

基础研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.01.005

rs2200733 和 rs251253 多态性与心房颤动的关联性研究

李 瑛¹, 李芝峰², 王亚珠¹, 范晋奇¹, 徐燕萍¹, 陈伟杰¹, 殷跃辉¹

(1. 重庆医科大学附属第二医院心内科, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属永川医院心内科, 重庆 402160)

【摘要】目的:探讨 rs2200733 和 rs251253 多态性与心房颤动(Atrial fibrillation, AF)简称房颤,发生的关联性。方法:根据入选标准,选择房颤患者 100 例(房颤组)和非房颤患者 107 例(对照组)进行 rs2200733 和 rs251253 单核苷酸多态性和房颤的关联研究。所有患者均采集外周血提取基因组 DNA,采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术检测患者 rs2200733 和 rs251253 多态性的基因型和等位基因分布。结果:rs2200733 位点在病例组中存在多态性,分别为 TT、CT 和 CC 型,其基因型频率在 AF 组和对照组分别依次为 21.0%、65.0%、14.0%和 29.0%、46.7%、24.3%。基因型分布在房颤组和对照组间有显著差异($P=0.027$),CT 基因型频率在 AF 组明显高于对照组($P=0.032$)。C 等位基因频率和 T 等位基因频率在两组间的分布无显著差异($P>0.05$)。rs251253 位点 GG、AG 和 AA 的基因型频率在 AF 组和对照组分别依次为 70.0%、28.0%、2.0%和 70.1%、25.2%、4.7%。基因型分布、G 等位基因频率和 A 等位基因频率在房颤组和对照组间均无显著差异($P>0.05$)。结论:rs2200733 位点多态性与房颤发生存在相关性,CT 基因型可能是房颤患者的一个遗传易感因素。

【关键词】心房颤动;rs2200733;rs251253;单核苷酸多态性**【中国图书分类法分类号】**R541.75**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2011-09-30

Association of rs2200733 and rs251253 polymorphism with atrial fibrillation

LI Ying¹, LI Zhifeng², WANG Yazhu¹, FAN Jinqi¹, XU Yanping¹, CHEN Weijie¹, YIN Yuehui¹

(1. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University; 2. Department of Cardiology, Yongchuan Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the association of rs2200733 and rs251253 polymorphisms with atrial fibrillation (AF). **Methods:** We performed an association study between rs2200733 and rs251253 single nucleotide polymorphisms (SNPs) and atrial fibrillation. According to inclusion criteria, we enrolled 100 patients with AF, and the control group consisted of 107 patients without AF. Genomic DNA was extracted from blood samples of all patients using a TIANamp blood DNA kit according to the standard protocol. The single nucleotide polymorphisms of rs2200733 and rs251253 were genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis. **Results:** There was rs2200733 polymorphism in the case group. The frequencies of the three kinds of genotypes (TT, CT, CC) in AF group and control group were 21.0%, 65.0%, 14.0%; and 29.0%, 46.7%, 24.3%, respectively. The distribution of genotypes in AF group and control group had significant difference ($P=0.027$), with the frequency of CT genotype significantly higher in AF group than in control group ($P=0.032$). No significant difference in the distributions of C and T allele frequencies was observed between two groups ($P>0.05$). There was also rs251253 polymorphism in the case group. The frequencies of the three kinds of genotypes (GG, AG, AA) in AF group and control group were 70.0%, 28.0%, 2.0%; and 70.1%, 25.2%, 4.7%, respectively. There was no significant difference in distribution of genotypes and G and A allele frequencies between two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Polymorphism of rs2200733 may be associated with the risk of AF, and CT genotype may be a susceptible genetic factor for patients with atrial fibrillation.

【Key words】atrial fibrillation; rs2200733; rs251253; single nucleotide polymorphism

心房颤动 (Atrial fibrillation, AF), 以下简称房颤, 是一种最为常见的快速性心律失常。房颤的发病率随着年龄的增长

而呈上升趋势, 70 岁以上可达 10%~30%^[1]。我国房颤患者已达 600 万人, 成人房颤患病率约为 0.77%^[2]。房颤可以引起脑卒中、心力衰竭、心动过速性心肌病、室性心律失常等严重并发症。关于房颤的发生机制有多种学说, 包括局灶驱动学说、多发子波折返学说、自旋波理论学说等^[3,4], 但房颤的发生机制仍未完全明确。多项研究^[5-7]显示, 触发房颤的异常兴奋灶

作者介绍: 李 瑛 (1987-), 女, 硕士,
研究方向: 心律失常。

通信作者: 殷跃辉, 男, 教授, Email: yinyuehui63@yahoo.com.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 30871075)。

大部分都集中在肺静脉口及其附近,肺静脉的异常电活动参与了房颤的发生发展,肺静脉在局灶起源性房颤中扮演着重要角色。从分子遗传学角度讲,房颤的发病与多个基因相关,国内外已有不少关于房颤和基因多态性之间的研究^[8-11],但与肺静脉发育相关的基因单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs)与房颤的关系却少有报道。有研究指出 Pitx2 和 Nkx2-5 基因对肺静脉发育起着重要的调控作用^[12], Pfeufer 等^[13]报道了 PR 间期全基因组学关联研究,结果显示接近 Pitx2 基因的 4q25 区域基因变异是房颤发生的危险因素, Nkx2-5 基因(rs251253)与 PR 间期异常相关联, PR 间期异常可能与房颤发生风险增加相关。本研究通过对 Pitx2 和 Nkx2-5 基因相关的 rs2200733, rs251253 位点多态性的研究,分析 rs2200733 和 rs251253 多态性与房颤发生的关联性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 房颤组 选择 2009 年 6 月 1 日-2010 年 12 月 30 日就诊于重庆医科大学附属第二医院心血管内科的门诊及住院患者 100 例。入组标准:①年龄 18~75 岁,男女不限;②确诊房颤,依据明确的心电图或动态心电图资料,以及明确的临床症状和病史,时间超过 24 h。排除标准:排除风湿性心脏瓣膜病、扩张性心肌病、肥厚型心肌病、病毒性心肌炎、继发性高血压、甲状腺功能亢进、电解质紊乱、恶性肿瘤、肝肾功能不全等疾病。

1.1.2 对照组 选择重庆医科大学附属第二医院心血管内科与病例组基础临床资料相匹配的同期住院患者,共 107 例。入组标准:①年龄 18~75 岁,男女不限;②无房颤病史。排除标准:同房颤组。

1.2 房颤组和对照组的基本特征检测指标

性别、年龄、体质指数(Body mass index, BMI)、吸烟、饮酒、冠心病史、高血压病史、糖尿病史、超声心动图等。

1.3 方法

1.3.1 基因组 DNA 提取 采集房颤组及对照组患者的外周静脉血 2 ml,以 EDTA 抗凝管存放。采用天根全血 DNA 提

取试剂盒(DP318)提取全基因组 DNA, -20℃冰箱储存备用。

1.3.2 基因型检测 采用巢氏 PCR 扩增含有目的位点的片段。PCR 扩增在 50 μl 反应体系中进行,反应体系包括模板 3 μl, PCR 预混试剂(宝生物工程(大连)有限公司)25 μl, 第一对引物上下游引物各 20 pmol, 加去离子水至 50 μl。PCR 扩增反应在 PCR 热循环仪(美国 Bio-Rad 公司)上完成, 两轮 PCR 扩增反应引物设计(生工生物工程(上海)有限公司合成), 扩增参数和采用的限制性内切酶, 见表 1。酶切反应总体积为 20 μl, 包括 PCR 产物 10 μl, 10 × Buffer 2 μl, 限制性内切酶 1 μl, 加去离子水至 20 μl, 酶切反应条件为 37℃ 水浴过夜。2%琼脂糖凝胶电泳鉴定酶切产物, 电泳缓冲液为 1 × TAE, 100 V 恒压下电泳 30 min。同时选择部分标本的 PCR 扩增产物, 回收琼脂糖凝胶电泳后目的 DNA 片段送由生工生物工程(上海)有限公司测序。

1.4 统计学处理

计量资料均行正态分布检验, 正态分布资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间计量资料的比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料用百分数表示, 计数资料的比较采用 χ^2 检验。基因型和等位基因频率以百分数表示, 单个基因型及组间等位基因频率的比较采用 χ^2 检验。Hardy-Weinberg 吻合度检验判断样本基因频率的可靠性。对临床资料与房颤进行相关分析, 采用 Logistic 多元回归分析临床资料与房颤的相关性, OR 值和 95%可信区间(95%CI)表示临床资料中各因素与房颤发生与否之间的关联强度。所有统计学分析均由 SPSS 17.0 统计软件完成, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 房颤组和对照组的基线资料

100 例房颤病例和 107 例对照病例的临床资料(表 2)。2 组患者在年龄、性别、吸烟史、体重、身高、体质指数、收缩压、舒张压、糖尿病、高血压、射血分数等方面无显著差异, 而对照组中冠心病患者高于房颤组(*P* = 0.046); 在左房内径和右房内径大小数值上, 房颤组显著高于对照组(*P* < 0.001)。

表 1 PCR 扩增反应的引物、扩增参数和限制性内切酶

Tab.1 The primers, amplification parameters and restriction enzymes of polymerase chain reaction

位点	引物(生工生物工程(上海)有限公司合成)	扩增参数	内切酶
rs2200733			
第一轮引物	正义链: 5'-TGAGATGTAGCAATGTAAACAGCTA-3'	95℃ 5 min; 95℃ 30 s, 62℃ 30 s, 72℃ 45 s, 40 cycles;	PCR 产物片段长度为 413 bp, 用 <i>Mbo</i> I 酶消化。
	反义链: 5'-CCACTGCCCTAAGAGGTCCA-3'	72℃ 6 min, 4℃ 保存。	
第二轮引物	正义链: 5'-TGTAACAGCTACTTTTATATGATG-3'	95℃ 5 min; 95℃ 25 s, 60℃ 25 s, 72℃ 35 s, 35 cycles;	
	反义链: 5'-GGTAAGGAGCTAGAGGACAGA-3'	72℃ 6 min, 4℃ 保存。	
rs251253			
第一轮引物	正义链: 5'-CTTGGCTACTCATTTTCCCTT-3'	95℃ 5 min; 95℃ 30 s, 60℃ 30 s, 72℃ 45 s, 40 cycles;	PCR 产物片段长度为 282 bp, 用 <i>Hinf</i> I 酶消化。
	反义链: 5'-AAAGATGTCTATGTGAGCAGCAG-3'	72℃ 6 min, 4℃ 保存。	
第二轮引物	正义链: 5'-CAACCACAGTTACCCACATCTT-3'	95℃ 5 min; 95℃ 25 s, 59℃ 25 s, 72℃ 35 s, 35 cycles;	
	反义链: 5'-TTAGGACCTGTGCCAACCAT-3'	72℃ 6 min, 4℃ 保存。	

表 2 2 组患者的临床及辅助检查基线资料

Tab.2 Baseline of clinical and examination data of the two groups

项目	房颤组 (n=100)	对照组 (n=107)	P 值
年龄 (岁)	61.26 ± 11.20	64.42 ± 11.42	0.59
性别 (男/女)	54/46	60/47	0.76
吸烟 (有/无)	33/67	34/73	0.85
体重 (kg)	64.00 ± 13.58	62.32 ± 9.35	0.31
身高 (cm)	163.46 ± 8.31	162.27 ± 7.56	0.28
BMI (kg/m ²)	23.81 ± 3.76	23.80 ± 3.36	0.98
收缩压 (mmHg)	134.22 ± 19.60	136.14 ± 19.00	0.48
舒张压 (mmHg)	79.43 ± 10.63	81.13 ± 10.20	0.24
2型糖尿病 (有/无)	14/86	15/92	0.99
高血压 (有/无)	44/56	56/51	0.23
冠心病 (有/无)	34/66	56/51	0.046
左房内径 (mm)	38.20 ± 7.19	33.81 ± 5.72	0.00
右房内径 (mm)	37.30 ± 5.63	34.01 ± 4.38	0.00
左室射血分数 (%)	67.42 ± 9.31	69.89 ± 10.18	0.23

2.2 基因型分型

包含 rs2200733 多态性位点的 PCR 扩增产物片段长度为 413 bp, 经限制性内切酶 *Mbo* I 消化, 2% 琼脂糖凝胶电泳后形成 3 种不同的结果, 分别为 TT 纯合型 (1 条谱带, 413 bp), CC 纯合型 (2 条谱带, 293 bp 和 120 bp) 和 CT 杂合型 (3 条谱带, 413、293 bp 和 120 bp) (图 1)。房颤组和对照组的 rs2200733 多态性位点等位基因分布符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P>0.05$)。

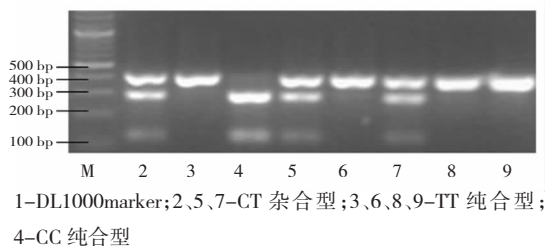


图 1 rs2200733 位点单核苷酸多态性 PCR 产物酶切电泳结果
Fig.1 AGE of PCR products of rs2200733 SNP after digestion

包含 rs251253 多态性位点的 PCR 扩增产物片段长度为 282 bp, 经限制性内切酶 *Hinf* I 消化, 2% 琼脂糖凝胶电泳后形成 3 种不同的结果, 分别为 GG 纯合型 (1 条谱带, 282 bp), AA 纯合型 (2 条谱带, 183 bp 和 94 bp) 和 AG 杂合型 (3 条谱带, 282、183 bp 和 94 bp) (图 2)。房颤组和对照组的 rs251253 多态性位点等位基因分布符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P>0.05$)。

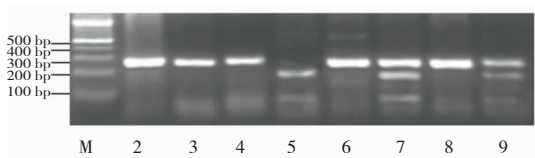


图 2 rs251253 位点单核苷酸多态性 PCR 产物酶切电泳结果
Fig.2 AGE of PCR products of rs251253 SNP after digestion

测序结果 (图 3、4) 与琼脂糖凝胶电泳鉴定结果一致。

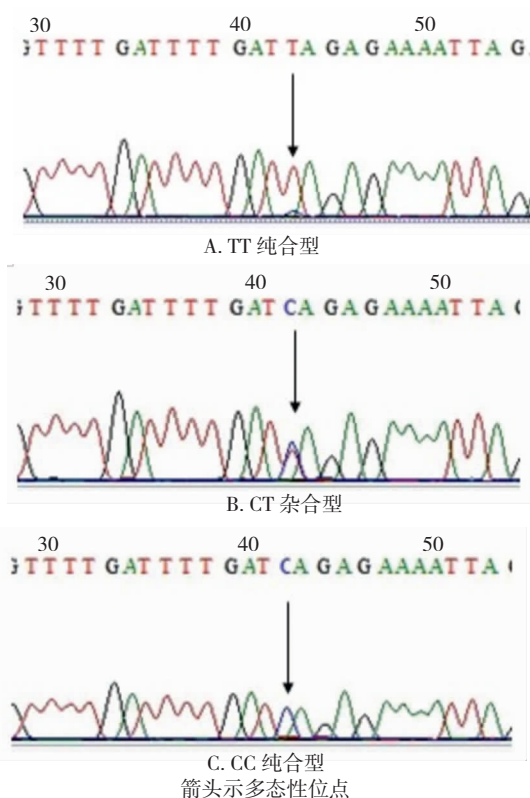


图 3 rs2200733 位点单核苷酸多态性测序结果
Fig.3 Sequencing of SNP rs2200733; Arrow indicates polymorphisms

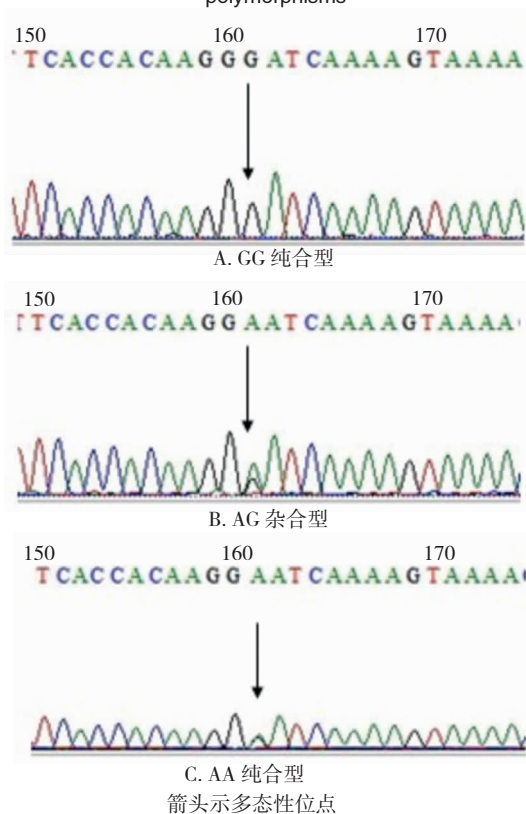


图 4 rs251253 位点单核苷酸多态性测序结果
Fig.4 Sequencing of SNP rs251253; Arrow indicates polymorphisms

2.3 基因型分布与房颤的关系

房颤组和对照组的 rs2200733 位点和 rs251253 位点均存在多态性改变,如表 3 所示。房颤组和对照组比较,房颤组中 rs2200733 位点 CT 频率高于对照组,2 组间基因型分布差异有统计学意义 ($\chi^2=7.251, P=0.027$); 单个基因型组间比较,TT,CC 基因型频率在 2 组间分布差异无统计学意义 ($P>0.05$),房颤组中 CT 基因型频率高于对照组,差异有统计学意义 ($\chi^2=4.604, P=0.032$); C 等位基因频率和 T 等位基因频率在房颤组与对照组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。rs251253 多态性位点基因型分布在房颤组和对照组间的差异、单个基因型组间比较、G 等位基因频率和 A 等位基因频率在房颤组和对照组比较均无统计学差异 ($P>0.05$)。

表 3 房颤组和对照组间 rs2200733 和 rs251253 多态性位点基因型分布比较

Tab.3 Contribution of rs2200733 and rs251253 genotypes and alleles			
基因型	房颤组 (n=100)	对照组 (n=107)	P值
rs2200733基因型			
TT	21 (21.0%)	31 (29.0%)	0.027
CT	65 (65.0%)	50 (46.7%)	
CC	14 (14.0%)	26 (24.3%)	
rs251253基因型			
GG	70 (70.0%)	75 (70.1%)	0.538
AG	28 (28.0%)	27 (25.2%)	
AA	2 (2.0%)	5 (4.7%)	

对各临床资料与房颤的相关分析研究中,发现年龄、性别、吸烟史、体重、身高、体质指数、收缩压、舒张压、糖尿病、高血压、射血分数与房颤发生无相关性,而冠心病的发生率与房颤的发生呈负相关 ($P=0.046$),左房内径和右房内径与房颤的发生呈正相关 ($P<0.001, P<0.001$),见表 4。

表 4 临床资料与房颤的相关分析

Tab.4 Correlation analysis between atrial fibrillation and clinical data		
项目	相关系数	P 值
年龄 (岁)	0.057	0.418
性别 (男/女)	-0.021	0.767
吸烟 (有/无)	0.010	0.884
体重 (kg)	0.040	0.563
身高 (cm)	0.074	0.287
BMI (kg/m ²)	0.034	0.652
收缩压 (mmHg)	-0.028	0.688
舒张压 (mmHg)	-0.091	0.193
2 型糖尿病 (有/无)	-0.011	0.883
高血压 (有/无)	-0.083	0.232
冠心病 (有/无)	-0.184	0.046
左房内径 (mm)	0.346	0.000
右房内径 (mm)	0.328	0.000
室射血分数 (%)	-0.122	0.080

根据房颤组和对照组的数据资料,采用回归模型分析各因素对房颤的影响。回归模型结果显示,冠心病与左、右心房内径对房颤的发生有影响,冠心病对房颤的 OR 值 (优势比) 为 0.471 (95%CI 0.216~0.807, $P=0.010$),左、右心房内径大小对房颤发生的 OR 值分别为 1.094, 1.102 (95%CI 1.024~1.168, $P=0.007$; 95%CI 1.017~1.194, $P=0.018$),见表 5。

表 5 临床资料对房颤的 Logistic 多元回归分析

Tab.5 Logistic regression analysis of clinical data to atrial fibrillation			
项目	OR 值	95%CI	P 值
年龄 (岁)	1.007	0.976~1.040	0.646
性别 (男/女)	0.448	0.162~1.237	0.121
BMI (kg/m ²)	0.560	0.579~0.998	0.057
2 型糖尿病 (有/无)	0.869	0.345~2.816	0.765
冠心病 (有/无)	0.471	0.216~0.807	0.010
左房内径 (mm)	1.094	1.024~1.168	0.007
右房内径 (mm)	1.102	1.017~1.194	0.018
左室射血分数 (%)	1.015	0.981~1.051	0.393

3 讨论

自 Haissaguerre 等^[14]提出肺静脉起源的异位激动触发房颤以来,肺静脉与房颤发生关系的研究更是近年来研究的热点之一。肺静脉和左心房交接处存在的部分心肌袖细胞具有自律性,不应期较短^[15],而具有心房和肺静脉双重组织学特性的肺静脉前庭,心肌纤维走行复杂,具有高度的非均一性^[16],各向异性传导显著,激动在该部位传导时易发生传导延迟或传导阻滞,容易形成局灶性兴奋灶。肺静脉特有的解剖学结构及电生理特性使肺静脉在房颤的发生和维持中起着重要的作用。肺静脉发育的起源和左心房不同,左心房起源于胚胎心房,胚胎心房细胞不参与肺静脉的形成。Mommersteeg 等^[12]通过基因标测对鼠胚胎发育过程的研究显示,肺静脉由不同于心房来源细胞的肺心肌细胞分化发育而成,Pitx2 和 Nkx2-5 基因参与了肺心肌细胞的分化发育,Pitx2 和 Nkx2-5 转录水平的异常可增加房颤发生的风险。

rs2200733 位点位于 4q25 区域内含子中,该位点所处的连锁不平衡区域内无已知功能基因的存在,Pitx2 基因是最接近于 rs2200733 位点的功能基因。4q25 区域基因变异会增加房颤发生的风险^[17],影响房颤导管消融治疗后的复发率^[18]。Viviani 等^[19]报道 rs2200733 多态性在意大利人群中与房扑、房颤发病相关。Pitx2 是一个决定心脏左-右不对称性发育的进化保守性转录因子^[20],Pitx2 转录因子生成减少的胚胎,肺静脉发育有明显的缺陷^[21]。Pitx2 基因在心脏发育过程中的重要作用及其所在的基因位置^[21,22],表明 Pitx2 基因很可能与房颤发病相关。毕昊等^[23]研究发现,Pitx2 基因为房颤的易感基因。rs251253 位点位于 5q35 区域的内含子中,邻近 Nkx2-5 基因。Nkx2-5 基因亦称心脏特异性同源盒 Csx 基因 (Cardiac-specific homeobox),是影响心脏发育的关键的转录因子

之一^[24]。Christoffels 等^[25]研究发现 Nkx2-5 在胚胎中表达于心肌细胞来源组织,不会表达于非心肌细胞来源的体循环静脉,且 Nkx2-5 是肺静脉发育过程中所必需的转录因子。Mommesteeg 等^[26]报道,在 Nkx2-5 转录因子表达缺陷的胚胎,缝隙连接基因 Cx40 几乎不表达,最终引起心房起搏细胞的异位,影响心脏正常电传导。心房动作电位时程和房室传导的改变可同时影响 PR 间期和房颤发生风险,Pfeufer 等^[13]在对 PR 间期的全基因组学关联性研究中发现邻近 Nkx2-5 基因的 rs251253 位点不仅与 PR 间期异常有关联,同时与房颤也存在相关性。由此推测在中国西部地区汉族人群中,rs2200733 与 rs251253 位点多态性可能与房颤的发生存在相关性。

本研究按入选标准以有房颤病史患者为研究对象,以无房颤病史患者为对照,对 rs2200733 和 rs251253 两个位点分别进行基因型分布和疾病风险度分析,发现 rs2200733 和 rs251253 位点均存在多态性,rs2200733 位点 TT,CT,CC 基因型分布在房颤组和对照组差异有统计学意义($P=0.027$),其中 CT 基因型明显高于对照组,差异有统计学意义($P=0.032$)。该位点多态性与房颤存在相关性,这与 Viviani 等^[19],Shi 等^[27]和 Lee 等^[28]报道结果一致。但本研究中 rs2200733 位点与房颤的相关性分析结果显示,rs2200733 位点 T 与 C 等位基因与房颤发生无显著相关性。同时发现 rs251253 位点 GG、AG、AA 基因型分布在房颤组和对照组间没有显著差异($P>0.05$),单个基因型组间比较和 G 等位基因频率与 A 等位基因频率在房颤组和对照组比较均无统计学差异($P>0.05$),初步推测 rs251253 位点多态性与房颤的发生无直接相关性,这与 Pfeufer 等^[13]的研究报道结果存在差异。

本研究显示,rs2200733 位点 CT 基因型频率在房颤组显著高于对照组,rs2200733 位点多态性与房颤发生存在关联,推测 CT 基因型可能是房颤发生的一个遗传易感因子。其机制可能为该位点对邻近功能基因(如 Pitx2 基因)的转录等有一定的调节功能,使下游基因转录异常,进而引起心脏发育异常,增加了房颤发生的风险。房颤的致病因素复杂,基因的表达和多态性的遗传表型受地域、种族、环境以及不同研究人群的疾病背景等多种因素的影响,这也可能是本研究结果与其他报道结果存在差异的原因之一。本研究结果与文献报道提出的 rs2200733 多态性与房颤存在相关性相符,说明了在重庆汉族人群中 rs2200733 多态性与房颤存在相关性。这为明确房颤的发生机制提供了一定的证据,也为今后房颤的早期预测和干预提供了新的靶点。但该位点如何影响了房颤的发生,是否参与了 Pitx2 基因转录的调节,其机制尚需进一步研究。基因多态性可因地域、种族、环境等存在差异,本项研究的样本量仅为 207 例,因此所得结论还需进一步扩大样本量加以证实。

参 考 文 献

- [1] Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on[J]. Nature, 2002, 415(6868):219-226.
- [2] 周志强,胡大一,陈捷,等.中国心房颤动现状的流行病学研究[J].中华内科杂志,2004,43(7):491-494.
- [3] Zhou Z Q, Hu D Y, Chen J, et al. An epidemiological survey of atrial fibrillation in China[J]. Chin J Intern Med, 2004, 43(7):491-494.
- [4] Moe G K, Rheinboldt W C, Abildskov J A. A computer model of atrial fibrillation[J]. Am Heart J, 1964, 67(2):200-220.
- [5] 郭成军,胡大一.自旋波折返与颤动机制的新观点[J].中华心血管病杂志,1996,24(6):461-462.
- [6] Guo C J, Hu D Y. New point of view of the exhumation and the vibrat mechanism of spin waves[J]. Chinese Journal of Cardiology, 1996, 24(6):461-462.
- [7] Haissaguerre M, Jais P, Shah D C, et al. Sites of recurrences after catheter ablation of pulmonary vein initiated atrial fibrillation[J]. PACE, 2000, 23:583-589.
- [8] Chen Y J, Chen S A, Chen Y C, et al. Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of atrial fibrillation[J]. Cardiovasc res, 2000, 48(2):265-273.
- [9] Harada A, Konishi T, Fukata M, et al. Intraoperative map guided operation for atrial fibrillation due to mitral valve disease[J]. Ann thorac surg, 2000, 69(2):446-450.
- [10] Lai L P, Su M J, Yeh H M, et al. Association of the human MinK gene 38G allele with atrial fibrillation: Evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. Am Heart J, 2002, 144(3):485-490.
- [11] Lasse S, Ravn M D, Jacob Hofman-Bang, et al. Relation of 97T Polymorphism in KCNE5 to Risk of Atrial Fibrillation[J]. Am J Cardiol, 2005, 96(3):405-407.
- [12] Juang J M, Chern Y R, Tsai C T, et al. The association of human connexin 40 genetic polymorphisms with atrial fibrillation [J]. International Journal of Cardiology, 2007, 116(7):107-112.
- [13] Schreieck J, Dostal S, von Beckerath N, et al. C825T polymorphism of the G-protein beta3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the TT genotype with a reduced risk for atrial fibrillation[J]. Am Heart J, 2004, 148(3):545-550.
- [14] Mommesteeg M, Brown N A, Prall O W J, et al. Pitx2c and Nkx2-5 Are Required for the Formation and Identity of the Pulmonary Myocardium[J]. Circ. Res, 2007, 101(9):902-909.
- [15] Pfeufer A, van Noord C, Marcianti K, et al. Genome-wide association study of PR interval[J]. Nat Genet, 2010, 42(2):153-159.
- [16] Haissaguerre M, Jais P, Shah D C, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins[J]. N Engl J Med, 1998, 339(10):659-666.
- [17] Roux N, Havet E, Mertl P. The myocardial sleeves of the pulmonary veins: potential implications for atrial fibrillation[J]. Surg Radiol Anat, 2004, 26(4):285-289.
- [18] Wu T J, Ong J J, Chang C M, et al. Pulmonary veins and ligament of Marshall as sources of rapid activations in a canine model of sustained atrial fibrillation[J]. Circulation, 2001, 103(8):1157-1163.
- [19] Gudbjartsson D F, Arnar D O, Helgadóttir A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25[J]. Nature, 2007, 448(7151):353-357.

- [18] Husser D, Adams V, Piorkowski C, et al. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(8):747–53.
- [19] Anselmi C V, Novelli V, Roncarati R, et al. Association of rs2200733 at 4q25 with atrial flutter/fibrillation diseases in an Italian population[J]. *Heart*, 2008, 94(11):1394–1396.
- [20] Harvey R P. Links in the left/right axial pathway[J]. *Cell*, 1998, 94(3):273–276.
- [21] Franco D, Campione M. The role of Pitx2 during cardiac development. Linking left–right signaling and congenital heart diseases[J]. *Trends Cardiovasc. Med*, 2003, 13(4):157–163.
- [22] Poelmann R E, Jongbloed M R M, Adriana C. Gittenberger-de Groot. Pitx2: A Challenging Teenager[J]. *Circ Res*, 2008, 102(7):749–751.
- [23] 毕 昊. 中国汉族人房颤易感基因关联分析及朊蛋白相关疾病治疗药物的筛选研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- Bi H. Association studies on susceptible genes of atrial fibrillation in the Chinese han population and drug screening for prion-related disease in vitro by protein misfolding cyclic amplification[D]. Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, P.R.China, 2010.
- [24] Kasahara H, Ushewa A, Ueyama T, et al. Characterization of homo and heterodimerization of cardiac csx/Nkx2.5 homeoprotein[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(7):4570–4580.
- [25] Christoffels V M, Mommersteeg M, Trowe M O, et al. Formation of the venous pole of the heart from an Nkx2–5 negative precursor population requires Tbx18[J]. *Circ Res*, 2006, 98(12):1555–1563.
- [26] Mommersteeg M, Hoogaars W M H, Prall O W J, et al. Molecular pathway for the localized formation of the sinoatrial node[J]. *Circ Res*, 2007, 100(3):354–362.
- [27] Shi L S, Li C, Wang C C, et al. Assessment of association of rs2200733 on chromosome 4q25 with atrial fibrillation and ischemic stroke in a Chinese Han population[J]. *Hum Genet*, 2009, 126(6):843–849.
- [28] Lee K T, Yeh H Y, Tung C P, et al. Association of RS2200733 but Not RS10033464 on 4q25 with atrial fibrillation based on the recessive model in a taiwanese population[J]. *Cardiology*, 2010, 116(3):151–156.
- (责任编辑: 冉明会)

个案与短篇

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.01.006

Kleine-Levin 综合征 1 例报道

杨西爱¹, 李光勤²

(1. 陕西省安康市中心医院神经内科, 安康 725000; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 410016)

【中国图书分类法分类号】R741

【文献标志码】B

【收稿日期】2009-01-08

Kleine-Levin 综合征 (Kleine-levin syndrome, KLS) 是一种临床上较为少见的疾病, 国内报道病例较少。现将临床收治的 1 例女性病例报道如下。

1 临床资料

患者, 女, 32 岁。因“突发呼之不应 7 h”于 2008 年 5 月 30 日入院。入院 7 h 前患者于夜间睡眠中跌落床下, 仍为熟睡状, 面色正常, 呼吸均匀, 呼之不应, 无头部及身体其他部位外伤, 无恶心、呕吐及二便失禁, 无口角歪斜、口吐白沫、双眼凝视等。家属将其扶到床上仍处于睡眠状, 次日 11:00 后开始逐渐苏醒, 醒后意识清楚, 精神差, 懒言少动, 易激惹, 对发作及跌落床下无记忆。追问病史, 6 年多来平均每月发作 1 次, 发作时睡眠持续时间最长 36 h, 中间可有上厕所及饮食等动作, 完毕后继续睡觉。自诉对以前发作过程中上厕所和进食断续有记忆, 并且在发作后 3 d 左右进食量较平时多两

倍。既往史: 每年春季有皮肤过敏史, 余无特殊。出生史及家族史无特殊。入院查体: 内科查体及神经系统查体未见明显异常。辅助检查: 三大常规检查无异常。肝肾功、血脂、血糖、电解质均正常。脑电图、头颅 CT、头颅 MRI、头颅磁共振波谱分析均未见异常。诊断为: Kleine-Levin 综合征。入院后给予改善循环及都可喜治疗, 治疗 2 周后好转出院。随访 6 月, 仍有发作, 症状类似。

2 讨论

KLS 是一种比较少见的疾病, 二十世纪二三十年代由 Kleine 和 Levin 先后描述, 由此得名, 国内又名周期性嗜睡贪食综合征, 主要临床表现为周期性过度睡眠、食欲亢进、性欲增强等。常在青少年时期发病, 男性多于女性, 患者体型多偏胖。KLS 患者在睡眠发生前有困乏先兆, 睡眠发生后持续时间长, 常常在 1 d 至 1 周左右。其间可以起床吃饭及上厕所, 与人交流少或无, 发作过后 3 d 左右常有进食量增加, 夜间

作者介绍: 杨西爱 (1980-), 女, 硕士,

研究方向: 脑血管病。

(下转第 62 页)