

糖尿病低血糖诱发心律失常的自主神经机制研究进展

刘向东 毕亚光 王光宇 张庆勇

摘要 绝大部分1型糖尿病患者每周至少经历一次低血糖事件^[1]。长期高血糖造成的交感神经对低血糖反馈调节能力降低也是重要原因之一,糖尿病患者自主神经对低血糖的敏感度降低,血糖调节能力受损。这种恶性循环增加了临床隐匿性低血糖及复发性低血糖的风险^[2,3]。此外糖尿病患者的强化血糖控制增加了医源性低血糖及伴随的心律失常事件发生的风险^[4]。自主神经反应作为血糖调节的重要一环,在低血糖心律失常事件当中也发挥重要作用。现就心脏自主神经的生理特点、糖尿病及低血糖对自主神经的影响及心脏自主神经在低血糖触发心律失常当中的相关机制及调控进行综述,从而探讨糖尿病以及糖尿病低血糖状态下心脏自主神经与心律失常的关系。

关键词 糖尿病 低血糖 自主神经 心律失常 机制

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.004

一、心脏自主神经概述

1. 心脏自主神经的分布:心脏自主神经分为外源性心脏神经系统和内在神经系统,其中外源性心脏自主神经系统分为交感神经和迷走神经。交感神经节前纤维起源于胸脊髓1~5节段灰质侧角神经元,在颈、胸段椎旁的颈上神经节、星状神经节及胸神经节换元,发出节后纤维到达心脏表面。心脏迷走神经起自延髓,发出节前纤维后经颈静脉孔下行进入胸腔,汇聚于上腔静脉和主动脉之间的脂肪垫。心脏内在神经系统包括心脏表面、血管周围的神经节丛(ganglionated plexi, GP)以及连接GP的神经纤维。心脏表面的神经节与外源性交感和迷走神经在GP中整合、形成突触。心脏自主神经在心脏呈不均匀分布,心交感神经的分布主要分布于心房,此外在心室底部也有分布。迷走神经主要分布于窦房结和房室结,在心房肌和心室肌分布较少。心交感神经末梢释放去甲肾上腺素结合于心肌细胞肾上腺素能受体,发挥正性心力及正性心率作用。肾上腺素能受体分为 α 、 β (包括 β_1 和 β_2)受体,心肌细胞上 β 受体的密度大于 α 受体,且以 β_1 受体为主。副交感神经通过释放乙酰胆碱作用于心脏胆碱能受体,发挥负性心力和负性心率作用。胆碱能受体分为多个亚型($M_1 \sim M_5$),心肌细胞上以 M_2 型受体为主。

2. 心脏自主神经与心脏节律:心脏自主神经对心

脏节律的直接调控是通过神经末梢递质释放,结合于心肌细胞相应受体后对离子通道通透性进行调控。交感神经通过释放儿茶酚胺类神经递质结合与肾上腺素能受体,其中作用于 β 受体引起的心肌电生理改变包括起搏频率加快、普肯耶纤维自律性增加、房室传导加快等。其中起搏频率加快继发于 β 受体兴奋引起的心肌细胞钙通道活性和电流幅度增加, I_K 幅度增加、衰减加快, I_f 离子流曲线右移、阈值降低。而 I_f 离子流曲线右移、幅度增加使得心肌舒张期除极速率加快,普肯耶纤维自律性增加。房室传导加快主要由于交感兴奋引起的钙通道开放,心肌细胞0期除极加快。交感神经递质作用于 α 受体引起的效应主要为降低心肌细胞自律性,动作电位时程(APD)延长及不应期。迷走神经一般与交感神经相互制衡,共同维持心脏电生理稳定。因而,迷走神经通过释放乙酰胆碱作用于胆碱能受体,相应的电生理改变为窦房节细胞自律性及起搏频率降低、房室结传导减慢、普肯野纤维自律性下降及心房肌复极加快,APD缩短。涉及的通道改变包括:乙酰胆碱敏感性钾离子通道(K_{ACh})开放、外流钾电流增加, I_f 离子流曲线右移、幅度降低,慢反应钙离子电流(I_{Ca-L})减弱等。

交感神经对心房肌及心室肌的调控效应基本相似,然而迷走神经兴奋对心室肌的影响主要表现为APD及有效不应期(ERP)延长,对心房肌细胞的影响主要表现为ERP缩短、电生理改变的空间不均衡扩大且促进早期后除极的发生。交感与迷走在心房肌与心室肌的差异性表现,恰恰解释了迷走神经在心房往往发挥促心律失常的角色而在心室表现为抗心

基金项目:上海市科委基金资助项目(13ZR1431500)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院心内科

通讯作者:张庆勇,副教授,硕士生导师,电子信箱:zhang_

qingyong71@hotmail.com

律失常,而交感神经兴奋在心房与心室主要发挥促心律失常作用^[5]。

二、心脏自主神经与心律失常

1. 心脏自主神经重构与心律失常:在正常生理条件下,心脏自主神经维持平衡对于维持心律稳定性有重要意义。然而在病理条件下,心脏自主神经被破坏后发生再生、重构,破坏了心脏交感与迷走神经的平衡。近年来,对心脏自主神经重构的研究主要集中于心肌梗死后自主神经重构、糖尿病自主神经重构、心力衰竭自主神经重构等方面。其中心肌梗死模型的研究发现在梗死灶周围伴有密集交感神经再生及分布,且交感神经分布密度与室性心律失常的发生率存在相关性^[6]。对糖尿病模型的研究发现,心脏自主神经病变分布改变呈现节段性,其中心脏交感神经病变自左心室近端向远端,由轻度向重度进展,最早的交感去支配发生在左心室侧壁远段,继而累及左心室前壁及下壁^[7]。在糖尿病状态下,心脏自主神经病变构成的心律失常的生理和病理基础。心脏自主神经分布不均,局部交感神经高分布及儿茶酚胺类神经递质局部堆积现象,引起肾上腺素能神经递质释放不均以及心脏电不稳定性,心电图表现为 QT 间期延长。

2. 心脏自主神经功能与心律失常:相较于长期慢性疾病引起的心脏自主神经支配异常,一些急性因素容易造成急剧的心脏自主神经功能改变。室性心律失常是急性心肌梗死心源性猝死的重要原因,而内在的神经机制为心脏自主神经功能失衡,迷走神经撤退。此时通过刺激颈动脉窦压力感受器等方式降低交感神经张力、提高迷走神经反应将有助于降低心律失常发生率^[8]。

正常心脏自主神经功能的昼夜节律改变反映为夜间迷走神经张力增加,交感神经张力降低,而从清晨开始迷走神经张力逐渐下降而交感神经活性及血液儿茶酚胺类递质浓度逐渐增加,相应的心脏电生理变化及心律失常的发生频率也随之呈现昼夜节律性,P 波宽度、P-R 间期、QRS 间期以及 QT 间期的昼夜峰-谷变异程度达到 20%,其中白天交感兴奋状态下,这些指标表现为降低。房性心律失常的发生频率表现为白天高于夜间,其中阵发性心房颤动当中迷走神经敏感型多见于夜晚,交感神经敏感多见于白天^[9]。一般室性心律失常的发生主要多见于上午,夜间发生频率降低,而夜间发生的室性心律失常往往继发于夜间迷走神经功能亢进引起的房室传导阻滞

及窦性心动过缓^[8]。

三、糖尿病低血糖与心律失常

低血糖发生对心血管系统的影响主要表现为:周围血管收缩、心动过速、心律失常;心动过速提高心脏的能量需求,往往在冠心病基础上引起心脏供氧、供能不足,产生心绞痛。低血糖引起的心律失常包括:①室上性心律失常:以阵发性心房颤动最为多见。通过单纯给予血糖恢复后心房颤动即可消失,这种现象并不局限于糖尿病患者,非糖尿病低血糖患者中也曾有类似病例报道^[10];②室性心律失常:包括室性心动过速、室性逸搏等,Annett 等的研究发现,低血糖事件伴发的室性心律失常多呈隐匿性且夜晚多于白天^[11]。恶性室性心律失常的研究尚少,推测原因与其往往伴随高病死率有关;③心动过缓、传导阻滞:低血糖症引起的心动过缓、心脏传导阻滞往往是终末心律,最终可能发展为尖端扭转型室性心动过速和心室颤动^[12]。

四、糖尿病低血糖与心脏自主神经

1. 糖尿病与心脏自主神经:糖尿病心脏自主神经病变呈现阶段性,在亚临床期,病变首先发生在迷走神经的节前纤维,这与迷走神经节前纤维较长以及其对缺血及缺氧的耐受性差有关^[13]。此时主要表现为心率变异性降低以及静息性心动过速。这种变化在给予胰岛素治疗控制血糖后一段时间可以部分恢复^[14]。在早期阶段,此时主要表现为交感神经张力增加,出现静息性心动过速及运动耐力下降;在糖尿病进展期,交感神经及末梢感觉神经也受到累及,出现去支配现象,此时患者容易出现直立性低血压、夜间血压波动消失、无痛性心肌梗死甚至病死率增加^[15]。

2. 低血糖与心脏自主神经功能:低血糖对机体内的影响以神经系统功能为主,交感神经兴奋并分泌肾上腺素及去甲肾上腺素协同胰高血糖素、生长激素、糖皮质激素直接参与血糖调节。此时心血管系统血流动力学改变表现为心率加快、心肌收缩力增加、心排出量增加以及外周血管收缩压升高。这与低血糖发生时交感神经兴奋以及儿茶酚胺类神经递质分泌增加有关^[16]。低血糖在自主神经缺陷患者并不能引起类似的血流动力学反应,此外继发于低血糖发生的血流动力学改变能够被非选择性 β 受体阻断剂阻断。最近的研究观察到,低血糖发生也伴随着迷走神经的活性改变,在低血糖发生时即出现压力反射的敏感度明显下降,触发压力反射的收缩压阈值明显提

高,这反应了低血糖发生时迷走神经的调控减弱,心血管调控失衡^[17]。这些改变一直持续至血糖恢复16h以后^[16]。连续血糖监测发现,1型糖尿病患者低血糖发生时出现心率变异性降低,这进一步证实迷走神经活性降低^[18]。糖尿病急性低血糖对心律失常发生率的影响与低血糖发生的次数和频率有关。反复低血糖状态下,心律改变表现并不如单次低血糖发生时明显,这与低血糖反复发生所造成的适应性改变即肾上腺素能神经功能受损有关^[19]。

3. 夜间低血糖与心脏自主神经:糖尿病低血糖对心律的影响与昼夜节律有关,白天发生的低血糖,在每个血糖谷点往往伴随着短暂的心跳加速以及迷走神经功能撤退^[8]。夜间自主神经对血糖的调控存在缺陷,表现为交感反应减弱,迷走神经活性高涨,相应的夜间低血糖发生率升高,低血糖时间延长。夜间低血糖心律变化表现为短暂性的心率加快,随即(40~50min左右)出现迷走神经活性反弹,此时往往伴随心动过缓发生^[8]。夜间低血糖的心动过缓的发生率增加8倍,房性异位搏动增加4倍。此外异常的QT间期延长在夜间尤其是清晨的发生率远远高于白天。

五、展 望

综上所述,长期糖尿病造成的心脏自主神经病变及重构成了糖尿病状态下心律失常发生的病理基础。强化血糖控制在一定程度上减轻糖尿病心脏自主神经病变等并发症的发生,然而却增加了低血糖的发生率。急性低血糖的发生往往伴随心律失常的发生率增加,潜在的机制包括血钾水平降低、心肌缺血、Ca²⁺超载等^[12, 20]。近些年来,目前越来越多研究者关注心脏自主神经失衡在急性低血糖诱发的心律失常发生所发挥的作用,然而具体的机制仍不清楚。目前心脏自主神经调控成了预防及抗心律失常的重要靶点,主要的调控策略包括神经分布调节、神经消融、神经刺激、神经阻滞等,因此更深入的了解低血糖背景下心律失常发生的机制以及对此自主神经进行调控有望为降低心律失常的发生提供新的思路。

参考文献

- Östenson C, Geelhoed-Duijvestijn P, Lahtela J, *et al.* Self-reported non-severe hypoglycaemic events in Europe[J]. *Diabetic Med*, 2014, 31(1): 92-101
- Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes[J]. *New Eng J Med*, 2013, 369(4): 362-372
- Munding TO, Mei Q, Foulis A K, *et al.* Human type 1 diabetes is characterized by an early, marked, sustained and islet-selective loss of sympathetic nerves[J]. *Diabetes*, 2016, 65(8): 2322-2330
- Van Den Berghe G, Wilmer A, Milants I, *et al.* Intensive insulin

- therapy in mixed medical/surgical intensive care units benefit versus harm[J]. *Diabetes*, 2006, 55(11): 3151-3159
- Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias[J]. *Circula Res*, 2014, 114(6): 1004-1021
- Hu H, Xuan Y, Mei X, *et al.* Semaphorin 3A attenuates cardiac autonomic disorders and reduces inducible ventricular arrhythmias in rats with experimental myocardial infarction[J]. *BMC Cardiova Disord*, 2016, 16(1): 1-10
- Xue M, Xuan YL, Wang Y, *et al.* Exogenous nerve growth factor promotes the repair of cardiac sympathetic heterogeneity and electrophysiological instability in diabetic rats[J]. *Cardiology*, 2013, 127(3): 155-163
- Chow E, Bernjak A, Williams S, *et al.* Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk[J]. *Diabetes*, 2014, 63(5): 1738-1747
- Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, *et al.* Circadian rhythms and cardiovascular health[J]. *Sleep Med Rev*, 2012, 16(2): 151-166
- Lin Y, Li H, Lan X, *et al.* Mechanism of and therapeutic strategy for atrial fibrillation associated with diabetes mellitus[J]. *Sci World J*, 2013, 2013(1): 71-80
- Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, *et al.* Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(2): 516-520
- Nordin C. The proarrhythmic effect of hypoglycemia: evidence for increased risk from ischemia and bradycardia[J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51(1): 5-14
- Xuan YL, Wang Y, Xue M, *et al.* In rats the duration of diabetes influences its impact on cardiac autonomic innervations and electrophysiology[J]. *Auton Neurosci*, 2015, 189: 31-36
- Li X, Jiang YH, Jiang P, *et al.* Analysis of heart rate variability and cardiac autonomic nerve remodeling in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2015, 123(5): 272-281
- Costa A, Bosone D, Ramusino MC, *et al.* Twenty-four-hour blood pressure profile, orthostatic hypotension, and cardiac dysautonomia in elderly type 2 diabetic hypertensive patients[J]. *Clin Auton Res*, 2016, 26(6): 1-7
- Adler GK, Bonyhay I, Failing H, *et al.* Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function implications for rigorous glycemic control[J]. *Diabetes*, 2009, 58(2): 360-366
- Rao AD, Bonyhay I, Dankwa J, *et al.* Baroreflex sensitivity impairment during hypoglycemia: implications for cardiovascular control[J]. *Diabetes*, 2016, 65(1): 209-215
- Jaiswal M, Mckeon K, Comment N, *et al.* Association between impaired cardiovascular autonomic function and hypoglycemia in patients with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(9): 2616-2621
- Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes: maladaptive, adaptive, or both? [J]. *Diabetes*, 2015, 64(7): 2322-2323
- Pezhouman A, Singh N, Song Z, *et al.* Molecular basis of hypokalemia-induced ventricular fibrillation[J]. *Circulation*, 2015, 132(16): 1528-1537

(收稿日期:2016-10-27)

(修回日期:2016-11-03)