

# 心力衰竭时 $\beta_3$ 肾上腺素能受体与心律失常的研究进展

李如意 刘延俊 杜荣品

(河北省人民医院心内科, 河北 石家庄 050051)

**【摘要】**心力衰竭是多种心血管疾病发展到终末期的一种临床综合征, 心律失常是其常见并发症, 并可增加心力衰竭患者的死亡率。 $\beta_3$  肾上腺素能受体是  $\beta$  肾上腺素能受体的一种亚型, 心力衰竭时  $\beta_3$  肾上腺素能受体表达增加, 且其信号转导通路的多个环节发生改变, 并参与了心力衰竭及其心律失常的发生和发展。现将  $\beta_3$  肾上腺素能受体与心力衰竭及其心律失常的研究进展做一综述。

**【关键词】**心力衰竭;  $\beta_3$  肾上腺素能受体; 心律失常

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.014

## $\beta_3$ -adrenergic Receptors and Arrhythmia in Heart Failure

LI Ruyi, LIU Yanjun, DU Rongpin

(Department of Cardiology, The Peoples' Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050051, Hebei, China)

**【Abstract】** Heart failure is an end-stage clinical syndrome of many cardiovascular disease. Arrhythmia is a common complication and can increase the mortality of heart failure patients.  $\beta_3$ -adrenergic receptor is an isotype of  $\beta$ -adrenergic receptor. The expression of  $\beta_3$ -adrenergic receptor increased in heart failure, and many links of the signal pathway regulated by  $\beta_3$ -adrenergic receptor changed during heart failure, which participated in the occurrence and development of heart failure and arrhythmia. This article focuses on research progress of heart failure,  $\beta_3$ -adrenergic receptor and arrhythmia.

**【Key words】** Heart failure;  $\beta_3$ -adrenergic receptor; Arrhythmia

心力衰竭(心衰)是多种心血管疾病发展到终末期的一种临床综合征, 尽管对其治疗措施不断进步, 其死亡率仍居高不下, 其中心律失常和心脏性猝死发生率占其总死亡率的 50% ~ 60%。心衰时血流动力学异常、神经内分泌激活和心肌细胞电生理异常等多种机制参与心衰及其心律失常的发生和发展, 其中,  $\beta$  肾上腺素能受体 ( $\beta$ -adrenergic receptor,  $\beta$ -AR) 的调节在心衰及心律失常中起重要作用。大量基础和临床研究发现心衰时  $\beta_3$  肾上腺素能受体 ( $\beta_3$ -adrenergic receptor,  $\beta_3$ -AR) 表达显著升高,  $\beta_3$ -AR 及其下游信号通路多个环节发生改变, 并参与了心衰及其心律失常的发生和发展<sup>[1-2]</sup>。现将  $\beta_3$ -AR 与心衰及其心律失常的研究进展做一综述。

### 1 $\beta_3$ -AR 的结构

$\beta_3$ -AR 由 Emorine 等 1989 年首次克隆成功, 其分布随着种属的不同而不同, 在人类目前已知  $\beta_3$ -AR 分布在心肌、视网膜、子宫肌层、脂肪组织、胆囊、大脑、膀胱和血管等组织<sup>[3]</sup>。人类  $\beta_3$ -AR 基因位于 8 号染色体上, 包括一个内含子和两个外显子, 第一个外显子(长度为 1.7 kb)编码受体的最初 402 个氨基酸, 第二个外显子编码 C 端的最后 6 个氨基酸<sup>[4]</sup>。 $\beta_3$ -AR 属于 G 蛋白偶联受体, 具有 G 蛋白偶联受体家族共同的结构特征<sup>[5]</sup>: 由 7 个跨膜结构组成(三个胞内和三个胞外环), 包含 22 ~ 28 个疏水氨基酸残基, 细胞内的 C 端是配体结合位点, 而细胞外的 N 端是糖基化的位点; $\beta_3$ -AR 与  $\beta_1$ -AR、 $\beta_2$ -AR 的氨基酸序列在 7 个跨膜结构域具有高度同源性, 但在第三个胞内环及 C 端有明显的不同, 而这些不同是影响受体药理调节及其对配体反应的主要因素<sup>[6]</sup>。与  $\beta_1$ -AR 和  $\beta_2$ -AR 不同的是,  $\beta_3$ -AR 的 C 端缺乏环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)依赖性蛋白激酶和  $\beta$ -AR 激酶的磷酸化位点, 故  $\beta_3$ -AR 不易发生下调及脱敏现象<sup>[5]</sup>;  $\beta_3$ -AR 包含 1 个内含子, 而  $\beta_1$ -AR 和  $\beta_2$ -AR 无内含子, 该内含子可通过选择性剪接而产生不同的亚型, 这也解释了物种内和物种间  $\beta_3$ -AR 长度和 C 端序列的变化<sup>[7]</sup>。

**2 心血管系统中  $\beta_3$ -AR 的信号转导**

$\beta_3$ -AR 与去甲肾上腺素的亲和力高于肾上腺素,

随着物种和组织的不同,  $\beta_3$ -AR 与不同的细胞内信号效应器相结合<sup>[8]</sup>。在心房肌,  $\beta_3$ -AR 与激活型 G 蛋白偶联, 激活腺苷酸环化酶, 增加 cAMP 的产生及蛋白激酶 A 激活, 蛋白激酶 A 则磷酸化多种钙调蛋白和一些肌丝成分, 产生类似于  $\beta_1$ -AR 和  $\beta_2$ -AR 的正性变力、变时和松弛性效应<sup>[3,9]</sup>; 在心室肌,  $\beta_3$ -AR 与抑制型 G 蛋白偶联, 激活 NO 合酶(内皮型 NO 合酶、神经型 NO 合酶)使 NO 合成增多, NO 激活鸟苷酸环化酶产生环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP), 后者激活 cGMP 依赖性蛋白激酶 G, 蛋白激酶 G 可介导 NO/cGMP 的许多生理作用, 如抑制心肌细胞肥大、降低肌丝钙敏感性、改善舒张功能和增加左室充盈量等, 并通过磷酸化肌钙蛋白 I、磷酸胺和 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道产生负性肌力作用, 当心脏处于高交感状态时,  $\beta_3$ -AR/NO 合酶/NO/cGMP/蛋白激酶 G 信号通路可防止  $\beta_1$ -AR 和  $\beta_2$ -AR 过度激活, 对心脏起到“安全阀”的作用, 但在心脏病晚期, 其心脏抑制作用将导致心肌功能进一步障碍<sup>[9]</sup>。

在血管系统中,  $\beta_3$ -AR 介导的血管舒张依赖于抑制型 G 蛋白-内皮型 NO 合酶-cGMP 和激活型 G 蛋白-cAMP-蛋白激酶 A 两种途径, 这两种途径分别激活  $\text{K}^+$  通道和 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道<sup>[10]</sup>。

### 3 $\beta_3$ -AR 与心衰

#### 3.1 $\beta_3$ -AR 在心脏的表达

心肌组织活检<sup>[11]</sup>证实  $\beta_3$ -AR 在心房肌细胞及心室肌细胞均有表达, 且心房肌细胞表达多于心室肌细胞, 但其表达量与  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  受体比较微乎其微; 应用免疫组化方法发现  $\beta_3$ -AR 在心脏阻力动脉的内皮细胞也有表达, 但血管平滑肌细胞和毛细血管的内皮细胞无表达。与非衰竭心脏比较, 衰竭心脏心室肌中  $\beta_1$ -AR 的 mRNAs 表达量降低了  $(48.1 \pm 8.5)\%$ , 而  $\beta_2$ -AR 的 mRNAs 表达量不变; 缺血性或扩张型心肌病患者心肌中  $\beta_3$ -AR 的 mRNAs 表达量增加 2~3 倍<sup>[12]</sup>。

#### 3.2 $\beta_3$ -AR 在衰竭心脏的作用

在衰竭心脏  $\beta_3$ -AR 表达增加, 而  $\beta_3$ -AR 激活对心室肌具有负性肌力作用<sup>[9]</sup>, 随着心衰的进展, 儿茶酚胺分泌增加,  $\beta_3$ -AR 表达持续增多, 理论上将引起心功能的进展性恶化。然而,  $\beta_3$ -AR 在心衰发生发展中的作用尚未阐明。

给心衰大鼠注射  $\beta_3$ -AR 激动剂 BRL-37344 不仅促进左室重塑, 使血流动力学恶化, 且心肌细胞  $\beta_3$ -AR 表达增加, 并最终导致心衰大鼠死亡率增加<sup>[13]</sup>; 还有研究显示  $\beta_3$ -AR 的激活及表达增加不仅引起左室结构的变化, 也可导致左房内径增加和左房功能下降<sup>[14]</sup>。上述研究提示在衰竭心脏  $\beta_3$ -AR 的过度激活将促进  $\beta_3$ -AR 表达进一步增加, 同时使心功能进一步恶化, 并最终增加死亡率。而给心衰大鼠注射  $\beta_3$ -AR 特异性阻滞剂 SR59230A,

可使心衰大鼠的左室内径缩小及血流动力学指标改善, 心肌细胞  $\beta_3$ -AR 蛋白表达水平降低, 该研究提示  $\beta_3$ -AR 阻滞剂 SR59230A 可能通过直接阻滞并下调  $\beta_3$ -AR 表达改善心衰大鼠的心功能<sup>[15]</sup>。

上述研究提示  $\beta_3$ -AR 激活及表达增加可使心功能恶化, 而抑制  $\beta_3$ -AR 可使心脏功能得到改善, 但有部分研究结论却与此相反。研究显示有氧运动可减轻心衰小鼠的心肌细胞肥大及纤维化, 从而阻滞心功能进一步恶化; 进一步研究其机制包括:  $\beta_3$ -AR 表达上调、NO 生成增加、内皮型 NO 合酶表达无变化, 而神经型 NO 合酶表达增加, 同时两种 NO 合酶的磷酸化状态也发生变化, 该研究提示有氧运动通过  $\beta_3$ -AR-神经型 NO 合酶-NO 通路阻滞心衰小鼠心功能恶化<sup>[16]</sup>。动物研究显示, 心衰狗模型的心肌细胞  $\beta_3$ -AR 表达略有增加, 给予美托洛尔治疗 4 周则可使心衰狗的心肌细胞  $\beta_3$ -AR 表达显著增加, 且  $\beta_3$ -AR/NO-cGMP 偶联增强, 同时左室短轴缩短率保持不变, 但未经治疗的心肌细胞不能检测到  $\beta_3$ -AR/NO-cGMP 偶联, 提示美托洛尔对心脏的部分保护作用是通过增强心肌的 NO-可溶性鸟苷酸环化酶-cGMP 信号通路及  $\beta_3$ -AR-cGMP 偶联实现的<sup>[17]</sup>。鞘氨醇-1-磷酸(S1P)受体-1( $\text{S1PR}_1$ )是一种重要的心脏保护信号通路, 而  $\beta_1$ -AR 阻滞剂美托洛尔可抑制儿茶酚胺导致的  $\text{S1PR}_1$  下调, 使循环中 S1P 水平增加, 这一作用依赖于  $\beta_3$ -AR 的上调, 因为在  $\beta_3$ -AR 基因敲除的小鼠美托洛尔则无此作用; 进一步研究显示在野生小鼠美托洛尔可阻止梗死后心衰的进展, 但在  $\beta_3$ -AR 基因敲除的小鼠美托洛尔则无此作用, 提示美托洛尔对衰竭心脏的部分保护作用需通过  $\beta_3$ -AR 实现, 部分心衰患者对  $\beta_1$ -AR 阻滞剂疗效受限可能与  $\beta_3$ -AR 功能障碍有关<sup>[18]</sup>。

临床研究<sup>[19]</sup>入选 70 例心衰患者, 随机分为两组, 治疗组给予  $\beta_3$ -AR 激动剂米拉贝龙, 对照组给予安慰剂, 6 个月后左室射血分数  $>40\%$  的患者两组间射血分数值无明显变化, 而左室射血分数  $<40\%$  的患者治疗组与对照组比较射血分数值显著增加, 提示对于射血分数值显著降低的重症心衰患者,  $\beta_3$ -AR 激动剂米拉贝龙显著获益, 但需进一步研究证实。

综上所述, 动物研究中  $\beta_3$ -AR 激活对心衰的作用结果并不一致, 而临床研究提示  $\beta_3$ -AR 激动剂对重症心衰患者的心功能有改善作用, 这提示是否在心衰的不同阶段  $\beta_3$ -AR 的过度激活对心脏产生不同的影响, 动物实验因心衰动物模型不同及处于心衰的不同阶段, 导致研究结果不一致, 因此,  $\beta_3$ -AR 作为心衰治疗的新靶点有许多问题尚需进一步研究。

### 4 $\beta_3$ -AR 与心衰时心律失常

#### 4.1 $\beta_3$ -AR 与室性心律失常

室性心律失常在心衰患者是很常见的一种心律

失常,而且室性心动过速(室速)与心脏性猝死有关,因此研究室速的机制对心衰患者非常重要<sup>[20]</sup>。细胞内钙离子被认为是心衰时心律失常的主要影响因素,在心衰患者中钙调控异常可诱发室速。

心室颤动(室颤)阈值降低会增加室性心律失常的发生,研究显示给心衰大鼠注射  $\beta_3$ -AR 激动剂后可降低其室颤阈值,而对有效不应期影响不明显,且室颤阈值的降低与  $\beta_3$ -AR 的负性肌力作用及其 mRNA 表达量的变化有关<sup>[21]</sup>。然而另有研究显示<sup>[22]</sup>:给狗皮下注射  $\beta_3$ -AR 激动剂 BRL37344 1 个月,可使狗心肌细胞的钠钙交换体和二氢吡啶受体的蛋白水平降低,并缩短 QT 间期,室速显著减少,而猝死率无明显变化。应用主动脉缩窄的心衰兔子进行研究<sup>[1]</sup>,给予  $\beta_1$ -AR 或  $\beta_2$ -AR 激动剂后则心衰兔子室性期前收缩和室速显著增加,而给予  $\beta_3$ -AR 激动剂后则室性期前收缩和室速显著减少,进一步研究显示:给予心衰兔子  $\beta_3$ -AR 激动剂后,进出心肌细胞的钠钙交换电流显著降低,而给予  $\beta_1$ -AR 选择性激动剂后进出细胞的钠钙交换电流显著增加。 $\beta_3$ -AR 特异性激动剂在肌质网  $\text{Ca}^{2+}$  超负荷情况下可显著降低肌质网内  $\text{Ca}^{2+}$  的泄漏。而给予  $\beta_3$ -AR 特异性抑制剂则可取消  $\beta_3$ -AR 激动剂对心律失常的抑制作用,这些结果表明,  $\beta_3$ -AR 激活通过调节细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  来抑制室性心律失常。给予心衰家兔  $\beta_3$ -AR 激动剂 BRL37344,则心衰家兔的心率变异性增加,同时增加心率震荡斜率值、降低心率震荡初始值,最终使各种室性心律失常(单个室性期前收缩、成对室性期前收缩和短阵室速)发生率均明显减少,而给予  $\beta_3$ -AR 抑制剂后则使上述变化恢复至给药前;提示  $\beta_3$ -AR 激活可影响心脏自主神经的功能,降低室性心律失常的发生率<sup>[23]</sup>。

国内临床研究<sup>[2]</sup>检测心衰患者的血清  $\beta_1$ -AA ( $\beta_1$ -AR 的自身抗体)和  $\beta_3$ -AA ( $\beta_3$ -AR 的自身抗体),结果显示恶性心律失常组患者的  $\beta_1$ -AA 和  $\beta_3$ -AA 浓度均高于非心律失常组,进一步逻辑回归分析发现恶性心律失常与左室射血分数、N 末端脑钠肽前体和  $\beta_3$ -AA 相关;而  $\beta_3$ -AA 与  $\beta_3$ -AR 结合产生激动剂样效应,提示  $\beta_3$ -AR 参与室性心律失常的发生。

#### 4.2 $\beta_3$ -AR 与心房颤动

心房颤动(房颤)是心衰患者另一种常见的心律失常,荟萃分析<sup>[24]</sup>显示约 50% 的心衰患者合并房颤,房颤导致患者心衰症状加重,并显著增加患者死亡率。心衰患者的心室充盈压增高及左房扩张引起心房重构(包括结构重构及电重构),而心房重构是房颤发生和持续的重要因素<sup>[25]</sup>。室速诱发的心衰狗模型与正常狗比较,心房瞬时外向钾电流降低约 65%,缓慢延迟整流钾电流降低约 40%,L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道电流降低约 50%,而钠钙交换电流增加约 110%,同时房颤持

续时间显著增加。停止室速刺激,心衰狗的心功能可恢复正常,上述电流异常也可恢复至正常,而房颤持续时间仍维持在心衰水平,且心房纤维组织含量无下降,提示在狗的心衰模型中,房颤维持的主要因素是结构重构而非离子重塑<sup>[26]</sup>。研究显示在心衰大鼠的心房组织  $\beta_3$ -AR mRNA 表达增加,左房增加明显,且  $\beta_3$ -AR mRNA 表达量与心房质量指数呈正比,提示  $\beta_3$ -AR 参与了心房结构重构; $\beta_3$ -AR 激动剂可进一步增加心房质量指数,使心房结构重构进一步恶化,并使心房和心室功能恶化<sup>[27]</sup>。在快速起搏诱发狗房颤模型中,给予  $\beta_3$ -AR 激动剂可使其左房  $\beta_3$ -AR 表达进一步增加,加重心房肌细胞凋亡和心肌间质纤维化,促进左房扩张及功能恶化,增加房颤易感性和房颤持续时间。进一步研究显示, $\beta_3$ -AR 刺激使心衰狗超氧阴离子产生增加、NO 产生降低,该研究提示, $\beta_3$ -AR 激活通过抑制型 NO 合酶解偶联/氧化应激加速心房重构及功能恶化,并最终促进房颤的发生和维持<sup>[28]</sup>。研究显示多种微小 RNAs (miRNAs) 参与房颤诱导的离子通道重构<sup>[29]</sup>,心衰大鼠 BRL-37344  $\beta_3$ -AR 激动剂可使左房内径增大、左房射血分数下降,同时 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道亚单位  $\alpha_{2\delta-2}$  编码基因 CACNA2D2、miRNA-1 和 miRNA-328 表达进一步上调,且与  $\beta_3$ -AR 表达呈正相关,提示在心衰大鼠中 miRNA-1 和 miRNA-328 可能参与了  $\beta_3$ -AR 对左房 CACNA2D2 的调控<sup>[30]</sup>。

综上所述, $\beta_3$ -AR 通过多种途径参与心衰及其心律失常的发生和发展,对其机制的认识也逐步加深。控制心律失常是降低心衰死亡率的关键环节之一,  $\beta_3$ -AR 作为新的治疗靶点已引起临床的关注,并为临床治疗心衰及其心律失常提供了新的思路。

#### 参考文献

- [1] Li H, Liu Y, Huang H, et al. Activation of  $\beta_3$ -adrenergic receptor inhibits ventricular arrhythmia in heart failure through calcium handling[J]. Tohoku J Exp Med, 2010, 222(3): 167-174.
- [2] 李诗洋,席小青,柳达,等.  $\beta_1$ 、 $\beta_3$  肾上腺素受体自身抗体与老年慢性心力衰竭恶性心律失常的相关性[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(26): 12-13.
- [3] Schena G, Caplan MJ. Everything you always wanted to know about  $\beta_3$ -AR\* (\* but were afraid to ask)[J]. Cells, 2019, 8(4): 357-380.
- [4] Dessy C, Balligand JL. Beta3-adrenergic receptors in cardiac and vascular tissues: emerging concepts and therapeutic perspectives[J]. Adv Pharmacol, 2010, 59(1): 135-163.
- [5] Michel LYM, Balligand JL. New and emerging therapies and targets: beta-3 agonists[J]. Handb Exp Pharmacol, 2017, 243: 205-223.
- [6] Cannavo A, Koch WJ. Targeting  $\beta_3$ -adrenergic receptors in the heart: selective agonism and  $\beta$ -blockade[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2017, 69(2): 71-78.
- [7] Rozec B, Gauthier C. Beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies[J]. Pharmacol Ther, 2006, 111(3): 652-673.
- [8] Balligand JL. Cardiac salvage by tweaking with beta-3-adrenergic receptors[J]. Cardiovasc Res, 2016, 111(2): 128-133.
- [9] Cannavo A, Koch WJ. Targeting  $\beta_3$ -adrenergic receptors in the heart: selective agonism and  $\beta$ -blockade[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2017, 69(2): 71-78.

- [10] Yang LK, Tao YX. Physiology and pathophysiology of the  $\beta_3$ -adrenergic receptor [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 161: 91-112.
- [11] Dessy C, Moniotte S, Ghisda P, et al. Endothelial  $\beta_3$ -adrenoceptors mediate vasorelaxation of human coronary microarteries through nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization [J]. *Circulation*, 2004, 110(8): 948-954.
- [12] Moniotte S, Kobzik L, Feron O, et al. Upregulation of  $\beta_3$ -adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium [J]. *Circulation*, 2001, 103(12): 1649-1655.
- [13] 李为民, 孔一慧, 田颖, 等.  $\beta_3$  受体激动剂对心力衰竭大鼠  $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$  肾上腺素能受体 mRNA 表达水平影响的实验研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(1): 11-16.
- [14] Li B, Zhao Q, Wang LX, et al. Effect of  $\beta_3$ -adrenergic receptor on atrial L-type  $\text{Ca}^{2+}$  current in rats with chronic heart failure [J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(4): 369-377.
- [15] 林继红, 甘润娟, 李为民, 等.  $\beta_3$  肾上腺素能受体阻滞剂 SR59230A 对心力衰竭大鼠心功能及  $\beta_3$  肾上腺素能受体表达的影响 [J]. *中国药房*, 2008, 19(16): 1214-1216.
- [16] Wang B, Xu M, Li W, et al. Aerobic exercise protects against pressure overload-induced cardiac dysfunction and hypertrophy via  $\beta_3$ -AR-nNOS-NO activation [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179648.
- [17] Trappanese DM, Liu Y, McCormick RC, et al. Chronic  $\beta_1$ -adrenergic blockade enhances myocardial  $\beta_3$ -adrenergic coupling with nitric oxide-cGMP signaling in a canine model of chronic volume overload: new insight into mechanisms of cardiac benefit with selective  $\beta_1$ -blocker therapy [J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(1): 456.
- [18] Cannavo A, Rengo G, Liccardo D, et al.  $\beta_1$ -blockade prevents post-ischemic myocardial decompensation via  $\beta_3$ AR-dependent protective sphingosine-1-phosphate signaling [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2): 182-192.
- [19] Bundgaard H, Axelsson A, Hartvig Thomsen J, et al. The first-in-man randomized trial of a  $\beta_3$  adrenoceptor agonist in chronic heart failure: the BEAT-HF trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(4): 566-575.
- [20] 李兴怡, 刘佳, 富路. 心力衰竭合并室性心律失常的研究及治疗进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3): 400-403.
- [21] 邓义军, 伍卫, 黄至斌, 等. 心力衰竭大鼠  $\beta_3$ -肾上腺素能受体兴奋对室颤阈值和心室有效不应期的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2007, 23(5): 848-852.
- [22] Zhou S, Tan AY, Paz O, et al. Antiarrhythmic effects of  $\beta_3$ -adrenergic receptor stimulation in a canine model of ventricular tachycardia [J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5(2): 289-297.
- [23] 李海涛, 吴明, 马建林, 等. 激活  $\beta_3$  肾上腺素能受体对心衰家兔室性心律失常及心率变异性、心率震荡的影响 [J]. *海南医学*, 2014, 25(16): 2344-2346.
- [24] Ma Y, Bai F, Qin F, et al. Catheter ablation for treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1): 165-172.
- [25] Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(22): 2335-2345.
- [26] Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, et al. Dissociation between ionic remodeling and ability to sustain atrial fibrillation during recovery from experimental congestive heart failure [J]. *Circulation*, 2004, 109(3): 412-418.
- [27] Zhao Q, Zeng F, Liu JB, et al. Upregulation of  $\beta_3$ -adrenergic receptor expression in the atrium of rats with chronic heart failure [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013, 18(2): 133-137.
- [28] Wang X, Wang R, Liu G, et al. The  $\beta_3$  adrenergic receptor agonist BRL37344 exacerbates atrial structural remodeling through iNOS uncoupling in canine models of atrial fibrillation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(2): 514-530.
- [29] van den Berg NWE, Kawasaki M, Berger WR, et al. MicroRNAs in atrial fibrillation: from expression signatures to functional implications [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(3): 345-365.
- [30] 赵强, 邹月柳, 邹筱冬, 等.  $\beta_3$  肾上腺素能受体通过微小 RNA 对慢性心力衰竭大鼠左心房肌 L 型钙离子通道的调控 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(1): 67-71.

收稿日期: 2019-06-02

## 鉴别流出道室性心律失常起源的体表心电图方法

陈康慧<sup>1</sup> 杨兵<sup>1,2</sup>

(1. 南京医科大学研究生院, 江苏 南京 210029; 2. 南京医科大学附属第一医院心血管内科, 江苏 南京 210029)

**【摘要】**流出道室性心律失常是临床上最常见的特发性室性心律失常, 射频导管消融术是治疗这类疾病的主要手段。术前根据体表心电图判断心律失常的起源部位, 对标测和消融有着重要的临床意义。

**【关键词】**流出道室性心律失常; 起源部位; 心电图; 射频导管消融术

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.015

## Surface Electrocardiogram to Identify the Origin of Outflow Tract Ventricular Arrhythmia

CHEN Kanghui<sup>1</sup>, YANG Bing<sup>1,2</sup>(1. *Nanjing Medical University Graduate School, Nanjing 210029, Jiangsu, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China*)