维普资讯 http://www.cqvip.com

QT离散度

临床学院内科 周 健 综述 饶邦复 审校

中图分类号 R540.4

1985年Campbell[1]首先发现不同导联间的QT间期差异有其规律性，提出QT离散度(QT dispersion,QTd)这一概念。1990年Day[2]等又证实QTd具有一定临床意义，以后有关QTd的研究逐渐增多，涉及方法学研究、QT延长综合征(LQTS)、心肌梗塞(MI)、心功能不全、室性心律失常、抗心律失常药物监测等方面。

1 QTd及其衍生参数

QTd:指标准12导心电图上最大QT度间期与最小QT间期的差[2];心率校正的QT的离散(QTcd):指标准12号心电图上最大的心率校正的QT(QTc)与最小的QTc之差[2];JT离散度(JTd):指标准12导心电图上最大JT间期(JT间期:指QRS波终末到T波终末的时间间隔)与最小JT间期间之差[3];心率校正的JT的离散度(JTcd):指标准12导心电图上最大的心率校正JT间期(JTc)与最小JTc间之差[3];QT离散比(QT_{dR}):指QTd与平均RR间期的百分比[4];导联校正QTd(AQTd):指QTd除以所测的有效导联数的平方根[5]。以上参数均能反映心室复极的离散程度，而QTd是最基本的参数，JTd与QTd有相同的意义，但JTd不受QRS波的影响，QTcd与JTcd两参数排除了心率的干扰，QT_{dR}较QTcd更有利于对室颤的预测[4]，AQTd排除了删除导联数的多少对QTd的影响[5]。但迄今尚无以上参数间的相关研究结果。

2 方法学

2.1 记录方法 QTd测量的标准化方法应是以同步12导心电图记录为测量依据，它可避免在不同心动周期受RR间期长短，心率变异和交感神经功能等因素的影响，可同步测量同一次心动周期的QT间期，重复性较好，但由于同步12导心电图机价格昂贵，尚难普及，所以非同步常规12导心电图记录测量QTd仍为一种简便易行的方法，可用单或三导心电图机记录。此外尚有体表心脏标测及单相动作电位(MAP)标测，虽然可获得更多可靠的心电信息，但由于设备条件或属创伤性检查，临床应用有困难。

2.2 测量方法 QTd的测量最关键的是QT的测定，它是从QRS波的起点至T波回到TP基线处 起点标志清楚较容易确定，终点判定则较困难，一般采用下列4种方法:(1)T波降支与等电位线的交点[6];(2)T波与U波之间的切迹最凹点[6];(3)T波降支最大切线与等电位线的交点[7];(4)通过T波顶点的T波降支切线与等电位线的交点[7]。同一份心电图分析必须采用同样的T波终点判断法[6]，同一导联连续测量至少3个心搏的QT间期，取其平均值为该导联的QT间期，并以Bazett公式计算QTc间期。此外，应删除记录质量差或T波低平的导联，但有效导联数一般应不少于7个。

2.3 重复性 由于T波终末判定困难，所以QTd测量方法的重复性评价就显得非常重要。Van de Loo等[8]采用两个测量者分别重复测量127例患者的QTd和QTcd的方法进行了重复性评价。结果发现QTd和QTcd的测量在一个测量者的两次重复测量之间和两测量者之间有较好的重复性。Buja[9]和马奕[10]的研究也表明QTd在测量者之间有较好的重复性。Fei等[11]测量了25例正常人非同一天内的两次标准12导心电图的QTd，发现两次心电图的QTd无显著性差异，故认为QTd在正常人短期内测量是稳定的。Kautzner等[12]的研究发现，在一个月内的几次心电图之间的QTd的重复性比QT间期的重复性差。一般来说，同步12导心电图记录的QTd测量比常规12导心电图记录的QTd测量的重复性、可靠性好。

3 QTd的正常值

从现有研究的正常对照组得出的QTd综合看

维普资讯 http://www.cqvip.com

来，手工测量的QTd正常值一般在40～50ms之间[18]而通过计算机数字转换器得出的QTd正常值则在20～50ms之间[8]，马奕等[10]的100例健康成人调查认为QTd的正常值可暂定为<50ms。目前QTd的男、女正常值，各年龄段的正常值还未见报道，有待进行大宗调查。

4 QTd的临床意义

4.1 用于室性心律失常的预测

心室复极不均是室性心律失常的电生理基础，业已证实心外膜单相动作电位可检测心室复极离散，Higham等[14]通过心外膜单相动作电位与体表心电图对比研究证实了心室复极离散度与QTd的变化呈正相关，QTd能真实反映心室复极离散度，用于室性心律失常的预测。

4.1.1 长QT间期综合征(LQTS)室性心律失常的预测

Linker等[15]对9例均有晕厥和尖端扭转性室速(TDP)的先天性LQTS患者研究发现，患者的QTd、QTcd比正常对照组长，而QTd的离散程度与症状的严重程度无相关性。Day等[2]观察了10例有心律失常的LQTS患者和14例无心律失常由索他洛尔引起QT延长患者。结果发现前者的QTd明显比后者长。作者认为QTd反映了心肌复极的区域性不同，可用于评价心律失常的危险性。Priori[16]研究发现，LQTS伴晕厥发作时QTd明显延长，当药物治疗晕厥控制后QTd明显缩短，而晕厥未控制者QTd仍显著延长。又认为LQTS患者的恶性心律失常和猝死发生的预测，QTd比QT间期价值更大。

4.1.2 特发性室速(IVT)或室颤(Vf)

Gill等[17]发现有晕厥史的IVT组QTcd、AQTcd都长于无晕厥史的IVT组，而有晕厥的患者有快速室速(VT)和持续VT。作者认为QTd的增加可能是这类病人快速VT发生的基本机制。Pye等[18]对57例IVT和Vf的病人的QTd研究也发现，其QTd较对照组明显延长。Jordaens等[19]研究显示在无心脏病证据的运动员中，发生VT者比不伴VT者的QTd长。

4.1.3 缺血性心脏病室性心律失常的预测

多组临床研究均发现MI后VT、Vf组比MI后无VT、Vf组QTd长[3,20]。Potratz等[21]比较了70例急性心肌梗塞(AMI)患者MI后第1、3、21天和6月后标准12导心电图QTd、QTcd的变化。发现在AMI后第3天的QTd，有VT和猝死的患者比无VT的患者明显延长，MI后第3天QTcd>85ms明显与随后发生的VT或猝死有关。作者认为QTcd延长可以用于MI后高危患者的识别。

4.1.4 心肌病伴室性心律失常的预测

Buja等[22]比较了伴有室性心律失常和猝死与不伴室性心律失常和猝死的肥厚型心肌病的QTd，QTd在肥厚型心肌病病人比正常人长。在伴有严重室性心律失常或猝死者亦比不伴有者长。Pye等[18]发现扩张性心肌病伴VT或Vf患者亦比不伴VT或Vf患者的QTd长。

4.2 缺血性心脏病

4.2.1 QTd与缺血再灌注

MI早期QTd最长，随病程的推移和成功溶栓后QTd缩短[23]。Morens等[24]对AMI缺血再灌注与QTd关系研究表明:(1)灌注组(TIMI0、1、2、3级)之间QTd、JTd的比较有显著差异，(2)0或1级与2或3级比较亦有明显统计学意义，(3)QTd或QTcd和JTd或JTcd在左前降支冠状动脉闭塞延长明显，同样，前壁MI患者比下壁和侧壁MI患者的QTd延长更显著。QTd与LDH和LDH_1同功酶高峰水平呈正相关趋势。Higham等[25]观察了49例行经皮腔内冠脉成形术的患者术前、术中、术后的QTd的变化。结果是QTd的延长迅速发生在冠状动脉闭塞时，QTd的延长常发生于ST段升高和多支血管病变的严重缺血时，这反映了缺血造成心室复极的改变。

4.2.2 QTd与MI病死率

Glancy等[26]研究了163例AMI后5年内死亡患者与同样数量的存活者，发现死亡组和存活组在AMI早期(2－3天)QTd无差异，存活组QTd从早期到后期阶段明显缩短，而死亡组无明显缩短。作者认为在AMI后的2－3天内QTd测量不能预测今后5年内病死率，MI4周后QTd仍延长与随后的病死率可能有联系。

4.2.3 QTd与冠心病负荷试验的关系

维普资讯 http://www.cqvip.com

Lee等[27]研究证明冠心病患者在运动，多巴酚丁胺和潘生丁负荷试验中QTd明显延长，而正常对照无变化。QTd与负荷试验中出现的节段性室壁运动有关[4]。

4.3 QTd用于评价抗心律失常药物疗效及安全性

4.3.1 Ⅰ类抗心律失常药 Hii等[28]对38例心脏病患者采用Ia类抗心律失常药物治疗，9例发生TDP，发生TDP者QTd和QTcd均明显延长。作者又对发生与未发生TDP者都加用胺碘酮长期治疗，结果发现两组患者QT、QTc均延长，但仅有发生TDP者QTd明显延长。据此，作者认为Ia类药物治疗期间QTd延长与TDP的发生有关。Gillis等[29]研究显示Ia、Ic类抗心律失常药物无效者中，抗心律失常药物导致复极离散增大，QTcd≤45ms预示抗心律失常药物有效。

4.3.2 Ⅱ类抗心律失常药物 Priori等[30]研究发现，在持续性LQTS的患者中，对β受体阻滞剂无效者QTd仍长，而有效者QTd明显缩短，因此作者认为QTd可用于预测LQTS患者的抗肾上腺素治疗的效果。

4.3.3 Ⅲ类抗心律失常药物 Cui等[31]研究Ⅲ类抗心律失常药物胺碘酮、Sentilide和索他洛尔的抗心律失常作用时发现：三种药物均显著延长QT间期，但只有胺碘酮使QTd、QTcd明显缩短。Hii等[28]的研究也发现胺碘引起心室复极延迟是均匀的，不产生QTd延长，因此也很少致TDP。Gillis等[29]观察到在Ⅲ类抗心律失常药物治疗无效者中，QTd仍较长。Hohnloser等[32]报道，索他洛尔治疗有效者QTd缩短，索他洛尔治疗中出现TDP者QTd延长。

4.4 心肌肥厚与心衰

Davey等[33]报告，左室肥厚QTd显著延长，但与心律失常发生无关。Dritsas等[34]发现肥厚型心肌病患者QTcd显著长于继发性左室肥厚患者。肥厚型心肌病患者的QTcd还与左室肥厚程度呈正相关[35]。Barr等[36]发现慢性心衰猝死者的QTd比幸存者和死于心衰恶化者长。Pye等[18]研究表明VT伴左室功能障碍者的QTd比VT不伴左室功能障碍者长且在VT患者中，QTd与左室射血分数明显正相关。Davey等[33]也发现心衰患者QTd有增加趋势。

4.5 QTd与旁道的关系

Higham等[37]观察了旁道消蚀术成功后患者QTd的变化。发现有功能性旁道传导的患者QTd延长，在行旁道消蚀术24小时后QTd才恢复正常。据此认为QTd的这样缓慢恢复可能是由于潜在的心脏记忆现象。

5 存在的问题及展望

QT间期的准确测量十分重要，记录质量，T波终点确定等因素可影响QT间期的准确测量和QTd的重复性，应通过对现有的方法进行更多的评价性研究，建立一个规范测量QT间期的新方法。虽然QTd存在上述的问题，但从目前的研究看，它仍不失为一种简便、价廉、无创的方法，对心脏病临床具有重要监测价值。

参考文献

1.Campbell RWF,et al.Eur Heart J 1985;6(Suppl D):81
2.Day CP,et al.Br Heart J 1990;63:342
3.Perkiomaki JS,et al.JACC 1995;26:174
4.Higham PD,et al.Br Heart J 1995;73:32
5.Day CP,et al.Br Heart J 1992;67:39
6.Higham PD,et al. Br Heart J 1994;71:508
7.McLaughlin NB, et al. Br Heart J 1995;74:84
8.Van de Loo A, et al.Am J Cardiol 1994;74:1113
9.Buja G, et al.PACE 1994;17:1833
10.马奕，等.心脏起搏与心电生理杂志 1995;9(3):130
11.Fei L,et al. Am Heart J 1994;127:1654
12.Kautzner J,et al.PACE 1994;17:928
13.Stattlers DJ, et al.J Cardiovasc Electrophysiol 1994;5:672
14.Higham PD,et al.Circulation 1992;86: I -392
15.Linker NJ,et al.Am J Cardiol 1992;69:634
16.Priori SG,et al. Circulation 1994;89:1681
17.Gill JS, et al.Br Heart J 1994;71:30
18.Pye M,et al.Br Heart J 1994;71:511
19.Jordaens L. et al.Am J Cardiol 1994;74:1124
20.向红，等.中华心血管病杂志 1993;21:282
21.Potratz J,et al.Eur Heart J 1993;14:254
22.Buja G,et al.Am J Cardiol 1993;72:973
23.Cowan JC,et al.Am J Cardiol 1988;61:83
24.Morens FL,et al.Circulation 1994;90:94
25.Higham PD,et al.Br Heart J 1993;69:35

维普资讯 http://www.cqvip.com

26.Glancy JM,et al.Lancet 1995;345:945
27.Lee HS,et al.Circulation 1992;86:I－392
28.Hii JT,et al.Circulation 1992;86:1376
29.Gillis AM,et al.Circulation 1993;88:I－395
30.Priori SG,et al.Circulation 1994;89:1681
31.Cui G,et al.Am J Cardial 1994;74:896
32.Hohnloser SH,et al.Circulation 1993;88(suppl I):I－397
33.Davey PP,et al.Br Heart J 1994;71:268
34.Dritsas A, et al.Eur Heart J 1993;14:212
35.Dritsas A,et al.Clin Cardiol 1992:15:735
36.Barr CS,et al.Lancet 1994;343:327
37.Higham PD,et al.Eur Heart J 1993;14:86

(收稿日期 1996－04－16)

80-81

原癌基因bcl－2在肿瘤中表达的研究进展

基础医学院病理学教研室 刘 斌 综述 彭真年 审校

中图分类号 R730.23

原癌基因bcl－2(B－Cell Leukaemia/Lymphoma－2)位于人类第18号染色体(18q21)，其基因至少含有两个外显子，转录出8.5kb，5.5kb和3.5kb三条有部分一致的mRNA，转译的bcl－2蛋白是一种由两个结构相似的亚基bcl－2α(26KDa)和bcl－2β(22KDa)构成的线粒体内膜蛋白[1]。bcl－2基因最初发现于具有t(14;18)染色体易位的B细胞滤泡性淋巴瘤[2－5]。十年来，对bcl－2的研究多局限在造血系统及其来源肿瘤。最近在非造血组织来源的肿瘤中亦检测出bcl－2蛋白，发现其对肿瘤的发生具有重要作用。本文就有关bcl－2在肿瘤中表达的研究进展作一简要综述。

1 bcl－2蛋白在肿瘤中的表达

具有t(14;18)染色体易位的B细胞滤泡性淋巴瘤，这一易位使18号染色体上的bcl－2基因与14号染色体上的IgH基因融合，导致bcl－2蛋白的过度表达。研究表明，不仅2/3的B细胞滤泡性淋巴瘤存在t(14;18)染色体易位，而且在慢性淋巴细胞白血病，急性淋巴母细胞白血病；小无核裂细胞淋巴瘤和弥漫性大细胞淋巴瘤以及部分何杰金氏病也存在t(14;18)染色体易位。bcl－2蛋白的过度表达，除滤泡性淋巴瘤外，在B或T细胞性弥漫性淋巴瘤以及小细胞性和大细胞性淋巴瘤，慢性淋巴细胞白血病，急性淋巴母细胞白血病，浆细胞瘤和何杰金氏病等病变中也存在[6]。

近年来发现非造血系统恶性肿瘤，如前列腺癌[7]，结肠腺癌[8]，小细胞和非小细胞肺癌[9,10]，鼻咽癌[11]，乳腺癌[12]，甲状腺癌[13]，神经母细胞瘤[14,15]1，等都存在bcl－2蛋白的表达，且不同类型的肿瘤或同一肿瘤的不同组织学类型，其bcl－2蛋白的表达有差异。如前列腺癌，乳腺癌bcl－2蛋白表达率高，肝癌bcl－2蛋白表达的结果不一。Zhao[16]报道37例肝细胞癌，5例有bcl－2蛋白表达。Cbarlotte[17]报道15例肝细胞癌均无bcl－2蛋白表达，而11例胆管细胞癌8例见bcl－2蛋白。Pilotti[18]研究甲状腺癌，未分化癌bcl－2蛋白表达率明显低于低分化癌。

2 bcl－2与肿瘤的发生

bcl－2蛋白具有抑制细胞凋落功能。实验发现，bcl－2转基因脾细胞寿命可达非转基因脾细胞寿命的500倍[19]。此外，受EB病毒感染的B淋巴细胞凋落被阻止，寿命明显延长。EB病毒的基因产物中有一种LMP蛋白(潜在膜蛋白)，可诱导bcl－2在B淋巴细胞中表达[19]。在白血病细胞中，bcl－2能够抑制皮质激素类[20]和抗癌药物[21]导致的凋落。在原始神经细胞，bcl－2能阻止撤除神经生长因子导