

2.2 肝细胞癌 (HCC)

Joo等^[2]实验发现 β -catenin过度表达与组织分化程度、肿瘤大小等有关, 和其下游靶基因c-myc和cyclinD1的表达也密切相关, β -catenin在细胞质中蓄积极可能是HCC发生的早期事件。

3 Wnt通路对肿瘤的治疗

随着对Wnt通路在肿瘤发生发展机制的不断深入研究中, 我们发现阻断Wnt信号通路后, 可以有效的控制肿瘤的形成及侵袭转移, 可以成为抗肿瘤治疗的新靶点。Wnt通路主要通过启动蛋白Wnt、关键蛋白 β -catenin及其下游靶基因发挥作用, 因而它们可作为Wnt通路的关键阻滞点^[3]。

目前有关阻断 β -catenin的研究很多, 非甾体类抗炎药可以降低 β -catenin的浓度, 抑制Wnt通路。Ulrike Stein研究表明, 用舒林酸(sulindac)治疗结肠癌可以降低 β -catenin和S100A4的浓度, 进而抑制肿瘤的生长和转移。Dihlmann研究证实吡咯美辛和阿司匹林都可干扰 β -catenin/TCF复合物功能来发挥抑瘤作用。丙戊酸(valproic acid, VPA)、维生素A(vitamin A, Retinol)、内皮抑素(endostatin, ES)均可通过不同途径来降低 β -catenin在Wnt通路的作用, 来达到抑瘤的作用。甲磺酸伊马替尼(格列卫)是一种选择性酪氨酸激酶抑制剂, 可选择地抑制血小板衍生生长因子(PDGF)受体, 下调Wnt通路关键蛋白 β -catenin水平, 并能降低cyclin D1、TCF/LEF等下游靶基因的表达, 从而发挥抗癌的作用。通过抑制Wnt

通路下游靶基因的治疗同样可以发挥抗癌作用, VEGF、EPCAM、CD44等都是WNT通路下游的靶基因。Olivier Keunen研究表明, 抗VEGF治疗可以减少血供, 使肿瘤组织缺血。有研究表明EPCAM的过度表达与乳腺癌发生有关, 因而可以研发针对EPCAM的抑制剂来治疗乳腺癌。使用CD44单克隆抗体A3D8能阻断HA与CD44之间的相互作用, 抑制细胞的生长和转移, 使得有丝分裂的细胞在成形前就被抑制, 达到对肿瘤细胞病灶的控制, 降低恶性瘤细胞的转移程度。

恶性肿瘤发生是一个多因素、多基因、多阶段共同作用而形成的疾病, 目前并没有很理想的抗肿瘤药物。因而研究导致肿瘤产生的信号传导途径, 为寻找新的抗肿瘤靶点, 改善肿瘤患者的预后提供了理论依据。而Wnt信号通路在肿瘤发生与发展中起着重要作用, 故继续进一步探究其各组分及相互作用机制有着重要的意义。

参考文献

- [1] 何艳姣, 刘朝霞, 乔超, 等. Wnt信号通路在乳腺癌中的作用[J]. 山西医科大学学报, 2010, 41(3): 26-29.
- [2] Joo M, Lee HK, Kang YK. Expression of beta-catenin in hepatocellular carcinoma in relation to tumor cell proliferation and cyclin D1 expression[J]. J Korean Med Sci, 2003, 18(2): 211-217.
- [3] Du YC. Induction and downregulation of Sox17 and its possible roles during the course of gastrointestinal tumorigenesis[J]. Gastroenterology, 2009, 137(4): 1346.

心率变异性分析新进展

周星彤 周宇政 刘畅 谢明亮
(天津武警指挥学院门诊部, 天津 110001)

【摘要】 心率变异性(HRV)指窦性心率的波动变化程度。以往的心率变异性分析主要是时域分析和频域分析, 而非线性分析方法是近年来兴起的新方法, 它的目的在于描述RR间期的动态变化特征。本文系统阐述了HRV经典分析方法及其最新研究进展, 并提出了今后的研究方向。

【关键词】 心率; 心率变异性; 分析方法

中图分类号: R54

文献标识码: A

文章编号: 1671-8194(2011)23-0226-02

心率变异指逐次心动周期之间的时间变异数。通过测量连续出现正常心搏间期之间的变异数, 即可了解心率变异性(Heart Rate Variability, HRV)。HRV信号中蕴含着心血管系统调节的大量信息, 可以帮助判断心血管系统的相关疾病。同时也公认心率变异性是评价自主神经活动的最好指标。心率变异性分析是近年来发展起来的一项定量评估心脏自主神经系统调制性传出活动的无创性技术。近年来, 随着信号处理技术的不断发展, 心率变异性的检测已经被广泛的应用于临床, 也成为了一个新的研究热点。本文将对HRV信号的经典分析方法、非线性分析方法及其最新研究进展进行系统的阐述。

分析HRV的方法有许多种, 大体上可以分为线性的分析方法和非线性的分析方法。线性的分析方法又可以分成时域分析方法和频域分析方法, 属于经典的分析方法。非线性分析法主要有分形维数分析法、散点图分析法、复杂度分析法和近似熵分析法等。线性分析方法已经应用了一定的时间, 因其各项指标意义明确, 理论成熟、算法简单、较广泛地应用于临床及各种医学实验中。以往的时域分析、频域分析可以较好的反映心率变异的总体趋势, 而非线性的分析方法则可以更好的反映心率的瞬间变化。随着非线性理论的发展, 基于非线性动力学的心率变异性研究也在国内外取得了不错的进展^[1]。但目前,

非线性分析还处于探索阶段, 还没有应用于临床。

1 时域分析

时域分析属于测量心率变异信号的线性方法之一, 也是最先被使用的分析方法。它是使用统计学中的离散趋势分析法来分析心电中R-R间期的变化。时域分析法可以分为几何图形法、统计学方法。几何图形法是研究R-R间的分布, 从而进行分析, 得出R-R间期的变异度, 如R-R间期直方图等。统计学方法则是先绘制心率变异信号的直方图, 再计算HRV的均值、方差和变异系数等统计学指标。再对正常R-R间期序列的各种指标进行计算即可评价心率变异性的临床价值。这种方法使用起来很简单, 因此最早被应用于临床^[2]。

2 频域分析

频域分析即心率的功率谱分析, 可以通过适当的计算而获得时域信号的谱估计。频域分析可以大致分为经典谱估计法和现代谱估计法。经典谱估计又分为周期图法和自相关法, 现代谱估计分为参数模型法和非参数模型法。频域分析法可以在一定程度上分离各种生理因素对HRV的影响作用, 再进行分析, 所以更加灵敏、准确。频域分析方法可以准确的定量分析正常或疾病状态的心率变异信号, 具有重要的研究意义^[3]。

3 非线性分析方法

自1984年Ritzenberg等从狗的心电图中首次发现心脏搏动具有混沌现象以来,基于非线性动力学理论的心脏信号研究开始渐渐发展起来。在1990年及随后几年Goldberger等又使心率变异性的非线性研究方法得到了进一步的研究和发展。HRV的非线性分析方法建立在非周期混沌力学理论的基础上,产生于微分方程理论及拓扑学的结合中。分线性分析方法不计算HRV的数值大小,而是提取心率变异的相关特点、复杂性、近似熵等信息来定量地描述系统的特性。其主要的方法有:分形维数分析法、散点图分析法、复杂度分析法、非线性预测与建模、近似熵分析法等^[4]。

4 各种分析方法的比较

近年来,关于心率变异性的研究不断增加。传统的对HRV的经典分析方法已经达到非常成熟的程度,并且在临床及各种实验中广泛的利用。时域方法因其根据输入量的时域表达式即可得到数值、从而分析系统的稳定性,具有计算方法简单、分析结果直观且准觉的特点,被最早应用于临床,应用过程中得到了许多宝贵的临床经验。但这种方法也有缺陷,如敏感性和特异性较低,也不能保存信号的时序信息,但在使用过程中,可将其得出的数值作为一项参考,从而辅助其他分析方法进行分析,即作为一项参考指标使用。频域分析方法也属于经典分析方法的一种,分析所得结果的生理意义明确,临床上可以用于某些心血管疾病的早期诊断、病中监护和预后估计等。它的缺点是无法反映非平稳信号的时序特征,特异性不强,必须依靠其它手段获取参数,而且也不能反映出生理信号的非线性特征。而基于非线性理论的心率变异性分析则是一种新的研究方法。非线性预测通过得到的数据进行重构,从而定量的分析出复杂的生理系统的非线性特征量,因此既可以得到心率变异信号的静态信息也能得到动态信息。但直到现在,非线性分析方法仍然局限于理论阶段,应用价值有限,尚缺乏临床应用,还有

待大型临床试验研究的证实,目前还不能做出全面评价^[5-7]。

5 展望

心率变异性信号的获取与分析在临床诊断和生理研究中都有着重要的应用价值。HRV是一种可信的敏感的非创伤性检测手段,具有非常实用的临床价值和光明的前景。基于线性分析方法的时域和频域分析方法有许多优点,如计算方法易于掌握、运算速度也比较快等。已经被广泛地应用在临床和各种生理实验中。但使用中要求平稳的数据序列,且无法反映信号中的非线性特征。而非线性理论及其分析方法正在逐步发展,吸引着众多学者的目光,为生命节律的研究开辟出了一条新的道路。而我们可以预言,非线性分析方法与传统的线性分析方法相结合,可以开辟出一条新型的蓬勃发展的道路。

参考文献

- [1] 华伟,王方正,张澍,等.双心室起搏治疗充血性心力衰竭的临床应用及血液动力学观察[J].中华心律失常学杂志,2000,4(2):84.
- [2] 唐焱,陶红,朱铨英.心率变异性研究进展[J].国外医学·生理、病理科学与临床分册,2001,21(1):4.
- [3] 张荣.心率变异性研究进展[J].心血管病学进展,1993,14(6):367-370.
- [4] 张辉,杨明静.心电图中的非线性动力学特征[J].中国生物医学工程学报,1998,17(3):214-221.
- [5] 廖旺才.心率变异性的非线性动力学分析及应用[D].北京:清华大学,1995.
- [6] Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma[J]. Science, 1981, 213(1): 220-222.
- [7] Lumbers ER, Yu ZY. Measurement of baroreceptor-mediated effects on heart rate variability in fetal [J]. J Physiol Lond, 1999, 515 (Suppl 2): 555-566.

磺达肝癸钠在急性冠状动脉综合征治疗中的研究现状

杨雪松* 喻卓

(昆明医学院第一附属医院心内科, 云南 昆明 650032)

【摘要】 冠心病的死亡主要是由于急性冠状动脉综合征(ACS), 抗血小板、抗凝和经皮冠状动脉介入治疗的应用使ACS的病死亡率明显降低, 但出血并发症发生率增高, 如何在强化抗凝治疗的同时减少出血等并发症已成为临床医师必须面对的一个重要课题。本文就抗凝药物磺达肝癸钠在ACS治疗中的研究现状作一综述。

【关键词】 磺达肝癸钠; 急性冠状动脉综合征; 抗凝

中图分类号: R541.1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8194 (2011) 23-0227-03

急性冠状动脉综合征(ACS)是多因素引起急性心肌缺血、缺氧所致的一组临床症状,分为不稳定型心绞痛(UA)、非ST段抬高心肌梗死(NSTEMI)和ST段抬高心肌梗死(STEMI)。ACS的发生、发展和血栓形成密切相关,抗栓治疗(包括抗凝治疗和抗血小板治疗)及经皮冠状动脉介入治疗(PCI)已成为治疗ACS的重要手段。传统抗凝药物普通肝素(UFH)生物利用度差,半衰期短,需静脉维持,出血并发症常见,需监测血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间测定(APTT)等,肝素诱导血小板减少症(HIT)发生率达5%,需监测血小板计数(PLT),治疗过程中突然停药可引起病情反跳,长期应用可致脱发、骨质疏松^[1]。近年来广泛使用的UFH解

聚产物低分子肝素(LMWH)与肝素依赖性血小板抗体有极高的交叉反应性,肝素引起血小板减少时不应换用LMWH^[2]。现在较为公认用抗Xa因子活性评价LMWH的抗凝效果,如未严格按患者体重调整LMWH用量,则不能保证抗Xa因子活性程度,抗凝效果不够,而且LMWH的剂型普遍剂量偏低,保证了足够剂量的同时也增加了患者的医疗费用^[3]。目前上市的LMWH品种较多,不同的LMWH采用不同的方法制备,药物动力学特性和抗凝谱有着某种程度的差别,部分品种研究还很不充分,临床不能等同使用^[4]。临床上需要一种出血风险更小,使用更方便的抗凝药。磺达肝癸钠早期在骨科术后应用预防静脉血栓,在ACS抗凝治疗方面也有广阔的应用前景,本文就磺达肝癸钠的药理作用及在ACS治疗中的研究现状作一综述。

1 磺达肝癸钠的药理作用、体内过程

*通讯作者