

· 老年人糖尿病专栏 ·

增龄对 Wistar 大鼠胰岛β细胞胰岛素受体的影响

马丽超, 谷昭艳, 杜英臻, 李琳, 刘瑜, 李春霖

(解放军总医院老年内分泌科, 北京 100853)

【摘要】 目的 观察增龄对大鼠胰岛β细胞胰岛素受体的影响, 探讨老年糖耐量受损的机制。方法 将 Wistar 大鼠 30 只分为青年组 (15 只) 和老年组 (15 只), 观察空腹血糖、空腹胰岛素、血清游离脂肪酸 (FFA)、血脂的变化, 同时进行高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验观察胰岛素敏感性。两组大鼠胰腺石蜡切片, 免疫荧光双标染色, 标染胰岛β细胞上胰岛素受体, 利用软件进行荧光强度分析。结果 青年组和老年组的大鼠体重分别为 (490.6 ± 7.72) g 和 (728.9 ± 7.57) g, 有明显统计学意义 ($P < 0.01$); 两组大鼠空腹血糖无明显差异, 空腹胰岛素青年组为 (0.59 ± 0.14) ng/ml, 老年组为 (2.37 ± 0.04) ng/ml, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 空腹血清 FFA 水平青年组为 (0.76 ± 0.14) mmol/L, 老年组为 (1.51 ± 0.04) mmol/L, 有统计学差异 ($P < 0.01$); 高胰岛素-正葡萄糖钳夹结果显示青年组大鼠葡萄糖输出速率为 (26.02 ± 2.83) mg/(kg·min), 老年组为 (10.73 ± 0.72) mg/(kg·min), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 使用稳态模型评估胰岛素分泌指数 (HOMA-β) 随年龄增长呈递增趋势, 未达到统计学差异; 而胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 在青年组和老年组分别为 3.09 ± 0.80 和 13.14 ± 1.59 , 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 免疫荧光染色显示老年组胰岛β细胞上胰岛素受体荧光强度减弱, 荧光强度分析值青年组为 63.55 ± 5.20 、老年组为 23.26 ± 2.50 , 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论 随着年龄的增长, 老年大鼠存在一定的胰岛素抵抗和代偿性胰岛素分泌增加, 同时胰岛β细胞胰岛素受体减少, 可能存在胰岛β细胞自身胰岛素抵抗。

【关键词】 老年; 胰岛素抵抗; 高胰岛素-正葡萄糖钳夹; 受体; 胰岛素

【中图分类号】 R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2011.00005

Effect of aging on insulin receptor in islet beta-cells of Wistar rats

MA Lichao, GU Zhaoan, DU Yingzhen, LI Lin, LIU Yu, LI Chunlin

(Department of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of aging on the insulin receptor in islet beta-cells of Wistar rats, so as to investigate the mechanism of impaired glucose tolerance in elderly population. **Methods** Thirty healthy male Wistar rats were divided into young group (4-month old, $n=15$) and elderly group (24-month old, $n=15$). The fasting blood glucose, blood insulin, free fatty acid, and blood lipid were observed. Insulin sensitivity and the function of islet cells were assessed by the euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp technique. The insulin receptor in islet beta-cells was observed using immunofluorescence staining, and the fluorescence intensity was analyzed using software. **Results** The body mass of rats in young group and elderly group was (490.60 ± 7.72) g and (728.90 ± 7.57) g respectively ($P < 0.01$). There was no significant difference in fasting blood glucose between the two groups ($P > 0.05$). The fasting blood insulin was (0.59 ± 0.14) ng/ml and (2.37 ± 0.04) ng/ml in young group and elderly group respectively ($P < 0.01$). The blood free fatty acid was significantly lower in young group than in elderly group [(0.76 ± 0.14) vs (1.51 ± 0.04) mmol/L, $P < 0.01$]. The euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp test displayed that the glucose infusion rate was significantly higher in young group than in elderly group [(26.02 ± 2.83) vs (10.73 ± 0.72) mg/(kg·min), $P < 0.01$]. Homeostasis model insulin resistance index (HOMA-IR) was (3.09 ± 0.80) and (13.14 ± 1.59) in young group and elderly group ($P < 0.01$). The fluorescence intensity was (63.55 ± 5.20) and (23.26 ± 2.50) respectively in young group and elderly group respectively ($P < 0.01$). **Conclusion** The elderly rats present with insulin resistance and compensatory high level insulin secretion. Meanwhile, insulin receptor in islet beta-cells is decreased. It is possible that the peripheral insulin resistance and the insulin resistance in islet beta-cells itself coexist in elderly rats.

【Key words】 aging; insulin resistance; euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp; insulin receptor

随着社会的日益老年化, 老年 2 型糖尿病的疾病率较其它人群显著增高。老年人更易患糖尿病的

机制目前尚未完全阐明, 其发生是多因素相互作用的结果, 其中由增龄导致的胰岛β细胞结构和功能

的改变和胰岛素抵抗可能是发生糖代谢异常的重要原因^[1-4]。胰岛素抵抗和胰岛β细胞的分泌缺陷是2型糖尿病发病的主要原因。近年来研究发现胰岛β细胞膜上也存在胰岛素受体,其胰岛素信号转导障碍可能导致胰岛素分泌缺陷。增龄出现外周胰岛素抵抗,是否伴随β细胞胰岛素抵抗,尚未见到相关报道。本研究选择自然衰老 Wistar 大鼠模型,通过检测增龄过程中β细胞胰岛素受体变化,观察老年大鼠在外周胰岛素抵抗状态下是否同时存在胰岛β细胞的胰岛素抵抗,以期阐明增龄过程中胰岛β细胞功能下降的可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

同一批号 SPF 级雄性健康 Wistar 大鼠 30 只,包括 2 月龄(青年组)15 只,体重 200~250 g,22 月龄(老年组)15 只,体重 700~750 g,大鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司,批号为:SCXK(京)2007-0001。两组大鼠在解放军总医院动物中心 SPF 环境下喂养,自由进食饮水,室内温度 22~24℃,湿度为 40%~60%,定期紫外灯消毒。两组大鼠给予普通动物饲料饲养 60 天后,分为青年组和老年组。饲料购于中国医学科学院北京协和医科大学动物所,成分为:5%脂肪,55%碳水化合物,22%蛋白质,7%灰分,5%纤维素,饲料热量为 3.80 kcal/g。

1.2 主要试剂与仪器

大鼠胰岛素放免试剂盒(linco 公司,美国)、小鼠抗大鼠胰岛素单克隆抗体(Neomark 公司)、兔抗大鼠胰岛素受体多克隆抗体(Santa Cruz 公司)、抗小鼠 TRITC 红色荧光二抗(ZSGB 公司)、抗兔 FITC 绿色荧光二抗(ZSGB 公司)。微量泵(型号:Injectomat Agilia, Fresenius Kabi 公司)、罗氏血糖仪(Roche 公司;德国)、电子称(Mettler Toledo 公司)、50ml 离心机(Hitach 公司;日本)、显微镜(Olympus, 日本)、GC-911γ 放射免疫检测仪(中佳光电仪器公司)、全自动酶免仪(Triturus 公司,西班牙)。

1.3 体重及生化指标的检测

饲养期间每 10 天测体重 1 次(早 8 点)。饲养 60 天后禁食 12 小时,将大鼠麻醉后腹主动脉取空腹血,4℃过夜,1000 r/min 离心 10 min,取上清液测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹血清胰岛素(fasting serum insulin, FINS)及各项生化指标。生化指标包括甘油三酯(triglyceride, TG)(甘油三

酯氧化酶法)、总胆固醇(total cholesterol, TC)(胆固醇氧化酶法)和游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)(酶法)。

1.4 高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验^[5]

实验前夜大鼠禁食,实验当天清晨将大鼠置于两头开口的自制鼠笼中,在大鼠清醒状态下以 2%利多卡因溶液尾根部环状局部麻醉,然后进行尾静脉插管、尾动脉末端取血。实验开始前,测定各组大鼠空腹血糖并记录;钳夹实验开始 10 min 后,微量泵以 12 mU/(kg·min)的速率输入胰岛素溶液,使血糖水平低于空腹 0.5 mmol/L,随后的 110 min 内以 4 mU/(kg·min)速率持续输注胰岛素。在此期间每 5 min 测血糖 1 次,根据血糖值调整葡萄糖液输注速率,使大鼠血糖接近正常空腹血糖值,即 4.4~5.5 mmol/L,并记录调整时间。计算 60~120 min 的稳态葡萄糖输注速率(glucose infusion rate, GIR),以此反映胰岛素的敏感性;用血糖变异系数(CV_{BG})反映钳夹技术的准确性,GIR 变异系数(CV_{GIR}),反映钳夹技术的可靠性。

1.5 稳态模型评估

用稳态模型评估法(homeostasis model assessment, HOMA)评价胰岛素抵抗(HOMA-IR)和胰岛素分泌功能(HOMA-β)。HOMA-IR=(FINS×FBG)/22.5; HOMA-β=20×FINS/(FBG-3.5)。

1.6 免疫荧光双重标记及分析

大鼠胰腺 10% 甲醛固定,石蜡包埋,切片 5 μm,经脱蜡、抗原修复、漂洗,滴加一抗分别为小鼠抗大鼠胰岛素抗体和兔抗大鼠胰岛素受体抗体,4℃中存放 48 h,37℃温箱复温,漂洗 2 次,滴加二抗,分别为抗小鼠 TRITC 和抗兔 FITC 二抗。于 Olympus FV1000 激光共聚焦显微镜下,激发光分别为 TRITC 568 nm 和 FITC 488 nm,观察胰岛β细胞(红色)和胰岛素受体(绿色)荧光分布情况。经计算机图像处理系统得出平均吸光度值(mean absorbance, MA),胰岛素受体含量越多、免疫反应越强,则染色越强、MA 值越高。每组石蜡切片 5 张,每张切片选择其中形态完整的胰岛 3 个,在 600 倍激光共聚焦显微镜下、同样光强度下,同一次进行 MA 值的测定以保持可比性。空白对照以 0.01 mol/L PBS 液代替一抗同时进行免疫荧光染色,染色结果为阴性。

1.7 统计学处理

采用 SPSS12.0 软件进行统计学处理,所得数据

以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用成组设计资料的 t 检验进行统计学处理。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组大鼠体重及生化指标比较

随着月龄的增加, 大鼠体重逐渐增长, 老年组的体重与青年组比较明显增加 ($P < 0.01$); 另外, 随着月龄增加, 老年组大鼠 TG、TC、FFA 水平逐渐升高, 与青年组大鼠比较有统计学差异 ($P < 0.05$) (表 1)。

2.2 两组大鼠高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验结果比较

钳夹试验 CV_{BG} 和 CV_{GIR} 均维持在正常范围, 说明本试验有较好的准确性和可靠性。高胰岛素-正葡

萄糖钳夹结果显示, 随着月龄的增加, GIR 逐渐降低。青年组 GIR 明显高于老年组, 具有统计学差异 ($P < 0.01$; 见表 2)。

2.3 稳态模型评估两组大鼠胰岛细胞功能

使用稳态模型进行胰岛细胞功能评估, 结果显示: HOMA- β 在青年和老年组中呈递增趋势, 但未达到统计学差异; 而 HOMA-IR 随年龄增加有递增趋势, 差异有统计学差异 ($P < 0.01$; 表 2)。

2.4 免疫荧光染色结果

老年组胰岛 β 细胞的胰岛素受体荧光强度较青年组明显减弱[MA 值: (23.26 ± 2.50) vs (63.55 ± 5.20), $P < 0.01$; 图 1]。

表 1 60 d 末两组大鼠一般特征和生化指标比较

($n=15$, $\bar{x} \pm s$)

	体重 (g)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	FFA (mmol/L)	FBG (mmol/L)	FINS (ng/ml)
青年组	490.60 ± 7.72	0.76 ± 0.11	1.25 ± 0.53	0.76 ± 0.14	4.76 ± 0.29	0.59 ± 0.14
老年组	$728.90 \pm 7.57^{**}$	$3.85 \pm 0.60^*$	$2.84 \pm 0.63^*$	$1.51 \pm 0.04^*$	5.03 ± 0.55	$2.37 \pm 0.04^{**}$

注: TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; FFA: 游离脂肪酸; FBG: 空腹血糖; FINS: 空腹血清胰岛素; 与青年组比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$

表 2 两组大鼠高胰岛素-正葡萄糖钳夹结果比较

($n=15$)

	$CV_{BG}(\%)$	$CV_{GIR}(\%)$	稳态血糖值 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	GIR [mg/(kg·min), $\bar{x} \pm s$]	HOMA- β ($\bar{x} \pm s$)	HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$)
青年组	4.95	0.88	5.03 ± 0.16	26.02 ± 2.83	310 ± 103.8	3.09 ± 0.80
老年组	3.85	1.71	5.04 ± 0.24	$10.73 \pm 0.72^*$	1080 ± 472.5	$13.14 \pm 1.59^*$

注: CV: 变异系数; GIR: 稳态葡萄糖输注速率; HOMA- β : 胰岛素分泌指数; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; 与青年组比较 $^*P < 0.05$

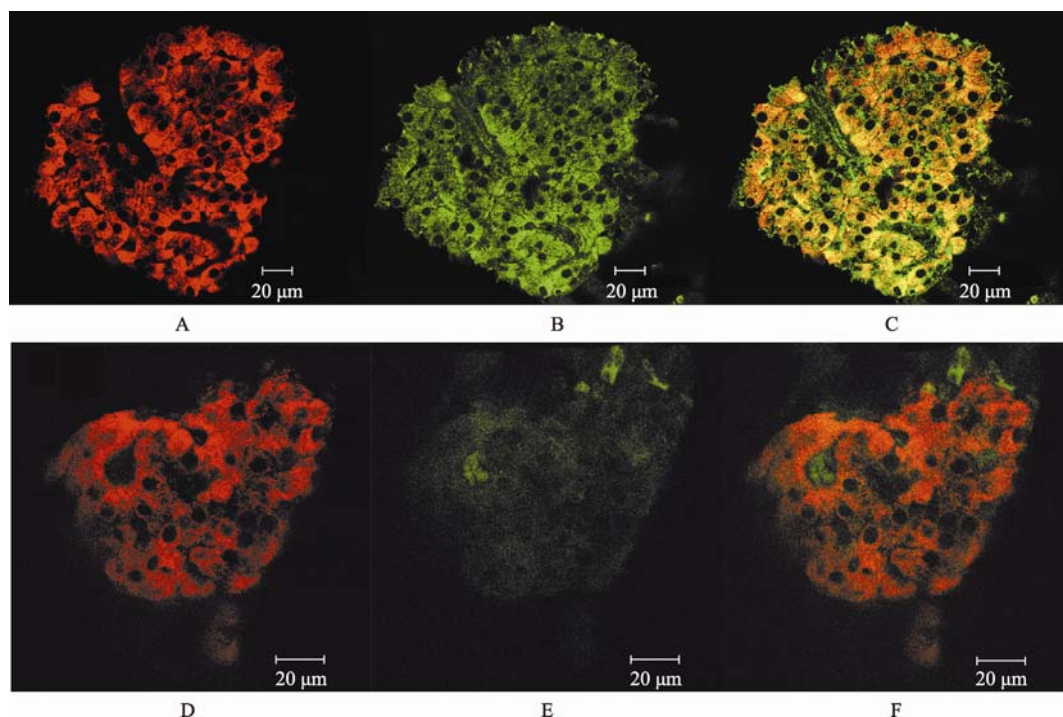


图 1 胰岛素受体免疫荧光染色(激光共聚焦显微镜 $\times 600$)

A: 青年组胰岛 β 细胞; B: 青年组胰岛素受体; C: 青年组胰岛 β 细胞和胰岛素受体双重染色; D: 老年组胰岛 β 细胞; E: 老年组胰岛素受体; F: 老年组胰岛 β 细胞和胰岛素受体双重染色

3 讨 论

研究表明, 随着年龄增加, 糖尿病前状态(尤其是糖耐量低减)及 2 型糖尿病的发病率显著增高^[6]。但其机制尚不完全清楚。自然衰老动物模型是最符合衰老病理生理特征动物模型, 本研究以 4 月龄(相当于人类 14 岁年龄阶段)和 24 月龄(相当于人类 84 岁年龄阶段)大鼠为研究对象^[7]。实验结果显示, 增龄过程中大鼠的体重逐渐增加, 血 TG、FFA 及 TC 水平明显增加。有文献表明, 脂肪组织和机体的脂肪动员与 IR 关系密切^[8,9], 由于脂肪代谢异常导致的非脂肪组织如肝脏、肌肉的 FFA 流增加, 可导致和加重 IR 和 T2DM 代谢紊乱。本实验中随增龄出现的血脂改变和 FFA 增加, 可能参与老龄 IR 的发生^[10], 与文献报道一致。

高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验是评估胰岛素抵抗的金标准^[11]。本试验钳夹结果显示, 青年组大鼠 GIR (26.02 ± 2.83) 明显高于老龄组大鼠 (10.73 ± 0.72), 具有统计学意义。提示 GIR 随着月龄的增加而减少, 老龄组大鼠存在 IR, 证实自然增龄会导致胰岛素敏感性的降低。稳态模型评估结果显示, HOMA-IR 随着年龄的增加而增加, 差异有统计学意义, 说明老龄组相对于青年组存在 IR, 这与钳夹试验结果一致。随着年龄的增长, 老龄大鼠出现外周 IR, 其原因可能与体内脂肪代谢异常、外周组织对胰岛素介导的葡萄糖利用能力降低以及肝脏处理葡萄糖能力降低有关。

近年研究发现, 胰岛素受体不仅在胰岛素外周靶组织表达, β 细胞上也存在胰岛素受体及受体后信号转导系统, 其对胰岛素合成和分泌, β 细胞的增殖、生长、存活及葡萄糖代谢等都起着关键作用。随着胰岛细胞胰岛素受体及其下游信号通路的发现, 胰岛细胞本身是否存在胰岛素抵抗 (β 、 α 和 δ 细胞胰岛素抵抗) 成为了研究热点。Kulkarni 等^[12]发现, β 细胞胰岛素受体基因特异敲除小鼠出现与人 T2DM 初期相似的临床特征: 葡萄糖刺激的胰岛素第一相分泌丧失 80% 以上, 这表明 β 细胞胰岛素信号转导障碍可导致 β 细胞分泌异常。邬云红等^[13]发现高脂饮食诱导的肥胖大鼠可出现 IR, 胰岛上胰岛素受体和胰岛素受体底物-2 的表达明显下降, 为胰岛自身 IR 提供了有力的证据。本实验利用自然衰老动物为模型, 发现随年龄增加, 外周组织出现 IR 同时, 老年大鼠胰岛 β 细胞上胰岛素受体减少, 提示增龄导致外周 IR 的同时, 胰岛 β 细胞本身可能也存在 IR。研究发现, 胰岛 β 细胞上胰岛素受体主要有

两个亚型, 即胰岛素通过 A 亚型, PI3K class Ia, p70s6 kinase (p70s6k) 和 Ca^{2+} /calmodulin dependent kinases, 激活了胰岛素自身基因的转录, 通过 B 亚型, PI3K class II-like activity 和蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/c-Akt) 信号激活 β 细胞的葡萄糖激酶基因的转录^[14]。本实验显示老年组大鼠胰岛 β 细胞上胰岛素受体减少, 这一结果可能导致以上两种胰岛素受体亚型介导的信号传递通路障碍, 从而影响 β 细胞上葡萄糖刺激的胰岛素分泌和胰岛素刺激的胰岛素分泌。这可能是增龄导致糖耐量异常的原因之一。

综上所述, 增龄导致糖耐量异常的可能机制, 不但与外周 IR 有关, 还可能与 β 细胞自身 IR 有关。目前, 增龄过程中胰岛细胞 IR 的相关研究仍十分有限, 具体机制尚需进一步研究。

【参考文献】

- [1] Escrivá F, Gavete ML, Fermin Y, *et al.* Effect of age and moderate food restriction on insulin sensitivity in Wistar rats: role of adiposity[J]. J Endocrinol, 2007, 194(1): 131-141.
- [2] Donati A, Recchia G, Cavallini G, *et al.* Effect of aging and anti-aging caloric restriction on the endocrine regulation of rat liver autophagy[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2008, 63(6): 550-555.
- [3] Catalano KJ, Bergman RN, Ader M. Increased susceptibility to insulin resistance associated with abdominal obesity in aging rats[J]. Obes Res, 2005, 13(1): 11-20.
- [4] 谷昭艳, 杜英臻, 李春霖, 等. 增龄对大鼠胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2009, 8(2): 166-169.
- [5] 贾伟平, 陈 蕾, 项坤三, 等. 扩展高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术的建立[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(5): 268-271.
- [6] Wilson PW, Anderson KM, Kannel WB. Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly. The Framingham Study[J]. Am J Med, 1986, 80(5A): 3-9.
- [7] 崔美芝, 刘 浩, 李春艳. 衰老动物模型的建立及评价[J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(2): 118-121.
- [8] Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse[J]. Diabetes Metab, 2004, 30(1): 13-19.
- [9] Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6): 2548-2556.
- [10] Slawik M, Vidal-Puig AJ. Lipotoxicity, overnutrition and energy metabolism in aging[J]. Ageing Res Rev, 2006, 5(2): 144-164.
- [11] Åhrén B, Pacini G. Importance of quantifying insulin secretion in relation to insulin sensitivity to accurately assess beta cell function in clinical studies[J]. Eur J Endocrinol, 2004, 150(2): 97-104.

- [12] Kulkarni RN, Brüning JC, Winnay JN, et al. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes[J]. *Cell*, 1999, 96(3): 329-339.
- [13] 邬云红, 李秀钧, 李宏亮, 等. 高脂饮食肥胖大鼠胰岛细胞胰岛素抵抗机理的探讨[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(25): 1907-1910.

- [14] Leibiger IB, Leibiger B, Moede T, et al. Exocytosis of insulin promotes insulin gene transcription via the insulin receptor/PI-3 kinase/p70 s6 kinase and CaM kinase pathways[J]. *Mol Cell*, 1998, 1(6): 933-938.

(编辑: 任开环)

(上接 309 页)

表 2 患者术后 1, 2, 5 年 VP%

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	术后 1 年		n	术后 2 年		n	术后 5 年	
		LVESV(ml)	LVEF(%)		LVESV(ml)	LVEF(%)		LVESV(ml)	LVEF(%)
< 50% VP%组	60	54 ± 12	54 ± 10	56	56 ± 17	54 ± 9	43	55 ± 11	50 ± 10
≥ 50% VP%组	33	56 ± 17	52 ± 11	37	56 ± 15	52 ± 11	50	61 ± 13*	39 ± 9**

注: LVESV: 左室收缩末期容积; LVEF: 左室射血分数; VP%: 右室起搏百分比。与 < 50% VP%组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

LVESV、LVEF 无统计学差异 ($P > 0.05$)。术后 5 年 ≥ 50%VP% 组 LVESV 较 < 50% VP%组 [(55 ± 11) vs (61 ± 13) ml, $P < 0.05$] 明显增加, LVEF 明显降低 [(50 ± 10) % vs (39 ± 9) %, $P < 0.01$]。

2.2 并发症及不良事件

2 例诊断原发性高血压其中 1 例合并 2 型糖尿病(高危组 1 例、中危组 1 例), 均经血管紧张素转换酶抑制剂或利尿剂治疗, 血压控制在理想范围, 4 例出现阵发性房颤。

3 讨 论

本研究观察了长期 DDD 起搏模式下, 置入起搏器患者左心功能的变化。结果显示, DDD 起搏治疗的患者虽然短期内左心功能不受影响, 但远期效应导致左室搏血功能下降, 表明 DDD 起搏虽然保留了房室的正常激动顺序, 为近生理状态起搏, 但长期右室心尖部起搏会对心功能产生不利影响^[1]。提示在 SSS 患者中房室结传导功能正常时, DDD 起搏并非生理性起搏, 长期 DDD 起搏可对患者的左心功能造成损害。

长期 DDD 起搏时心室起搏所占的起搏百分比对患者的左心功能影响较大, 患者术后 1, 2 年 VP% 相对较低, 对心功能的影响也相应的较小。术后 5 年的患者 VP% 升高时, 就会对心功能产生不利影响。当心室起搏所占的起搏百分比 ≥ 50% 时, 其心功明显下降, 这和 INTRINSIC RV 试验所得结果相一致^[2]。

DAVID 试验^[3]证实: 不必要的右室起搏, 是非常重要的心力衰竭和房颤的预测因子。右室心尖部起搏丧失心室间收缩的同步性, 使整个心室收缩形态和起始方向与正常恰好相反, 引起心底部、室间隔和心尖部收缩不协调, 使整个心室收缩舒张过程延长并对心室的收缩舒张功能造成不利影响。

综上所述, DDD 起搏高比例的右室起搏将房室同步性的优势全部抵消。因此对于存在自身房室传导且需植入起搏器的患者, 其治疗重点是如何将右室起搏的比例降至最低, 从而保护房室结的功能, 使房室结优先传导, 更符合生理状态, 从而最大限度地发挥起搏器的功能。

【参考文献】

- [15] 汤宝鹏, 周贤惠, 马依彤, 等. AAI 及 DDD 起搏对左心功能影响的远期效果评价[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2004, 18(3): 239.
- [16] Olshansky B, Day J, McGuire M, et al. Reduction of right ventricular pacing in patients with dual-chamber ICDs[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006, 29(3): 237-243.
- [17] Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial[J]. *JAMA*, 2002; 288(24): 3115-3123.

(编辑: 周宇红)