

心房同步雙心室節律器置放於正常心室功能併心搏過緩病患對於左心室功能之影響

成功大學醫學院附設醫院心臟科 陳儒逸醫師

目前心房同步雙心室節律器（CRT）相較於雙腔右心室心尖部節律器裝置於正常心室功能併心搏過緩病患，是否對於左心室功能與左心室再塑造有較好的影響的研究仍缺乏。余等人於新英格蘭期刊（N Engl J Med 2009;361:2123-34）發表了一篇相關問題的研究。共 177 位病患參與此雙盲多中心研究且均裝置心房同步雙心室節律器。其中 89 位接受心房同步雙心室節律器放電（pacing），另外 88 位接受雙腔右心室心尖部節律器放電。於一年後追蹤其左心室收縮分數（ejection fraction）及左心室舒張末期體積。發現：接受心房同步雙心室節律器放電組相較於接受雙腔右心室心尖部節律器放電組，有較高的左心室收縮分數，較低的左心室舒張末期體積。只有 1% 病患於接受心房同步雙心室節律器放電組其左心室收縮分數小於 45%，卻有 9% 病患於接受雙腔右心室心尖部節律器放電組其左心室收縮分數小於 45%。

結論顯示：心房同步雙心室節律器相較於雙腔右心室心尖部節律器裝置於正常心室功能併心搏過緩病患追蹤一年之結果，似乎對於左心室功能與左心室再塑造有正面之影響。

評論：此篇論文仍有許多值得討論之處。第一：有高達 4 成的病竇症候群患者納入此項研究。我們已經知道過多不必要的右心室心尖部放電，特別是病竇症候群患者，對於心臟功能有不利影響。此項研究結果應將病竇症候群患者及高度房室節阻斷患者分開統計，或把病竇症候群患者剔除較為合理；第二：房室間放電間距設為 100~130 毫秒，將會有很多不必要的心室放電。結果應呈現出心室放電比率；第三：雖然心臟超音波的參數似乎有變差，但病患主觀的症狀並無惡化。建議觀察更長時間再下結論。否則臨床應用價值將顯薄弱；第四：三維立體心臟超音波對於左心室不同步時各項功能的評估，尚未被正式確認。第五：此篇研究的結果，應不至於改變現在的心房同步雙心室節律器臨床指引。

心房同步雙心室節律器對於輕微心衰竭症狀病患預後之影響 (MADIT-CRT Trial)

成功大學醫學院附設醫院心臟科 陳儒逸醫師

目前心房同步雙心室節律器之適應症仍為中重度心衰竭症狀 (NYHA III/IV)、左心室收縮分數 (ejection fraction) 小於等於 35%、及心電圖 QRS 寬度大於等於 120 毫秒。對於輕微心衰竭症狀病患 (NYHA I/II) 預後之影響之研究則較少。Moss 等人於新英格蘭期刊 (N Engl J Med 2009;361:1329-38) 發表了一篇相關問題的研究。共 1820 位病患參與且平均追蹤 2.4 年。主要終點為任何原因之死亡或非致命性心衰竭事件。其中 1089 位接受心臟整流去顫器結合心房同步雙心室節律器 (CRTD)，另外 731 位接受心臟整流去顫器 (ICD)。

結論顯示：接受心臟整流去顫器結合心房同步雙心室節律器組相較於心臟整流去顫器組有較低之主要終點發生率，不論心衰竭為缺血性心肌症或非缺血性心肌症。此優勢在心電圖 QRS 寬度大於等於 150 毫秒之次分組更明顯。接受心臟整流去顫器結合心房同步

雙心室節律器組相較於心臟整流去顫器組亦有較高之左心室收縮分數、較低之左心室舒張期末體積、及較低之左心室收縮期末體積。

評論：此篇論文仍有許多值得討論之處。第一：現階段對於心房同步雙心室節律器無反應病患 (non-responder) 有高達 3 成左右。縱使非侵襲性的心臟超音波發展日新月異，亦無法有效預測病患反應。因此更高價格的心臟整流去顫器結合心房同步雙心室節律器是否能真正對於輕微心衰竭症狀病患有幫忙，且其實質效益 (cost-benefit) 仍然存疑；第二：心電圖 QRS 寬度大於等於 150 毫秒在其他臨床試驗亦顯示其重要性。若依照此篇結果，對於輕微心衰竭症狀病患，其裝置心臟整流去顫器結合心房同步雙心室節律器之其中一個重要條件應為心電圖 QRS 寬度大於等於 150 毫秒而非 130 毫秒；第三：此篇研究的結果，應不至於改變現在的心房同步雙心室節律器臨床指引。

Role of AIF in cardiac apoptosis in hypertrophic cardiomyocytes from Dahl salt-sensitive rats 對鹽敏感的 Dahl 鼠其肥厚心肌細胞的細胞凋亡， 細胞凋亡啓動因子（apoptosis-inducing factor） AIF 所扮演的角色

Sangita Choudhury, Soochan Bae, Sheetal R. Kumar, et al.

高雄醫學大學附設醫院心臟內科 顏學偉醫師

細胞凋亡（apoptosis）在心血管疾病占有重要角色。雖然 caspases 是整個凋亡核心的元素，但是越來越多的證據顯示細胞凋亡可以經由非屬於 caspases 的 pro-apoptotic mitochondrial factors 機制調控。如 apoptosis-inducing factor（AIF）。AIF 是一種 67kDa 先驅蛋白質含有 N 端粒腺體定位序列（N-terminal mitochondrial localization sequence）。AIF 由粒腺體（mitochondria）釋出後進入細胞核中，誘發染色質（chromatin）濃縮及 DNA 斷裂。剔除 AIF 基因的老鼠都胎死腹中。而剔除 AIF 基因的胚胎幹細胞（embryonic stem cells）則比野生型胚胎幹細胞有較好的抗缺乏血清誘發的細胞凋亡能力。因此，AIF 啓動的細胞凋亡在胚胎發育中有其角色。在實驗室中，心臟細胞（cardiomyocytes）受到氧化壓力（oxidant stress），將由粒腺體釋出 AIF 及 cytochrome c。這也是意味著 caspases 及非 caspases 的細胞凋亡訊息路徑都被活化了。有

研究顯示，在缺血再灌注所造成的心臟細胞傷害和主動脈狹窄誘發心臟衰竭的實驗中都出現 AIF 啓動的細胞凋亡的現象。雖然如此，目前對 AIF 啓動的細胞凋亡的意義仍所知有限。

心臟肥厚（cardiac hypertrophy）的形成是一種對肥厚刺激訊息的複雜反應。從人體以及動物心臟衰竭模式的研究中，有證據顯示由病態的心臟肥厚轉成心臟衰竭的變化，心臟的細胞凋亡是增加的。此變化或許因為病態的肥厚心臟對引起細胞凋亡的刺激較敏感。有研究指出病態的心臟肥厚會有一些明顯與細胞凋亡路徑有關的基因改變。這也意味著可能存在一些情境會促使肥厚心臟進行細胞凋亡。這樣增加細胞凋亡作用扮演著對心臟衰竭轉變可能的角色。本篇研究者特別著重研究肥厚心臟中以非屬於 caspases 的 AIF 為啓動的細胞凋亡機制。因此，研究者設計比較肥厚心肌細胞及非肥厚心肌細胞（non-

hypertrophic cardiomyocytes) 屬於非 caspases 的細胞凋亡的分生機制及可能角色。

研究目的：本篇在實驗室體外探討 AIF 啟動的心肌細胞凋亡的存在及條件，比較肥厚心肌細胞及非肥厚心肌細胞的細胞凋亡反應。

方法及結果：肥厚心肌細胞取自於攝取高鹽食物 (high salt diet) 的對鹽敏感型 (salt-sensitive) Dahl 鼠。而心肌細胞凋亡經由缺氧再灌氧 (hypoxia/reoxygenation) 或以 staurosporine ($1\mu\text{M}$) 處理誘發。本實驗研究不同型心肌細胞的細胞凋亡反應。細胞凋亡定量 annexin V。細胞存活則以 propidium iodide exclusion 及 MTT[3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromide] 檢驗來決定。Cytokine response modifier (CrmA) 是一種 38kDa 的蛋白質，藉由抑制 Group 1 及大部份 Group III 的 caspases，達到抗細胞凋亡作用。有研究顯示心室心肌細胞在長時間缺氧狀態下，CrmA 是具抗細胞凋亡作用的蛋

白因子。實驗中，培養的心肌細胞則以 Recombinant adenovirus 感染來獲得 CrmA。研究結果顯示，CrmA 對非肥厚心肌細胞具部份細胞凋亡保護效果 ($63 \pm 0.93\%$)，但對於肥厚心肌細胞則呈現統計上無意義的細胞凋亡保護效果 ($23 \pm 1.03\%$)。若在細胞凋亡誘發當中，以 4-amino-1,8-naphthalimide (4-AN) 來抑制 poly-ADP-ribose polymerase (PARP) 以阻止其對粒腺體釋出 AIF 因子，則可以很明顯改善肥厚心肌細胞的存活 ($74 \pm 1.18\%$)。實驗室也證明在缺氧再灌氧的條件下，肥厚心肌細胞比非肥厚心肌細胞釋出更多的 AIF。
結論：以 caspases 為主的細胞凋亡是非肥厚心肌細胞死亡的重要途徑。而以非 caspases 的 AIF 啟動的細胞凋亡途徑在肥厚心肌細胞扮演關鍵角色。

(Cardiovascular Research 2010;85:28-37)