

Jade-1 及 β -catenin 在肾癌组织中的表达及临床意义

练 鑫 翁志梁 吴秀玲 陈盛烨 王思齐 李澄棣

摘 要 **目的** 研究 Jade-1 基因及蛋白在肾癌组织中的表达及与肾癌临床病理学特征的关系,并分析其与 β -catenin 的相关性。**方法** 应用免疫组化和荧光定量 RT-PCR 检测 60 例肾癌和 11 例正常组织中 Jade-1 和 β -catenin 的蛋白和 mRNA 表达情况,并结合临床病理资料进行分析。**结果** (1)肾癌组织 Jade-1 蛋白 mean density(MD)值 0.1655(0.1191,0.2830)和正常组织 0.7438(0.7190,0.8059),mRNA 的表达是正常的 0.202 倍,蛋白和 mRNA 表达均显著低于正常($P < 0.05$); β -catenin 蛋白肾癌组织 MD 值 0.2756(0.2178,0.3738)和正常组织 0.0855(0.0366,0.1029)相比显著升高($P < 0.05$),mRNA 表达水平是正常的 1.014 倍比较无明显差异($P > 0.05$)。(2)在肾透明细胞中,高级别肾癌组织中 Jade-1 蛋白表达量显著低于低级别肾癌组织($P < 0.05$), β -catenin 蛋白表达显著高于低级别肾癌组织($P < 0.05$)。(3)Jade-1 和 β -catenin 的蛋白在肾癌组织中的表达呈负相关($r = -0.695, P < 0.01$)。**结论** 在肾癌中,Jade-1 在肾癌组织中蛋白和 mRNA 表达均减少,且表达减少与 β -catenin 表达增加高度负相关;Jade-1 的表达降低可能是 β -catenin 在肾癌发生过程中发挥重要作用的重要机制之一。

关键词 肾细胞癌 Jade-1 β -catenin 免疫组化 荧光定量 RT-PCR

Expression of Jade-1 and β -catenin in Renal Cell Carcinoma and Its Clinical Significance. Lian Xin, Weng Zhiliang, Wu Xiuling, et al. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To investigate Jade-1 expression and their significance in the pathogenesis and progress of renal cell carcinoma and the correlation of expression between Jade-1 and β -catenin. **Methods** Immunohistochemistry and fluorescent quantitative RT-PCR was used to explore the protein and mRNA expression of Jade-1 and β -catenin in 60 cases of renal cell carcinoma and 11 cases of normal kidney tissue. **Results** ①Immunohistochemical MD values of Jade-1 protein in renal cell carcinoma was 0.1655(0.1191, 0.2830) and normal kidney tissue was 0.7438(0.7190, 0.8059) and mRNA expression levels compared with normal tissues was 0.202 times, which were lower ($P < 0.05$). The MD values of β -catenin in renal cell carcinoma 0.2756(0.2178, 0.3738) was higher than that of normal kidney tissue 0.0855(0.0366, 0.1029) ($P < 0.05$), but mRNA expression levels was 1.014 times than normal tissue, which has no statistically significant ($P > 0.05$). ②In renal clear cell carcinoma, the poorly differentiated carcinoma of Jade-1 protein was lower ($P < 0.05$) and β -catenin protein of was higher ($P < 0.05$) than that of well-differentiated carcinoma. The relationship of Jade-1 and β -catenin protein expressions in renal cell carcinoma tissue were negatively correlation ($r = -0.695, P < 0.01$). **Conclusion** Jade-1 expression was significantly lower in renal cell carcinoma. Jade-1 low-expression and β -catenin over-expression was a negative correlation. These results may suggest that Jade-1 could cause β -catenin low-expression which plays an important role in the pathogenesis of renal cell carcinoma.

Key words Renal cell carcinoma; Jade-1; β -catenin; Immunohistochemistry; Fluorescent quantitative RT-PCR

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是最常见的肾实质恶性肿瘤,晚期治疗缺乏有效手段。Jade-1 是一种抗增殖和促凋亡蛋白,广泛存在肾细胞中的一种泛素连接酶,通过泛素化作用降解蛋白,调节蛋白质的功能^[1-3]。Jade-1 在肾细胞癌的发展过程中是

一个抑制因素,目前国内对其研究未见报道。Wnt 信号通路在细胞的分化、增殖和凋亡等生理过程及细胞癌变、肿瘤侵袭等病理过程中发挥重要调控作用。 β -catenin 参与多种致癌信号,在多种人类肿瘤中过表达,是 Wnt 通路的关键信号蛋白^[4]。Jade-1 介导的 Wnt/ β -catenin 信号通路异常激活是近年提出的一种新的调节机制^[5, 6]。鉴于此,本研究采用免疫组化和荧光定量 RT-PCR 检测 Jade-1 与 β -catenin 在肾癌组织中的表达情况,分析两者与临床病理特征

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院泌尿外科(练鑫、翁志梁、陈盛烨、王思齐、李澄棣);病理科(吴秀玲)

通讯作者:翁志梁,电子信箱:wengzl2001@163.com

关系,并分析它们表达的相关性,初步探讨 Jade - 1 在肾癌发生发展过程中的作用,为阐明肾癌发生的机制和寻找治疗肾癌的方法提供有效依据。

材料与方法

1. 标本:温州医学院附属第一医院 2009 ~ 2011 年间 60 例肾癌组织,其中肾透明细胞癌 48 例,乳头状细胞癌 7 例,嫌色细胞癌 5 例。男性 38 例,女性 22 例,患者年龄 28 ~ 88 岁之间,中位年龄 56.0 岁。按 Fuhrman 标准进行肿瘤分级,Ⅰ级 31 例 (51.7%),Ⅱ级 19 例 (31.7%),Ⅲ ~ Ⅳ级 10 例 (16.6%)。另收集同期经病理证实的 11 例远离肿瘤的正常肾脏组织标本作为对照。

2. 主要试剂:多克隆抗体 Jade - 1 (sigma, Cat: HPA020016,工作浓度 1:75), β - catenin 抗体 (BOISS, cat: bs - 1165R,工作浓度 1:300);免疫组化和 DAB 显色试剂盒 (北京中杉公司)。Trizol (Invitrogen 公司),RevertAIDTM First Strand CDNA Synthesis Kit (Fermentas 公司),SYBR (R) GREEN PCR Master Mix (美国 ABI 公司)。

3. 免疫组化检测:采用 Envision 免疫组化二步法,Image - Pro Plus 6.0 软件选取并分析阳性区域,计算积分光密度值 (MD)来反映阳性蛋白的强度或浓度。

4. 结果判定:Jade - 1:(1)400 倍视野的 5 个区域算染色

阳性细胞百分率: $\leq 5\%$ 计 0 分,6% ~ 25% 1 分,26% ~ 50% 2 分,50% ~ 75% 3 分,>75% 4 分;(2)染色强度:基本不着色计 0 分,浅黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分。每张切片的染色细胞百分率得分和染色程度相加: ≤ 3 分为阴性 (-),4 ~ 5 分为弱阳性 (+),6 ~ 7 分为阳性 (++)。阴性和弱阳性为阴性; β - catenin:以细胞质阳性细胞 < 10% 为胞质表达阴性,10% ~ 75% 作为胞质表达弱阳性 (+), $\geq 75\%$ 为胞质表达强阳性 (++)。

5. 荧光定量 RT - PCR:(1)引物设计与合成:Primer Express 5.0 设计引物,上海基康生物工程有限公司合成 (表 1)。(2)提取 RNA 及反转录反应:总 RNA 的提取及 cDNA 的制备根据 Trizol RNA 提取试剂盒说明书操作。(3)荧光定量 PCR 反应:提取组织总 RNA 经分光光度仪,选择 OD 值在 1.8 ~ 2.0 之间的 RNA 产物进行 cDNA 反转录。条件优化为反应体系 20 μ L:SYBR (R) GREEN PCR Master Mix 10 μ L,上下游引物各 0.5 μ L,引物终浓度为 200nM,cDNA 模板 1 μ L,双蒸水补足至 20 μ L。反应条件:50 $^{\circ}$ C 2 min UNG 酶作用消除前次反应产物的污染,95 $^{\circ}$ C 预变性 5min,95 $^{\circ}$ C 变性 15s,60 $^{\circ}$ C 复性延伸 1min,40 个循环。所有样本 3 次重复测定,每次实验包含阴性对照,GAPDH 内参标准化。对 Jade - 1、 β - catenin、GAPDH 基因扩增产物进行熔解曲线分析得到单一熔解峰,扩增效率检测接近 100%。

表 1 RT - PCR 扩增的 mRNA 及内参的引物序列

扩增目标	引物序列	扩增片段 (bp)
Jade - 1 (Gen Bank AF520952.1)	5' - CCCTGAGGTGAGCATTGGC - 3' (正向) 5' - GCTTTGGGCAATAGGACTTGAA - 3' (反向)	245
β - catenin (Gen Bank NM_001098209.1)	5' - GCCAAGTGGGTGATAGAGG - 3' (正向) 5' - CAATCCAACAGTAGCCTTTATCAG - 3' (反向)	224
GAPDH (Gen Bank NM_002046.3)	5' - GTCAACGGATTGGTCGTATTG - 3' (正向) 5' - CTGGAAGATGGTGATGGGATT - 3' (反向)	213

6. 统计学方法:用 SPSS 13.0 软件处理。率的比较用 χ^2 检验,定量数据用 Mann - Whitney H 检验,相关性分析应用 Pearson 相关分析。 χ^2 检验以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义,相关分析以 $P < 0.01$ 确定为有相关性。

结 果

1. 免疫组化结果。(1)Jade - 1 和 β - catenin 蛋白的表达:Jade - 1 正常肾组织中为胞质高表达;在肾癌中低表达甚至缺失 (图 1)。 β - catenin 正常肾小管上皮胞质低表达或不表达;在肾癌中胞质高表达或蓄积 (图 2)。Jade - 1 阳性表达率为 35.0% (21/60) 显著低于正常肾组织 100.0% (11/11) ($\chi^2 = 15.864$, $P = 0.000$); β - catenin 阳性表达率为 86.7% (52/60),显著高于正常肾组织 27.3% (3/11) ($\chi^2 = 21.089$, $P = 0.000$)。在其中 48 例透明细胞癌中,Jade

- 1 阳性表达率为 25.0% (12/48) 显著低于正常肾组织 100.0% (11/11) ($\chi^2 = 21.163$, $P = 0.000$), β - catenin 阳性表达率 91.7% (44/48) 显著高于正常肾组织 27.3% (3/11) ($\chi^2 = 22.903$, $P = 0.000$)。进一步 Image - Pro Plus 6.0 软件对所有采集图片行光密度分析,每例样本的测量结果是该样本全部图片的累计视野测量参数值 (平均光密度 = IOD SUM/area) 的均数反映阳性蛋白的强度或浓度 (图 3)。(2)与临床病理学指标的关系:Jade - 1 表达与肿瘤大小、Fuhrman 分级和临床分期密切相关 ($P < 0.05$),而与年龄、性别和淋巴结转移无明显相关 ($P > 0.05$); β - catenin 与 Fuhrman 分级和临床分期密切相关 ($P < 0.05$),而与年龄、性别、肿瘤大小和淋巴结转移无明显相关 ($P > 0.05$) (表 2)。(3)肾癌中 Jade - 1 和 β - catenin

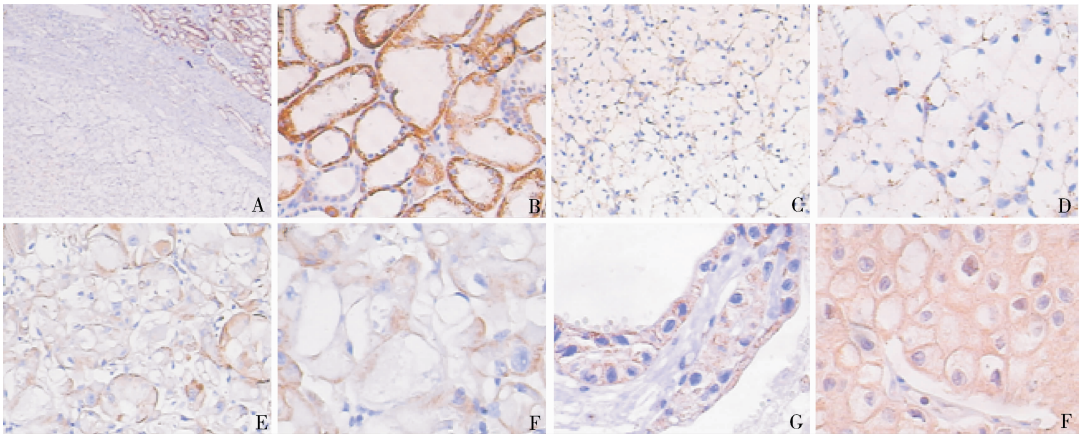


图 1 Jade - 1 在肾癌细胞质的表达

A. 右上角为正常肾小管 Jade - 1 强阳性表达, 左下角为透明细胞癌阴性表达 (×40); B. 正常肾小管 Jade - 1 强阳性表达 (×200); C、D. 透明细胞癌阴性表达 (×200/×400); E、F. 透明细胞癌阳性表达 (×200/×400); G. 乳头状细胞癌的阳性表达 (×400); H. 嫌色细胞癌的阳性表达 (×400)

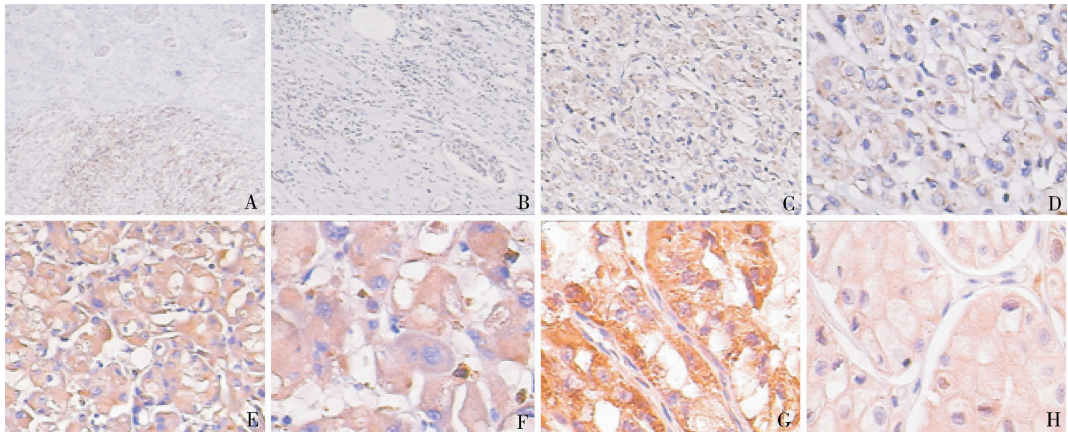


图 2 β - catenin 在肾癌细胞质中的表达

A. 右上角为正常肾小管 β - catenin 阴性表达, 左下角为透明细胞癌阳性表达 (×40); B. 正常肾小管 β - catenin 阴性表达 (×200); C、D. 透明细胞癌弱阳性表达 (×200/×400); E、F. 透明细胞癌强阳性表达 (×200/×400); G. 乳头状细胞癌的强阳性表达 (×400); H. 嫌色细胞癌的强阳性表达 (×400)

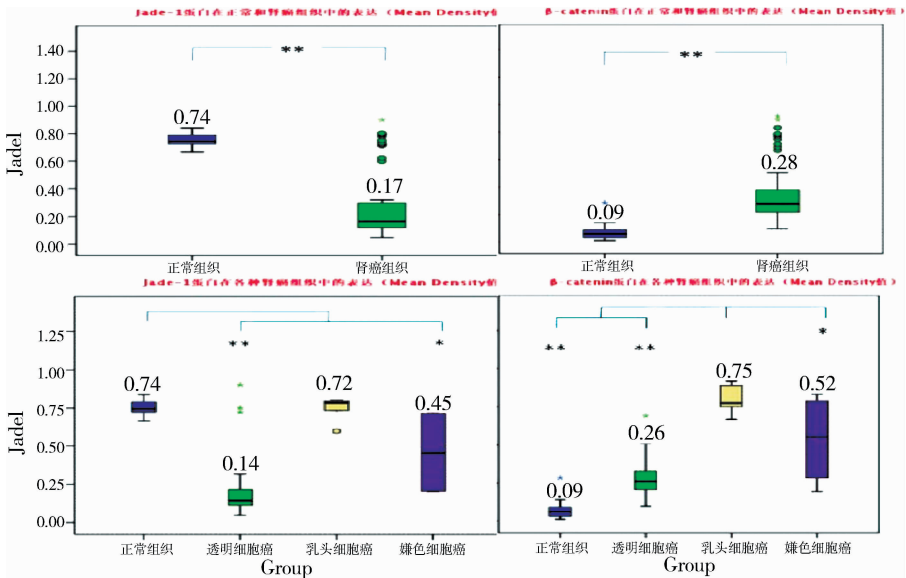


图 3 肾癌组织 Jade - 1、 β - catenin 蛋白表达的 MD 值 * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$

表 2 Jade-1 和 β-catenin 在肾癌中的表达与临床病理学指标的关系

临床指标	Jade-1 表达		阳性率(%)	$P(\chi^2)$ OR(95% CI)	β-catenin 表达		阳性率(%)	$P(\chi^2)$ OR(95% CI)
	阴性	阳性			阴性	阳性		
年龄(岁)								
≥60	17	9	34.6	0.956(0.003)	5	21	80.0	0.240(1.381)
<60	22	12	35.3	0.971(0.333~2.833)	3	31	91.2	0.406(0.088~1.886)
性别								
男性	26	12	31.6	0.465(0.533)	4	34	89.5	0.401(0.707)
女性	13	9	40.9	0.667(0.224~1.985)	4	18	81.9	1.889(0.4222~8.457)
肿块大小(cm)								
≥7	14	2	12.5	0.028(4.855)	0	16	100	0.067(3.350)
<7	25	19	43.2	0.188(0.038~0.928)	8	36	81.8	1.222(1.063~1.405)
组织学类型								
透明细胞癌	36	12	25.0	0.013(6.167)	4	44	91.7	0.010(6.555)
乳头细胞癌	2	5	71.4	0.133(0.023~0.779)	3	4	57.1	8.250(1.346~50.584)
嫌色细胞癌	1	4	80.0	0.083(0.008~0.820)	1	4	60.0	2.750(0.245~30.880)
组织学分级								
高分化	15	16	51.6	0.032(4.584)	8	23	74.2	0.016(5.837)
中分化	15	4	21.1	4.000(1.081~14.805)	0	19	100	0.742(0.603~0.913)
低分化	9	1	10.0	9.600(1.082~85.160)	0	10	100	0.742(0.603~0.913)
临床分期								
I/II	23	18	43.9	0.034(4.510)	8	33	80.5	0.039(4.278)
III/IV	16	3	15.8	4.174(1.051~16.571)	0	19	100	0.805(0.692~0.936)
淋巴结转移								
阴性	26	18	40.9	0.112(2.532)	7	37	84.1	0.330(0.947)
阳性	13	3	18.8	3.000(0.746~12.066)	1	15	93.4	0.352(0.040~3.116)

的相关性;经 Image-Pro Plus 6.0 软件光密度分析测量标本全部图片的平均光密度的均数所测结果绘制成散点图,发现 Jade-1 和 β-catenin 的表达伴随线性变化趋势,相关分析 $r = -0.695, P < 0.01$ (图 4)。

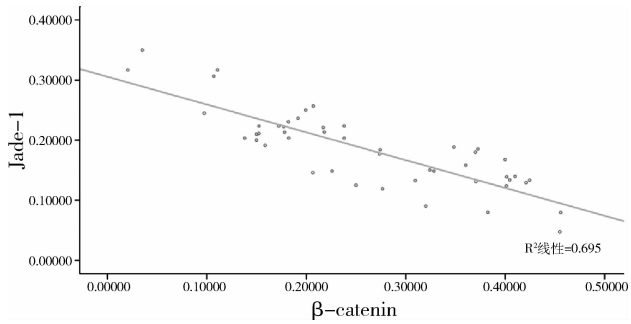


图 4 肾透明细胞癌组织中 Jade-1 和 β-catenin 平均光密度相关性散点图

2. 荧光定量 RT-PCR 结果:(1) Jade-1 和 β-catenin 的 mRNA 的表达:采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法分析。由表 3 所见,肾癌组的 Jade-1 表达水平下降,为正常组的 0.202 倍($P < 0.05$),两组间 β-catenin 表达无显著性差异($P > 0.05$)。总体而言,在肾癌中,Jade-1 表达相对于正常组呈下调趋势,而 β-catenin 在肾癌表达无显著性差异(图 5)。

表 3 Jade-1 和 β-catenin 在透明细胞癌和肾正常组织中的表达差异

组织类型	<i>n</i>	Folds (Jade-1)	<i>P</i>	Folds (β-catenin)	<i>P</i>
正常组织	11	1.000		1.000	
肾癌组织	48	0.202 (0.009,1)	0.000	1.014 (0.256,5.550)	0.000

以 $Folds = 2^{-\Delta\Delta CT}$ 表示目的基因的相对表达量 $\Delta\Delta CT = (CT \text{ 目的基因} - CT \text{ GAPDH}) \text{ 肿瘤组} - (CT \text{ 目的基因} - CT \text{ GAPDH}) \text{ 正常组}$

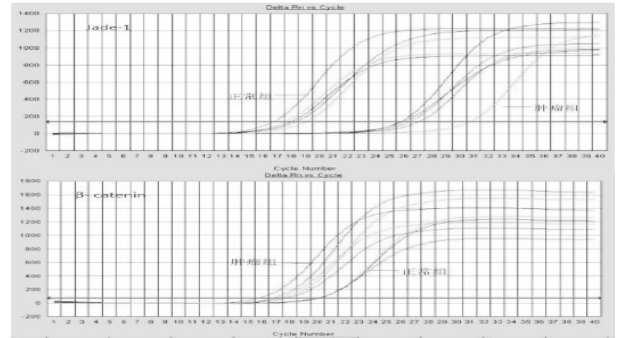


图 5 肾癌中,Jade-1 表达相对于正常组织呈下调趋势,而两组间 β-catenin 表达无明显差异

讨 论

研究发现,Jade-1 是肾细胞癌的一个候选抑癌基因^[1]。目前对它的研究集中在肾癌细胞生长增殖

调控等方面,研究结果提示^[3],Jade-1 是一种通过与 VHL(Von Hippel-Lindau)蛋白^[7]相互作用而稳定富集于肾脏易降解的转录因子。VHL 是一种在肾透明细胞癌的发生发展中通过 VHL-HIF 依赖途径起重要作用的抑癌基因。但非依赖途径的研究还不够系统全面^[7]。Jade-1 能抑制裸鼠中肾癌细胞生长和肿瘤形成。最近,Chitalia 等^[3]提出在肾细胞癌中 VHL 的缺失可以通过降解 β -catenin 导致肿瘤形成,是 Wnt 经典通路 β -catenin 的抑制剂和 PVHL 的重要调节者。Jade-1 与 bTrCP 并联是 β -catenin 的 E3 泛素连接酶。据此推测 Jade-1 是 E3 连接酶的单一配体(而不是 bTrCP)。pVHL 依赖 Jade-1 下调 β -catenin 从而抑制 Wnt 通路,这一观点支持 Jade-1 和 Wnt 通路在肾癌发生过程中所起的作用。Jade-1 因为 pVHL 而抑制 Wnt 信号代表了一种新的肿瘤抑制途径。据此把肾特异性 pVHL 肿瘤抑制通路和 Wnt 通路联系起来成为一种新的肿瘤发生通路。

Jade-1 通过泛素化 β -catenin 及利用 pVHL 调节抑制来限制 Wnt 通路。据此,我们推测 Jade-1 和 β -catenin 可能成为肾细胞癌药物治疗的新靶点。国内对 Jade-1 的研究尚未报道,国外在实体肿瘤中的表达及作用研究也未见报道。

Jade-1 在 RCC 胞质中表达缺失。Jade-1 是一种抗增殖和促凋亡蛋白^[3]。本研究显示,在肾癌中 Jade-1 表达阳性的比例显著低于正常肾组织(35%, $P < 0.001$),提示 Jade-1 在 RCC 中表达降低。平均光密度结果显示肾癌组织 Jade-1 蛋白的 MD 值与正常组织比较显著降低($P < 0.05$)。单因素分析的结果显示,Fuhrman 分级高是 Jade-1 低表达的相关因素(OR = 4.000, 95% CI: 1.081 ~ 14.805, $P = 0.032$)。这可能与 Jade-1 通过泛素化 β -catenin 和利用 pVHL 调节 Wnt 通路的抑制来限制 Wnt 通路有关。Jade-1 的表达还与肿瘤大小、Fuhrman 分级和临床分期密切相关($P < 0.05$)。

β -catenin 在 RCC 胞质中积聚。 β -catenin 是促增殖和抗凋亡的一种致癌蛋白,其功能是一种连接蛋白,正常情况定位于胞膜内侧,信号蛋白作用在正常组织中被抑制^[3]。然而在 RCC 细胞中 β -catenin 的胞质积聚现象十分常见,多项研究表明 RCC 细胞胞质中 β -catenin 蛋白的水平升高,上下游多种目标基因被激活^[8,9]。本文 48 例 RCC 细胞中,44 例(91.7%)胞质 β -catenin 阳性表达,22 例(50%)强阳性,与文献报道相仿。光密度结果肾癌组织 β -

catenin 蛋白的 MD 值与正常组织比较显著升高($P < 0.05$)。荧光定量 RT-PCR 结果显示肾癌和正常两组间 β -catenin 表达却无明显差异。目前对 β -catenin 在胞质中积聚的解释有多种。臧桐等^[9]检测 RCC 细胞和正常肾组织中 β -catenin 的 mRNA 水平两者无明显差异,提出 β -catenin 的转录后调节异常为其胞质积聚的主要原因; β -catenin 的磷酸化降解过程中有 VHL 蛋白参与,而在 RCC 细胞中 VHL 蛋白的表达却存在缺陷,提示 β -catenin 的胞质积聚可能与降解障碍有关^[10,11]。Vipul 等认为 β -catenin 与 Jade-1 结合泛素化作用而被降解,从而抑制 Wnt/ β -catenin 致癌信号通路。我们推测,VHL 表达缺失引起 Jade-1 蛋白水平下调导致 β -catenin 的表达上调,蛋白异常蓄积,激活 Wnt/ β -catenin 致癌信号通路从而参与肾癌的发生发展。

RCC 中 Jade-1 与 β -catenin 表达负相关。Jade-1 是一种抗增殖和促凋亡蛋白, β -catenin 则是促增殖和抗凋亡的致癌蛋白。Jade-1 是 Wnt 通路 β -catenin 的抑制剂及 PVHL 的重要调节者。Jade-1 通过泛素化 β -catenin 及利用 pVHL 调节抑制来限制 Wnt 通路。单和多因素分析结果均提示 Jade-1 与 β -catenin 的胞质表达呈负相关,Jade-1 可能是 Wnt/ β -catenin 信号通路的组成部分。在 RCC 中,表达降低的 Jade-1 可能还与 β -catenin 及其下游激活的目标基因一起共同参与肿瘤的发生发展。

本研究结果表明 Jade-1、 β -catenin 表达与肾癌组织的病理分级及临床分期密切相关。Jade-1 通过泛素化 β -catenin 和利用 pVHL 调节 Wnt 通路的抑制来限制 Wnt 通路,其机制可能成为肾细胞癌药物治疗的新靶点。

参考文献

- 1 Zhou MI, Foy RL, Chitalia VC, *et al.* Jade-1, a candidate renal tumor suppressor that promotes apoptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005,102(31):11035-11040
- 2 Ciechanover A. 泛素介导的蛋白质降解系统——从基础研究到临床应用[J]. *生命科学*, 2010,(3):212-215
- 3 Chitalia VC, Foy RL, Bachschmid MM, *et al.* Jade-1 inhibits Wnt signalling by ubiquitinating β -catenin and mediates Wnt pathway inhibition by pVHL[J]. *Nat Cell Biol*, 2008,10(10):1208-1216
- 4 Kikuchi A, Kishida S, Yamamoto H. Regulation of Wnt signaling by protein-protein interaction and post-translational modifications[J]. *Experimental and molecular medicine*, 2006,38(1):1-10
- 5 Behrens J. One hit, two outcomes for VHL-mediated tumorigenesis[J]. *Nat Cell Biol*, 2008,10(10):1127-1128
- 6 Berndt JD, Moon RT, Major MB. β -catenin gets jaded and von

- Hippel – Lindau is to blame[J]. Trends Biochem Sci, 2009,34(3): 101 – 104
- 7 Calzada MJ. Von Hippel – Lindau syndrome: molecular mechanisms of the disease[J]. Clinical and Translational Oncology, 2010,12(3): 160 – 165
- 8 Shiina H, Igawa M, Breault J, *et al.* The human T – cell factor – 4 gene splicing isoforms, Wnt signal pathway, and apoptosis in renal cell carcinoma[J]. Clinical cancer research, 2003,9(6): 2121 – 2132
- 9 臧桐, 庄立岩, 张志文, 等. β – 环连蛋白及其 mRNA 在肾癌中的表达[J]. 中华医学杂志, 2001,114(2): 152 – 154
- 10 Hemminki K, Jiang Y, Ma X, *et al.* Molecular epidemiology of VHL gene mutations in renal cell carcinoma patients: relation to dietary and other factors[J]. Carcinogenesis, 2002,23(5): 809 – 815
- 11 Pecina – laus N, Gall – Tro elj K, laus M, *et al.* Genetic changes of the E – cadherin and APC tumour suppressor genes in clear cell renal cell carcinoma[J]. Pathology, 2004,36(2): 145 – 151
- (收稿: 2011 – 06 – 15)
(修回: 2011 – 07 – 04)

心房颤动患者节律控制与室率控制 预后比较的荟萃评价

陈 阵 李文强 刘 韬 刘亚凤

摘 要 **目的** 评价房颤患者节律控制与室率控制 2 种治疗方法预后有无差异。**方法** 计算机检索 Pubmed(2000 ~ 2010)、Cochrane Database of Systematic Reviews(2000 ~ 2010)、Embase(2000 ~ 2010)中关于心房颤动患者节律控制与室率控制预后进行比较的随机对照研究(RCTs),同时筛选纳入文献的参考文献,对纳入研究的方法学进行评价。研究者对文献质量进行严格评价和资料提取,对符合质量标准的 RCTs 用 Revman 5.0 软件进行荟萃分析。**结果** 6 个 RCTs 共 6615 名患者纳入研究,其中节律控制组(节律组)3312 例,室率控制组(室率组)3303 例。荟萃分析结果表明房颤患者节律组再次住院人数高于室率组。对于心房颤动患者节律组与室率组在全因总病死率、发生缺血性卒中、发生非中枢神经系统性出血方面相关的 RCTs 结果显示无显著差异。**结论** 与控制心房颤动的节律相比,控制心室率可以降低患者住院次数但不增加发生其他不良结局的危险性。控制心室率、联合使用抗凝药可以作为心房颤动患者的治疗方案。

关键词 心房颤动 节律控制 心室率控制

Prognosis of Rhythm Control vs Rate Control of Atrial Fibrillation: a Systematic Review. Chen Zhen, Li Wenqiang, Liu Tao, Liu Yafeng. Emergency Treatment Department, People's Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To evaluate the difference of prognosis between rhythm control and rate control in patients with atrial fibrillation. **Methods** We searched the Pubmed(2000 – 2010), Medline(2000 – 2010), Cochrane Database of Systematic Reviews(2000 – 2010), Embase(2000 – 2010) to collect randomized controlled trials(RCTs). The quality of RCTs was critically appraised and data were extracted by reviewers independently. Meta analyses were conducted for the eligible RCTs. **Results** Six RCTs were included. For the endpoints of death, ischaemic stroke and non – CNS bleeding, there was no significant difference from the RCTs. **Conclusion** Compared to rhythm control, rate control could decrease the risk of hospitalization and not increase the risk of other adverse endpoints. Optimizing rate control and more widespread and effective anticoagulation are a good treatment for atrial fibrillation.

Key words Atrial fibrillation; Rhythm control; Rate control

心房颤动是内科急诊中最常见的心律失常,常与心力衰竭、高血压、冠心病等器质心脏病合并存在,具有很高的致残率和致死率^[1]。国际上对心房颤动的流行病学调查表明,人群心房颤动发病率约为

0.5%,且有随年龄上升的趋势,60 岁以上为 5%,80 岁以上接近 10%^[2,3]。目前中国心房颤动的发病率为 0.77%^[4],高于国际上的相关研究。

心房颤动可导致各种严重并发症:诸如全身性血栓栓塞、血流动力学紊乱、心动过速导致的心肌病,尤以脑卒中为甚,严重影响患者生活质量,随着年龄升高关系愈加密切,在 80 岁以上人群可达到 23.5%,