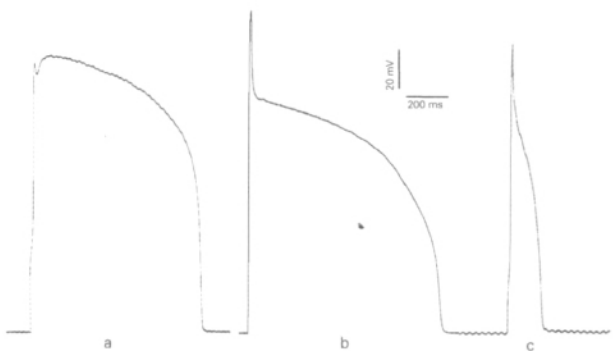


图2 RVOT 细胞 APD 及形态 差别较大, 有较大变异性。a: 小穹窿、无尖峰、时程达 748 ms; b: 无穹窿、大尖峰、时程达 991 ms; c: 无穹窿、无平台期、时程达 198 ms

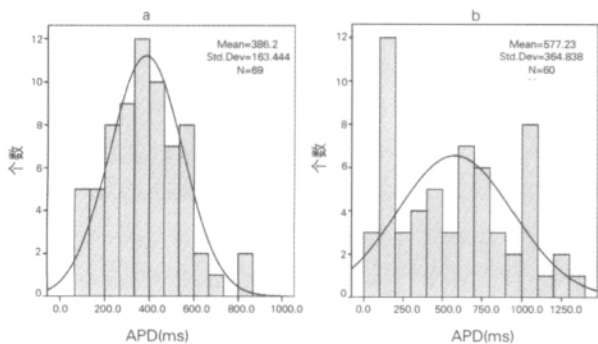


图3 RV 游离壁细胞与 RVOT 细胞 APD 分布情况对比 a: RV 游离壁细胞 APD 呈对称分布; b: RVOT 细胞 APD 呈非对称分布

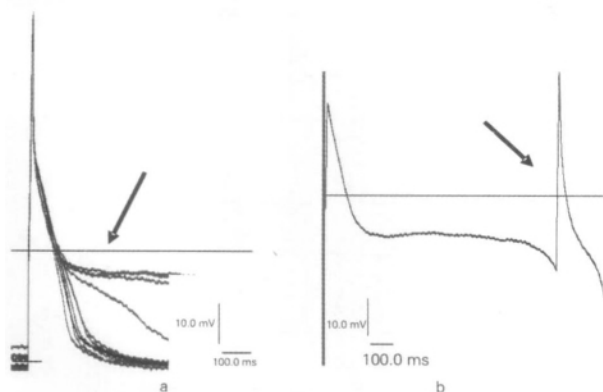


图4 RVOT 细胞未施予任何诱发因素情况下, 对其施加相同的电刺激可记录到异常电活动(箭头所示)。a: 第二平台期反应; b: 触发活动早期后除极

小于 100 ms 的 RVOT 细胞有 3 个, 显著延长大于 700 ms 的 RVOT 细胞有 22 个, 分别占细胞总数的 5% 和 36.7%。APD 中位数为 570.00 ms, 四分位间距为 695.9 ms。振幅中位数为 115.27 mV, 四分位间距为 46.97 mV。

对两者进行相同刺激频率下的 APD 长度分析, 结果如图 5 所示, RV 游离壁小穹窿心肌细胞动作电位随着刺激数目的增加, 在复极化的早、中期有较好重叠, 时程表现为逐渐缩短。但 RVOT 无穹窿心肌细胞动作电位在扫描过程中, 复极化各期变异较大, 时程表现为跳跃性延长, 重叠性差。

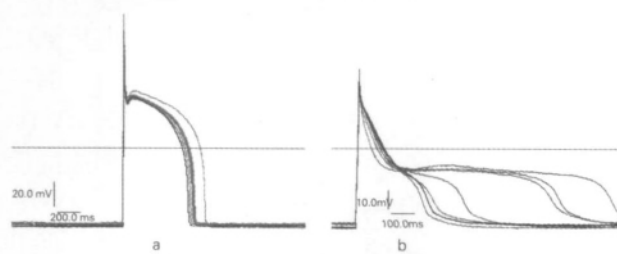


图5 对 RV 游离壁小穹窿细胞及 RVOT 无穹窿细胞进行相同刺激频率下的 APD 长度分析(1Hz) a: RV 游离壁小穹窿细胞随着刺激数目增加, 动作电位重叠性好, 时程逐渐缩短; b: RVOT 无穹窿细胞随着刺激数目增加, 动作电位形态差别大, 时程呈跳跃性延长

2.2 心肌细胞 $I_{NCX, jail}$ 的记录 钙电流及其后的 $I_{NCX, jail}$ 见图 6。根据 APD 是否明显长于 RV 对照组, 分 RV 对照组、RVOT-APD 显著延长组 (大于 700 ms)、RVOT-APD 无显著延长组, 观察各组 $I_{NCX, jail}$ 的表达情况。

三组细胞在动作电位不同时期复极化诱发出的 $I_{NCX, jail}$ 表达情况见图 7。RV 对照组 ($n=8$) 的 $I_{NCX, jail}$ 在与其相应动作电位晚期约 500 ms 达到高峰, RVOT-APD 无显著延长组 ($n=4$) 的 $I_{NCX, jail}$ 在动作电位

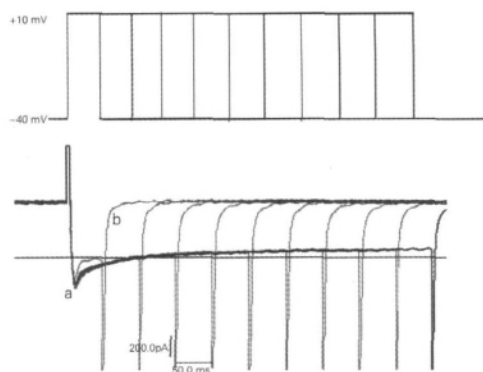


图6 钙电流(a)及其后的 $I_{NCX,tail}$ (b)

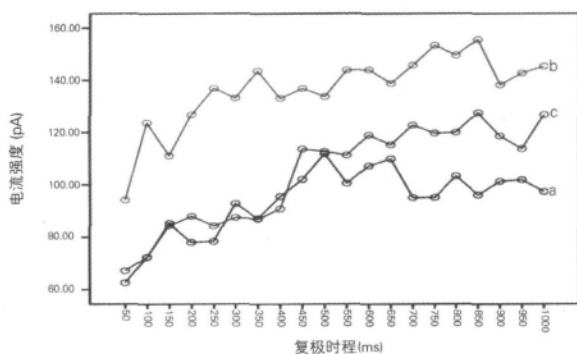


图7 三组细胞的 $I_{NCX,tail}$ 表达情况 a: RV 对照组 $I_{NCX,tail}$ 在动作电位晚期约 500 ms 达到高峰; b: RVOT-APD 显著延长组的 $I_{NCX,tail}$ 在与之相应的动作电位晚期约 850 ms 达到高峰; c: RVOT-APD 无显著延长组的 $I_{NCX,tail}$ 约 850 ms 达到高峰

约 850 ms 达到高峰,前者与后者相比较,电流强度在复极化时程 500 ms 期间无显著性差异 (111.84 ± 40.11 pA vs 112.68 ± 32.15 pA $P > 0.05$)。RVOT-APD 显著延长组 ($n = 7$) 的 $I_{NCX,tail}$ 在与之相应的动作电位晚期约 850 ms 复极后达到高峰,与 RVOT-APD 无显著延长组 ($n = 7$) 到达峰值时间相同,但电流强度在复极化 850 ms 期间大于 RV 对照组 (155.60 ± 46.55 pA vs 96.13 ± 54.68 pA $P < 0.05$)。

3 讨论

目前特发性 RVOT 室性心律失常的药物治疗尚缺乏大规模随机前瞻性研究,肾上腺素受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、Ic 类抗心律失常药等药物都可用于相应治疗。而对药物治疗无效的患者行射频消融治疗,可获得较好的疗效。并且发现多数 RVOT 室性心律失常起源于 RVOT 间隔部,少部分起源于游离壁。

目前特发性 RVOT 室性心律失常发生机制复杂,且争议较多,折返、异常自律性升高、触发激动都有可能参与了心律失常的诱发。Lerman 等^[6]曾对

一组非持续性、反复发作的单型室性心动过速(RM-VT)患者进行程序化的短暂阵发性刺激及药物诱发试验后,发现触发机制参与发生的可能性大,并且为 cAMP 介导。作为第二信使的 cAMP 在信号传导通路中可激活 cAMP 依赖的蛋白激酶 A,蛋白激酶 A 可对钙通道进行磷酸化,使钙内流增加,进一步诱发基质网钙释放,引起胞内钙超载。进而推测 NCX 顺向转运电驱动力增强,会产生一过性内向电流,介导早期后除极和晚期后除极的发生。

NCX 是动作电位复极化晚期重要的离子流,其表达失调或与细胞兴奋-收缩偶联机制的不匹配,都有可能在动作电位晚期产生一过性的异常电活动,介导触发活动的发生。目前国内外尚缺乏高特异性的 NCX 抑制剂,所以测量 NCX 电流必须先对其他电流进行阻断,有时也通过非特异性阻断剂 Ni^{2+} 来测量。但对其他构成影响的离子流阻断的同时,也会对驱动 NCX 电流的 Na^+ 及 Ca^{2+} 产生影响,以至于很难解释动作电位期间 NCX 电流的意义^[7]。尾电流的记录方法是建立在动作电位平台期 NCX 电流对胞内 Ca^{2+} 及膜电位的依赖性,在引出 Ca^{2+} 电流的同时快速复极化引出随后的 $I_{NCX,tail}$ 来模拟 NCX 电流的表达情况,Hancox 和 Levi^[4]证实此电流可反映胞内钙瞬变大小。

目前关于 RVOT 室性心律失常的离子通道水平的研究较少,近年来国内宋艳东等^[1]报道兔 RVOT 细胞动作电位变异性大,心肌复极不均一性。并且对其短暂外向钾电流(I_{to})的研究发现,RVOT 部位的心肌细胞 I_{to} 离散度较 RV 对照组心肌细胞离散度大,考虑这可能是 RVOT 动作电位离散度增大的原因。但在 RVOT 记录到的触发活动现象的相关机制仍不清楚。

本文研究首次对动作电位显著延长的 RVOT 细胞的 I_{NCX} 进行直接观察,揭示了触发机制可能参与了源于 RVOT 室性心律失常的发生。首先观察 RVOT 部位细胞动作电位相关参数,与远离 RVOT 的 RV 游离壁细胞动作电位参数进行比较,发现前者动作电位变异程度大,形态重叠性差,并且记录到发生于 RVOT 细胞的早后除极现象。RVOT 部位不同细胞之间动作电位的极大差异性,导致跨膜复极离散增加延长了触发活动形成的易损窗,额外的电刺激落在相邻细胞的相对不应期内的概率增大,为右室流出道心律失常的发生奠定了电学基础。

其次,对 RVOT 动作电位进行分组,观察正常 APD 与显著延长的 APD 的 RVOT 细胞 $I_{NCX,tail}$ 表达情况。研究发现动作电位正常的 RVOT 细胞与 RV

细胞的 $I_{NCX, tail}$ 强度并没有显著性差别,但峰值较 RV 细胞延迟,提示由于 RVOT 部位在胚胎发育过程中,是与肺动脉干相连接的移行区,虽然此部位的细胞 APD 正常,但与正常心肌相比可能存在着自动兴奋性,引起动作电位晚期 $I_{NCX, tail}$ 电流峰值的延迟,进一步导致自律性的升高。而动作电位明显延长的 RV-OT 细胞 $I_{NCX, tail}$ 到达峰值时程明显延迟,并且强度显著强于 RV 对照组心肌细胞,提示由于动作电位的显著延长,导致胞内 Ca^{2+} 的累积,NCX 在复极化晚期通过顺向转运外排 Ca^{2+} 的电流强度增强,进一步诱发动作电位晚期 $I_{NCX, tail}$ 内向电流的一过性升高,导致了 RVOT 部位细胞触发活动早期后除极的发生。早期后除极能触发一扩布性兴奋进而引出额外心搏,使心动过速得以产生。

本研究表明 NCX 在特发性 RVOT 室性心律失常触发机制中扮演了重要作用,并且结合历年来的研究发现 NCX 抑制剂在一些病理模型中对心肌细胞的病理进程发展有一定的抑制作用,但由于 NCX 转运的双向性及逆向转运电流记录的困难,对 NCX 的研究仍存在较大难度。近年来随着更高选择性的 NCX 抑制剂的开发,其作为新的靶点药物应用于临床的课题已成为药理学的热点,有助于特发性 RV-

OT 室性心律失常机制的深入研究。

参考文献

- 1 宋艳东,杨新春,刘泰熹,等.源于右室流出道的室性心律失常的电生理机制研究[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2007,21(1):47
- 2 宋艳东,杨新春,刘泰熹,等.家兔心室肌细胞的非特性阳离子流[J].中华心血管病杂志,2005,33(10):949
- 3 Homma N, Amran MS, Nagasawa Y, et al. Topics on the Na^+ / Ca^{2+} exchanger: involvement of Na^+ / Ca^{2+} exchange system in cardiac triggered activity[J]. J Pharmacol Sci 2006,102(1):17
- 4 Hancox JC, Levi AJ. Na-Ca exchange tail current indicates voltage dependence of the Ca^{2+} transient in rabbit ventricular myocytes[J]. J Cardiovasc Electrophysiol,1995,6(6):455
- 5 王焱,巩燕,黄卫斌,等.动作电位参数作为区分狗心室肌三种细胞的可行性研究[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2005,19(6):472
- 6 Lerman BB, Stein K, Engelstein ED, et al. Mechanism of repetitive monophasic ventricular tachycardia[J]. Circulation,1995,92:421
- 7 Weber CR, Piacentino V 3rd, Ginsburg KS, et al. $Na^+ -Ca^{2+}$ exchange current and submembrane (Ca^{2+}) during the cardiac action potential[J]. Circulation Research,2002,90(2):182

(2011-01-12 收稿)

(向晋涛编辑)

PURE 研究:在高、中、低收入国家的社区用药物预防心血管病

背景:虽然大多数的心血管病发生于低-中收入国家,但有效的二级预防药物在这些社区的应用如何?所知甚少。本研究目的在于评估几种证明有效的二级预防药物应用于有冠心病或脑卒中病史者。

方法:在前瞻性 PURE 研究中,选入来自经济发展不同阶段国家城、乡社区的 35~75 岁成人。评估以前心血管疾病率(冠心病或脑卒中)通过标化的询问方法(电话访问、家访或病人来诊时的自报告病情)报告在国家、社区和个人层次上评估药物的应用。

结果:2003 年 1 月至 2009 年 12 月选入 3 个高收入国家、7 个中上收入国家、3 个中-低收入国家、4 个低收入的 628 个城、乡社区的 153 996 名成人,其中 5 650 人自报有冠心病事件[中值 5 年前(IQR 2.0~10.0)] 2 292 名近 4.0 年内有脑卒中(2.0~8.0)。总的看,心血管病患者很少服抗血小板制剂(25.3%)、 β -阻滞剂(17.4%)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACE-I)或血管紧张素受体阻滞剂(ARBs)(19.5%)或他汀(14.6%)。高收入的国家药物采用率最高(抗血小板药 62.0%、 β -阻滞剂 40.0%、ACE-I 或 ARBs 49.8%、他汀 66.5%)。低收入国家最低(依次为 8.8%、9.7%、5.2% 及 3.3%)。随国家经济状态的降低而降低(每一类药 $P < 0.0001$)。高收入国家中不服药的病人比例最低(11.2%),中上收入国家 45.1%,中-下收入国家 69.3%,低收入国家 80.2%。城市居民服药者高于乡村(抗血小板药分别为 28.7% 和 21.3%, β -阻滞剂分别为 23.5% 和 15.6%,ACE-I 或 ARBs 分别为 22.8% 和 15.5%,他汀分别为 19.9% 和 11.6%,均 $P < 0.0001$)。最穷的国家差异最大(国家的不同经济状况的城乡差异 $P < 0.0001$)。国家层次上的因子(如经济状况)对用药率的影响甚于个人-层次上的因子(年龄、性别、教育、吸烟、体重指数、高血压、糖尿病状态)。

解释:全球的二级预防用药率低,尤其在低收入国家和乡村地区,需要采用系统的措施改善有效、廉价的基础药物的采用。[Yusuf S, et al. Lancet 2011,378(9798):1231. 余国膺摘译]