

- 4 Davila S, Froeling FE, Tan A, *et al.* New genetic associations detected in a host response study to hepatitis B vaccine [J]. *Genes Immun*, 2010, 11(3): 232–238
 - 5 Wang Y, Xu P, Zhu D, *et al.* Association of polymorphisms of cytokine and TLR-2 genes with long-term immunity to hepatitis B in children vaccinated early in life [J]. *Vaccine*, 2012, 30(39): 5708–5713
 - 6 Pan LP, Zhang W, Zhang L, *et al.* CD3Z genetic polymorphism in immune response to hepatitis B vaccination in two independent Chinese populations [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35303
 - 7 Rochman Y, Spolski R, Leonard WJ. New insights into the regulation of T cells by gamma(c) family cytokines [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(7): 480–490
 - 8 Chen J, Liang Z, Lu F, *et al.* Toll-like receptors and cytokines/cytokine receptors polymorphisms associate with non-response to hepatitis B vaccine [J]. *Vaccine*, 2011, 29(4): 706–711
 - 9 Lin YJ, Lan YC, Huang YC, *et al.* Effects of cytokine and cytokine receptor gene variation on high anti-HB titers: following up on Taiwan's neonatal hepatitis B immunization program [J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(15–16): 1194–1198
 - 10 Pan L, Zhang W, Liang Z, *et al.* Association between polymorphisms of the cytokine and cytokine receptor genes and immune response to hepatitis B vaccination in a Chinese Han population [J]. *J Med Virol*, 2012, 84(1): 26–33
 - 11 Wang C, Tang J, Song W, *et al.* HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination [J]. *Hepatology*, 2004, 39(4): 978–988
 - 12 Zhu QR, Ge YL, Gu SQ, *et al.* Relationship between cytokines gene polymorphism and susceptibility to hepatitis B virus intrauterine infection [J]. *Chin Med (Engl)*, 2005, 118(19): 1604–1609
- (收稿日期:2013-12-17)
(修回日期:2013-12-31)

阵发性心房颤动患者窦性停搏的临床意义研究

周三凤 石少波 梁锦军 曲 川 王 慧 杨 波

摘 要 **目的** 研究阵发性心房颤动患者窦性停搏的发生率,并探讨其临床意义。**方法** 纳入阵发性心房颤动患者 64 例(心房颤动组)和健康体检者 80 例(对照组)均进行 24h 动态心电图检查,记录各组大于 2.0 秒的窦性停搏的人数、次数和最长停搏时间,比较两组的差异,根据有无发生窦性停搏将心房颤动组分为事件组和非事件组,随访半年和 1 年,比较两组患者晕厥发生率的差异。**结果** 心房颤动组窦性停搏发生率显著高于对照组(40.63% vs 0%, $P < 0.01$),停搏时间 2.67 ± 0.71 s,最长停搏时间为 5.3s,停搏次数 400.46 ± 297.42 次。随访半年,事件组和无事件组晕厥发生率分别是 26.92% 和 0%,随访 1 年,事件组和无事件组晕厥发生率分别是 30.77% 和 2.63%,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 阵发性心房颤动患者窦性停搏的发生率明显高于健康者,阵发性心房颤动并发窦性停搏的患者发生晕厥的危险性及晕厥发生率明显增加。

关键词 阵发性心房颤动 窦性停搏 晕厥

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

Incidence and Clinical Significance of Sinus Pause in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. Zhou Sanfeng, Shi Shaobo, Liang Jinjun, *et al.* Cardiovascular Research Institute of Wuhan University & Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To explore the incidence of sinus pause and to analyze the clinical significance in patients with paroxysmal atrial fibrillation(PAF). **Methods** A total of 64 patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF group) and 80 healthy people(control group) were examined with 24h dynamic electrocardiogram. The number of patients with sinus pause, the times of sinus pause and the longest last time were recorded and compared between two groups. Then according to whether with sinus pause, the AF group was divided into event group and free-event group. During the followed-up to 6 months and 1 year, the incidence of syncope was compared between these groups. **Results** The incidence of sinus pause was significant higher in AF group than control group(40.63% vs 0%, $P < 0.01$). The mean time of sinus pause was 2.67 ± 0.71 seconds, the longest time was 5.3 seconds, and the frequency was 400.46 ± 297.42 showed in the AF group. During the follow-up of 6 months, the incidence of syncope was higher in event group than free-event group (26.92% vs

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2011CDC157)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科、武汉大学心血管病研究所

通讯作者:杨波,电子信箱:ybb112@whu.edu.cn

0% , $P < 0.01$), then during the follow - up of 1 year, the above trend remained not change(30.77% vs 2.63% , $P < 0.01$). **Conclusion** The incidence of sinus pause is significantly higher in PAF patients than healthy ones, and the risk of syncope is higher in PAF patients with sinus pause than those patients without sinus pause.

Key words Paroxysmal atrial fibrillation; Sinus pause; Syncope

心房颤动是心房呈无序激动和无效收缩的房性心律失常,是临床上常见的心律失常之一,在西方国家人群中患病率约为 2% ,国内大样本调查患病率约为 0.77% ,并且心房颤动的发生率在国内外均随着年龄的增长而增高。在心房颤动心动过速终止后常常出现窦性停搏,称之为快慢综合征^[1]。长期的心房颤动诱导以心房有效不应期(AERP)缩短及对频率顺应性丧失为主要特征的电重构、以 Cx40 分布不均,Cx43 和 Cx40 表达下调为主要特征的缝隙连接重构、以心房肌纤维化为主要表现的解剖重构^[2-5]。而窦房结位于右心房外膜上,上腔静脉入口处界嵴上端,因此心房重构可以导致窦房结功能不良。窦房结是心脏正常窦性节律的起搏点,窦房结功能不良时 P 细胞不能按照正常的频率发放冲动,导致窦性心动过缓甚至窦性停搏,长时间的窦性停搏造成心排出量严重减少、脑灌注不足,引起脑缺血缺氧,导致晕厥,因此可以通过对心房颤动患者窦性停搏的研究来预测患者发生晕厥的危险性及预后。本研究主要通过对心房颤动患者进行 24h 动态心电图检查,随访晕厥发生情况,探讨窦性停搏对心房颤动患者预后的预测有何指导意义。

资料与方法

1. 一般资料:纳入 2011 年 4 月~2012 年 9 月在笔者医院心内科住院阵发性心房颤动患者 64 例(心房颤动组),以 80 例健康体检者为对照组。记录两组的年龄、性别、BMI 及基础疾病等一般资料。阵发性心房颤动以 2012 年 ESC 心房颤动治疗指南为诊断标准:①体表 ECG 表现为“绝对”不规则的 R-R 间期,即 R-R 间期不遵循重复模式;②在体表 ECG 上没有明显的 P 波,在某些导联中有比较明显的规则的心房电活动,常出现在 V₁ 导联;③心房周期(可见时),即两次心房激动之间的间期,通常是变化的,且 <200ms(>300 次/分);④ 24h 动态心电图显示有窦性心律。

2. 心电图检查:体表心电图描记采用美国 Mortara 公司生产的 12 道同步心电图机,动态心电图采用美国 Mortara 公司 H-Scribe 分析系统,24h 长程 12 通道心电图记录,经人工干预分析出正确的 Holter 数据。记录平均心率、窦性停搏次数、窦性停搏时间、最长停搏时间、Q-T 间期及 Q-Tc。根据有无窦性停搏,将房颤组分为事件组和无事件组。窦性停搏的诊断标准^[6]:窦房结在一段时间内停止发放冲动,心电图示在一段较平常 P-P 间期显著延长的时间内不见 P 波,或 P 波与

QRS 波均不出现,而长的 P-P 间期与基本的窦性 P-P 间期之间无倍数关系,在长 P-P 间期后可以出现房室交界性或室性逸搏,如窦性停搏时间过长,可出现交界性或室性自主心律。

3. 随访:半年及 1 年后对房颤组分别进行电话或门诊随访,记录有无发生黑蒙或晕厥。

4. 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计软件包,服从正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组之间比较用独立样本 t 检验;不服从正态分布的计量资料以中位数±四分位数间距表示;计数资料用率表示,两组比较采用 χ^2 检验(Fisher 确切概率法),均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:心房颤动组 64 例:男性 40 例,女性 24 例,患者年龄 64.16 ± 11.63 岁;对照组 80 例,男性 47 例,女性 33 例,年龄 62.31 ± 10.35 岁,两组在性别和年龄构成上无统计学差异。其中心房颤动组 30 例有高血压病史,19 例有冠心病史,2 例有扩张性心肌病史,1 例有肥厚型心肌病史,详见表 1。

表 1 心房颤动组和对照组一般资料比较

一般资料	心房颤动组	对照组	t/χ^2	P
年龄(岁)	64.16±11.63	62.31±10.35	1.97	>0.05
性别(男性/女性)	40/24	47/33	1.21	>0.05
BMI(kg/m ²)	24.17±9.08	23.52±10.00	1.02	>0.05
平均心率(次/分)	76.67±20.48	70.06±18.72	2.73	<0.01
Q-T 间期(ms)	348.72±51.54	334.35±47.01	3.61	<0.01
Q-Tc(ms)	412.79±42.85	400.57±37.22	3.45	<0.01

2. 窦性停搏发生率的比较:心房颤动组窦性停搏发生率为 40.63%(26/64),对照组为 0%(0/80),差异有统计学意义($P < 0.01$),停搏次数 400.46 ± 297.42 次,停搏时间 2.67 ± 0.71 s,最长停搏时间为 5.3s。

3. 随访结果比较:事件组 26 例:男性 20 例,女性 6 例,患者年龄 64.85 ± 9.81 岁;无事件组:男性 20 例,女性 18 例,年龄 63.68 ± 10.65 岁,两组在性别和年龄构成上无统计学差异(表 2)。随访半年,事件组和无事件组的晕厥发生率分别是 26.92%(7/26)和 0%(0/38,表 3),随访 1 年,事件组和无事件组的晕厥发生率分别是 30.77%(8/26)和 2.63%(1/38)(表 3),差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。

表 2 事件组和无事件组一般资料比较

一般资料	事件组	无事件组	t/χ^2	P
年龄(岁)	64.85 ± 13.18	63.68 ± 10.60	1.90	>0.05
性别(男性/女性)	20/8	20/16	1.69	>0.05
BMI(kg/m ²)	24.17 ± 9.08	23.52 ± 10.00	1.54	>0.05
平均心率(次/分)	72.65 ± 15.47	79.42 ± 23.10	1.31	>0.05
Q-T 间期(ms)	396.08 ± 62.19	380.73 ± 83.45	1.78	>0.05
Q-Tc(s)	421.31 ± 56.33	430.91 ± 58.10	1.64	>0.05

表 3 半年后窦性停搏组和非窦性停搏组晕厥发生率比较

分组	n	晕厥发生例数[$n(\%)$]	
		半年后	1年后
窦性停搏组	26	7(26.92)	8(30.77)
非窦性停搏组	38	0(0)	1(2.63)
P		0.002	0.008

讨 论

本研究发现阵发性心房颤动患者窦性停搏的发生率高,并且窦性停搏是阵发性房颤患者发生晕厥的预测因子之一。快速性房性心律失常后常出现窦性停搏,窦性停搏是窦房结功能不良的一种表现。既往的动物实验和临床数据均证实持续的心房颤动会导致窦房结功能障碍^[7-10]。Elvan 等^[8]在慢性起搏诱导的狗心房颤动模型中,最初认识到房性心律失常可能会导致窦房结功能障碍。Hadian 等^[9]证实基础状态下窦房结功能正常者短时间的快速心房起搏(10~15min)也可导致窦房结重构。狗持续的快速心房起搏(>2周)和慢性心房颤动出现窦房结功能紊乱,表现为窦房结恢复时间延长和固有心率降低。高频起搏导致的心房颤动模型犬4周后出现窦房结功能不良^[8,10]。窦房结位于右心房外膜上,上腔静脉入口处界嵴上端,心房颤动通过对窦房结的超速抑制和心房电重构及结构重构而致窦房结功能不良,研究证实G蛋白偶联的受体在调节心脏的自动节律性方面起重要作用,自主神经系统通过G蛋白偶联的受体对心脏的自动节律调节有强大的作用,这些受体包括 β 肾上腺素能受体和毒蕈碱受体,这些受体都位于特殊的心脏传导系统,如窦房结,心房颤动是否通过G蛋白偶联的受体介导窦房结功能障碍有待于进一步研究^[11]。

晕厥是脑血流量突然减少导致的短暂发作性意识丧失的临床综合征。很多心脏疾病可以导致晕厥,文献报道,心源性晕厥约占各种晕厥的8%~39%,且许多常为严重心律失常所致,如室性心动过速、快速心房颤动、窦性停搏等^[12]。心房颤动时心脏失去

节律性的收缩和舒张,引起心排出量减少,导致脑组织灌注不足,从而发生晕厥;而且心房颤动容易并发窦性停搏,一般认为心脏停搏2~3s病人仅有恍惚感,若停搏5~10s即可引起晕厥,若持续15s以上,则发生抽搐,其机制是心律失常使心排出量减少,致心源性脑缺血^[13]。心房颤动并发的窦性停搏在普通心电图上难以观察到,动态心电图检查为监测心源性晕厥提供了有价值的诊断方法,2004年欧洲心脏病学会晕厥指南强调对发生过晕厥或反复发作黑蒙患者进行心电图检查的重要性,特别是24h动态心电图,因其可以发现某些短暂性或阵发性的心律失常^[12]。

目前很多心房颤动并发窦性停搏的研究主要限于某些特殊疾病,如心脏瓣膜病,冠心病等。Lo 等^[14]的研究显示二尖瓣病变并发心房颤动的患者发生长停搏的现象是很普遍的。本研究不拘于特殊疾病,在更广泛的人群中研究心房颤动并发窦性停搏的发生率及其临床意义。本研究的局限性在于样本量较小、单中心的回顾性研究,未进行食管电生理检测窦房结功能,缺少预测晕厥发生危险性高低的评分量表,有待进一步完善。

总之,心房颤动患者并发窦性停搏的发生率高,该类患者容易发生晕厥,常规对心房颤动患者进行24h动态心电图检查,可以提高窦性停搏的检出率,早期进行干预,以减少晕厥的发生率,从而改善心房颤动患者的预后,减少该类患者的住院率和病死率。

参考文献

- 1 Semelka M, Gera J, Usman S. Sick sinus syndrome: a review[J]. Am Fam Physician, 2013, 87(10):691-696
- 2 Brundel BJ, Henning RH, Kampinga HH, et al. Molecular mechanisms of remodeling in human atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Res, 2002, 54(2):315-324
- 3 徐有秋. 窦房结起搏原理研究新进展[J]. 心电图杂志, 2003, 22(4):218-219
- 4 Kostin S, Klein G, Szalay Z, et al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients[J]. Cardiovasc Res, 2002, 54(2):361-379
- 5 Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(8):802-809
- 6 黄宛. 临床心电图学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:240-424
- 7 Page RL, Tang AS, Prystowsky EN. Effect of continuous enhanced vagal tone on atrioventricular nodal and sinoatrial nodal function in humans[J]. Circ Res, 1991, 68(6):1614-1620
- 8 Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. Electrophysiological remode-

- ling[J]. *Circulation*,1996,94(11):2953-2960
- 9 Hadian D, Zipes DP, Olgin JE, *et al.* Short-term rapid atrial pacing produces electrical remodeling of sinus node function in humans[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*,2002,13(6):584-586
 - 10 刘丽娟,姚凤娟,彭龙云,等. 高频起搏犬房颤模型心房重塑及窦房结和房室结功能的变化[J]. *中国病理生理杂志*,2013,29(2):248-254
 - 11 Fu Y, Huang X, Piao L, *et al.* Endogenous RGS proteins modulate SA and AV nodal functions in isolated heart; implications for sick sinus syndrome and AV block[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007,292(5):H2532-H2539
 - 12 Rosanio S, Schwarz ER, Ware DL, *et al.* Syncope in adults: systematic review and proposal of a diagnostic and therapeutic algorithm[J]. *Int J Cardiol*,2013,162(3):149-157
 - 13 Wolf RM, Glynn P, Hashemi S, *et al.* Atrial fibrillation and sinus node dysfunction in human ankyrin-B syndrome: a computational analysis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2013,304(9):H1253-H1266
 - 14 Lo HM, Hsu KL, Lin FY, *et al.* Implications of prolonged pause in patients with chronic atrial fibrillation with mitral valve disease undergoing atrial compartment operation[J]. *J Formos Med Assoc*,2003,102(11):762-767

(收稿日期:2013-12-14)

(修回日期:2013-12-20)

金仁陈子方对小鼠脾虚模型肠道菌群的影响研究

赵 冉 王育苗 黄树杰 袁秀娟 藤原裕行 李 薇 黄纯美 刘小虹

摘 要 **目的** 观察金仁陈子方对脾虚证小鼠模型肠道菌群的影响,评价其对肠道微生态调节的作用。**方法** 昆明种小鼠,分成 5 组,即正常对照组、脾虚模型对照组、阳性药对照妈咪爱组、金仁陈子方高剂量组、金仁陈子方低剂量组。以苦寒泻下中药大黄造成脾虚模型小鼠,灌胃给药 7 天后,选用厌氧及需氧菌选择性培养基测定粪便标本中代表性菌种:肠杆菌、肠球菌、产气荚膜梭菌、双歧杆菌、和乳酸杆菌数量。**结果** 脾虚模型组小鼠肠道双歧杆菌($P < 0.01$)、乳酸杆菌($P < 0.05$)等厌氧菌含量显著下降。给予金仁陈子方灌胃后这两种厌氧菌含量均恢复正常($P < 0.05$)。大肠杆菌($P < 0.01$)、肠球菌($P < 0.01$)、产气荚膜梭菌($P < 0.05$)在造模完成时含量显著上升,灌胃金仁陈子方之后大肠杆菌($P < 0.01$)、肠球菌($P < 0.05$)、产气荚膜梭菌($P < 0.01$)含量显著低于模型组。**结论** 脾虚证小鼠肠道双歧杆菌、乳酸杆菌菌群异常低下,肠杆菌、肠球菌、产气荚膜梭菌含量显著增加,金仁陈子方可通过扶植肠道有益菌、抑制有害菌,从而调节肠道微生态,对脾虚泄泻的恢复有重要影响。

关键词 金仁陈子方 脾虚小鼠模型 肠道菌群 肠道微生态

[中图分类号] R9 [文献标识码] A

Influence of Jinrenchenzi Prescription on Enteric Bacteria Flora in Mouse Model with Spleen-insufficiency Syndrome. Zhao Ran, Wang Yumiao, Huang Shujie, *et al.* Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong 510006, China

Abstract Objective To observe the microecological regulative effect of JinRen ChenZi prescription on enteric bacteria flora in the mouse model with spleen-insufficiency syndrome. **Methods** KM mice were divided into five groups, the normal control group, spleen-deficiency control group, positive control group, high-dose of Jinrenchenzi prescription group, low-dose of JinRenChenZi prescription group. The model was established by using Raix et Rhizoma Rhei with bitter-cold flavour and purgative effect for 7 days. The contents of representative bacteria in stool were determined by selective culture media of anaerobe and aerobe: *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Clostridium perfringens*, *Enteric bifidobacterium* and *Lactobacillus*. **Results** After the model establishment the contents of *Enteric bifidobacterium* ($P < 0.01$), *Lactobacillus* ($P < 0.05$) were decreased significantly. After the administration of JinRenChenZi prescription the contents of above two anaerobes were recovered ($P < 0.05$). The contents of *Enterococcus* ($P < 0.01$), *Escherichia coli* ($P < 0.01$) and *Clostridium perfringens* were ($P < 0.05$) were significantly increased. After gavage the JinRenChenZi prescription the contents of *Enterococcus* ($P < 0.05$), *Escherichia coli* ($P < 0.01$) and *clostridium perfringens* were ($P < 0.01$) were significantly lower than the model group. **Conclusion** Jinrenchenzi prescription has a regulative effect to promote the proliferation of the health factors *Lactobacillus*.

基金项目:广东省教育部产学研结合项目(2011B090400167)

作者单位:510006 广州中医药大学(赵冉、藤原裕行、李薇、黄纯美、刘小虹);天津市滨海新区塘沽中医医院(王育苗);515500 揭阳,广东东泰乳业有限公司(黄树杰、袁秀娟)

通讯作者:刘小虹,电子邮箱:rsclxh@gzucm.edu.cn