

中国心律学

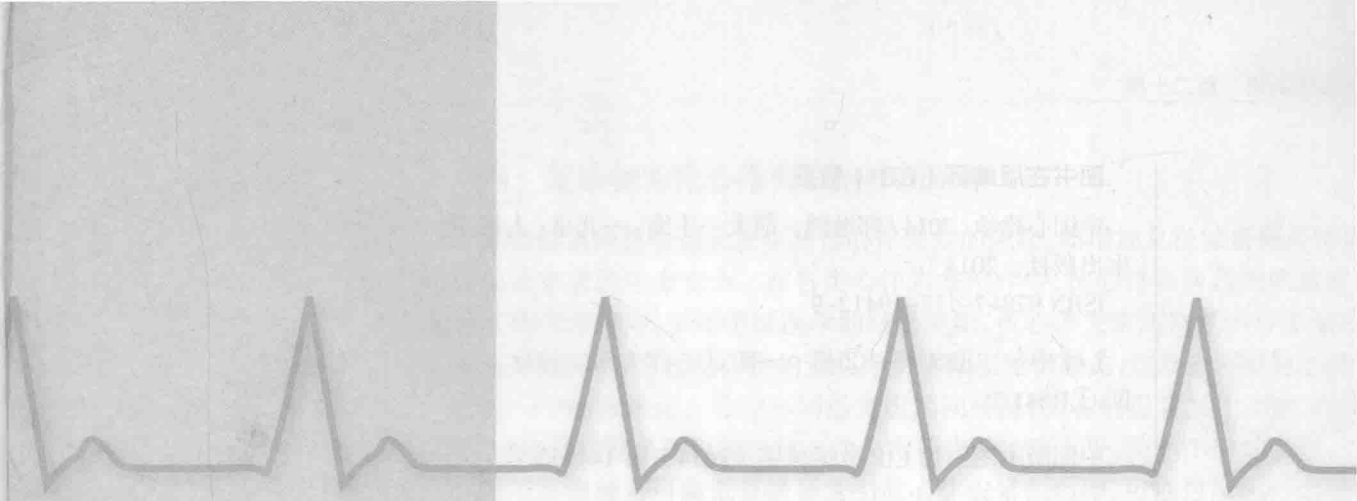
2014

ZHONGGUO
XINLÜXUE 2014

主 编 郭继鸿 胡大一
主 审 蒋文平 方祖祥



 人民卫生出版社



中国心律学 2014

主 编 郭继鸿 胡大一
主 审 蒋文平 方祖祥
副主编 马长生 杨延宗 吴书林
方 全 浦介麟 张 钺

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

中国心律学. 2014 / 郭继鸿, 胡大一主编. —北京: 人民卫生出版社, 2014

ISBN 978-7-117-19412-9

I. ①中… II. ①郭…②胡… III. ①心律失常 - 诊疗
IV. ①R541.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 144950 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

中国心律学 2014

主 编: 郭继鸿 胡大一

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京盛通印刷股份有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 49

字 数: 1254 千字

版 次: 2014 年 11 月第 1 版 2014 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-19412-9/R · 19413

定 价: 199.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

作者 (以姓氏汉语拼音为序)

姓 名 作者单位

白 融 首都医科大学附属北京安贞医院
鲍慧慧 南昌大学第二附属医院
蔡 琳 成都市第三人民医院
曹克将 南京医科大学第一附属医院
常 栋 大连医科大学附属第一医院
陈 傲 上海交通大学医学院附属仁济医院
陈 丽 首都医科大学附属北京安贞医院
陈 琪 解放军总医院
陈大江 南京医科大学第一附属医院
陈灏珠 复旦大学附属中山医院
陈俊峰 大连医科大学附属第一医院
陈康玉 安徽省立医院
陈颖敏 上海交通大学医学院附属仁济医院
程 呈 北京大学人民医院
程晓曙 南昌大学第二附属医院
褚现明 青岛大学医学院附属医院
邓文宁 首都医科大学附属北京安贞医院
丁世芳 武汉大学人民医院
丁燕生 北京大学第一医院
董 蕾 北京市第六医院
董建增 首都医科大学附属北京安贞医院
杜 鑫 天津医科大学总医院
段江波 北京大学人民医院
方 全 北京协和医院
方丕华 阜外心血管病医院
冯 亮 中日友好医院
傅国胜 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
傅义程 解放军总医院
高 静 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

姓 名 作者单位

高 英 北京大学航天中心医院
高传玉 河南省人民医院
高宇平 山西大医院
葛均波 复旦大学附属中山医院
葛英辉 河南省人民医院
郭 飞 汕头大学医学院第一附属医院
郭 帅 哈尔滨医科大学附属第一医院
郭继鸿 北京大学人民医院
郭雪原 首都医科大学附属北京安贞医院
韩 玲 首都医科大学附属北京安贞医院
韩 硕 中国医科大学附属第四医院
韩钟霖 南京医科大学第一附属医院
何 榕 北京大学第三医院
何国祥 第三军医大学附属西南医院
何金山 北京大学人民医院
洪 江 上海市第一人民医院
洪炳哲 大连医科大学附属第一医院
侯小峰 南京医科大学第一附属医院
胡大一 北京大学人民医院
黄 兵 武汉大学人民医院
黄达阳 哈尔滨医科大学附属第一医院
黄思慧 北京大学第一医院
黄永麟 哈尔滨医科大学附属第一医院
黄元铸 南京医科大学第一附属医院
黄织春 内蒙古医学院附属第一医院
江 洪 武汉大学人民医院
蒋 彬 苏州大学附属第一医院
蒋晨阳 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
蒋文平 苏州大学附属第一医院



- 金元哲 中国医科大学附属第四医院
景永明 山西省运城同德医院
孔祥明 青海大学附属医院
李 红 北京大学人民医院
李 敏 上海交通大学医学院附属仁济医院
李 腾 广东省人民医院心血管病研究所
李 晓 北京大学人民医院
李 央 解放军总医院
李 阳 中国医科大学第一医院
李广平 天津医科大学第二医院
李劲宏 阜外心血管病医院
李树岩 吉林大学第一医院
李学斌 北京大学人民医院
李学文 山西大医院
李毅刚 上海交通大学医学院附属新华医院
梁 卓 解放军总医院
梁延春 沈阳军区总医院
林 荣 福建医科大学附属泉州第一医院
林 运 首都医科大学附属安贞医院
林玉壁 暨南大学附属第一医院
林治湖 大连医科大学附属第一医院
刘 峰 上海交通大学医学院苏州九龙医院
刘 刚 北京大学人民医院
刘 刚 河北医科大学第一医院
刘 俊 阜外心血管病医院
刘 念 首都医科大学附属北京安贞医院
刘 彤 天津医科大学第二医院
刘 雯 北京大学人民医院
刘金秋 大连医科大学附属第一医院
刘娜娜 阜外心血管病医院
刘仁光 辽宁医学院附属第一医院
刘少稳 上海市第一人民医院
刘书旺 北京大学第三医院
刘文玲 北京大学人民医院
刘颖娴 北京协和医院
刘元生 北京大学人民医院
刘增长 重庆医科大学附属第二医院
刘志泉 安徽省立医院
刘周英 阜外心血管病医院
柳 茵 青海大学附属医院
卢永昕 华中科技大学同济医学院附属协和医院
鲁 端 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
鲁志兵 武汉大学人民医院
马长生 首都医科大学附属北京安贞医院
聂俊刚 首都医科大学附属北京安贞医院
宁 曼 首都医科大学附属北京安贞医院
浦介麟 阜外心血管病医院
齐 欣 北京医院
曲秀芬 哈尔滨医科大学附属第一医院
任 璐 北京大学第一医院
阮燕菲 首都医科大学附属北京安贞医院
沙来买提·沙力 复旦大学附属中山医院
单兆亮 解放军总医院
余 飞 北京大学第三医院
石 亮 首都医科大学附属北京朝阳医院
史力斌 北京大学第一医院
宋 磊 上海交通大学医学院附属仁济医院
宋建平 苏州大学附属第一医院
宿燕岗 复旦大学附属中山医院
孙雅逊 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
孙玉杰 北京大学人民医院
谭学瑞 汕头大学医学院第一附属医院
汤宝鹏 新疆医科大学第一附属医院
唐光能 遵义医学院
田 力 河北医科大学第一医院
田 芸 成都市第三人民医院
田轶伦 汕头大学医学院第一附属医院
万 征 天津医科大学总医院
汪道武 南京医科大学第一附属医院
王 斌 北京大学航天中心医院
王 华 北京医院
王 君 上海交通大学医学院附属新华医院
王 骏 复旦大学附属华山医院静安分院
王 乐 河北医科大学第一医院
王 龙 北京大学人民医院
王 楠 大连医科大学附属第一医院
王 垚 南京医科大学第一附属医院
王炳银 上海交通大学医学院苏州九龙医院
王冬梅 中国人民解放军白求恩国际和平医院



- 王红宇 山西医科大学第二医院
王惠琴 中日友好医院
王立群 北京大学人民医院
王鸣和 复旦大学附属华山医院静安分院
王松云 武汉大学人民医院
王禹川 北京大学第一医院
王云龙 首都医科大学附属北京安贞医院
王泽峰 首都医科大学附属北京友谊医院
王志鹏 北京沙河中医院
王忠振 大连医科大学附属第一医院
王祖禄 沈阳军区总医院
吴 兵 福建医科大学附属泉州第一医院
吴 林 北京大学第一医院
吴寸草 北京大学人民医院
吴书林 广东省人民医院心血管病研究所
吴晓燕 首都医科大学附属北京安贞医院
吴永全 北京友谊医院
夏云龙 大连医科大学附属第一医院
向晋涛 武汉大学人民医院
相晓军 山西大医院
熊 英 西安交通大学医学院第一附属医院
徐明菊 遵义医学院
许 原 北京大学人民医院
禰婉玲 汕头大学医学院第一附属医院
严 激 安徽省立医院
严干新 Lankenau Institute for Medical Research, U.S.A
杨 靖 北京大学人民医院
杨 琳 西安交通大学医学院第一附属医院
杨 洋 吉林大学第一医院
杨德彦 北京协和医院
杨杰孚 北京医院
杨巧梅 北京大学第一医院
杨新春 首都医科大学附属北京朝阳医院
杨延宗 大连医科大学附属第一医院
易 忠 北京大学航天中心医院
于 波 中国医科大学第一医院
于海波 沈阳军区总医院
于诗鹏 University of Toledo, U.S.A
晁 峰 北京大学人民医院
张 帆 北京大学人民医院
张 峰 南京医科大学第一附属医院
张 萍 清华大学长庚医院
张 阳 重庆医科大学附属第二医院
张 媛 北京大学第三医院
张博涵 大连医科大学附属第一医院
张海澄 北京大学人民医院
张疆华 新疆医科大学第一附属医院
张丽丽 北京大学航天中心医院
张梅静 北京大学航天中心医院
张树龙 大连医科大学附属第一医院
张夏琳 北京康复医院
张逸群 复旦大学附属中山医院
张志军 山西大医院
赵笑春 北京大学人民医院
赵运涛 北京大学航天中心医院
赵志强 天津医科大学第二医院
郑明奇 河北医科大学第一医院
周 淳 大连医科大学附属第一医院
周 菁 北京大学第一医院
周 赟 复旦大学附属华山医院静安分院
周胜华 中南大学附属湘雅二医院
周贤惠 新疆医科大学第一附属医院
周益锋 中日友好医院
邹建刚 南京医科大学第一附属医院
朱 超 解放军总医院
Antzelevitch Masonic Medical Research Laboratory, U.S.A

前言

与历年不同,本应春天完成的中国心律学书稿,今年却拖至入夏的六月天,这使我对六月别生新感。尽管此时已骄阳高挂,酷夏峥嵘已露,但我却情有独钟地喜爱上今年的六月天,这是跨越春种夏长而兼有两季大美的时节。在这艳阳高照的六月天,大地与万物都彰显着无限生命力,辛勤挥洒的汗水顷刻就化为秋实之露。

如果把《中国心律学 2014》这部专著比喻为春天播种,那确实逼真贴切。就是在甲午早春的三月,编写组就开始策划觅题,张榜求文。那百多个文题还在春寒料峭之时就播撒在肥沃的黑土地上了。历经几月,在各个撰稿人勤劳汗水的浇灌下,春苗破土,入夏疯长。多少夜以继日,精益求精的阅文绘图,一丝不苟的编审通读……。天道酬勤,开镰丰收了,一本敦厚扎实、内容前沿的专著如期面世了。在你万般辛劳之后,手捧这沉甸甸的巨著时,“云在青天书在手”的那股豪迈意境顿时从脚下升起。

事必躬亲,这是我作为主编的律己之约,故每临此刻,都要强制性“闭关”数月而专志撰稿。严实的窗户将世间的喧哗与浮躁关之于外,就像远离了滚滚红尘。暂时告别了名利场,拜金的世俗也丢在脑后。此时孤独的你,却能找到一片清幽之地,与明月清风为伴,追逐那怡静的梦幻,找回那片心灵的净土。你可在幽静中观赏水中游鱼在吹笛,聆听林中鸟儿的对歌;还可在通幽曲径行诗低吟,行到水穷处,坐看云起时;还可坐听岁月那点滴往事落在生活的琴弦上,轻弹出悠远醉人的曲律。看似孤独了,但在孤独之境,更易深思长考,意识更专注,思考更深远,思维更活跃。此时的你会深深感到,表面的孤独其实是一种大美,是一种享受。你失去的是世俗的自我,而得到的是笔下生花,行文如流。那篇篇佳作,如甘美的泉水,沁人心脾。

摆在案头那即将面世的《中国心律学 2014》,文逾百万,插图近千,分明又是一本让人爱不释手的上乘佳作。这套读者深爱的心律学系列丛书,准确而言是一套中国心律学的年鉴。其每卷都要把当年基础理论的新突破、新建树,把该年出现的诊疗技术新亮点、新仪器、新方法一一展现。除此,心律学的各亚专业,包括无创心电学、心脏起搏器、ICD、CRT、射频消融术、抗心律失常药物、猝死预防等方面的新进展、新概念也都囊括其中。而该年度国内外心律学相关的专家共识及指南解析也是全书必不可缺的内容。因此,称其为中国心律学年鉴绝不为过。

当你把先后出版的七个卷本均一手在握时,每位读者在心律学领域九成以上的疑问与求索都能得到满意的解答。

2014 卷本中,全书字图之比稍有变化,即插图比例略有升高。插图比例的增大更益于读者对内容的深刻理解,更能节省阅读所需时间。

2014 卷本著者的队伍明显扩大,更多的学者与业内人士欣然加盟,这里包括外资企业的技术人员,旅居欧美的知名学者,甚至国际著名学者 Antzelevitch、严干新等也都撰文送稿,他们

都想借此平台能与国内专业人士建立良好的学术联系,宣传学术主张、前沿观点及科研最新成果。

2014 卷本编写组的水平也在提高,他们的任务繁多:初期选题、招贤求文、取舍稿件,统一格式、全书通读,清样校对等。但凭借高度的责任心,凭借日夜兼程的勤劳,最终使本书的品味再高一筹。

2014 年,是中国农历的又一个甲午年。一提甲午自然让人想起两个甲子前的中日海战,虽然这不是近代史上中国蒙受的最后一次国耻,但至今仍让人感到国威丧尽的窒息。不消两个时辰,大清帝国赫赫有名的北洋水师就已全军覆没,而败后丧权辱国的马关条约第三次谈判后,日方暗杀的子弹射入清政府首席代表李鸿章的面颊。还能让人想到,甲午海战完败后的五年,李鸿章再次忍辱负重,签署了再辱中华的辛丑条约,而积劳成疾的这位顾命大臣却惨死在贤良寺居所的榻前。在那败落凄凉的贤良寺正厅,只留下他“含谏吐忠”四个令人心酸落泪的大字。蒙屈受辱的历史常让人仰天长叹,低头痛泣,常能点燃我们心中那难以平复的火种,让每位中华匹夫的心中升起一股不可推卸的强国使命感,并尽杯水车薪之力,再铸我中华雄魂。

尽管两甲子已过,但是,甲午耻,犹未雪,国人恨,何时灭!国殇,何时不再来!

与上卷本一样,前言结尾既有签字,又有印章。但本卷前言最后的印章系大师崔自默赐制,自默先生是范曾先生的得意高足,曾获国学大师文沙怀“五百年一奇才”的少有评价。看过自默先生书画艺术集的人才能体会到文老点评的妙哉,你才会感到高处不胜寒,你才会在崔先生的博大精深之下感到学识的苍白,功力的菲薄。“催人自新”的感觉也油然而生。本卷也欲借自默先生的神功,“企沾仙气”。

前言收笔在际,今年与各位读者共勉的是文艺复兴时期艺坛三杰中拉斐尔的一句话:“征程上的成功者,是用脚步丈量着最初的理想,是用汗水浇灌着新的希望”。



劉維鴻

二〇一四年八月十五日

目 录

第一篇 心律失常的基础研究	1
1. 心房的基因表达与变异	2
2. 低龄房颤者常伴基因突变	7
3. 房颤的转基因治疗	14
4. T 型钙通道	22
5. 心脏 SCN10A 通道	26
6. 心脏 K_{ATP} 通道	32
7. 钙离子 / 钙调素依赖性蛋白激酶 II	40
8. 心脏 TRPM4 通道	48
9. 离子流的相互作用	52
10. 钠钙处理蛋白的氧化还原调控	57
11. 窦房结细胞的钙钟和膜钟	63
12. 复极储备异常与恶性室性心律失常	67
第二篇 心电学进展	73
1. 早复极波的进展与 Heng 分型	74
2. 碎裂电位与心房纤维化	91
3. 室早 QRS 波时限预测室早性心肌病	94
4. 消融性 Epsilon 波	98
5. Brugada 波的鉴别诊断 2014	101
6. lamin A/C 基因突变与传导系统病变	113
7. 室颤预警:Brugada 综合征伴下侧壁导联早复极波	116
8. 散点图:间位性室早二联律机制	121
9. 散点图:不典型心房扑动的诊断	128
10. P/PR 比值与全因死亡率	133
11. 心电图诊断右室肥厚的进展	137
12. 房束旁道与 QRS 波形成机制	142
第三篇 心脏性猝死的预警与预防	147
1. 儿童心脏性猝死	148



2. 肾紧张与室颤	157
3. QRS 波时限与心脏性猝死	159
4. 室颤伴完全性右束支阻滞	165
5. 应激性心肌病 2014	170
6. 应激性心肌病 ST-T 变化机制	178
7. 多形性室速引起猝死诊断的演变	182
8. 伴早复极波的室颤电风暴	187
9. 快速非持续性室速	192
10. 腺苷试验	199
11. 运动无症状性非持续性室速	202
 第四篇 ICD 及应用	209
1. ICD 的现代认识	210
2. 血管内 ICD 的植入	222
3. 单线圈 ICD 的临床应用	225
4. ICD: 电池耗竭更换的死亡风险	228
5. ICD: 节律诊断性放电	232
6. ICD: 减少超感知的新功能	235
7. ICD: CPVT 的疗效	240
8. ICD: 心肌淀粉样变的治疗	242
9. ICD: 心脏结节病的治疗	245
10. CRT-D 患者室速的意义	249
11. β 受体阻滞剂减少 ICD 不适宜放电	252
12. 电风暴治疗进展	257
 第五篇 心脏起搏器技术	263
1. 超声无导线心脏起搏	264
2. 左室多点起搏	275
3. 左室心内膜起搏	278
4. 心外膜起搏器植入新技术	282
5. 低电压刺激终止室速新方法	289
6. 电极导线介导的三尖瓣反流	297
7. 起搏电极导线感染的中国现状	310
8. 电极导线拔除引起的动静脉瘘	315
9. 心律植入装置与房颤	320
10. 反向模式转换: 如何更好工作	328
 第六篇 CRT	335
1. CRT: 适应证 2013	336
2. CRT: 双室相互作用新视点	338

3. CRT:临床疗效再评价	343
4. CRT:AV 间期与获益	354
5. CRT:参数优化的新认识	359
6. CRT:无反应的预测因子	363
7. CRT-D:右室电极位置的影响	367
8. CRT:AV 优化对左室电延迟的影响	372
9. CRT:电机械和血流动力学作用	376
10. 类本位曲折预测 CRT 疗效	381
11. 左心衰竭患者右心功能的评估	386
12. 左房容积指数	390
第七篇 心脏电生理进展	393
1. 导管消融 4D 新技术	394
2. 第二代冷冻消融技术	398
3. 激光球囊消融技术	401
4. 转子消融	408
5. 体表三维标测:心电学的又一里程碑	412
6. 左房结构与折返	429
7. 房性心律失常的体表三维标测	437
8. 消融及心耳微创切除联合治疗心耳房速	441
9. 右室流出道室早、室速消融失败原因	444
10. 新型食管调搏仪与应用	449
11. 心电不同步显像	464
第八篇 房颤的现代观点	469
1. 舒张性心衰患者房颤的消融	470
2. 预测房颤消融效果的临床因素	475
3. 相性消融治疗持续性房颤	479
4. 导管消融降低卒中率	483
5. 左心耳形态与脑卒中	487
6. 急性转复房颤的血栓栓塞	491
7. 房颤与功能性二尖瓣反流	497
8. PR 间期与房颤	503
9. 漏斗胸与房颤	507
10. 去自主神经与肺静脉隔离联合治疗房颤	510
11. 房颤性心肌病消融后左室逆重构	516
12. 迷走神经刺激对房颤影响的双重作用	521
第九篇 遗传性心律失常	525
1. 短 QT 综合症的热点问题	526



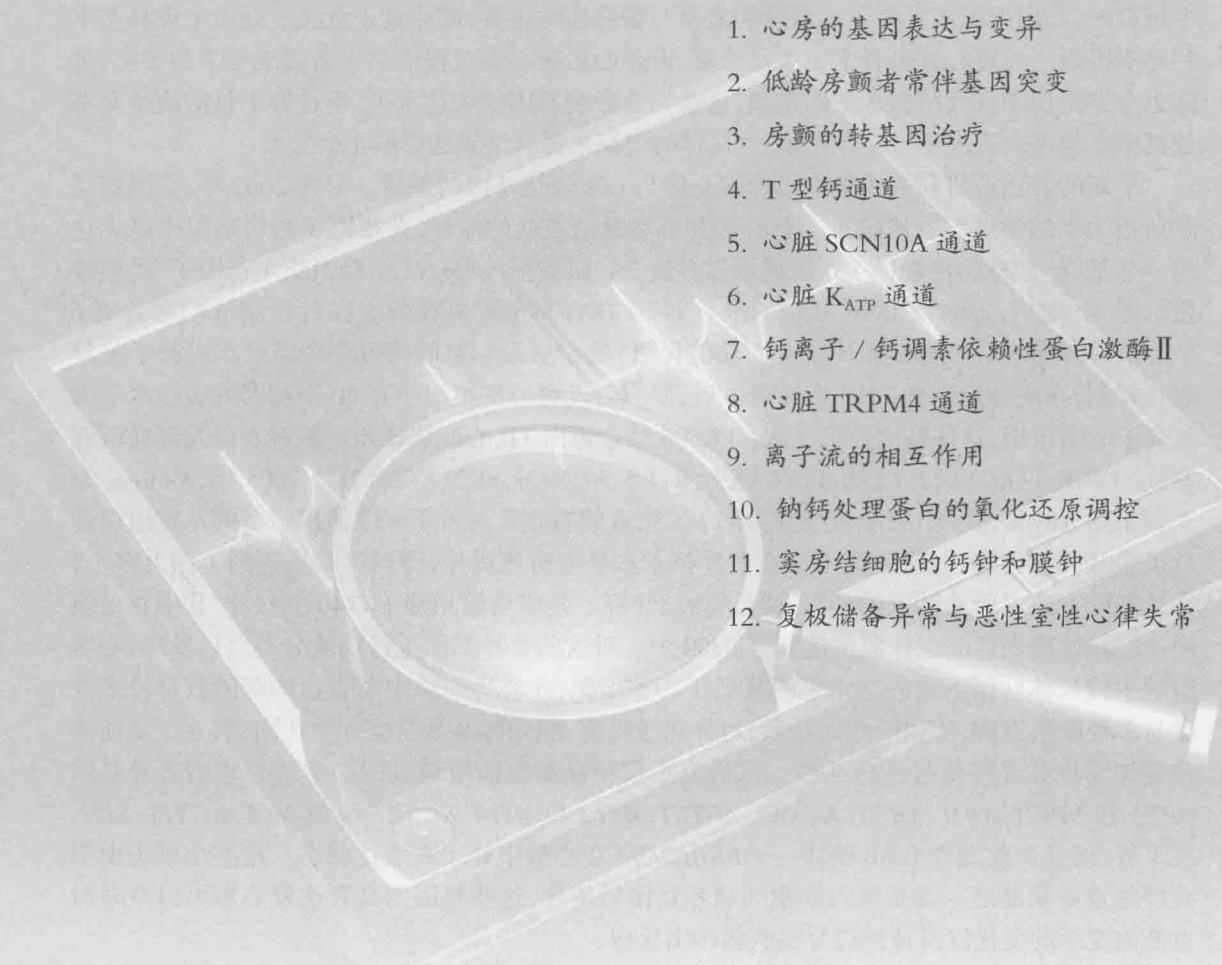
2. 遗传性心律失常新视野·····	530
3. 13 型 LQTS·····	533
4. 隐匿性 1 型 LQTS·····	539
5. LQTS 患者的遗传性房颤·····	544
6. CASQ2 型 CPVT·····	550
7. Brugada 波患者的房颤·····	557
8. Brugada 综合征伴 1 型 ST 段抬高·····	560
9. 无症状 ARVC 患者的运动试验·····	564
10. ARVC 室速与猝死的季节变化·····	566
11. 遗传性心律失常诊断的 Exome 程序·····	570
12. 奎尼丁治疗 Brugada 综合征的窘境·····	574
第十篇 心律失常的药物治疗·····	579
1. 抗心律失常的孤儿药物·····	580
2. 新型抗心律失常药物·····	582
3. 钙激活剂:西洛他唑·····	587
4. β 受体阻滞剂:纳多洛尔·····	591
5. 稳心颗粒:国际研究最新进展·····	595
6. 决奈达隆:抑制房室结 I_f 电流·····	612
7. 普萘洛尔:治疗 LQT3 新视点·····	616
8. Na^+ 阻滞剂:在 CPVT 的应用·····	619
9. 达比加群酯与华法林的比较·····	623
10. LQTS: β 受体阻滞剂的选择·····	625
11. 卒中预防的亚洲视角·····	631
第十一篇 心律失常相关技术与疾病·····	637
1. 冠脉 CT 成像·····	638
2. 脑起搏器·····	645
3. 左室辅助装置·····	650
4. 二尖瓣夹合术·····	669
5. 结节性心脏病与心律失常·····	672
6. 心血管病与性生活·····	676
7. 运动相关性心脏猝死·····	681
8. MRI 评估心肌纤维化·····	685
9. 房颤的无症状卒中·····	688
10. 植入装置记录房颤的价值·····	691
11. 站立体位不耐受导致的晕厥·····	696
12. 肥厚型心肌病伴房颤的治疗·····	705



第十二篇 指南解读与其他	711
1. 2013 美国心衰指南解读	712
2. 2014 美国房颤指南解读	717
3. 2014 中国心衰诊治指南解读	726
4. 2013 国际原发性遗传心律失常共识解读	729
5. 心房去自主神经治疗	738
6. 晚钠电流与收缩舒张功能	744
7. 心脏成纤维细胞与心律失常	749
8. 镁与心律失常	753
9. 迷走神经电刺激与心脏保护	757
10. 静息心率与猝死	761
11. QT 间期与房颤	764
12. 复极储备与心律失常	768

第 一 篇

心律失常的基础研究

- 
1. 心房的基因表达与变异
 2. 低龄房颤者常伴基因突变
 3. 房颤的转基因治疗
 4. T型钙通道
 5. 心脏 SCN10A 通道
 6. 心脏 K_{ATP} 通道
 7. 钙离子 / 钙调素依赖性蛋白激酶 II
 8. 心脏 TRPM4 通道
 9. 离子流的相互作用
 10. 钠钙处理蛋白的氧化还原调控
 11. 窦房结细胞的钙钟和膜钟
 12. 复极储备异常与恶性室性心律失常



1. 心房的基因表达与变异

与心室肌细胞不同,心房肌细胞除了收缩射血功能以外,亦可以分泌神经激素信号分子,并可作为外源性神经激素信号的靶点。随着人类基因组计划的完成,基因芯片、全基因组关联研究以及测序技术的进步极大地推动了对心房基因表达的研究进程,同时研究的范围也得到了很大拓展,不仅涉及生理及病理状态下基因表达水平的改变,而且包含基因变异与心律失常的关联研究。对人类心房所特有的基因表达谱及基因变异的研究,可以帮助更好地理解心房的工作机制,并为心律失常提供潜在的治疗靶点。本文将对近年来本领域的研究进展进行总结介绍。

一 正常人类心房表达谱

多年来,人们致力于心房所特有的基因表达模式的研究,以期进一步了解心房在生理及病理状态下如何行使其功能。出于伦理等方面的需要,在进行正常人类心房组织的基因表达水平研究时,心房组织多来源于心衰晚期需要心脏移植的患者,而非真正意义上处于生理状态下的心房组织。虽然心衰患者主要累及心室,但是心房在心衰过程中由于血液流变学的变化,可能也会发生功能以及结构水平的重塑,这些均会影响基因的表达水平,不过鉴于目前的研究都是集中在基因表达水平的差异比较上,这样的组织来源对结果的影响不会太大。

早期的表达谱研究主要集中于探索心房与心室表达基因的差异。早在 2002 年,美国德克萨斯州大学的学者们就比较了小鼠心房和心室基因表达的差异,并报道了心房组织中高表达的一些基因[肌球蛋白轻链 1A、肌球蛋白轻链 2A、肌脂蛋白(*SLN*)、结缔组织生长因子、凝溶胶蛋白等]。随后, Peter 等运用 Affymetrix (HG-U133A) 高密度寡核苷酸探针所制成的芯片对 6 个心脏移植患者(心衰患者, NYHA 心功能Ⅳ级)的左房及左室的两万多个转录本进行了差异表达检测,在成功检测到 7115 个转录本后,研究者发现心房组织中有 40 个基因的表达水平明显高于心室组织,这些基因包括 *SLN*、FK506 结合蛋白 11、心肌肌球蛋白重链 6 以及钾通道亚家族[*TWIK-1* (*KCNK1*)、*TASK-1* (*KCNK3*)、*Kv1.5* (*KCNA5*)、*SK2* (*KCNN2*)]。2005 年, Andreas 等人则采用 Affymetrix (U133A+B) 芯片对 17 位患者的右心耳与若干例遗体捐赠者的左室组织进行了全基因组检测,此次研究不仅在芯片技术水平上有所进步,即探针数量达到了四万多个,在此基础上还对所检测到的基因进行了功能注释。共成功检测到 11 740 个探针,其中心房组织中特异性高表达的探针数量达到了 3300 个。对这些差异基因进行功能分类以后发现,心房组织中线粒体转录本的表达水平明显低于心室组织;在心房组织中高表达的基因数量较多并参与多种细胞过程,比如细胞间联系、对外刺激反应、胆固醇及蛋白糖苷类代谢,其分子功能涉及受体活性和受体信号蛋白活性。该研究不仅验证了以前报道过的心房与心室的差异基因 *NPPA* 和 *NPPB*、*ADM*、*TBX5*、*KCNA5*、*AGTR1*、*MYL3* 和 *MYL4*、*KCNK1* 和 *KCNK3*、*KCNJ3*、*SLN*、*PLN* 等,而且首次发现 ErbB 受体——*ERBB2/3/4* 在心房中处于高表达状态。这些结果也说明心房的重要功能之一就是参与细胞间联系及信号传导,这些基因的高表达使心房可以及时对血液流变学的变化以及神经内分泌刺激作出反应。



近两年,随着对心房表达谱认识的不断深入以及表观遗传学研究的热潮,基因表达的研究内容也得到了进一步的丰富,除 mRNA 表达水平的差异以外,人们逐渐开始研究心房 miRNA 的表达水平。2012 年,Hsu 等对左右心耳的 miRNA 和 mRNA 的表达水平同时进行了系统研究,发现 miR-143 为左右房中表达水平最高的 miRNAs。左右房的 miRNAs 表达确实存在差异,共发现 32 个 miRNAs 在左右房中的表达水平存在差异(表 1-1-1)。其中 18 个 miRNAs 在左房的表达水平高于右房;另外 14 个 miRNAs 则在右房中高表达。此外,对 mRNA 表达水平的研究发现左右房共有 746 个差异基因,其中 305 个基因在左房中高表达,441 个基因在右房中高表达。将这些差异基因根据 *P* 值排序后,排名在前 20 的基因见表 1-1-2,这些基因中 *PITX2* 在左房高表达,经过对 19 个心房组织的 *PITX2* 表达水平进行 RT-PCR 验证后,验证结果亦显示 *PITX2* 在左房中高表达。与之相对应的是受 *PITX2* 抑制的 *BMP10* 在右房中高表达,这些都说明这次检测结果的可靠性。此次的研究还发现两个心肌特异的转录本 *MYL2* 和 *HCN4* 分别在左房和右房中高表达。研究者在分析了差异 mRNA 模体的基础上,发现 165 个心房基因的 3'UTR 区有 miR-133a 的结合位点,miR-133a 与之结合以后会导致其表达水平降低,对其表达起到负调控作用。研究结果表明,这些基因在右房的表达水平均高于左房,与此相对应的是 miR-133a 在左房的表达水平高于右房,这也解释了其目标 mRNA 在左房低表达的机制。这一研究富有创新性,将 mRNA 与 miRNA 的表达水平同时进行研究,在分析差异基因的同时,又解释了部分基因差异表达的机制,这一方法在以后的研究中也借诸多借鉴。

表 1-1-1 左右房差异表达的 miRNAs

miRNA 编码 ^a	心房浓度 ^b	差异的绝对倍数	优势表达	P 值 ^c	FDR ^e
hsa-miR-10b	6.05E-04	3.94	Left	2.13E-11	5.91E-09
hsa-miR-100	1.38E-02	3.23	Left	3.50E-11	7.28E-09
hsa-miR-135b	8.58E-06	4.99	Right	5.79E-07	4.02E-05
hsa-miR-487a	1.38E-05	2.25	Left	8.77E-06	3.65E-04
hsa-miR-4448	1.34E-05	2.28	Left	3.59E-05	1.30E-03
hsa-miR-585	1.39E-05	2.27	Right	4.68E-05	1.56E-03
hsa-miR-1275	1.58E-05	2.09	Right	7.83E-05	2.28E-03
hsa-miR-483-5p	2.43E-05	2.20	Right	8.08E-05	2.28E-03
hsa-miR-4284	2.18E-05	2.45	Left	9.24E-05	2.39E-03
hsa-miR-9	1.43E-04	1.92	Left	9.48E-05	2.39E-03
hsa-miR-1973	1.89E-05	2.48	Right	1.05E-04	2.49E-03
hsa-miR-125b-1*	2.31E-05	1.90	Left	2.45E-04	4.75E-03
hsa-miR-4497	3.63E-05	2.00	Right	2.88E-04	5.33E-03
hsa-miR-425	9.38E-04	1.76	Right	6.25E-04	1.00E-02
hsa-miR-125b	6.58E-03	1.78	Left	6.27E-04	1.00E-02
hsa-miR-92b	8.89E-05	1.87	Right	8.18E-04	1.24E-02
hsa-miR-150	1.25E-04	1.72	Right	1.16E-03	1.64E-02
hsa-miR-708	5.80E-05	1.77	Left	1.18E-03	1.64E-02
hsa-miR-495	1.51E-05	1.76	Left	1.64E-03	2.10E-02
hsa-miR-3123	3.73E-05	2.04	Left	1.76E-03	2.22E-02



续表

miRNA 编码 ^a	心房浓度 ^b	差异的绝对倍数	优势表达	P 值 ^c	FDR ^c
hsa-miR-24-1*	1.19E-04	1.78	Left	1.95E-03	2.39E-02
hsa-miR-202*	9.28E-06	1.86	Left	1.98E-03	2.39E-02
hsa-miR-155	1.03E-04	1.72	Right	2.20E-03	2.48E-02
hsa-miR-376c	6.82E-05	1.67	Right	4.10E-03	4.17E-02
hsa-miR-4792	2.89E-04	1.84	Left	4.75E-03	4.71E-02
hsa-miR-766	1.01E-05	1.67	Left	5.05E-03	4.95E-02
hsa-miR-675*	1.94E-05	1.64	Right	7.15E-03	6.70E-02
hsa-miR-378f	1.06E-04	1.85	Left	7.61E-03	6.92E-02

表 1-1-2 前 20 个左右房的差异表达基因(根据 P 值排序)

基因标识	心房浓度 [*]	差异的绝对倍数	优势表达	P 值 [†]	FDR [†]
<i>HAMP</i>	6.42E-05	121.18	Right	1.55E-111	2.77E-107
<i>BMP10</i>	5.51E-04	282.13	Right	1.39E-096	1.24E-092
<i>PITX2</i>	9.19E-06	116.33	Left	8.72E-072	5.20E-068
<i>C2orf14</i>	4.32E-06	126.97	Right	1.15E-048	5.13E-045
<i>C19orf33</i>	4.83E-06	20.81	Left	2.70E-039	9.66E-036
<i>LOC100144602</i>	1.60E-06	106.15	Left	1.32E-033	3.95E-030
<i>MYL2</i>	2.08E-04	10.35	Left	5.11E-033	1.31E-029
<i>BDKRB1</i>	3.61E-06	41.17	Left	1.10E-031	2.46E-028
<i>SALL1</i>	2.57E-06	28.67	Right	6.53E-031	1.30E-027
<i>DNASE1L3</i>	4.95E-06	12.47	Right	8.28E-031	1.48E-027
<i>KRT7</i>	7.34E-06	14.19	Left	1.53E-030	2.48E-027
<i>FAM84A</i>	4.89E-06	17.27	Right	5.67E-030	8.46E-027
<i>IRX3</i>	1.07E-05	8.39	Right	3.75E-029	5.16E-026
<i>THBS4</i>	5.75E-05	9.54	Left	2.55E-027	3.27E-024
<i>ANKRD30BL</i>	2.26E-06	>1000	Left	1.97E-026	2.17E-023
<i>SYT4</i>	7.43E-06	27.11	Left	2.05E-026	2.17E-023
<i>ALOX15</i>	1.85E-05	15.03	Left	2.06E-026	2.17E-023
<i>CLDN18</i>	8.92E-06	12.62	Left	5.19E-026	5.16E-023
<i>RBP4</i>	1.50E-05	6.52	Left	1.10E-024	1.03E-021
<i>HCN4</i>	1.99E-05	7.53	Right	1.28E-024	1.14E-021

* 在左、右心房标测的 miRNA 平均比值

† 基于 EdgeR 成对分析所得 P 值和 FDRs

2014 年初, *Heart Rhythm* 又发表了一篇研究心房基因表达谱的文章, 该研究将 53 个左房与 52 个右房的表达谱进行比较后发现, 109 个转录本所对应的 106 个基因在左右房组织中的表达水平存在差异。左房中表达量最高的基因为 *AKR1B1*, 右房中表达量最高的基因为 *SMAD6*。研究者将这一结果与 2012 年的研究结果进行对比后发现, 2012 年所发现的前 20