

中国科技论文统计源期刊（中国科技核心期刊）  
《中国核心期刊（遴选）数据库》收录  
中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊  
中文核心期刊

ISSN 1000-3614  
CN 11-2212/R

# 中国循环杂志



ZHONGGUO XUNHUAN ZAZHI

CHINESE CIRCULATION JOURNAL

2016年6月 第31卷 第6期（总第216期）

## 目次

《中国心血管病报告 2015》概要	陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等 (521)
述评	
慢性心力衰竭治疗的新选择——器械治疗	华伟, 樊晓寒 (529)
指南与共识	
解读 2016 年 ESC 关于扩张型心肌病和收缩功能减低性非扩张型心肌病定义的修正	刘文玲, 李忠佑, 刘欣 (532)
冠心病研究	
我国县级医院急性冠状动脉综合征患者住院期间抗凝药物应用情况及临床效果分析	孙博雅, 武阳丰, 孙艺红, 等 (536)
外周血白细胞端粒长度与早发冠心病的相关性及其影响因素分析	田然, 张磊楠, 张婷婷, 等 (541)
应用切割球囊联合单支架置入术治疗冠状动脉分叉病变的临床观察	赵杰, 吴永健, 钱杰, 等 (546)
术前负荷量替格瑞洛对急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊介入治疗术中心肌灌注的影响及安全性研究	谢力民, 王晓明, 闫瑞, 等 (550)
冠状动脉慢血流与冠状动脉微循环障碍的相关性研究	殷培明, 王曙光, 张爱元 (555)
稳定性冠心病患者血清超敏心肌钙蛋白 T 水平与冠状动脉病变程度的相关性研究	谷明林, 姚孝明, 王志华, 等 (559)
临床研究	
华东两市新生儿房间隔缺损和室间隔缺损检出情况及影响因素分析	赵天明, 王增武, 张林峰, 等 (564)
机械瓣置换术后永久性起搏器植入情况及危险因素分析	张奎萍, 江勇, 吴伟春, 等 (569)
单中心室间隔心肌切除术治疗肥厚型梗阻性心肌病中远期结果分析	李浩杰, 宋云虎, 朱晓东, 等 (573)
改良扩大 Morrow 手术治疗主动脉瓣下梗阻合并左心室中部梗阻的肥厚型梗阻性心肌病的中期效果分析	唐亚捷, 宋云虎, 王水云, 等 (578)
改良扩大 Morrow 手术治疗青少年肥厚型梗阻性心肌病患者的早期疗效分析	朱昌盛, 陈海波, 王水云, 等 (583)

ISSN 1000-3614



9 771000 361163

邮发代号: 82-212

中国医学科学院

CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

广告

# 硫酸氢氯吡格雷片

波立维® 预防ACS患者动脉粥样硬化血栓形成事件

# 生命的力证

LIVING PROOF

# 全面力证生命 更能信赖于心



**波立维®**  
氯吡格雷75毫克 Plavix  
生命的力证



## 简明处方资料

- 【通用名】 硫酸氢氯吡格雷片
- 【剂型和成分】 薄膜衣片剂，每片含氯吡格雷75mg，每盒7片装。
- 【适应症】 氯吡格雷用于以下患者，预防动脉粥样硬化血栓形成事件：近期心肌梗死患者（从几天到小于35天），近期缺血性卒中患者（从7天到小于6个月）或确诊外周动脉性疾病的患者。急性冠脉综合征的患者：（1）非ST段抬高急性冠脉综合征（包括不稳定性心绞痛或非Q波心肌梗死），包括经皮冠状动脉介入术后置入支架的患者，与阿司匹林联合。（2）用于ST段抬高急性冠脉综合征患者，与阿司匹林联合，可合并于溶栓治疗中使用。
- 【用法用量】 氯吡格雷的推荐剂量为75mg每日一次。口服，与或不与食物同服。对于急性冠脉综合征的患者：非ST段抬高急性冠脉综合征患者，应以单次负荷量氯吡格雷300mg开始（合用阿司匹林75mg~325mg/日），然后以75mg每日1次连续服药。ST段抬高急性心肌梗死：应以负荷量氯吡格雷开始，然后以75mg每日1次，合用阿司匹林，可合用或不合用溶栓剂。对于年龄超过75岁的患者，不使用氯吡格雷负荷剂量。详见说明书。
- 【禁忌】 对活性物质或本品任一成分过敏；严重的肝脏损害；活动性病理性出血，如消化性溃疡或颅内出血。
- 【注意事项】 在需要进行择期手术的患者，如抗血小板治疗并非必须，则应在术前7天停用氯吡格雷。患有出血性疾病（特别是胃肠、眼内疾病）的患者慎用。对于可能有出血倾向的中度肝脏疾病患者，由于对这类病人使用氯吡格雷的经验有限，因此在这类患者中应慎用氯吡格雷。详见说明书。
- 【不良反应】 已在44,000多例患者中对氯吡格雷的安全性进行了评价，其中12,000例患者治疗不少于1年。在CAPRIE研究中，与阿司匹林325mg/日相比，氯吡格雷75mg/日的耐受性较好。出血性不良事件：在CAPRIE研究，接受氯吡格雷或阿司匹林治疗的患者，出血事件的总体发生率均为9.3%。氯吡格雷严重事件发生率与阿司匹林相似。常见不良反应为：血肿、鼻出血、胃肠出血，腹泻，腹部疼痛，消化不良、瘀伤、注射部位出血。其余发生率<1%的不良事件，详见说明书。

详见处方内容（不良反应、注意事项等）详见说明书。



本广告仅供医学药学专业人士阅读

地址：上海市静安区延安中路1228号静安嘉里中心办公楼3座19层 电话：(86 21) 22266666 传真：(86 21) 62885521 邮编：200040  
【进口药品注册证号】 H20140436 【进口药品分装批准文号】 国药准字J20130083 【分装企业名称】 赛诺菲（杭州）制药有限公司  
【分装企业地址】 杭州市滨江区江陵路325号 晶型II发明专利号：ZL99807458.6 浙药广审（文）第 2016010018号

1 岁以下先天性心脏病患儿体外循环下心脏术后甲状腺激素水平

- 与延迟恢复的关系 ..... 陈思行, 李霞, 鲁中原, 等 (588)
- 心脏手术中胸骨正中切口胸骨断面使用骨蜡填塞止血必要性的探讨 ..... 张士举, 王小启, 闫鹏, 等 (593)
- 心肌淀粉样变心电图学特征研究 ..... 黄静涵, 陆敏杰, 孙兴国, 等 (596)
- 常规血管超声与微血管成像技术诊断颈动脉狭窄的对比研究 ..... 袁嘉, 勇强, 张蕾, 等 (601)
- 盐水负荷试验对原发性醛固酮增多症的诊断价值 ..... 王立雪, 母义明, 巴建明, 等 (604)
- 化学发光免疫法检测醛固酮和肾素浓度及对原发性醛固酮增多症  
诊断价值的评价 ..... 王芳, 康金锁, 邹玉宝, 等 (606)

病例报告

- 左冠状动脉起源于肺动脉合并主动脉瓣二瓣化畸形一例 ..... 王浩, 杨志强, 王照谦, 等 (554)
- 肝脓肿合并化脓性心包炎一例 ..... 石磊, 赵学忠, 王绩群, 等 (563)
- 淀粉样变心肌病一例 ..... 曹建红, 范慧敏, 奚晓玲, 等 (610)

难忘病例

- 谈医学生涯中部分难忘的病例 (五十六) ..... 陈在嘉 (611)

综述

- 心律失常事件节律特征的临床意义 ..... 孙源君, 夏云龙 (613)
- 外泌体基本生物学特性及其治疗心肌梗死的研究进展 ..... 李玲, 石蓓 (615)
- 冠状动脉微循环功能障碍的研究进展 ..... 马玉龙, 李树仁 (619)
- 内皮细胞间质转化的信号调节和生物学意义 ..... 何光庭, 吴洁, 黄巧冰 (622)

读者·作者·编者

- 欢迎关注《中国循环杂志》微信和微博 ..... (535)
- 本刊已启用稿件管理系统 ..... (612)

CONTENTS OF ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES(论著英文摘要目次) ..... (封三)

本刊稿约见第 31 卷第 1 期第 104 页

本期执行编委	高润霖 陈纪林 陈在嘉 陈兰英 胡盛寿 唐朝枢 顾东风 王天佑 柯元南 程显声 吴学思 朱文玲 陈曦 郑哲 吴海英 俞梦越 李建军 赵连成 张浩 华伟 杜玉环 宁田海 杨进刚
本期编辑	梅平 漆利萍 常文静 汪碧蓉 王宝茹 曹洪红 许菁 朱柳媛 卢芳 刘莹 (英文编辑)
本期责任编辑	许菁 本期责任排版 彭中康 通联部 陈闻 李长松 新媒体部 卢芳

<p><b>中国循环杂志</b> ZHONGGUO XUNHUAN ZAZHI CHINESE CIRCULATION JOURNAL 月刊 Monthly 1986年3月创刊 Established in March, 1986</p> <p>主编 <b>Editor-in-Chief</b> 高润霖 GAO Run-lin</p> <p>副社长 <b>Vice President</b> 杜玉环 DU Yu-huan</p> <p>编辑部主任 <b>Managing Director</b> 宁田海 NING Tian-hai</p> <p>编辑部副主任 <b>Vice Managing Director</b> 杨进刚 YANG Jin-gang</p> <p>通联部主任 <b>Director, Liaison Department</b> 陈闻 CHEN Wen</p> <p>中国标准连续出版物号 ISSN 1000-3614 CN 11-2212/R</p>	<p>主管 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 <b>Supervisor</b> National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China</p> <p>主办 中国医学科学院 100730, 北京市东单三条九号 <b>Sponsor</b> Chinese Academy of Medical Sciences 9 Dong Dan San Tiao, Beijing 100730, China</p> <p>编辑 中国循环杂志编辑委员会 100037, 北京市西城区北礼士路 167 号 (阜外医院内) 电话(传真): (010) 68331758 Email: xunhuanzazhishe@sina.com</p> <p>出版 中国循环杂志社 100037, 北京市西城区北礼士路 167 号 电话(传真): (010) 68331758</p> <p>印刷 博大时代(北京)印刷有限公司</p> <p>发行 国内: 北京报刊发行局 国外总发行: 中国国际图书贸易总公司 100048, 北京市车公庄西路 35 号 国外发行代号: BM 5982</p> <p>邮购 中国循环杂志通联部 100037, 北京市西城区北礼士路 167 号 电话: (010) 68331146 68331758 Email: zgxhzz@vip.163.com</p> <p>订购 全国各地邮电局 邮发代号: 82-212</p>	<p><b>Supervisor</b> National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China</p> <p><b>Sponsor</b> Chinese Academy of Medical Sciences 9 Dong Dan San Tiao, Beijing 100730, China</p> <p><b>Editing</b> Editorial Board of Chinese Circulation Journal 167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China (In: Fu Wai Hospital) Tel (Fax): 86-10-68331758 Email: xunhuanzazhishe@sina.com</p> <p><b>Publishing</b> Publishing House, Chinese Circulation Journal 167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China Tel (Fax): 86-10-68331758</p> <p><b>Printing</b> Printshop Bodashidai Beijing</p> <p><b>Overseas Distributor</b> China International Book Trading Corporation 35 Che Gong Zhuang Xi Rd., Beijing 100048, China Code No. BM 5982</p> <p><b>Mail-Order</b> Chinese Circulation Journal 167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China Tel (Fax): 86-10-68331146, 68331758 Email: zgxhzz@vip.163.com</p> <p><b>National Mail-Order</b> Code: 82-212</p>
---	--	--

第 31 卷 第 6 期 (总第 216 期) 2016 年 6 月 24 日出版  
Vol. 31 No. 6 (Serial No. 216) Publication date: June 24, 2016

广告经营许可证: 京西工商广字第 0162 号  
定价 每期 15.00 元 全年 180.00 元 邮发代号: 82-212



中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)  
中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊

《中国核心期刊(遴选)数据库》收录  
中文核心期刊

# 中国循环杂志

核  
心  
刊

## 《中国循环杂志》于1986年3月创刊

- 1993年开始被中国科学技术信息研究所《中国科技论文引文数据库》列为统计源期刊, 2004年被该所确定为“中国科技核心期刊”。
- 1994年被清华大学中国学术期刊电子杂志社《中国学术期刊综合评价数据库》收录为来源期刊。
- 1995年被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》确定为“内科学类核心期刊”。
- 2001年被中国医学科学院医学信息研究所确定为“中国生物医学核心期刊”。
- 2005年本刊获得卫生部首届医药卫生优秀期刊奖一等奖。
- 中国科学技术信息研究所2015版“中国科技期刊引证报告(核心版)”2014年本刊核心影响因子1.284, 在21种心血管病学类期刊中排名第2位; 学科影响指标0.95, 并列排名第2位。

中国标准连续出版物号

ISSN 1000-3614

CN 11-2212/R

广告经营许可证: 京西工商广字第0162号

编辑: 中国循环杂志编辑委员会

出版: 中国循环杂志社

发行: 国内: 北京报刊发行局

订购: 全国各地邮电局 邮发代号: 82-212

邮购: 中国循环杂志通联部

邮政汇款地址: 北京市西城区北礼士路167号 阜外医院内 邮政编码: 100037

电话: (010) 68331146 68331758

补订: 可直接从《中国循环杂志》通联部订阅 收款人: 《中国循环杂志》通联部, 请在汇款单上附言栏中注明所订杂志名称、年、期、册数。我们收到汇款后按期寄送杂志, 并邮寄发票(每本售价为15元)为平寄, 免收邮寄费, 如需挂号, 每册另收3.00元。



## 欢迎订阅《中国循环杂志》

订阅电话: 68331146 68331758

Email: zgxhzz@vip.163.com



## 《中国心血管病报告 2015》概要

陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 朱曼璐, 王文, 王拥军, 吴兆苏, 李惠君, 顾东风, 杨跃进, 郑哲, 蒋立新, 胡盛寿代表中国心血管病报告编写组

**摘要** 我国心血管病危险因素流行趋势明显, 导致了心血管病的发病人数增加。总体上看, 我国心血管病患病率及死亡率仍处于上升阶段。心血管病占居民疾病死亡构成的 40% 以上, 为我国居民的首位死因。心血管病负担日渐加重, 已成为重大的公共卫生问题, 防治心血管病刻不容缓。

**关键词** 心血管疾病; 危险因素; 患病率; 死亡率

随着社会经济的发展, 国民生活方式发生了深刻的变化。尤其是人口老龄化及城镇化进程的加速, 中国心血管病危险因素流行趋势明显, 导致了心血管病的发病人数持续增加。今后 10 年心血管病患者人数仍将快速增长。

目前, 心血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位, 农村为 44.60%, 城市为 42.51%。心血管病的疾病负担日渐加重, 已成为重大的公共卫生问题。加强政府主导下的心血管病防治工作刻不容缓。2012 年 5 月国家卫生计生委等 15 个部委联合发布《中国慢性病防治工作规划》(2012 年~2015 年), 为以心血管病为代表的慢性病防治提供了指导性意见, 我们应当积极贯彻执行。

国家心血管病中心自 2005 年以来每年组织心内科、心外科、神经内科、肾脏科、糖尿病科、流行病学、人群防治、卫生经济学和卫生统计学等相关学科的专家编撰《中国心血管病报告》。旨在为心血管病防治研究提供技术指导与权威评价; 为政府制定相关政策与策略提供技术决策依据; 为开展国际交流与合作提供信息交流平台。

### 1 心血管病死亡情况

2014 年中国心血管病(CVD)死亡率仍居疾病死亡构成的首位, 高于肿瘤及其他疾病(图 1, 图 2)。农村 CVD 死亡率从 2009 年起超过并持续高于城市水平(图 3)。2014 年农村 CVD 死亡率为 295.63/10 万, 其中心脏病死亡率为 143.72/10 万, 脑血管病死亡率

为 151.91/10 万(脑出血 74.51/10 万, 脑梗死 45.30/10 万); 城市 CVD 死亡率为 261.99/10 万, 其中心脏病死亡率为 136.21/10 万, 脑血管病死亡率为 125.78/10 万(脑出血 52.25/10 万, 脑梗死 41.99/10 万)。

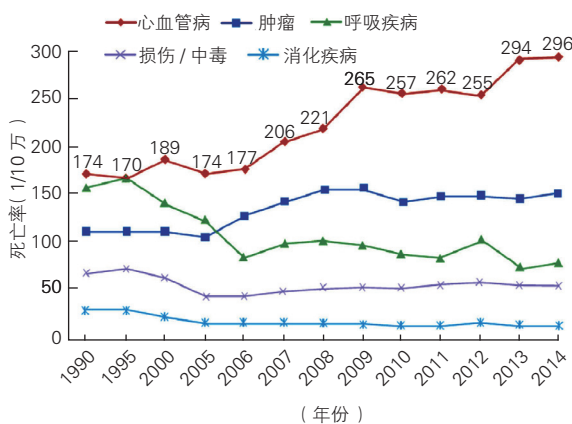


图 1 1990 年~2014 年中国农村居民主要疾病死亡率变化

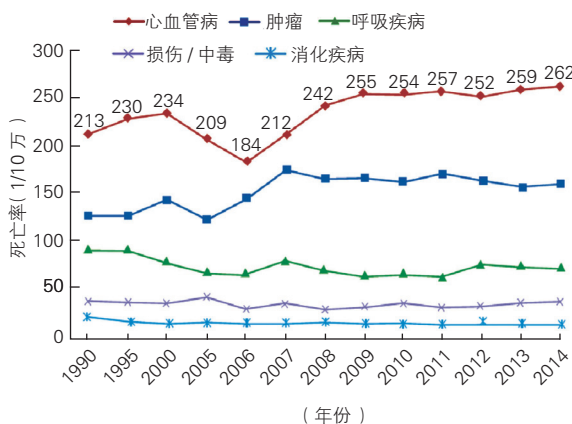


图 2 1990 年~2014 年中国城市居民主要疾病死亡率变化

作者单位: 100037 北京市, 国家心血管病中心 中国医学科学院 阜外医院(陈伟伟、高润霖、刘力生、朱曼璐、王文、胡盛寿、李惠君、顾东风、杨跃进、郑哲、蒋立新); 北京天坛医院(王拥军); 北京安贞医院(吴兆苏)  
作者简介: 陈伟伟 教授 学士 主要研究方向: 心血管疾病预防 Email: cww123123@hotmail.com 通讯作者: 胡盛寿 Email: shengshouhu@yahoo.com  
中图分类号: R54 文献标识码: C 文章编号: 1000-3614(2016)06-0521-08 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.001

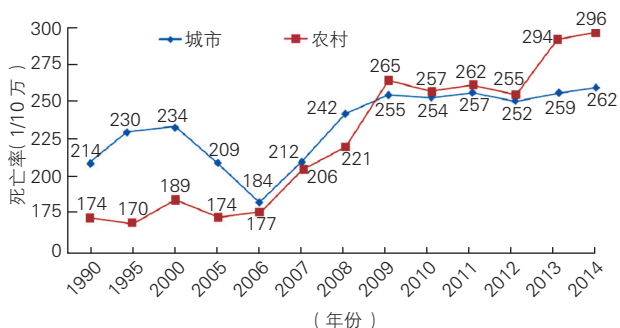
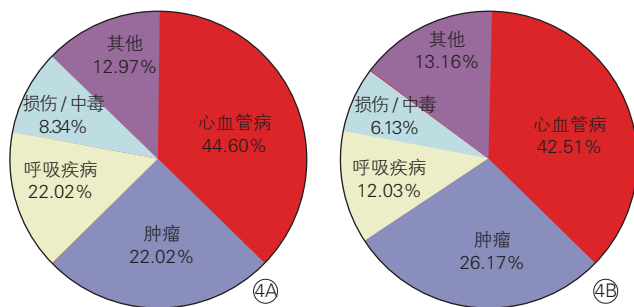


图3 1990年~2014年中国农村、城市居民心血管病死亡率变化

CVD占居民疾病死亡构成在农村为44.60%，在城市为42.51%（图4）。每5例死亡者中就有2例死于CVD。



注:4A:农村,4B:城市

图4 2014年中国农村、城市居民主要疾病死因构成比

## 2 心血管病危险因素

### 2.1 高血压

高血压是最常见的慢性非传染性疾病,也是CVD最重要的危险因素。2010年中国因高血压死亡共计204.30万例(男性115.4万,女性88.9万),占全部死亡的24.60%。2013年,我国卫生总费用为31869亿元,其中高血压直接经济负担占6.61%。

(1) 中国在1958年~1959年、1979年~1980年、1991和2002年进行过4次全国范围内的高血压抽样调查,15岁以上人群高血压的患病率分别为5.1%、7.7%、13.6%和17.7%,总体呈上升趋势。2015年6月30日国务院新闻办发布2012年国民营养与慢性病状况调查报告,中国18岁以上居民高血压患病率为25.2%,根据2010年第六次全国人口普查数据测算患病人数为2.7亿。

(2) 正常高值血压:1991年~2009年间中国营养与健康研究(CHNS)在九省分别于1991年、1993年、1997年、2000年、2004年、2006年和2009年

对18岁及以上成年人进行了7次横断面调查,结果显示,血压正常高值的比率从1991年的29.4%增加到2009年的38.7%,呈明显上升趋势。

(3) 1991年~2009年间CHNS在9省对18岁及以上人群进行了7次横断面调查,收集了人群高血压知晓率、治疗率和控制率的变化趋势。整体来看,高血压的知晓率、治疗率、控制率呈上升趋势,但依旧处于较低水平。2009年高血压的知晓率、治疗率和控制率分别为26.1%、22.8%和6.1%。

(4) 高血压的危险因素包括高钠低钾膳食、超重和肥胖、过量饮酒、精神紧张、高血压家族史、缺乏体力活动、年龄、甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC)偏高、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)偏低等。随着高血压危险因素聚集数目的增加,高血压的患病风险增加。

(5) 1991年~2009年中国健康和营养调查显示,少年儿童高血压患病率呈持续上升趋势,从1991年的7.1%上升到2009年的13.8%,年均上升率为0.47%。不同年龄、性别儿童的血压水平均呈上升趋势。2010年全国学生体质调研19万余名7~17岁汉族学龄儿童血压结果显示:2010年中国儿童高血压患病率为14.5%(男生16.1%,女生12.9%),且不同性别的高血压患病率均随年龄呈上升趋势。

(6) 超重/肥胖、糖脂代谢异常、高血压家族史、出生低体重(<2.6 kg)、睡眠不足是少年儿童患高血压的危险因素。出生体重过大( $\geq 4$  kg)、宫内及早期营养不良、出生早期的饥荒、儿童时期的盐敏感是成年早期高血压的危险因素。

(7) 高血压儿童较血压正常儿童在成年后更易患高血压并发生心血管重构,患病风险分别是血压正常儿童的2.1倍和1.5倍,且风险随着年龄组上升而升高。儿童至成年持续高血压组人群出现心、肾功能损害的风险比血压始终正常的人群增加3倍。

### 2.2 吸烟

(1) 自1984年以来,中国男性一直属于世界上吸烟率最高的人群之一。1996年~2002年间,男性吸烟率高达60.0%以上。2010年全球成人烟草调查(GATS)——中国项目调查结果:中国15岁及以上男性现在吸烟率52.9%;女性现在吸烟率为2.4%;15~69岁人群中,男性医务人员和教师的现在吸烟率分别为40.0%和36.5%;青少年吸烟者中,13岁以前(含13岁)第一次吸完一整支烟的比例分别为男55.9%,女57.0%;20~34岁的现在吸烟者中,52.7%在20岁以前就成为每日吸烟者;7.38亿不吸烟者遭

受二手烟的危害。

中国慢性病及其危险因素监测(2012)流动人口专题调查结果:18~59岁就业流动人口现在吸烟率为32.5%,男性(55.3%)显著高于女性(1.9%);建筑业男性人群现在吸烟率最高(58.6%)。现在吸烟者人均日吸烟量为15.6支(男15.7支,女10.3支)。就业流动人口二手烟暴露比例为68.7%,男性为76.4%,以建筑业二手烟暴露最为突出。

(2)近年来我国15岁以上人群的戒烟率略有上升:从1996年的9.42%上升到2002年的11.5%,2010年继续上升至16.9%,戒烟人数增加了1500万人。2010年GATS中国项目调查显示16.1%的现在吸烟者打算在未来12个月内戒烟。

(3)上海男性健康研究和女性健康研究结果:上海城区40~74岁居民中23.9%的男性死亡和2.4%的女性死亡由吸烟造成。男性中,呼吸道疾病的归因危险度最高(37.5%),其次是癌症(31.3%)和CVD(24.1%)。女性呼吸道疾病、癌症和CVD的归因危险度分别为1.1%,1.1%和4.0%。

(4)利用1986年~2000年多中心前瞻性队列研究平均随访9.5年的数据分析显示:中国男性现在吸烟者发生各型脑卒中的风险比为1.39(95%可信区间1.15~1.67),主要归因于缺血性卒中风险的增加。

### 2.3 血脂异常

(1)2010年中国慢性病监测研究报告了中国31省(市、自治区) $\geq 18$ 岁人群的血清TC、TG水平,均较2002年明显增高。TC水平男性为4.06 mmol/L,女性为4.03 mmol/L;TG水平男性为1.45 mmol/L,女性为1.21 mmol/L。TC $\geq 6.22$  mmol/L的患病率男性为3.4%,女性为3.2%,城市高于农村,东部高于中、西部地区;男性45~59岁和女性 $\geq 60$ 岁年龄组高胆固醇血症患病率最高。TG $\geq 2.26$  mmol/L的患病率男性为13.8%,女性为8.6%。

2014年的一项Meta分析纳入2003年~2013年14项研究,估算18岁以上人群中TC升高的患病率为7.9%,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高的患病率为7.6%,TG升高的患病率为13.7%,HDL-C降低的患病率为11.0%。

(2)2007年~2008年中国糖尿病和代谢异常(CNDMDS)研究调查了20岁以上人群高胆固醇血症的患病率、知晓率、治疗率和控制率,TC $\geq 6.22$  mmol/L的男、女的患病率分别为8.7%和9.3%,知晓率分别为27.6%和20.7%,治疗率分别为21.4%

和14.0%,控制率分别为18.3%和11.2%,治疗控制率分别为88.1%和78.4%。

(3)2011年中国血脂异常患者管理和胆固醇达标情况调查显示,39.0%的血脂异常患者接受降脂治疗,其中大多数使用他汀类药物。LDL-C的达标率为25.8%,心血管危险分层为高危和极高危者达标率分别为19.9%和21.1%。2012年血脂异常国际研究-中国(DYSIS-China),住院患者的他汀治疗率为88.9%。接受降脂药物治疗的患者,38.5%未达到LDL-C目标值,且心血管病危险分层较高组不达标率较高。

### 2.4 糖尿病

(1)2010年中国慢性病调查数据,根据既往诊断糖尿病和空腹血糖/餐后2h时血糖检测结果,中国成人糖尿病患病率为9.7%。如果同时参考糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)水平,则糖尿病患病率为11.6%。无论男性还是女性,糖尿病患病率都是城市高于农村。糖尿病患病率随着年龄的增加而增加。年龄小于60岁男性高于女性,年龄大于60岁女性高于男性。糖尿病患病率随着经济的发展以及超重肥胖而增加。

(2)大庆糖尿病研究20年跟踪随访的结果表明,生活方式干预组在积极干预的6年期间,糖尿病发病率降低了51.0%;在20年的随访中,干预组糖尿病发病率比对照组降低43.0%,干预组发生糖尿病比对照组平均晚3.6年。生活方式干预组23年CVD死亡降低41.0%,全因死亡降低29.0%。

大庆糖尿病研究还比较了新诊断糖尿病患者和糖耐量正常人群的CVD死亡率和全因死亡率。在23年随访期间,56.5%的新诊断糖尿病患者和20.3%的糖耐量正常者死亡。CVD是糖尿病患者死亡的主要原因,分别有47.5%的男性和49.7%的女性死于CVD,且其中大约一半的死亡是由卒中所致。新诊断糖尿病患者的全因死亡率是糖耐量正常者的3倍,新诊断糖尿病男性、女性患者的CVD死亡风险分别是糖耐量正常者的3.5倍和6.9倍。

(3)3B研究入选了104家医院的2型糖尿病患者25817例,调查显示72.0%的糖尿病患者合并高血压和(或)血脂异常,患者的血糖、血脂、血压综合达标率只有5.6%。

### 2.5 超重/肥胖

(1)近20年来,在我国9省市人群进行的中国营养与健康状况调查显示,人群超重、肥胖患病率呈持续的上升趋势,超重+肥胖率由1991年的



24.7% 上升到 2011 年的 44.0%

2010 年中国慢性病监测项目表明中国成人超重率、肥胖率和中心性肥胖率分别达到 30.6%、12.0% 和 40.7%，比 2002 年明显增加；60 岁以上老年人有近一半的人体重超标，超重率为 32.1%，肥胖率为 12.4%，超重率和肥胖率均为城市高于农村。

(2) 青少年的超重、肥胖率也明显增加，1985 年~2010 年全国 5 次学生体质与健康抽样调查，2010 年超重、肥胖率(9.6% 和 5.0%) 分别是 1985 年(1.1% 和 0.1%) 8.7 倍和 38.1 倍。

(3) 2010 年中国慢病及危险因素监测项目调查表明，成年人每天用于看电视的平均时间为 1.87 h；每日看电视时间每增加 1 h，人群患肥胖的风险增加 4.0%。

(4) 腰围身高比值(WHtR) 为 0.50 可以作为评价中国人中心性肥胖的切点。对 CHNS 2009 年的横断面调查资料分析表明，中心性肥胖者(WHtR  $\geq$  0.50) 罹患糖尿病及其他 CVD 危险因素的风险明显增加。

## 2.6 体力活动不足

(1) 中国健康与营养调查结果显示，从 1991 年至 2011 年 18~60 岁居民体力活动量呈明显下降趋势，其中职业活动下降最为明显，男性职业活动从 1991 年的 382 代谢当量(MET)-h/周降至 2011 年的 264 MET-h/周(下降 31%)，女性则从 420 MET-h/周降至 243 MET-h/周(下降 42%)；体育锻炼仍很低，2011 年男性不足 7 MET-h/周，女性不足 3 MET-h/周。青少年学生体力活动达标率仅 19.9%，体力活动缺乏和不足的学生各占 40.0% 左右。

2010 年中国慢性病监测项目表明，成年人经常参加体育锻炼率仅为 11.9%，青壮年人群(25~44 岁) 参加体育锻炼的比例低于其他年龄组。

(2) 体力活动量与体重指数、腰围和体脂含量呈显著的负关联。体力活动不足者糖尿病的发病风险显著增加。体力活动不足者缺血性心脏病、缺血性卒中和糖尿病的死亡风险均增加。

## 2.7 不合理膳食

中国健康与营养调查显示，居民总能量摄入呈下降趋势，但一些膳食特点明显不利于 CVD 的预防，如碳水化合物供能比减少，脂肪供能比过高，膳食胆固醇的摄入量明显增加，水果、蔬菜的摄入量仍然较低。膳食钠摄入量呈明显下降趋势，但仍高达 4.7 g/d(折合成食盐为 12.0 g/d)；膳食钾摄入

量有增加的趋势，但仍低于指南推荐的 2 g/d 的水平。

## 2.8 代谢综合征

2002 年 CHNS 表明，依据中华医学会糖尿病学分会和美国 ATP III 代谢综合征诊断标准，中国 18 岁以上成人代谢综合征的患病率分别为 6.6% 和 13.8%。

## 2.9 大气污染

近年来研究显示大气颗粒物(PM) 污染是 CVD 的一种危险因素，尤其是 PM<sub>2.5</sub>(细颗粒物) 被认为是 PM 中最主要的致病成分，与 CVD 的关联更为密切。分析多个城市大气日均 PM<sub>2.5</sub>、SO<sub>2</sub>、氮氧化物(NO<sub>x</sub>) 浓度、总悬浮颗粒浓度数据和当地疾病及死因监测数据的结果表明，PM<sub>2.5</sub>、SO<sub>2</sub>、NO<sub>x</sub> 浓度、总悬浮颗粒浓度与 CVD 发病、死亡有正关联。北京市 2010 年至 2012 年日平均 PM<sub>2.5</sub> 浓度为 96.2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，该浓度每增加 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，当日的缺血性心脏病发病增加 0.27%。PM<sub>2.5</sub> 浓度对缺血性心脏病发病的作用还存在滞后效应，表现为暴露于高水平 PM<sub>2.5</sub> 后的 1、2 和 3 天仍然会观察到缺血性心脏病发病的升高。65 岁以上老年人群对 PM<sub>2.5</sub> 更敏感。

# 3 心血管病

## 3.1 脑卒中

(1) 根据《中国卫生统计年鉴》，2003 年~2014 年中国脑血管病死亡率呈上升趋势。2014 年中国城市居民脑血管病死亡率为 125.78/10 万，农村居民脑血管病死亡率为 151.91/10 万(图 5)。农村地区脑血管病死亡率高于城市地区，城市、农村地区的男性均高于女性。依据 2010 年第 6 次人口普查数据推算，2014 年有 83.73 万的城市居民和 102.34 万的农村居民死于脑血管病。

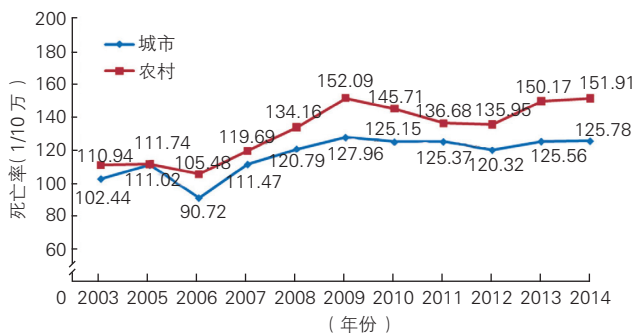


图 5 2003 年~2014 年中国农村、城市居民脑血管病死亡率变化趋势

(2) 2007 年~2010 年全国 109 家三甲医院出院诊断为脑卒中的患者的资料分析表明, 脑卒中住院人数从 2007 年的 79 894 例增加到 2010 年的 85 474 例, 院内死亡率从 3.16% 下降至 2.30%。与 2007 年相比, 2010 年各类脑卒中的死亡风险均显著下降。

(3) “天津大脑研究” 是一项基于人群的脑卒中监测研究。1992 年~1998 年、1999 年~2005 年和 2006 年~2012 年年年龄校正的首发脑卒中平均年发病率分别为 124.5/10 万, 190.0/10 万和 318.2/10 万。总体上脑卒中发病率每年增加了 6.5%, 45~65 岁男性发病率每年增加 12.0%。从 1992 年~2012 年, 男性首次发生脑卒中的年龄年轻了 3.3 岁。

(4) 2010 年中国慢性病和危险因素调查, 中国短暂性脑缺血发作年龄标化患病率是 2.27%。短暂性脑缺血发作更多见于女性、老年、教育水平低、当前吸烟、农村或不发达地区, 有吸烟史、高血压史、心肌梗死史、脂代谢紊乱史或糖尿病史者。短暂性脑缺血发作知晓率 3.08%, 治疗率 5.02%, 4.07% 接受了指南推荐的治疗。

(5) 北京天坛医院牵头的氯吡格雷治疗伴有急性非致残性脑血管事件高危人群研究, 发现非致残性脑血管事件发生早期, 氯吡格雷与阿司匹林合用的疗效和成本效益优于单用阿司匹林, 获益延续到发病后 1 年。

(6) 高血压人群中, 高同型半胱氨酸血症与缺血性卒中发病风险升高有关。高血压患者补充叶酸, 能降低同型半胱氨酸水平; 降压药与叶酸联用, 比单用降压药能更多地降低卒中发病风险。

### 3.2 冠心病

(1) 根据《中国卫生和计划生育统计年鉴》, 2002 年~2014 年冠心病死亡率呈上升态势。2014 年中国冠心病死亡率城市为 107.5/10 万, 农村为 105.37/10 万, 较 2013 年均有所上升(图 6)。总体上城市地区冠心病死亡率略高于农村地区, 男性高于女性。

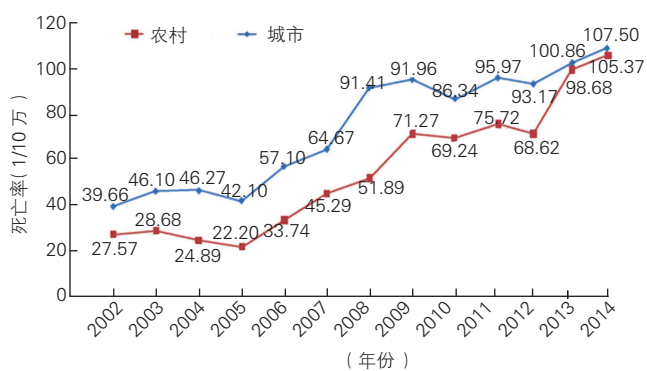


图 6 2002 年~2014 年中国农村、城市冠心病死亡率变化趋势

(2) 2002 年到 2014 年急性心肌梗死(AMI)死亡率总体呈上升态势, 从 2005 年开始呈快速上升趋势。农村地区 AMI 死亡率不仅于 2007 年、2009 年、2011 年数次超过城市地区, 而且于 2012 年开始明显升高, 2013 年、2014 年大幅超过城市水平。2014 年中国 AMI 死亡率城市为 55.32/10 万, 农村为 68.60/10 万(图 7)。无论城市、农村, 男性或女性, AMI 死亡率均随年龄的增加而增加, 40 岁开始显著上升, 其递增趋势近似于指数关系。

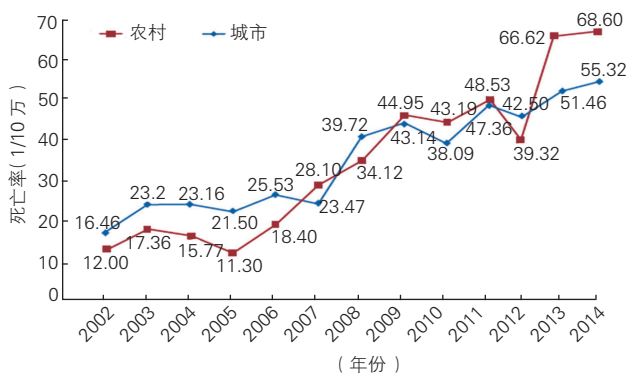


图 7 2002 年~2014 年中国农村、城市急性心肌梗死死亡率变化趋势

(3) 根据国家卫生计生委冠心病介入治疗网络申报数据, 中国冠心病介入治疗总例数增加趋势明显, 2014 年达到 500 946 例。但增幅呈下降趋势, 2014 年增幅为近五年来最低(图 8)。

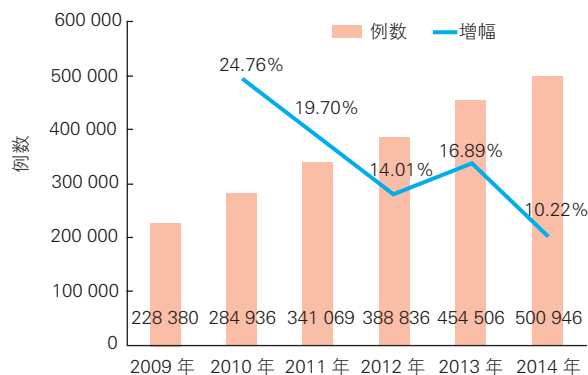


图 8 2009 年~2014 年中国冠心病介入治疗例数及年度增长率

(4) “十二五” 国家科技支撑计划“心血管疾病关键治疗技术临床多中心研究信息平台—中国急性心肌梗死注册登记(CAMI)” 研究显示, 中国 AMI 患者的 CVD 危险因素中, 吸烟、超重/肥胖和高血压位居前三, 其次为糖尿病和血脂代谢异常。AMI 患者普遍就诊较晚, 接受急诊再灌注治疗的

ST 段抬高型急性心肌梗死患者,从入院到接受急诊再灌注治疗的时间存在很大的差异。入院到接受急诊冠状动脉介入治疗的中位时间为 165 min,从入院到溶栓时间为 130 min。

### 3.3 心律失常

(1) 根据 2014 年国家卫生计生委网上注册资料,2014 年植入起搏器 53 382 例,比 2013 年增长 3.2%。起搏器适应证中病态窦房结综合征占 51.1%,房室传导阻滞占 39.8%;双腔起搏器占比近 67%;其中有 2 918 例为具有家庭监测功能的起搏器。

2014 年植入埋藏式心脏转复除颤器(ICD) 1 959 例,比 2013 年增长 2.9%;单腔 ICD 占 67.1%,双腔 ICD 占 32.9%;ICD 用于二级预防占 52.1%,一级预防占 47.9%,一级预防的比例较 2012 年的 42.7% 和 2013 年的 45.0% 稳中有升。

2014 年心脏再同步化治疗(CRT) 2379 例,较 2013 年增长 8.2%。CRT-D 占 55.0%,CRT-P 占 45.0%。阜外医院牵头的多中心研究总结了全国 97 家医院植入的具有家庭监测功能的 CRT 患者 73 例,随访 6 个月发现 92.7% 的患者可见异常报警事件,包括 85.0% 的疾病相关事件和 15.0% 的系统相关事件,早于 3 个月和 6 个月门诊随访时发现相应事件的时间。

2014 年射频消融手术量 8.82 万例,其中心房颤动射频消融手术比例为 19.7%。中国自 2008 年开始建立了全国心房颤动注册研究网络平台,心房颤动射频消融的手术例数稳定增长。心房颤动导管消融仍以环肺静脉电隔离为主,消融总成功率为 77.1%,复发率为 22.9%,并发症发生率为 5.3%。

(2) 2004 年对 10 个地区的调查显示,35~59 岁人群心房颤动的患病率为 0.77% (男性 0.78%,女性 0.76%)。男性中 19.0% 和女性中 30.9% 的心房颤动患者有心脏瓣膜病。60 岁以上人群基线调查显示心房颤动患病率男性为 2.0%,女性为 1.6%,平均随访 3 年,心房颤动发生率为 4.0/1000 人年。只有 1.0% 的心房颤动患者接受华法林抗凝治疗,心房颤动患者与窦律患者比较全因死亡、CVD 死亡和脑卒中死亡风险显著增加。一项前瞻性观察性研究入选了我国 20 个急诊中心就诊的 2016 例心房颤动患者(54.8% 为女性),基线资料显示:30.7% 为阵发性心房颤动,22.4% 为持续性心房颤动,46.9% 为永久性心房颤动。只有 16.2% 的患者接受一个以上的抗栓药物治疗,68.4% 的患者接受心室

率控制药物治疗。瓣膜性心房颤动患者中,41.4% 口服抗凝药治疗,只有 26.4% 的患者国际标准化比值达标(2.0~3.0)。

(3) 心律失常领域新技术首例无导线起搏器、心脏收缩力调节器、皮下 ICD 均在中国医学科学院阜外医院成功植入。

### 3.4 心力衰竭

(1) 2000 年中国 35~74 岁人群慢性心力衰竭患病率为 0.9%;男性 0.7%,女性 1.0%;北方高于南方,城市高于农村。心衰患病率随着年龄增加显著上升。近 30 年来,引起心力衰竭的主要原因已从风湿性瓣膜性心脏病转为冠心病。

(2) 中国心力衰竭注册登记研究的初步结果:目前心力衰竭患者平均年龄为(66±15)岁,呈上升趋势,54.5% 为男性,纽约心脏协会心功能 III~IV 级占 84.7%。心力衰竭的主要合并症构成发生明显变化,瓣膜病所占比例逐年下降,高血压(54.6%)、冠心病(49.4%)及慢性肾脏病(29.7%)成为主要合并症。感染仍是心力衰竭发作的首要诱因,占 45.9%,其次为劳累或应激反应(26.0%)以及心肌缺血(23.1%)。住院心力衰竭患者利尿剂的使用率变化不明显,地高辛的使用率(26.1%)受国际临床研究的影响呈下降趋势,血管紧张素受体拮抗剂(24.6%)、醛固酮受体拮抗剂(55.4%)及  $\beta$  受体阻滞剂(50.6%)的使用率明显上升。

(3) 国内急性冠状动脉综合征(ACS)合并急性心力衰竭患者的研究,分析了 2006 年 3~6 月中国大陆 31 个省及香港特别行政区共计 65 家医院的 3 168 例明确诊断为 ACS 的患者病历资料,其中急性 ST 段抬高心肌梗死 1 329 例,急性非 ST 段抬高心肌梗死 348 例,不稳定型心绞痛 1 491 例。706 (22.3%) 例患者住院期间出现了急性心力衰竭。

### 3.5 肺血管病

(1) 2007 年流行病学调查显示,40 岁以上人群慢性阻塞性肺疾病(COPD)的患病率为 8.2%,农村为 8.8%,城市为 7.8%。男性患病率高于女性(12.4% vs 5.1%),估算全国有 4300 万例 COPD 患者。据国家卫生计生委 2008 年公布的数据,COPD 在城市和农村分别为排名第四和第三的死因,从 1990 年到 2008 年 COPD 的死亡率呈逐年下降趋势。

(2) 全国肺栓塞防治项目对 1997 年~2008 年全国 60 多家三甲医院的肺栓塞患者进行了登记注册研究,在 16 972 182 例住院患者中,肺栓塞的发生率为 0.1%。



(3) 1989 年~2008 年在北京安贞医院诊治的 504 例慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (CTEPH) 患者中, 中央型 CTEPH 患者行肺动脉血栓内膜剥脱术外科治疗的长期生存率 (10 年生存率为 94.60%, 15 年生存率为 90.96%) 显著优于内科药物治疗 (10 年生存率为 81.40%, 15 年生存率为 56.43%), 周围型 CTEPH 患者两种治疗之间的长期生存率无显著差别。

### 3.6 心血管外科

(1) 近 10 年来, 中国大陆主动脉心脏外科年手术量逐年递增, 但自 2013 年起增速明显减缓; 2014 年, 手术总量为 209 765 例; 体外循环 (CPB) 手术占比自 2007 年以后逐年下降, 到 2014 年占 75.9% (159 108 例)。中国香港特别行政区心脏主动脉外科手术 1704 例; 其中体外循环手术 1534 例。

2014 年, 中国大陆及香港特别行政区完成先天性心脏病 (CHD) 矫治手术 82 882 例, 占有心脏主动脉外科手术的 39.5%, 居病种首位; 心脏瓣膜手术 60 485 例, 冠状动脉旁路移植术 41 636 例, 主动脉血管手术 11 013 例, 心脏移植 370 例 (其中包括 12 例心肺联合移植), 体外膜肺氧合辅助治疗 711 例。

(2) 中国大陆正逐步开展出生缺陷监测。CHD 患病率在各个地区差别很大。室间隔缺损、房间隔缺损和动脉导管未闭三种畸形可占到 CHD 总量的 75%~80%。对膜周部室间隔缺损 (pmVSD), 传统开放式手术和经导管封堵术均能有效治疗并获得优异的中期效果, 经导管封堵术对心肌损害更小, 可减少输血, 降低患者住院时间和治疗费用。

### 3.7 慢性肾脏病

(1) 2009 年 9 月至 2010 年 9 月在 13 个省市 47 204 名 18 岁以上的成人中进行的慢性肾脏病 (CKD) 调查结果表明, CKD 患病率为 10.8%, 其中, 以估计肾小球滤过率 (eGFR)  $< 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  诊断的患病率为 1.7%, 而以尿白蛋白与肌酐比值  $> 30 \text{ mg/g}$  诊断的患病率为 9.4%。推算 CKD 患者近 1.2 亿。

(2) 2011 年~2012 年中国健康与退休研究, 在 28 个省 450 个村/社区对 17 708 名年龄  $\geq 45$  岁者进行了调查, CKD 定义为依据肌酐-胱抑素 C 公式估算的 eGFR  $< 60 \text{ ml}/(\text{min}/1.73 \text{ m}^2)$ 。结果显示, 在  $\geq 45$  岁人群中, CKD 的患病率为 11.5%, 农村高于城市 (13.0% vs 10.0%), 患病率随年龄增加而增加; CKD 的知晓率为 8.7%, 治疗率为 4.9%; 知晓率和治疗率均随着年龄的增加而下降。

### 3.8 外周血管病

下肢动脉粥样硬化性疾病 (LEAD) 和颈动脉粥

样硬化性疾病 (CAD) 是中老年人常见的疾病, 有危险因素者患病率较高, 且随年龄的增长而增高。30% 的脑血管病患者、25% 的缺血性心脏病患者并存 LEAD, LEAD 患者的死亡率明显高于同龄非 LEAD 者, 且随 ABI 的减低而增高。对不同踝肱指数 (ABI) 分级的 AS 高危人群 3 年随访的死亡率比较显示, 与 ABI 1.0~1.4 组比较, ABI  $\leq 0.4$  组全因死亡率增加 2 倍。

中美协作研究队列和多省市队列横断面调查显示, 年龄 43~81 岁组颈动脉超声斑块的检出率为 60.3% (男性 66.7%, 女性 56.2%); 颈动脉斑块分布主要在颈动脉膨大部。

## 4 心血管病社区防治

### 4.1 心血管病社区防治工作概况

1969 年阜外医院在首都钢铁公司开展的 CVD 人群防治是中国第一个人群防治工作的典范, 控制高血压可降低 50% 的脑卒中发病风险。40 多年来, CVD 社区防治已逐步由点及面地向政府主导的多部门合作、全社会参与的综合防治方向发展。

### 4.2 上海闵行区高血压社区防治信息化管理模式

闵行区通过医改模式的创新, 在高血压等慢性病防治工作成绩卓著。从 2006 年起, 闵行区卫生局开始建立以电子健康档案 (EHR) 为核心的区域性卫生信息化管理平台, 2007 年搭建了“三位一体的慢性病综合防治体系”。通过信息联通、资源共享和规范高血压管理流程, 实现了对社区高血压患者的科学和高效管理。目前管理高血压患者超过 20 万, 比 2007 年增加了 1 倍多。高血压档案全部实现电子信息化管理, 规范管理率达 98%。血压控制率显著上升, 高血压管理人群的脑卒中与心肌梗死发病率显著低于非管理高血压人群。

2011 年 10 月在闵行区莘庄社区卫生服务中心建立“上海市高血压研究所-莘庄社区卫生服务中心高血压社区防治研究基地”。自 2012 年起, 逐步开发血压自动测量、直接传输系统和管理平台。通过现代通讯技术, 从血压测量、数据采集、传输、到进入管理系统和平台, 全部实现自动化和无缝衔接, 保证了血压测量的准确性、可靠性和真实性。目前, 在莘庄社区卫生服务中心及下属的所有服务点, 已实现诊室血压的自动测量、并直接传输到医生工作台及患者本人的 EHR。用于家庭血压测量的遥测血压计已配置到闵行各个社区卫生服务中心。

## 5 心脑血管病医疗与费用

自 1980 年以来,我国医院心脑血管病和糖尿病患者的出院人次数就在不断增加。尤其是 2000 年以后,呈现加速上升的趋势;相应地心脑血管病住院总费用也在快速增加,2004 年至今,年均增长速度远高于 GDP 增速。而这种增长主要来自住院服务需求的增长,以及不合理用药占比长期居高不下。

### 5.1 心脑血管病出院人数及变化趋势

2014 年中国医院心脑血管病患者出院总人数为 1793.86 万人次,占同期出院总人次数的 12.75%;其中,心血管病占 6.63%,脑血管病占 6.12%(图 9)。心脑血管病患者出院人次数中,以缺血性心脏病和脑梗死为主,其比重分别为 36.53% 和 29.66%;其余依次为高血压、颅内出血和风湿性心脏病(图 10)。2013 年糖尿病出院人次数为 320.44 万人次。

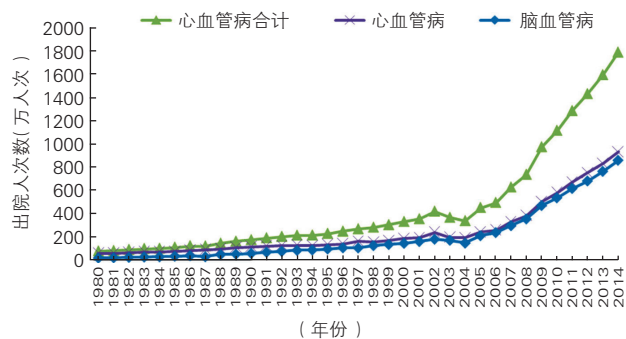


图 9 1980 年~2014 年中国心脑血管病患者出院人次数变化趋势

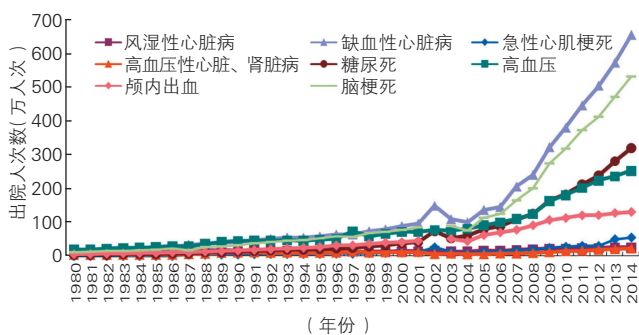


图 10 1980 年~2014 年中国各类主要心脑血管病和糖尿病患者出院人次数变化趋势

1980 年~2014 年间,中国心脑血管病患者出院人次数年均增速为 10.10%,快于同期出院总人数

的年均增速(6.33%)。心脑血管病中年均增速排位为脑梗死(12.30%)、缺血性心脏病(11.74%)、颅内出血(9.76%)、AMI(8.12%)、高血压(8.06%)、高血压性心脏病和肾脏病(5.82%)。另外,1980 年至 2014 年间,糖尿病年均增速为 14.18%。

### 5.2 心脑血管病住院费用

2014 年心血管病的住院费用中,AMI 为 133.75 亿元,颅内出血为 207.07 亿元,脑梗死为 470.35 亿元。自 2004 年以来,年均增长速度分别为 32.02%、18.90% 和 24.96%(图 11)。2014 年 AMI 的次均住院费用为 24706.0 元,颅内出血为 15929.7 元,脑梗死为 8841.4 元。自 2004 年以来,年均增长速度分别为 8.72%、6.63% 和 2.81%。

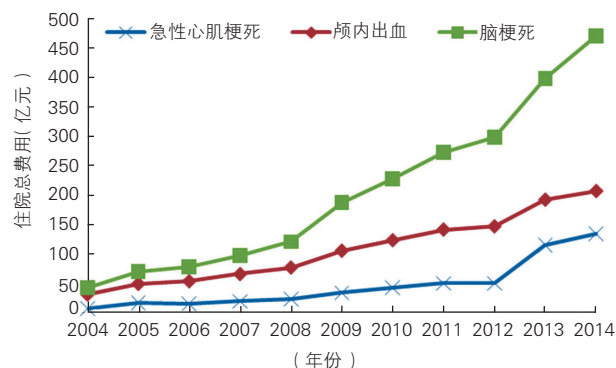


图 11 2004 年~2014 年三种心脑血管病住院总费用变化趋势(当年价格)

中国心血管病报告编写组成员

中国医学科学院阜外医院(陈伟伟、樊晓寒、高润霖、高展、顾东风、何建国、胡盛寿、蒋立新、李光伟、李惠君、李琳、李卫、李莹、刘力生、罗新锦、马丽媛、隋辉、王文、王增武、杨跃进、张健、张澍、张宇辉、赵连成、郑哲、朱俊、朱曼璐),北京天坛医院(杜万良、王伊龙、王拥军),中国人民解放军总医院(李小鹰),北京大学第一医院(王玉),首都儿科研究所(米杰、董李虹),北京安贞医院(刘静、王锦纹、王薇、吴兆苏、杨晓辉、姚崇华、曾哲淳、赵冬、左惠娟),中国人民解放军 306 医院(许樟荣),中国疾病预防控制中心(杨功焕),北京大学医学部公共卫生学院(陈育德),北京大学人民医院(胡大一),卫生和计划生育委员会疾病预防控制局(常继乐、吴良有),卫生和计划生育委员会卫生发展研究中心(刘克军),卫生和计划生育委员会信息中心(饶克勤),浙江省心脑血管病防治研究中心(唐新华),全国脑血管病防治研究办公室(王文志),北京协和医院(曾正陪)

(收稿日期:2016-04-19)

(编辑:宁田海)

## 述评

## 慢性心力衰竭治疗的新选择——器械治疗

华伟, 樊晓寒

**摘要** 心力衰竭已成为全球心血管疾病治疗的一大挑战。虽然药物治疗能改善症状, 降低死亡率, 但器械治疗作为心力衰竭的辅助治疗, 越来越多的临床试验和注册研究证实其可有效地降低心力衰竭的死亡率, 逆转左心室重构, 改善生活质量。心力衰竭的器械治疗最初主要是再同步化治疗、埋藏式心律转复除颤器, 近年来还出现了心肌收缩力调节器、迷走神经及脊髓刺激等多种器械治疗方式。

**关键词** 评论; 心力衰竭; 器械治疗

## 1 心脏再同步化治疗

随着血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂、 $\beta$  受体阻滞剂的临床应用, 心力衰竭的治疗取得了巨大的进展<sup>[1]</sup>。鉴于宗教信仰、心脏供体有限等原因, 对那些药物治疗无效的心力衰竭患者而言, 起搏治疗是一种优于人工心脏植入、心脏移植的新的治疗方法。在治疗心动过缓的传统起搏治疗基础上, 心脏再同步化治疗(CRT)不仅可以提供房室顺序起搏, 而且可达到心室同步化。

大量临床随机试验包括 MUSIC-SR、MIRACLE、COMPANION、MADIT-CRT、CARE-HF、REVERSE、MEDIT-CRT、RAFT 研究等证实了 CRT 的有效性和安全性, 可减少中重度心力衰竭患者再入院率、逆转心室重构、降低死亡率<sup>[2]</sup>。

CRT 改善心功能的疗效得到临床试验证实后, 2002 年 ACC/AHA/NASPE 共同制定的心脏起搏器临床应用指南便将合并 QRS 时限延长的心力衰竭列为 CRT 的 II a 类适应证。随着 CRT 降低死亡率的疗效得到进一步证实, 2005 年 ACC/AHA/ESC 制定的慢性心力衰竭治疗指南将伴有心脏不同步的心力衰竭列入 CRT 的 I 类适应证。2012 年, ACCF/AHA/HRS 关于 CRT 治疗 I 类适应证: 药物治疗基础上, 左心室射血分数 <35%, 窦性心律, LBBB, QRS 时限  $\geq 150$  ms, NYHA 心功能 II ~ III 级。

近年来, CRT 技术的新进展主要是左心室四极导线和左心室多位点起搏技术(MPP)。左心室四极导线的四个电极和右室电极能形成不同起搏向量配置, 能有效降低左心室起搏阈值, 通过参数调整使膈神经刺激等反应最小化, 延长电池寿命, 降低左心室导线脱位风险, 增加左心室电极稳定性<sup>[3]</sup>。MPP 技术是结合左心室四极导线提供左心室双位点起搏。左心室多部位起搏能夺获更大面积的心肌提高室内同步效果, 提供更协调一致的左心室收缩, 改善血流动力学, 改善左心室收缩末容积和左心室射血分数, 提高 CRT 反应率<sup>[4]</sup>。MPP 研究的 12 个月随访结果显示, MPP 组的 CRT 反应率略高于传统 CRT 组(76% vs 57%,  $P=0.33$ ), 但 MPP 组左心室收缩末容积的减少程度显著高于传统 CRT 组(-25% vs -18%,  $P=0.03$ ), 左心室射血分数提高程度 MPP 组也显著高于传统 CRT 组(+15% vs +5%), 这提示 MPP 能够显著改善左心室重构<sup>[4]</sup>。与传统的左心室单点起搏相比, MPP 将具有更好的应用前景。左心室心内膜起搏及无导线起搏技术在 CRT 中的应用也是近年来 CRT 技术的新进展, 但其安全性和有效性还有待临床研究和临床实践的进一步证实。

## 2 植入式心律转复除颤器在预防心力衰竭患者心源性猝死中的应用

植入式心律转复除颤器(ICD)在心源性猝死的一级和二级预防中降低死亡率的临床获益已经被一系列临床试验结果明确证实。

美国抗心律失常装置植入心脏起搏器指南首次在 1984 年发布, 分别在 1991 年、1998 年和 2002 年进行了更新。2008 年, ACC/AHA/HRS 联合再次对该指南进行了修订, 公布了《心脏节律异常的装置治疗指南》<sup>[5]</sup>,



将如下情况列为 I 类适应证:(1) 非可逆性原因引起的室颤或血流动力学不稳定的持续室速所致的心脏骤停(证据水平:A)。(2) 伴有器质性心脏病的自发的持续性室性心动过速, 无论血流动力学是否稳定(证据水平:B)。(3) 原因不明的晕厥, 在心脏电生理检查时能诱发有血流动力学显著临床表现的持续室速或室颤(证据水平:B)。(4) 心肌梗死所致左心室射血分数 < 35%, 且心肌梗死 40 天以上, NYHA 心功能 II 或 III 级(证据水平:A)。(5) NYHA 心功能 II ~ III 级, 左心室射血分数  $\leq$  35% 的非缺血性心肌病患者(证据水平:B)。(6) 心肌梗死所致左心室射血分数 < 30%, 且心肌梗死 40 天以上, NYHA 心功能 I 级(证据水平:A)。(7) 心肌梗死所致非持续性室速, 左心室射血分数 < 40% 且心脏电生理检查能诱发出室颤或持续性室速(证据水平:B)。

全皮下 ICD (S-ICD) 和可穿戴式 ICD 是近年的新技术。S-ICD 系统包括一个脉冲发生器和一个三极放电导联。其优点在于整个系统全在皮下, 不需要经静脉在心脏中放置导线, 避免导线相关并发症, 通过解剖学定位植入部位, 减少透视需要等<sup>[5]</sup>。EFFORTLESS S-SICD 多中心前瞻性研究证明了 S-ICD 的安全性及有效性<sup>[6]</sup>, 发现 S-ICD 双区域参数调整可将误放电率降低至 6.4%。START 研究也表明经过参数调整的 S-ICD 在心律失常感知方面不劣于经静脉植入的 ICD。既往有导线相关并发症(如反复断裂或感染)及肾功能衰竭、糖尿病、免疫抑制状态等经静脉入路风险较大的心力衰竭患者可考虑选择 S-ICD<sup>[5]</sup>。但 S-ICD 无常规起搏功能, 不适用于有缓慢性心律失常需起搏治疗或 CRT 治疗者, 2014 年 12 月一位三尖瓣机械瓣换瓣术后伴室性心动过速的患者在阜外医院植入了 S-ICD<sup>[7]</sup>, 这是国内首例。2015 年欧洲心脏病学会(ESC)室性心律失常与猝死指南中推荐, 对于有 ICD 植入适应证, 但无需起搏及 CRT 者可考虑 S-ICD (II a, C), 而经静脉途径困难、因感染等移除经静脉 ICD 者可考虑 S-ICD 作为替代方案(II b, C)<sup>[8]</sup>。

可穿戴式除颤器有不劣于传统 ICD 的除颤效果。Chung 等<sup>[9]</sup>纳入 3569 例有猝死风险可穿戴式除颤器穿戴患者的研究中, 日平均穿戴时间 19.9 小时, 其中无意识的室性心动过速/心室颤动发生时成功除颤率 100%, 所有室性心动过速/心室颤动患者成功除颤率 99%。但由于其穿戴时间较长及其不舒适性, 对于老年患者、患有精神疾病或者年轻患者并不推荐使用可穿戴式除颤器<sup>[10]</sup>。2015 年 ESC 室性心律失常指南推荐其用于左心室收缩功能差且短期内有心源性猝死的风险, 但不适合 ICD 植入的患者, 在慢性心力衰竭患者中, 主要用于等待心脏移植的心力衰竭患者<sup>[8]</sup>。

### 3 心肌收缩调节器治疗慢性心力衰竭

心肌收缩调节器系统是经静脉植入两根右心室电极和一根右心房电极, 在感知到心室收缩后在绝对不应期发放高电压的电刺激。心肌收缩调节器不仅通过局部电刺激增加心肌细胞钙离子内流提高心肌收缩力, 同时通过降低交感神经输出增加迷走神经兴奋性来调整自主神经平衡, 从而达到逆转室重构、改善心力衰竭症状、提高心力衰竭患者生活质量的治疗目的<sup>[11]</sup>。心肌收缩调节器的效应相当于联合应用  $\beta$  受体阻滞剂和迷走神经刺激, 但是该效应局限于心脏, 无全身副作用。心肌收缩调节器的脉冲发生器可用便携式充电设备定期体外充电<sup>[12]</sup>。当慢性心力衰竭患者 NYHA 心功能 II ~ III 级、左心室射血分数 < 35% 且窄 QRS 间期 (< 120 ms) 时推荐心肌收缩调节器治疗。FIX-CHF-4 随机临床研究显示心肌收缩调节器可有效改善心力衰竭患者的摄氧峰值、明尼苏达生活质量评分以及 NYHA 心功能分级<sup>[13]</sup>。目前, 全球已超过 2500 例心力衰竭患者植入心肌收缩调节器, 2014 年 12 月我国第一台心肌收缩调节器于阜外医院心律失常中心植入, 术后 3 个月随访左心室射血分数、生活质量评分和 6 分钟步行距离均较植入前好转<sup>[14]</sup>。对于有缓慢性心律失常需起搏治疗或宽 QRS 波需 CRT 者不推荐心肌收缩调节器治疗。慢性心力衰竭合并宽 QRS 波患者仅占 20%~30%, 而合并左束支阻滞图形的患者数量更少, 因此, 适合 CRT 的患者有限, 而窄 QRS 波的心力衰竭患者将来可考虑心肌收缩调节器治疗。

### 4 心力衰竭的其他器械治疗

心力衰竭的其他器械治疗主要有迷走神经刺激疗法、脊髓刺激疗法等。两者的主要原理为增强副交感神经/迷走神经的调节作用, 从而改变心力衰竭患者出现的交感-副交感神经调节失衡状态<sup>[15]</sup>。迷走神经刺激疗法相关的临床试验包括 INOVATE 试验、NECTAR 试验、ANTHEM 试验等, 短期(6 个月)内 NYHA 心功能分级、6 分钟步行试验以及明尼苏达生活评分有所改善, 但其安全性及有效性尚待更长时间的随访结果检验<sup>[16]</sup>。脊髓刺激疗法的候选人群目前认为主要为左心室射血分数  $\leq$  35%、左心室舒张末期内径(LVEDD) < 80 mm, QRS 间期 < 120 ms 患者。SCS-HEART 研究中, 持续全天刺激, 随访 24 个月, 随访结果表明

左心室收缩末期容积、左心室射血分数及 NYHA 心功能分级均有所改善<sup>[17]</sup>。但 DEFEAT-HF 研究中间断刺激随访 6 个月未能证明其有效性<sup>[18]</sup>。

总之,面对越来越庞大的心力衰竭人群,优化药物联合个体化的器械植入将成为未来心力衰竭治疗方向,旨在改善患者生存率及生活质量。但器械植入前应做好充分术前准备,权衡利弊,依据其适应证选择最优策略。

#### 参考文献

- [1] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14: 803-869.
- [2] Leyva F, Nisam S, Auricchio A. 20 years of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 1047-1058.
- [3] Shetty AK, Duckett SG, Bostock J, et al. Use of a quadripolar left ventricular lead to achieve successful implantation in patients with previous failed attempts at cardiac resynchronization therapy. *Europace*, 2011, 13: 992-996.
- [4] Pappone C, Calovic Z, Vicedomini G, et al. Improving cardiac resynchronization therapy response with multipoint left ventricular pacing: Twelve-month follow-up study. *Heart Rhythm*, 2015, 12: 1250-1258.
- [5] Bettin M, Reinke F, Rath B, et al. Recent advances in the entirely subcutaneous ICD System. *F1000Prime Rep*, 2015, 7: 46.
- [6] Burke MC, Gold MR, Knight BP, et al. Safety and Efficacy of the Totally Subcutaneous Implantable Defibrillator: 2-Year Results From a Pooled Analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 1605-1615.
- [7] 华伟, 丁立刚, 郑黎辉, 等. 全皮下植入型心律转复除颤器临床应用 1 例. *中华心律失常学杂志*, 2014, 18: 469-470.
- [8] Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*, 2015, 36: 2793-2867.
- [9] Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, et al. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator: event rates, compliance, and survival. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56: 194-203.
- [10] Klein HU, Goldenberg I, Moss AJ. Risk stratification for implantable cardioverter defibrillator therapy: the role of the wearable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2230-2242.
- [11] Abraham WT, Lindenfeld J, Reddy VY, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in patients with moderately reduced left ventricular ejection fraction and a narrow QRS duration: study rationale and design. *J Card Fail*, 2015, 21: 16-23.
- [12] Lyon AR, Samara MA, Feldman DS. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10: 584-598.
- [13] Cleland JG, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America meeting: FIX-CHF-4, selective cardiac myosin activator and OPT-CHF. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8: 764-766.
- [14] 华伟, 樊晓寒, 王靖, 等. 植入心肌收缩力调节器治疗慢性心力衰竭一例. *中华心律失常学杂志*, 2015, 1: 65-66.
- [15] Huynh K. Heart failure: Thoracic spinal cord stimulation for the treatment of HF. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12: 66.
- [16] Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J*, 2015, 36: 425-433.
- [17] Tse HF, Turner S, Sanders P, et al. Thoracic Spinal Cord Stimulation for Heart Failure as a Restorative Treatment (SCS HEART study): first-in-man experience. *Heart Rhythm*, 2015, 12: 588-595.
- [18] Zipes DP, Neuzil P, Theres H, et al. Determining the Feasibility of Spinal Cord Neuromodulation for the Treatment of Chronic Systolic Heart Failure: The DEFEAT-HF Study. *JACC Heart Fail*, 2015, 4: 129-136.

(收稿日期: 2016-05-13)

(编辑: 许菁)

## 指南与共识

## 解读 2016 年 ESC 关于扩张型心肌病和收缩功能减低性非扩张型心肌病定义的修正

刘文玲, 李忠佑, 刘欣

**摘要** 近期, 欧洲心脏病学会(ESC)心肌心包疾病专家组发表的立场声明中, 更新了扩张型心肌病的定义, 架起了目前临床疾病谱和疾病早期阶段及亲属临床表现之间的桥梁, 这是早期诊断和预防的关键。专家组也提供了鉴别扩张型心肌病综合征亚型的切实可行的方法, 在这些方法中病因指导的疾病管理具有重要的临床意义。

**关键词** 心肌病, 扩张型; 基因; 遗传

近十年来, 研究发现许多扩张型心肌病(DCM)的潜伏期较长, 临床症状不明显, 或心脏结构或功能轻度异常, 不符合 DCM 的诊断。为早期防治 DCM, 欧洲心脏病学会(ESC)心肌心包疾病专家组于 2016-01 发表立场声明, 对 DCM 的定义进行更新, 并新增加了收缩功能减低性非扩张型心肌病(HNDC)的类型, 声明指出, 临床医生应注意 DCM 患者及其亲属发病的各类病因及多种临床特点<sup>[1]</sup>。

### 1 扩张型心肌病的定义和病因

DCM 的定义为左心室(LV)或双心室扩张或收缩功能不全, 且排除高血压和瓣膜病等负荷异常, 或导致大面积收缩功能异常的冠状动脉疾病。病因包括遗传或非遗传因素(表 1), 可为遗传易感性与外部或环境因素交互作用的结果, 如心肌炎患者过量饮酒或携带致病性突变。遗传性 DCM 患者脱离加剧心肌损伤的因素能够获益。

### 2 扩张型心肌病新分类方法的意义

目前, DCM 定义存在一定的局限性, 主要是不能反映心脏电生理和功能的异常随着时间而改变的特点, 致使临床上仅仅关注了疾病的晚期。

新分类方法尤其适用于晚发或心脏表达不完全的遗传性疾病。许多基因突变携带者的表现仅为临界病变, 不符合诊断标准。有些心肌炎患者, 尽管心脏核磁共振、放射性核素检查或心肌活检提示有明显的心肌疾病, 但仅有轻度甚至没有左心室收缩功能不全或左心室扩张。因此, 更新 DCM 的诊断标准, 并增加收缩功能减低性非扩张型心肌病这一分

类, 有助于提高扩张型心肌病的临床诊断和治疗水平。声明提出的扩张性心肌病临床谱见图 1。

### 2.1 左心室扩张和心脏收缩功能不全的定义

左心室扩张定义为左心室舒张末期(LVED)容积或者直径  $>2SD$  正常值 ( $Z$  值  $>2$  个标准差, 通过体表面积及年龄或者体表面积及性别校正)。心脏收缩功能不全指左心室射血分数异常。通过超声心动图和心脏核磁共振中两个独立的成像模式, 或者同一技术的两个不同时间来测量获得。

### 2.2 收缩功能减低性非扩张型心肌病定义

HNDC 定义为左心室或者双心室无扩张, 但心脏整体收缩功能不全(左心室射血分数  $<45\%$ ), 且不能由心脏负荷异常性疾病和冠状动脉疾病所解释。

### 2.3 亲属的诊断标准

因为患有扩张型心肌病及收缩功能减低性非扩张型心肌病患者的亲属可以逐渐发展为显著的疾病, 所以需要对其行临床和基因的筛查。然而, 对于其亲属的临床检测常常只能发现轻微异常, 不足以诊断。声明对 DCM 或 HNDC 患者的亲属, 提出了三条新的诊断条件, 主要诊断条件:(1)是否存在明确的致病性突变;(2)是否存在进展为明显的扩张型心肌病的临床特征。次要诊断条件为心脏轻度异常。根据致病性基因突变进行疾病诊断, 而不是仅仅根据临床表现, 提高疾病诊断的敏感性和预见性。

亲属诊断标准的推荐意见(表 2): 确定诊断: 符合 DCM 或 HNDC 的诊断标准。可能诊断:(1)一个主要标准加上至少一个次要标准;(2)一个主要标准

作者单位: 100037 北京市, 北京大学人民医院 心内科

作者简介: 刘文玲 主任医师 博士 主要从事心脏病学研究 Email:wlliu@21cn.com 通讯作者: 刘文玲

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0532-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.003

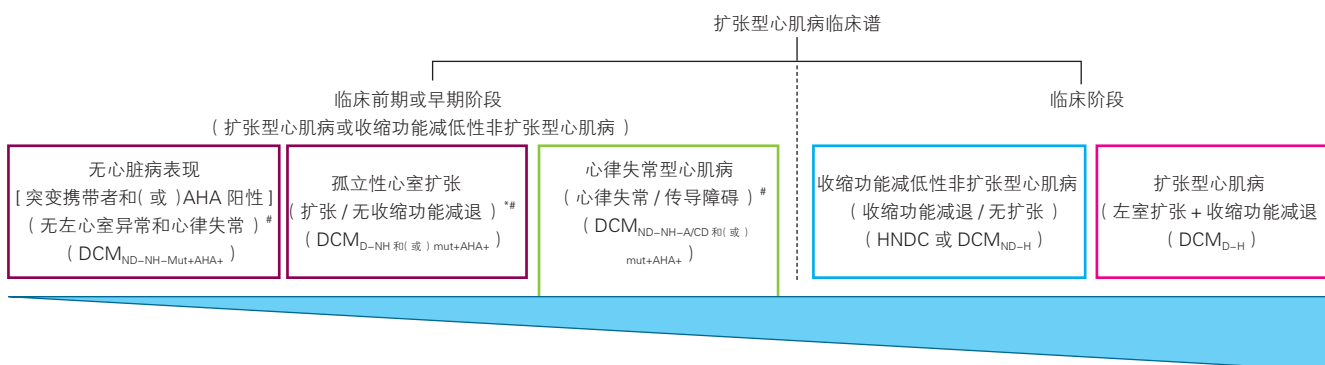


加上携带与先证患者相同的致病性基因突变。可疑诊断:(1) 两个次要标准;(2) 一个次要标准加上携带

者与先证患者相同的致病性突变;(3) 一个主要标准, 无任何次要标准, 无家族遗传资料。

**表 1 扩张型心肌病的病因**

分类	亚类或病因	详解
<b>遗传因素</b>		
主要心脏表型相关的基因	肌联蛋白(TTN)	20%~25% 家族性 DCM; 常染色体显性(AD)遗传
	纤层蛋白 A/C(LMNA)	6%AD 遗传; 合并房室传导阻滞和室性心律失常; 可能导致肢带肌病
	肌球蛋白重链蛋白(MYH7)	4%AD 遗传
	肌钙蛋白 T(TNNT2)	2%AD 遗传
	肌凝蛋白 C(MYBPC3)	2%AD 遗传
	RNA 结合蛋白 20(RBM20)	2%AD 遗传
	肌钙蛋白(MYPN)	2%AD 遗传
	钠离子通道 α 单位(SCNSA)	2%AD 遗传
	BaCl <sub>2</sub> 相关永生基因 3(BAG3)	2%AD 遗传
	受磷蛋白(PLN)	1%AD 遗传; 心电图见 QRS 低电压
神经肌肉功能障碍	杜氏肌营养不良(DMD)	X 染色体遗传; 肌酸肌酶升高; 儿童患者
	贝克氏肌营养不良(BMD)	X 染色体遗传; 肌酸肌酶升高; 儿童和成年患者
	肌强直性营养不良(MD)	AD 遗传; 房室传导阻滞
综合征	线粒体疾病	线粒体遗传综合征的表现包括骨骼肌病
	全身型原发性肉碱缺陷(TAZ/G4.5)	x 连锁模式; 儿科病人; 巴斯综合症
药物	抗肿瘤药物	蒽环霉素; 抗代谢物; 烷基化剂; 紫杉醇; 低甲基化药物; 单克隆抗体; 酪氨酸激酶抑制剂; 免疫调节剂
	抗精神病药	氯氮平, 奥氮平, 氯丙嗪, 利培酮, 锂; 哌醋甲酯; 三环类抗抑郁药;
中毒或药物过量	其他药物	氯喹; 全反式维甲酸; 抗逆转录病毒药物; 吩噻嗪类
	乙醇	酒精摄入量与时间与风险成正比。戒酒后逐渐恢复
	可卡因、安非他命、摇头丸	可卡因、安非他命、摇头丸
营养不良	其他毒物	三氧化二砷; 钴; 合成/雄激素类固醇
	铁元素过量	铁元素过量
	硒	罕见, 在中国一些地区高发(克山病)
	硫胺素缺乏症(Beri-Beri)	多见于营养不良、酗酒的患者。表现为高输出量扩张型心力衰竭
电解质紊乱	锌和铜缺乏症	锌和铜缺乏症
	肉毒碱缺乏症	肉毒碱缺乏症
	低钙血症、低磷酸盐血症	
内分泌疾病	甲状腺功能减退或亢进	
	库欣/艾迪生病	
	嗜铬细胞瘤	
	肢端肥大症	
感染	糖尿病	
	病毒(包括 HIV), 细菌(包括莱姆病), 分枝杆菌, 真菌, 寄生虫(Chagas 病)	心肌炎所致 DCM; 莱姆病的房室传导阻滞; 南美洲锥虫病; 经过长时间的潜伏性感染发展为 DCM
自身免疫性疾病	器官特异性	巨细胞心肌炎(GCM) 多核巨细胞; 频发的房室传导阻滞和室性心律失常
	非器官特异性	炎症相关的 DCM 由组织活检导致的 DCM, 非感染性心肌炎
围生期	多发性肌炎/皮肌炎; Churg-Strauss 综合症; 韦格纳肉芽肿; 系统性红斑狼疮; 结节病	发性肌炎/皮肌炎; Churg-Strauss 综合症; 韦格纳肉芽肿; 系统性红斑狼疮; 结节病
		风险因素: 经产, 非洲裔, 家族 DCM, 自身免疫



注: <sup>\*</sup> 由两种独立成像系统显示, <sup>#</sup> 是或不是突变携带者; AHA: 抗组蛋白抗体, ND/D: 非扩张/扩张, NH/H: 无收缩功能减退/收缩功能减退, mut+: 突变携带, A/CD: 心律失常/传导障碍, HNDC: 收缩功能减低性非扩张型心肌病, DCM: 扩张型心肌病

**图 1 扩张型心肌病的临床谱**

表 2 亲属诊断标准

主要诊疗标准	次要诊断标准
(1) 不能解释的左心室射血分数 $\leq 50\%$ 但 $>45\%$	(1) 完全性左束支阻滞或房室阻滞( PR 间期 $>200$ ms 或更严重的房室阻滞)
(2) 不能解释的左心室扩张(内径或者容积) $>2SD + 5\%$ , 这是预测患者亲属孤立性心脏扩大更为特异的超声心动图标准	(2) 不能解释的室性心律失常(24 小时内超过 100 次/h 的室性期前收缩或短阵室性心动过速: 心率 $\geq 120$ 次/min 时, $\geq 3$ 次室性期前收缩)
	(3) 无室内传导异常情况下出现节段性左室壁运动异常
	(4) 非缺血性心脏病、磁共振表现为延迟增强
	(5) 心内膜心肌活检发现非缺血性心肌病变[炎症、硬化和(或)纤维化]
	(6) 通过一种或多种自身抗体检测发现血清中存在器官特异性或者疾病特异性的抗组蛋白抗体

注: 两个不同的影像学技术或者同一技术不同时间显示异常

### 3 首诊患者诊断策略

由于扩张型心肌病谱广, 声明强调系统性分析有助于临床上少见但重要的扩张型心肌病类型的诊断和处理(图 2)。

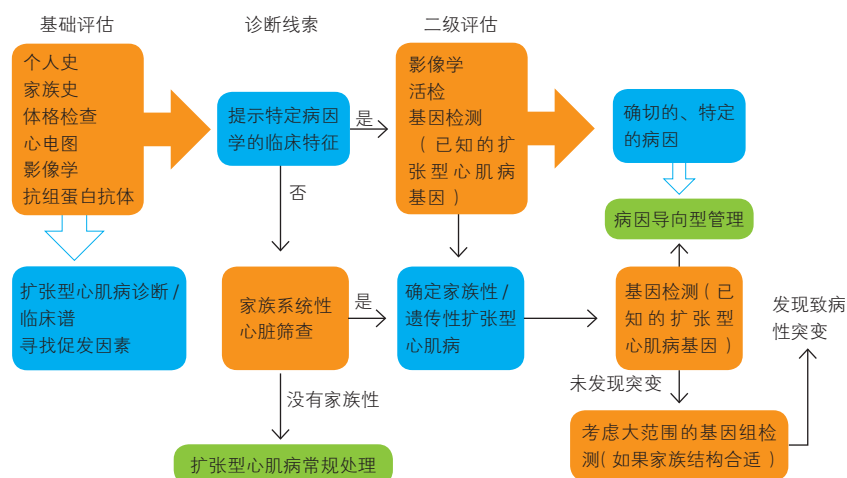


图 2 扩张型心肌病的病因学诊断流程

临床上从病史和家族史、体格检查和心电图及超声心动图的分析开始, 识别疾病的临床特征, 进行进一步检查, 包括生化分析、核磁共振、心内膜心肌活检。还需要考虑患者的年龄对疾病临床表现的影响。

工作组之前的声明已将基因检测应用于心肌病的诊断。一旦发现了致病性基因突变, 可能产生多重影响。这些信息可以确定基因的来源和遗传方式, 并指导疾病的治疗以及家族成员基因筛选和早期诊断。

目前, 我国虽然有许多散发病例和家系遗传学研究报道, 但 DCM 基因检查临床尚未开展, 因此造成许多遗传性 DCM 的漏诊, 尤其是家族成员不能够早期诊断。随着二代测序的出现和临床医生的重视, DCM 的基因检查越来越多的开展起来, 这将提高我国 DCM 的病因学诊断及早期诊断水平。

诊断流程推荐意见:(1) 有冠状动脉疾病的危险因素或有早发冠状动脉疾病家族史的患者应该排除冠状动脉疾病。(2) 基础实验室检查应包括: 肌酸激酶(CK)、肾功能、尿蛋白分析、肝功能检测、血红蛋白以及白细胞计数、血清铁、铁蛋白、钙、磷、钠尿肽以及促甲状腺激素。(3) 病因诊断。(4) 心脏核磁共振有助于评估心室大小、功能以及组织特征。(5) 临床怀疑心肌炎的患者, 推荐行心内膜心肌活检术(包括组织学、组织化学和多聚酶链式反应)进一步明确感染病原。临床怀疑贮积病或者代谢性疾病的患者, 其他方法不能确定时也应考虑行心内膜心肌活检术。(6) 建议对扩张型心肌病患者的所有一级亲属行超声心动图和心电图筛查。(7) 家族性的扩张型心肌病或者散发病例有遗传性疾病临床表现的患者(如房室传导阻滞或者 CK 升高) 应行基因检测。

(8) 基因检测应根据现有的临床诊断证据、仅限于检测已知导致扩张型心肌病的基因。当家系结构适合进行分离分析时(比如家系中有多个扩张型心肌病患者且可以获得 DNA), 可以考虑应用新一代测序技术(包括肌联蛋白)开展大范围基因组分析。

### 4 扩张型心肌病的临床处理

识别扩张型心肌病的特定病因对临床处理有很大影响。例如发现致病基因后应进行亲属的遗传咨询和筛查。特殊情况下, 将监测并发症如传导阻滞。指导避孕及生育。许多病例有必要早期植入埋藏式心

律转复除颤器、改善生活方式、进行特定的药物治疗。由 LMNA 基因突变导致的扩张型心肌病的风险评估中应包括性别因素。

心脏功能或结构轻微异常的亲属发展成为扩张型心肌病的风险增大, 早期干预可能获益。

### 5 家族性扩张型心肌病及亲属的随访

扩张型心肌病家族中所有一级亲属, 从儿童时期起均应做超声心动图和心电图检查, 正常者应每 2~3 年复查一次。如果出现轻微心脏异常, 无论有无症状, 均需每年复查 1 次。尤其在 LMNA 基因突变的家族, 出现心脏传导异常或者心律失常, 可能为扩张型心肌病的早期表现。

如果发现扩张型心肌病患者存在致病突变, 那么一级亲属均应该接受特异的基因检测, 指导随访。

如果发现了明确的 LMNA 致病基因的突变, 需根据危险分层早期考虑植入埋藏式心脏转复除颤器进行一级预防。

## 6 炎症性扩张型心肌病推荐意见

(1) 先证患者活检证实为炎症性扩张型心肌病, 无论是家族性还是非家族性, 家系成员均应检测心脏特异性自身抗体 (AHA) 的基线值, 无症状的亲属无论是否伴有心脏异常随访中均应做心脏检查 (比如心电图、超声心动图、心脏核磁共振)

(2) 心肌自身抗体阳性的患者亲属、做非侵入性的心脏检查方法如超声心动图、心电图。

(3) 心肌活检证实的非感染性炎症性扩张型心肌病患者应考虑免疫调节和(或)免疫抑制治疗。

(4) 心肌活检证实为心肌炎活动期的扩张型心肌病患者应该严格限制体力活动。

我国开展心肌活检的医院极少, 诊断多基于病史和临床表现, 因此, 难以明确诊断炎症性扩张型心肌病。相应的免疫治疗也缺乏, 不利于这类患者的治疗。

## 参考文献

- [1] Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J, 2016 Jan 19. PMID: 26792875.

(收稿日期: 2016-02-18)

(编辑: 许菁)

## 读者·作者·编者

### 欢迎关注《中国循环杂志》微信和微博

《中国循环杂志》是一本有着近 30 年历史的, 以专业、严谨、务实态度, 刊登高质量、高水准学术论文的学术期刊。

《中国循环杂志》是一个标记中国心血管病研究进展的符号, 一个让医者捕捉更多心血管专业信息的平台。

与时俱进, 也是一本有品质的学术期刊所必备的特征之一。随着互联网在媒介传播领域的渗透, 当前已是一个信息大爆炸的时代, 微信和微博等各种新颖、快速、高效的信息传播手段席卷而来。为了不让发表在《中国循环杂志》上的优秀论文束之高阁、尘封暗室, 让更多的医生了解全球心血管领域的最新进展, 杂志的官方新浪微博(中国循环杂志官方微博 V)、官方微信(微信号: zhongguoxunhuanzazhi)也陆续上线。

学术应该是透亮的, 像阳光那样, 照亮大多数人的生活。希望广大医生和科研工作者关注《中国循环杂志》的微博和微信, 共同努力推动中国的学术发展, 改善公众健康。



官方微信



官方微博

《中国循环杂志》编辑部



## 冠心病研究

## 我国县级医院急性冠状动脉综合征患者住院期间抗凝药物应用情况及临床效果分析

孙博雅, 武阳丰, 孙艺红, 李坤坤, 李贤, 李敏, 张爱华, 武毅, 杜昕, 孔灵芝, 霍勇, 胡大一, 高润霖

## 摘要

目的: 本研究利用 CPACS-3 研究分析目前我国县级医院未接受冠状动脉介入治疗的急性冠状动脉综合征 (ACS) 患者住院期间抗凝药物的应用情况, 探讨在真实世界医疗环境中抗凝治疗与医疗结局之间的关系。

方法: 对 2011-09 至 2014-06 期间, 我国 15 个省或自治区 99 家县级医院未接受介入治疗的 ACS 住院患者进行前瞻性注册研究。共入选资料完整的患者 12 373 例, 收集的资料包括患者基本情况、既往病史、病情特点、抗凝药物 (包括普通肝素和低分子肝素) 应用情况、严重出血事件和院内死亡等。采用多因素 Logistic 回归分析抗凝治疗与医疗结局 (院内死亡、严重出血事件及二者的联合终点) 之间的关系, 并控制可能的混杂因素。

结果: 12 373 例 ACS 患者中, 接受抗凝治疗 9 985 例 (抗凝治疗组), 未抗凝治疗组 2 388 例。抗凝治疗在急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI)、非急性 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 和不稳定性心绞痛 (UA) 患者中的应用率分别为 92.7% (4 237 例 / 4 570 例)、90.8% (1 639 例 / 1 805 例) 和 68.5% (4 109 例 / 5 998 例) ( $P < 0.01$ ), 且存在地区和性别差异 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 无年龄差异。多因素分析结果显示, 抗凝治疗可降低 ACS 患者 53% 的院内死亡风险 [风险比 (OR) = 0.47; 95% 可信区间 (CI): 0.36~0.62]。其中, 降低 STEMI 患者 55% 的院内死亡风险 (OR = 0.45; 95% CI: 0.32~0.64), 降低 NSTEMI 患者 58% 的院内死亡风险 (OR = 0.42; 95% CI: 0.24~0.75), 不降低 UA 患者院内死亡风险 ( $P > 0.05$ ), 不增加各类 ACS 患者严重出血事件的发生风险 ( $P > 0.05$ )。

结论: 我国县级医院的日常医疗实践中, 抗凝治疗在 STEMI 和 NSTEMI 患者中应用率较高且显著减少院内死亡; 在 UA 患者中应用率较低, 但未显著减少院内死亡; 总体抗凝治疗安全性良好。

关键词 急性冠状动脉综合征; 抗凝药; 院内死亡; 严重出血事件

### Current Status and Clinical Effectiveness of Anticoagulant Therapy for In-hospital Patients With Acute Coronary Syndromes at County Hospitals of China

SUN Bo-ya, WU Yang-feng, SUN Yi-hong, LI Shen-shen, LI Xian, LI Min, ZHANG Ai-hua, WU Tao, DU Xin, KONG Ling-zhi, HUO Yong, HU Da-yi, GAO Run-lin.

School of Public Health, Peking University, Beijing (100191), China

Corresponding Author: WU Yang-feng, Email: ywu@georgeinstitute.org.cn

## Abstract

Objective: To analyze the current status of anticoagulant therapy for in-hospital patients with acute coronary syndromes (ACS) at county hospitals of China and to explore the relationship between anticoagulant therapy and clinical outcomes in real medical environment.

Methods: 99 county hospitals from 15 provinces of China were selected for this prospective registry study and 12373 eligible ACS patients without interventional therapy admitted from 2011-09 to 2014-06 were enrolled. The basic condition, previous history, initial assessment, anticoagulants (unfractionated heparin/low molecular weight heparin) application, severe bleeding events and in-hospital mortality were collected in all patients. Multiple logistic regression analysis was conducted to explore the relationship between anticoagulant therapy and clinical outcomes including in-hospital mortality, severe bleeding

作者单位: 100191 北京市, 北京大学公共卫生学院 (孙博雅、武阳丰、李敏); 北京大学医学部乔治健康研究所 (武阳丰、李坤坤、李贤、张爱华、武毅); 北京大学人民医院 (孙艺红、胡大一); 首都医科大学附属北京安贞医院 (杜昕); 中华预防医学会 (孔灵芝); 北京大学第一医院 (霍勇); 中国医学科学院北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 (高润霖)

作者简介: 孙博雅 硕士研究生 主要从事心血管流行病学研究 Email: boyasun@126.com 通讯作者: 武阳丰 Email: ywu@georgeinstitute.org.cn  
中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0536-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.004

events and combined endpoints; meanwhile, possible confounders were adjusted.

Results: A total of 9985/12373 ACS patients received anticoagulant therapy and 2388 did not. Anticoagulant therapy was conducted in 92.7% (4237/4570) patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), 90.8% (1639/1805) with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and 68.5% (4109/5998) with unstable angina (UA); there were differences by regions and genders,  $P < 0.01$  and no difference by age. Multivariable analysis indicated that anticoagulant therapy decreased the risk of in-hospital mortality in ACS patients at 53% (OR = 0.47, 95% CI 0.36-0.62), such reduction in STEMI patients was at 55% (OR = 0.45, 95% CI 0.32-0.64), in NSTEMI patients was at 58% (OR = 0.42, 95% CI 0.24-0.75); while it had no real effect in UA patients,  $P > 0.05$ . Meanwhile, it did not increase the risk of severe bleeding events in ACS patients,  $P > 0.05$ .

Conclusion: Anticoagulant therapy has been widely used in STEMI and NSTEMI patients at county hospitals of China and obviously decreased the in-hospital mortality; while the application rate was relatively low in UA patients. The general safety of anticoagulant therapy has been good in ACS patients.

**Key words** Acute coronary syndromes; Anticoagulants; In-hospital mortality; Severe bleeding events

(Chinese Circulation Journal, 2016, 31:536.)

急性冠状动脉综合征(ACS)是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征。其发病机制是斑块破裂伴发血栓形成,抗凝治疗在ACS治疗中具有重要地位<sup>[1,2]</sup>。国内外大规模调查结果显示,ACS患者住院期间抗凝药物的应用情况已发生改变,抗凝药物整体应用率呈上升趋势,普通肝素的应用减少,低分子肝素的应用增多,成为目前院内抗凝治疗的首选药物<sup>[3-8]</sup>。但这些研究医院多具备开展经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的条件。我国县级医院大多尚不具备开展PCI的条件,仍以溶栓治疗和保守治疗为主,针对这部分ACS患者抗凝药物应用情况的研究有限。此外,随着PCI的普及,关于ACS抗凝治疗的有效性和安全性的多数随机对照试验均在接受PCI治疗的ACS患者中进行<sup>[9-11]</sup>。对在我国县级医院真实世界医疗环境下,未接受PCI治疗的ACS患者抗凝治疗效果的研究尚少见报道。本研究依托于急性冠状动脉综合征临床路径研究3期(CPACS-3),旨在分析目前我国县级医院中抗凝药物的应用情况,初步探讨在真实世界医疗环境中抗凝治疗与医疗结局之间的关系。

## 1 资料与方法

研究对象:CPACS-3研究入选99家来自我国15个省或自治区的县级医院,本研究利用CPACS-3研究于2011-09至2014-06连续入选的15183例非干预期ACS患者,均未接受冠状动脉介入治疗。CPACS-3的排除标准包括:(1)年龄 $< 18$ 岁;(2)入院时已死亡或入院后10 min内死亡;(3)在其他科室住院,因ACS转入内科治疗。本研究进一步排除既往

病史、院内治疗及不良事件资料不齐全的患者2810例,最终纳入12373例ACS患者。

资料收集及录入:患者出院时,经CPACS-3项目组培训的数据收集员根据该患者的住院病历提取相关信息,填写临床研究表格,并及时通过电子数据采集系统录入数据库。收集的资料包括患者的基本情况、既往病史、病情特点、抗凝药物使用情况和种类、院内溶栓治疗及其他用药、严重出血事件、院内全因死亡等。本研究抗凝治疗包括普通肝素治疗和低分子肝素治疗;主要结局为院内死亡,包括住院期间任何原因导致的死亡。

质量控制:CPACS-3研究开始前,每家医院参与人员均接受项目组的培训,数据收集员只有在项目组考核合格后才可正式开展工作。项目进行过程中,每家医院将至少接受2次监察访视,监察内容包括项目文件保存和使用情况、患者核查、基础问卷的原始数据核查等。在完成基线患者入组后,由北京大学临床研究所专人负责数据清理工作。不良事件报告表由项目组统一回收,每份表格交由两名心内科专家复核评定,如评定结果不一致,则召集所有专家会上讨论,确定最终结果。所有不良事件再审结果由项目组双录入,确认无误后锁定数据库。

统计分析方法:采用SAS 9.3.0统计软件对数据进行统计分析。计量资料首先进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差描述,组间比较采用独立样本 $t$ 检验。计数资料以频数(百分比)描述率或构成比,组间比较采用卡方检验。采用多因素Logistic分析控制可能的混杂因素,分析抗凝治疗与院内死亡的关系。可能的混杂因素包括性别、年龄、既往心脑血管病史[心肌梗死、劳累性心绞痛、心力衰竭、脑卒中、短暂性脑缺血发作(TIA)]、危

危险因素(糖尿病、高血压、血脂异常、现在吸烟)、入院病情[收缩压 <90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、心率 >100 次/min]、院内溶栓治疗及溶栓是否溶通。为了解抗凝治疗的综合临床效果,我们还以院内全因死亡和严重出血事件的联合终点作为因变量进行分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。为评价抗凝治疗的临床效果,本研究采用需治疗人数(NNT),即为预防 1 例院内死亡,需抗凝治疗的患者数[NNT=1/(未抗凝治疗组院内死亡发生率-抗凝治疗组院内死亡发生率)]。

## 2 结果

基本情况:纳入本研究的 12 373 例 ACS 患者中,接受抗凝治疗 9 985 例(抗凝治疗组),未抗凝治疗组 2 388 例;排除人群 2 810 例。研究人群的基本特征见表 1。除性别、心力衰竭病史、收缩压 <90 mmHg、心率 >100 次/min 以及出院或死亡诊断为 UA 外,其余变量在纳入和排除人群之间,差异均有统计学意义( $P$  均 <0.05)。与未抗凝治疗组相比,抗凝治疗组女性和劳累性心绞痛患者比例较低,脑卒中和现在吸烟的患者比例较高,入院时病情较重(收缩压 <90 mmHg、心率 >100 次/min),STEMI 和 NSTEMI 患者比例较高,UA 患者比例较低,差异均有统计学意义( $P$  均 <0.05)。

表 1 研究人群基本特征 [例(%)]

项目	纳入人群			排除人群 <sup>▲</sup> (n=2 810)
	未抗凝治疗组 (n=2 388)	抗凝治疗组 (n=9 985)	合计 (n=12 373)	
女性	1 157 (48.4)	3 777 (37.8) <sup>*</sup>	4 934 (39.9)	1 126 (40.1)
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	63.8 $\pm$ 11.8	64.0 $\pm$ 11.6	63.9 $\pm$ 11.7 <sup>▲</sup>	64.7 $\pm$ 11.7
既往病史				
心肌梗死	202 (8.5)	863 (8.6)	1 065 (8.6) <sup>▲</sup>	261/2 131 (12.2)
劳累性心绞痛	575 (24.1)	1 948 (19.5) <sup>*</sup>	2 523 (20.4) <sup>▲</sup>	555/2 096 (26.5)
心力衰竭	109 (4.6)	396 (4.0)	505 (4.1)	103/2 161 (4.8)
脑卒中	146 (6.1)	805 (8.1) <sup>*</sup>	951 (7.7) <sup>▲</sup>	218/2 367 (9.2)
TIA	25 (1.0)	90 (0.9)	115 (0.9) <sup>▲</sup>	38/2 259 (1.7)
危险因素				
糖尿病	309 (12.9)	1 336 (13.4)	1 645 (13.3) <sup>▲</sup>	375/2 340 (16.0)
高血压	1 154 (48.3)	4 795 (48.0)	5 949 (48.1) <sup>▲</sup>	1 302/2 376 (54.8)
血脂异常	102 (4.3)	422 (4.2)	524 (4.2) <sup>▲</sup>	108/1 789 (6.0)
现在吸烟	410 (17.2)	2 711 (27.2) <sup>*</sup>	3 121 (25.2) <sup>▲</sup>	595/2 550 (23.3)
病情特点				
SBP<90 mmHg	40 (1.7)	292 (2.9) <sup>*</sup>	332 (2.7)	69/2 701 (2.6)
HR>100 次/min	202 (8.5)	979 (9.8) <sup>*</sup>	1 181 (9.5)	246/2 560 (9.6)
出院或死亡诊断				
STEMI	333 (13.9)	4 237 (42.4) <sup>*</sup>	4 570 (36.9) <sup>▲</sup>	952 (33.9)
NSTEMI	166 (7.0)	1 639 (16.4) <sup>*</sup>	1 805 (14.6) <sup>▲</sup>	461 (16.4)
UA	1 889 (79.1)	4 109 (41.2) <sup>*</sup>	5 998 (48.5)	1 397 (49.7)

注:TIA:短暂性脑缺血发作;SBP:收缩压;HR:心率;STEMI:急性 ST 段抬高型心肌梗死;NSTEMI:非急性 ST 段抬高型心肌梗死;UA:不稳定性心绞痛。与未抗凝治疗组比<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与排除人群比<sup>▲</sup> $P<0.05$ 。▲:排除人群中因部分患者资料不全被剔除,故总数不足 2810 例。1 mmHg=0.133 kPa

抗凝药物治疗应用情况(表 2):12 373 例 ACS 患者中,共有 9 985 例接受抗凝治疗,抗凝药物应用率为 80.7% (抗凝药物构成比:单独使用低分子肝素 97.8%,单独使用普通肝素 1.0%,联合使用普通肝素和低分子肝素 1.2%,没有其他抗凝药物)。男性患者高于女性患者;STEMI 和 NSTEMI 患者高于 UA 患者( $P$  均 <0.01)。参照我国四大经济区域划分,不同地区间 ACS 患者抗凝药物应用率的差异有统计学意义( $P<0.01$ ),东部和中部地区较高,其次是西部地区,东北地区最低。

表 2 研究人群接受抗凝药物治疗应用情况 [例(%)]

项目	例数 (n=12 373)	抗凝药物治疗 (n=9 985)	P 值
性别			
女性	4 934	3 777 (76.6)	<0.01
男性	7 439	6 208 (83.4)	
年龄(岁)			
18~55	2 885	2 302 (79.8)	0.49
56~65	3 793	3 059 (80.6)	
66~75	3 550	2 883 (81.2)	
>75	2 145	1 741 (81.2)	
ACS 患者类型			
STEMI	4 570	4 237 (92.7)	<0.01
NSTEMI	1 805	1 639 (90.8)	
UA	5 998	4 109 (68.5)	
地区 <sup>*</sup>			
东北	2 986	2 060 (69.0)	<0.01
东部	3 030	2 623 (86.6)	
中部	4 562	3 976 (87.2)	
西部	1 795	1 326 (73.9)	

注:ACS:急性冠状动脉综合征;STEMI:急性 ST 段抬高型心肌梗死;NSTEMI:非急性 ST 段抬高型心肌梗死;UA:不稳定性心绞痛。<sup>\*</sup>地区划分参照我国四大经济区域划分:东北包括辽宁、吉林;东部包括山东、河北、江苏、广东;中部包括山西、安徽、河南、湖北;西部包括内蒙古、四川、贵州、陕西、甘肃

抗凝治疗与院内死亡的关系:按照不同类型 ACS 患者分层后,抗凝治疗组和未抗凝治疗组院内死亡的发生率见图 1。多因素分析结果显示,在控制可能的混杂因素后,接受抗凝治疗可降低 STEMI 患者 55% 的院内死亡风险 [风险比 (OR)=0.45; 95% 可信区间 (CI):0.32~0.64],降低 NSTEMI 患者 58% 的院内死亡风险 (OR=0.42; 95% CI:0.24~0.75),降低 UA 患者 46% 的院内死亡风险但无统计学意义 (OR=0.54; 95% CI:0.28~1.05)。将各类 ACS 患者合并,抗凝治疗组和未抗凝治疗组院内死亡的发生率分别为 4.1% (405 例/9 985 例) 和 4.1% (98 例/2 388 例)。但多因素分析调整 ACS 类型和其他混杂因素后结果显示,接受抗凝治疗可降低 ACS 患者 53% 的院内死亡风险 (OR=0.47; 95% CI:0.36~0.62)。STEMI、NSTEMI、UA 患者抗凝治疗的 NNT 分别为 8.5、17.5 和 250。

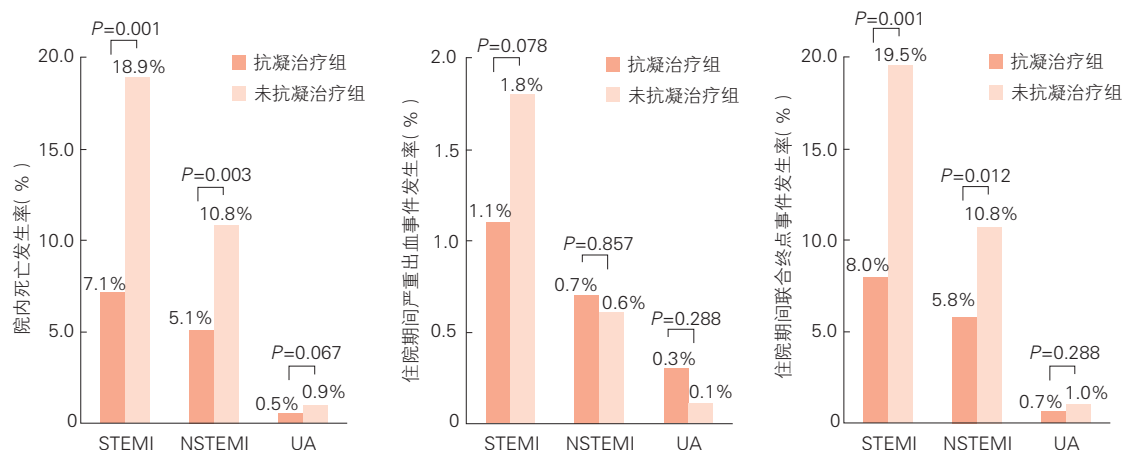
抗凝治疗与严重出血事件的关系(图 1):



STEMI、NSTEMI 和 UA 患者院内严重出血事件发生率分别为 1.1%(51 例/4 570 例)、0.7%(13 例/1 805 例)和 0.2%(13 例/5 998 例)。无论是否控制可能的混杂因素,抗凝治疗组和未抗凝治疗组院内严重出血事件发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

抗凝治疗与联合终点事件的关系(图 1):所

有 ACS 患者中,抗凝治疗组和未抗凝治疗组联合终点事件(院内死亡/严重出血事件)的发生率分别为 4.6%(462 例/9 985 例)和 4.3%(102 例/2 388 例, $P>0.05$ ),多因素调整 ACS 类型及其他混杂因素后结果显示,接受抗凝治疗可降低 ACS 患者 46% 的联合终点事件发生风险( $OR=0.54$ ;95%  $CI:0.41\sim 0.69$ )。



注:STEMI:急性ST段抬高型心肌梗死;NSTEMI:非急性ST段抬高型心肌梗死;UA:不稳定性心绞痛。多因素调整变量包括性别、年龄、既往心脑血管病史(心肌梗死、劳累性心绞痛、心力衰竭、脑卒中、短暂性脑缺血发作)、危险因素(糖尿病、高血压、血脂异常、现在吸烟)和入院病情(收缩压 $<90$  mmHg、心率 $>100$ 次/min),对STEMI患者调整院内溶栓治疗及溶栓是否溶通。1 mmHg=0.133 kPa

图 1 抗凝治疗与院内死亡、严重出血事件和联合终点事件的关系

分层分析结果显示,控制可能的混杂因素后,接受抗凝治疗可降低 STEMI 患者 53% 的联合终点事件风险( $OR=0.47$ ;95%  $CI:0.34\sim 0.66$ ),降低 NSTEMI 患者 51% 的联合终点事件风险( $OR=0.49$ ;95%  $CI:0.28\sim 0.85$ )。但对于 UA 患者,抗凝治疗组和未抗凝治疗组的联合终点事件发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 3 讨论

本研究结果显示,我国县级医院 ACS 患者抗凝药物应用率为 80.7%。其中 STEMI 患者为 92.7%,高于以往我国二级医院的相关报道<sup>[5]</sup>,NSTEMI 和 UA 患者为 73.7%,低于我国相关研究结果<sup>[6,7]</sup>。STEMI 和 NSTEMI 患者抗凝药物应用率高于 UA 患者( $P<0.01$ ),提示我国县级医院 STEMI 和 NSTEMI 患者抗凝治疗的规范性较好,更遵循指南建议<sup>[1,2]</sup>。

我国不同地区之间 ACS 患者抗凝药物应用率相差较大,根据我国四大经济区域划分,结果发现东中部地区显著高于东北地区 and 西部地区( $P<0.01$ ),提示抗凝药物应用情况可能与经济发展程度及医疗水平相关。

在控制了性别、年龄、既往心脑血管病史、心脑血管病危险因素和患者病情等混杂因素后,研究发现 STEMI 和 NSTEMI 患者接受抗凝治疗可显著降低院内死亡的发生率( $P<0.01$ ),为国内外指南对 STEMI 和 NSTEMI 患者推荐抗凝治疗在真实世界医疗环境中的应用提供了有力支持。

与预期不同,本研究未发现抗凝治疗对减少 UA 患者院内死亡的作用( $P>0.05$ ),尽管多因素调整的 OR 值达 0.54。我们分析认为,出现此结果可能与 UA 患者本身死亡风险较低,使得本研究尽管入选近 6 000 例 UA 患者仍不具有足够的统计效力。另外,UA 的诊断标准较心肌梗死宽松,存在一定主观因素,容易出现错分偏倚,从而降低了二者的真实关联性。本研究入选 UA 患者院内死亡发生率为 0.6%,低于以往相关研究报道<sup>[4]</sup>,也从某种程度上印证了这一点。另外,我们的研究表明抗凝治疗的 NNT 对 STEMI、NSTEMI 和 UA 患者分别为 8.5、17.5 和 250,说明即使抗凝治疗对 UA 患者有效,亦须每治疗 250 人,方能减少 1 人死亡,效果远远小于心肌梗死患者。尽管指南推荐 UA 患者也应使用抗凝治疗<sup>[2]</sup>,但上述结果说明,在不能有效提高 UA 诊断和鉴别诊断能力的前提下,不支

持在我国县级医院的 UA 患者中大规模使用抗凝治疗。

本研究并未发现我国县级医院 ACS 患者应用抗凝药物会增加严重出血事件发生率 ( $P>0.05$ ), 抗凝治疗在真实世界医疗环境中使用的安全性良好。本研究数据来源于 CPACS-3 研究, CPACS-3 研究是近年来我国一项大型的多中心前瞻性注册研究, 纳入了我国 15 个省或自治区 99 家县级医院超过 15 000 例 ACS 患者。研究覆盖范围广, 限制条件少, 是我国目前报道 ACS 患者抗凝药物应用情况及临床效果样本量最大的一项研究, 真实反映我国转诊资源缺乏的县级医院中抗凝治疗相关情况。本研究深入探讨不同类型的 ACS 患者抗凝药物的应用情况及临床效果, 解释了其在真实世界里存在的巨大差别, 对指导我国的医疗实践有重要的现实意义。

本研究的局限性主要有二: 一是所选医院均为转诊资源缺乏的县级医院, 并未入选三级医院, 结果外推至三级医院和经济发达地区时需要慎重; 二是在选择医院时不是随机抽样, 但所选医院分布在我国近一半的省区, 应能够反映我国大多数县级医院抗凝治疗的现状和临床效果。

**致谢** CPACS-3 研究得到全国 15 个省或自治区 99 家县级医院的大力支持, 在此表示感谢!

CPACS-3 研究医院及主要负责人(按完成的病例数排序): 宽甸县中心医院(魏广发)、凌源市中心医院(白淑英)、滑县人民医院(胡绍用)、郸城县人民医院(罗玉慧)、静宁县人民医院(韩飞)、平舆县人民医院(徐银领)、易县医院(张云)、东阿县人民医院(费文民)、冀州市医院(王学敏)、高平市人民医院(李军)、颍上县医院(陈凯、李玲)、韩城市医院(吉富科、张朝阳)、翼城县人民医院(张文权)、蓬莱市人民医院(刘家山)、东海县人民医院(杨春水)、庄河市中心医院(王金国)、松滋市人民医院(杨文、李斌)、临泉县医院(王磊、张子敏)、新泰市人民医院(时振国)、襄汾县医院(白云)、原平市第一人民医院(谭桂团)、高阳县医院(陈彦民、刘辉光)、丹江口市第一医院(闵俊)、侯马市人民医院(赵雪珍)、汝阳县人民医院(马继强)、青龙县医院(宋占山)、神木县医院(孙胜利)、长白山保护开发区中心医院(曲敬亮)、伊通满族自治县第一人民医院(王海峰)、东丰县医院(肖松艳)、深泽县医院(王士敏)、长垣宏力医院(李宇文)、临朐县人民医院(李凤娟)、舒城县人民医院(徐敏)、临江市医院(左伟东、李兆欣)、濉溪县医院(郑建军)、临洮县人民医院(夏清德)、琿春市医院(金光)、户县市医院(杨兆军、杨亚娟)、辉南县人民医院(张延辉)、钟祥市人民医院(胡晶晶)、沁源县人民医院(杨庆峰)、呼伦贝尔市阿荣旗人民医院(隋成君)、垣曲县医院(杨亚莉)、冕宁县人民医院(杨建)、长治钢铁集团总院(王丽萍、刘剑英)、富平县医院(郭游行)、清原满族自治县人民医院(周杨)、通辽市扎鲁特旗人民医院(孙占敏)、平阴县人民医院(李正宝)、五华县人民医院(温茂森)、通榆县第一医院(张凤武)、沂南县人民医院(王

陆阳)、勉县人民医院(苏保华)、台山市人民医院(陈辉)、围场县医院(朱莉伟)、灵石县人民医院(武晓琴)、成武县人民医院(张天亭)、桓台县人民医院(范京国)、赞皇县医院(刘平莉)、利辛县人民医院(梅永民)、大竹县人民医院(彭太良)、乾安县医院(朱彦刚)、谷城县人民医院(陈永洪)、武陟县人民医院(王春)、赤峰市巴林左旗医院(李茹林、王坤)、浑源县人民医院(贺芝兰)、连州市人民医院(黄登鹏)、瓦房店市中心医院(刘丹)、北镇市人民医院(常艳)、应城市人民医院(张仲道、张礼丙)、吴川市人民医院(易远明)、叙永县人民医院(李红)、高邮市人民医院(陈志荣、李正章)、子长县医院(高东玲、高阿娟)、凤翔县医院(刘海卫、刘德厚)、平乡县医院(李省江)、通辽市霍林郭勒市医院(陈国富、刘秀珍)、西峡县人民医院(潘玉杰)、无为县人民医院(方益红)、普安县人民医院(李永明)、商城县人民医院(汪才侠)、涡阳县人民医院(杨娟)、东台市人民医院(束丽萍)、苍溪县人民医院(孙泽海)、德江县人民医院(张霞)、庄浪县人民医院(牛锐)、霍山县医院(项焱)、西乡县医院(何培安)、曲周县医院(朱士奎)、娄烦县人民医院(李建岗)、唐县医院(邱龙辉)、宜都市一医院(彭芝斌)、余庆县人民医院(张华)、威宁县人民医院(杨雪书)、建始县人民医院(黄怀吉)、古县人民医院(贾海峰)、皋兰县人民医院(杨文明)、蒲县人民医院(周文龙)。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南. 中华心血管病杂志, 2015, 43: 380-393.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南. 中华心血管病杂志, 2012, 40: 353-367.
- [3] Fox KA, Steg PG, Eagle KA, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. JAMA, 2007, 297: 1892-1900.
- [4] Goodman SG, Huang W, Yan AT, et al. The expanded Global Registry of Acute Coronary Events: baseline characteristics, management practices, and hospital outcomes of patients with acute coronary syndromes. Am Heart J, 2009, 158: 193-201.
- [5] 中国冠心病二级预防架桥工程研究协作组. 中国 31 省市 ST 段抬高急性冠状动脉综合征住院患者治疗现状分析. 北京大学学报(医学版), 2011, 43: 440-445.
- [6] Zhang LJ, Chen YD, Song XT, et al. Antithrombotic and antiplatelet therapies in relation to risk stratification in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: insights from the Sino-Global Registry of Acute Coronary Events. Chin Med J (Engl), 2009, 122: 502-508.
- [7] 宫霄欢, 余金明, 毛勇, 等. 中国非 ST 段抬高急性冠脉综合征抗凝治疗多中心观察研究. 中国实用内科杂志, 2013, 2: 134-137.
- [8] 陈旭华, 高展, 杨进刚, 等. 我国急性心肌梗死患者住院期间的抗凝治疗现状——来自中国急性心肌梗死注册研究. 中国循环杂志, 2015, 30(z1): 66.
- [9] Huber K, Bates ER, Valgimigli M, et al. Antiplatelet and anticoagulation agents in acute coronary syndromes: What is the current status and what does the future hold?. Am Heart J, 2014, 168: 611-621.
- [10] Bassand JP. Current antithrombotic agents for acute coronary syndromes: focus on bleeding risk. Int J Cardiol, 2013, 163: 5-18.
- [11] 郭静萱, 刘健. 抗凝治疗新进展. 中国循环杂志, 2012, 27: 243-245.

(收稿日期: 2016-03-01)

(编辑: 梅平)

## 冠心病研究

## 外周血白细胞端粒长度与早发冠心病的相关性及其影响因素分析

田然, 张磊楠, 张婷婷, 黎婧怡, 陈连凤, 刘震宇, 沈珠军, 曾勇, 谢洪智, 张抒扬

## 摘要

目的: 探究外周血白细胞端粒长度(LTL)与早发冠心病的相关性及其影响因素。

方法: 纳入早发冠心病患者 128 例(早发冠心病组, 其中急性冠状动脉综合征患者 88 例, 稳定性冠心病患者 40 例), 非冠心病患者 128 例(非冠心病组), 两组  $\leq 30$  岁、31~40 岁、41~50 岁、51~60 岁年龄段患者均为 2、14、65、47 例。采用荧光定量方法测定外周血 LTL, 采用 Spearman 相关及多元线性回归, 分析 LTL 与早发冠心病的相关性及其影响因素。

结果: 早发冠心病组中急性冠状动脉综合征患者的男性比例、Gensini 评分较稳定性冠心病患者高, 端粒与单拷贝基因比率(T/S 比率)、LTL 较稳定性冠心病患者低, 差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。早发冠心病组外周血 T/S 比率较非冠心病组显著降低( $0.88 \pm 0.86$  vs  $1.10 \pm 0.57$ ,  $P < 0.05$ ), 但两组 10 年 T/S 比率变化值差异无统计学意义( $-0.17 \pm 0.10$  vs  $-0.25 \pm 0.07$ ,  $P = 0.63$ )。早发冠心病组和非冠心病组 T/S 比率与年龄均呈负相关( $r = -0.275$ ,  $P = 0.002$ ;  $r = -0.316$ ,  $P = 0.000$ )。Spearman 相关分析显示, 早发冠心病组患者 LTL 与高脂血症( $r = -0.415$ ,  $P = 0.049$ )、糖尿病( $r = -0.472$ ,  $P = 0.036$ )均呈明显负相关。多元线性回归分析显示, 早发冠心病组 LTL 与年龄呈负相关( $B = -0.023$ ,  $P = 0.038$ ); 非冠心病组 LTL 与年龄( $B = -0.027$ ,  $P = 0.000$ )、吸烟史( $B = -0.278$ ,  $P = 0.012$ )、高密度脂蛋白胆固醇( $B = -0.297$ ,  $P = 0.046$ )水平均呈负相关。

结论: 在早发冠心病患者中, 急性冠状动脉综合征患者男性更多见、LTL 更短、冠状动脉病变更严重。与非冠心病组比较, 早发冠心病患者的外周血 LTL 明显缩短但缩短速率并未增加。早发冠心病患者 LTL 与高脂血症、糖尿病明显负相关, 年龄的增长是导致其端粒缩短的最主要因素; 而对于非冠心病患者, 除了年龄增长外, 吸烟、高密度脂蛋白胆固醇水平改变也是引起端粒缩短加速的主要因素。

关键词 冠状动脉疾病; 白细胞; 端粒; 危险因素

### Changes of Peripheral Leukocyte's Telomere Length in Patients of Premature Coronary Artery Disease With Influencing Factors

TIAN Ran, ZHANG Lei-nan, ZHANG Ting-ting, LI Jing-yi, CHEN Lian-feng, LIU Zhen-yu, SHEN Zhu-jun, ZENG Yong, XIE Hong-zhi, ZHANG Shu-yang.

Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100730), China

Corresponding Author: ZHANG Shu-yang, Email: shuyangzhang103@163.com

#### Abstract

Objective: To explore the changes of peripheral leukocyte's telomere length (LTL) in patients of premature coronary artery disease (PCAD) with influencing factors.

Methods: Our research was conducted in 2 sets of groups, by coronary artery condition: PCAD group,  $n = 128$  including 88 patients with ACS, 40 with SCAD and Non-CAD group,  $n = 128$  subjects; by age status: the age  $\leq 30$  years, 31-40 years, 41-50 years, 51-60 years had 2, 14, 65, 47 patients in each group respectively. Peripheral LTL was detected by fluorescent quantitative analysis, the relationship between LTL and PCAD with influencing factors were studied by Spearman correlation analysis.

Results: In PCAD group, compared with SCAD patients, ACS patients had more male gender, higher Gensini score, lower T/S ratio and shorter LTL, all  $P < 0.05$ . Compared with Non-CAD group, PCAD group had decreased T/S ratio ( $0.88 \pm 0.86$ )

基金项目: 教育部博导类基金(20131106110007)

作者单位: 100730 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 心内科 协和转化医学中心(田然、张磊楠、黎婧怡、陈连凤、刘震宇、沈珠军、曾勇、谢洪智、张抒扬); 阜外医院(张婷婷)

作者简介: 田然 主治医师 博士 主要从事冠心病发病机制的相关研究 Email: rontian@163.com 通讯作者: 张抒扬 Email: shuyangzhang103@163.com  
中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0541-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.005



vs ( $1.10 \pm 0.57$ ),  $P < 0.05$ . T/S ratio was negatively related to age in both PCAD group ( $r = -0.275$ ,  $P = 0.002$ ) and Non-CAD group ( $r = -0.316$ ,  $P = 0.000$ ). Spearman correlation study presented that in PCAD group, LTL was negatively related to hyperlipidemia ( $r = -0.415$ ,  $P = 0.049$ ) and diabetes ( $r = -0.472$ ,  $P = 0.036$ ); multi linear regression analysis indicated that in PCAD group, LTL was negatively related to age ( $B = -0.023$ ,  $P = 0.038$ ) and in Non-CAD group, LTL was negatively related to age ( $B = -0.027$ ,  $P = 0.000$ ), smoking ( $B = -0.278$ ,  $P = 0.012$ ), HDL-C ( $B = -0.297$ ,  $P = 0.046$ ).

Conclusion: PCAD had more male ACS patients with shorter LTL and severer coronary lesions; LTL was negatively related to hyperlipidemia and diabetes, age was an important influencing factor for LTL shortening.

**Key words** Coronary artery disease; Leukocytes; Telomere; Risk factors

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:541.)

冠心病是严重危害人类健康的心血管疾病,近年来,发病率升高,并趋于年轻化。Framingham 研究关于早发冠心病的定义为:冠心病的发病年龄 <55 岁(男)或 <65 岁(女)。早发冠心病患者发病年龄早,临床表现及冠状动脉病变特点突出,具有更加显著的遗传背景,受到了越来越多的关注<sup>[1,2]</sup>。端粒是位于真核生物染色体末端的帽样结构,能够维持染色体稳定性。既往研究表明,冠心病患者的端粒缩短可作为心血管风险增加的一种标志物<sup>[3]</sup>,端粒缩短可能促进细胞衰老、凋亡,参与动脉粥样硬化和冠心病的发生。早发冠心病患者冠状动脉传统危险因素少,其端粒长度可能更能反映其遗传特性。本研究旨在探讨外周血白细胞端粒长度(LTL)与早发冠心病的相关性及其影响因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

按照年龄、性别匹配原则,共纳入 2012-07 至 2014-01 期间在我院心内科住院的患者 256 例。早发冠心病患者 128 例(早发冠心病组,其中急性冠状动脉综合征患者 88 例,稳定性冠心病患者 40 例),男性年龄 <55 岁,女性年龄 <65 岁,并经皮冠状动脉造影证实冠状动脉狭窄程度  $\geq 50\%$ 。非冠心病患者 128 例(非冠心病组)为经冠状动脉造影除外冠心病者。两组  $\leq 30$  岁、31~40 岁、41~50 岁、51~60 岁年龄段患者均为 2、14、65、47 例。排除标准:心肌炎、心包炎;引起胸痛的其他原因(如:肺栓塞、主动脉瘤、先天性心脏病、肥厚性心肌病等);非冠状动脉粥样硬化病变所致心肌酶升高(如:冠状动脉畸形、川崎病、多发性大动脉炎及手术治疗等);明确的感染性疾病、发热(体温  $>37.5^\circ\text{C}$ );结缔组

织病;肿瘤;肝、肾功能衰竭患者。

### 1.2 临床资料的收集

查阅所有入选病例的基线资料:年龄、性别、高血压、糖尿病、血脂异常、冠心病家族史、吸烟饮酒情况,根据身高和体重计算体重指数。记录检验检查指标:总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、血肌酐、血尿素氮、空腹血糖、糖化血红蛋白。详细记录冠状动脉造影情况:包括病变血管支数、分布及其病变程度,罪犯血管情况,并对每个患者的血管病变程度进行 Gensini 评分。

### 1.3 方法及试剂

全部患者抽取静脉血 4 ml,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管,离心后分离血细胞和血浆。部分血细胞用于脱氧核糖核酸(DNA)提取,并于  $-80^\circ\text{C}$  保存。DNA 提取采用天根生化科技公司(北京) Blood DNA Extraction Kit 试剂盒进行。LTL 测定采用宝生物公司(大连)Takara SYBR Green II 荧光定量试剂盒测定。实验方法参考文献[4],LTL(kb) =  $1.585 \times$  端粒与单拷贝基因比率(T/S 比率) + 3.582。根据参考文献[4],设计引物,并由英潍捷基贸易有限公司(上海)合成。T 反应引物:正向引物:5'-GGTTTTTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCT-3',反向引物:5'-TCCCCACTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTA-3';S 反应引物:正向引物:5'-CAGCAAGTGGGAAGGTGTAATCC-3',反向引物:5'-CCCATTCTATCATCA ACGGGTACAA-3'。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析。计量资料用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,符合正态分布者采用  $t$  检验,计数资料用百分比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。LTL 与单项临床指标的关系采用双变量相关分析检验相关程度,用 Spearman 相

关系数反映相关方向,对年龄、性别因素的调整采用偏相关分析。LTL 与多项临床指标的关系采用多元线性回归分析,非正态分布的资料取自然对数转化为正态资料后进行分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床资料和生化指标比较(表 1)

表 1 两组患者临床资料和生化指标对比( $\bar{x} \pm s$ )

项目	非冠心病组 (n=128)	早发冠心病组		
		全部患者 (n=128)	稳定性冠心病患者 (n=40)	急性冠状动脉 综合征患者(n=88)
年龄(岁)	48.5 ± 7.3	48.6 ± 7.3	50.0 ± 7.6	47.9 ± 7.1
男性[例(%)]	74 (57.8)	74 (57.8)	12 (30.0)	62 (70.5) <sup>△</sup>
高血压[例(%)]	45 (35.2)	82 (64.1)	24 (60.0)	58 (65.9)
糖尿病[例(%)]	30 (23.4)	43 (33.6) <sup>*</sup>	12 (30.0)	31 (35.2)
冠心病家族史[例(%)]	29 (22.7)	48 (37.5) <sup>*</sup>	9 (22.5)	39 (44.3)
吸烟[例(%)]	37 (28.9)	64 (50.0) <sup>*</sup>	14 (35.0)	50 (56.8)
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.0 ± 3.0	26.2 ± 3.2 <sup>*</sup>	26.4 ± 3.2	26.1 ± 3.3
谷丙转氨酶(U/L)	19.7 ± 9.4	40.7 ± 61.5 <sup>*</sup>	28.3 ± 23.5	46.2 ± 71.7
血肌酐(μmol/L)	73.5 ± 11.9	72.2 ± 21.6	65.7 ± 16.6	72.0 ± 22.2
血尿素氮(mmol/L)	4.77 ± 0.98	5.61 ± 2.18 <sup>*</sup>	5.61 ± 2.11	5.79 ± 2.22
空腹血糖(mg/dl)	5.15 ± 0.45	6.47 ± 2.26 <sup>*</sup>	6.10 ± 2.89	6.26 ± 1.87
血红蛋白(g/L)	146.38 ± 12.83	139.22 ± 19.28	132.60 ± 13.42	140.55 ± 20.05
糖化血红蛋白(%)	5.43 ± 0.29	6.86 ± 1.94 <sup>*</sup>	6.09 ± 2.55	6.72 ± 2.08
总胆固醇(mmol/L)	4.57 ± 0.56	4.38 ± 1.05 <sup>*</sup>	4.63 ± 0.87	4.72 ± 1.09
甘油三酯(mmol/L)	1.10 ± 0.31	1.98 ± 1.29 <sup>*</sup>	1.73 ± 1.11	2.03 ± 1.32
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.40 ± 0.33	1.00 ± 0.21 <sup>*</sup>	1.01 ± 0.21	1.00 ± 0.21
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.87 ± 0.49	2.73 ± 0.77	2.65 ± 0.69	2.75 ± 0.78
高敏 C 反应蛋白(ng/ml)	0.86 ± 0.66	9.30 ± 22.5 <sup>*</sup>	4.38 ± 8.93	10.2 ± 24.2
Gensini 评分(分)	-	38.3 ± 29.7	27.6 ± 20.5	43.2 ± 31.9 <sup>△</sup>
T/S 比率	1.10 ± 0.57	0.88 ± 0.86 <sup>*</sup>	0.90 ± 1.18	0.87 ± 0.69 <sup>△</sup>
LTL(kb)	5.32 ± 0.91	4.97 ± 1.37 <sup>*</sup>	5.00 ± 1.86	4.97 ± 1.09 <sup>△</sup>

注:LTL:白细胞端粒长度;T/S比率:端粒与单拷贝基因比率。与非冠心病组比<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与组内稳定性冠心病患者比<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。-:无

### 2.2 外周血 LTL 与年龄的相关性(表 2、图 1)

早发冠心病组和非冠心病组 10 年 T/S 比率变化值差异无统计学意义( $-0.17 \pm 0.10$  vs  $-0.25 \pm 0.07$ ,  $P = 0.63$ )。除 31~40 岁年龄段外( $P = 0.098$ ),早发冠心病组其余年龄段的 T/S 比率均明显小于非冠心病组( $P$  均  $< 0.05$ )。非冠心病组的 T/S 比率随年龄下降呈明显下降趋势,而早发冠心病组  $\leq 30$  岁患者的 T/S 比率介于 41~50 岁和 51~60 岁患者之间,同时小于非冠心病组 51~60 岁患者( $P < 0.05$ )。早发冠心病组及和非冠心病组 T/S 比率与年龄均呈负相关( $r = -0.275$ ,  $P = 0.002$ ;  $r = -0.316$ ,  $P = 0.000$ )。

### 2.3 LTL 与临床指标及冠心病危险因素的 Spearman 相关性分析(表 3)

调整年龄和性别因素后,早发冠心病组 LTL 与高脂血症、糖尿病均呈明显负相关( $P < 0.05$ )。而非冠

早发冠心病组糖尿病、冠心病家族史、吸烟的比例,以及体重指数、谷丙转氨酶、血尿素氮、空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、高敏 C 反应蛋白水平明显高于非冠心病组( $P$  均  $< 0.05$ ),而高密度脂蛋白胆固醇水平、总胆固醇、T/S 比率、LTL 明显低于非冠心病组( $P$  均  $< 0.05$ )。早发冠心病组中急性冠状动脉综合征患者的男性比例、Gensini 评分均较稳定性冠心病患者高,T/S 比率、LTL 较稳定性冠心病患者低,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。

心病组 LTL 与高血压、吸烟均呈明显负相关( $P < 0.05$ )。

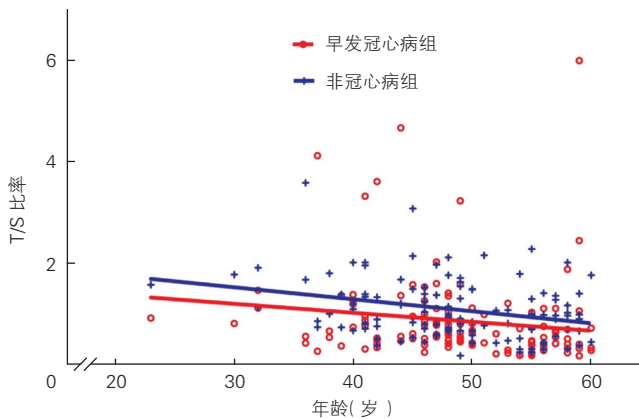
### 2.4 LTL 与临床指标及冠心病危险因素的多元线性回归分析(表 4)

以 T/S 比率为因变量多元线性回归分析,早发冠心病组 LTL 与年龄呈负相关( $P = 0.038$ ),与糖尿病呈负相关性不显著( $P = 0.090$ )。非冠心病组 LTL 与年龄( $P = 0.000$ )、吸烟史( $P = 0.012$ )、高密度脂蛋白胆固醇( $P = 0.046$ )水平呈负相关。

表 2 两组不同年龄段患者 T/S 比率比较( $\bar{x} \pm s$ )

年龄	非冠心病组(n=128)		早发冠心病组(n=128)	
	例数	T/S 比率	例数	T/S 比率
$\leq 30$ 岁	2	1.68 ± 0.14	2	0.87 ± 0.08 <sup>△</sup>
31~40 岁	14	1.42 ± 0.77	14	1.11 ± 0.96
41~50 岁	65	1.14 ± 0.55	65	0.97 ± 0.81 <sup>*</sup>
51~60 岁	47	0.90 ± 0.48	47	0.69 ± 0.91 <sup>*</sup>

注:T/S比率:端粒与单拷贝基因比率。与非冠心病组同年龄段比<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与非冠心病组 51~60 岁比<sup>△</sup> $P < 0.05$



注: T/S 比率: 端粒与单拷贝基因比率

图 1 早发冠心病组和非冠心病组 T/S 比率与年龄的关系

表 3 调整年龄和性别因素后 LTL 与临床指标及危险因素的 Spearman 相关性分析

变量	非冠心病组		早发冠心病组	
	相关系数	P 值	相关系数	P 值
高血压	-0.303	0.043	-0.111	0.642
高脂血症	-0.207	0.173	-0.415	0.049
糖尿病	-0.065	0.669	-0.472	0.036
既往/现在发生心肌梗死	-	-	-0.297	0.203
冠心病家族史	-0.039	0.798	-0.371	0.107
吸烟	-0.348	0.019	0.077	0.748
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	-0.018	0.909	-0.185	0.436
谷丙转氨酶 (U/L)	0.008	0.958	-0.142	0.551
血肌酐 (μmol/L)	-0.210	0.167	0.018	0.941
血尿素氮 (mmol/L)	-0.280	0.063	-0.146	0.538
空腹血糖 (mmol/L)	-0.109	0.474	0.002	0.992
糖化血红蛋白 (%)	-0.116	0.449	0.027	0.909
血红蛋白 (g/L)	-0.194	0.201	-0.197	0.405
总胆固醇 (mmol/L)	-0.132	0.386	-0.069	0.773
甘油三酯 (mmol/L)	-0.267	0.076	-0.051	0.830
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	-0.209	0.168	0.224	0.342
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	-0.021	0.891	-0.212	0.370
高敏 C 反应蛋白 (ng/ml)	0.254	0.092	-0.062	0.796
Gensini 评分 (分)	-	-	0.087	0.716

注: LTL: 白细胞端粒长度。-: 无

表 4 两组患者 LTL 与相关指标及危险因素的多元线性回归分析

	B 值	95% 可信区间	P 值
早发冠心病组			
常量	1.868	0.846~2.889	0.000
年龄 (岁)	-0.023	-0.044~-0.001	0.038
糖尿病	0.271	-0.043~0.585	0.090
非冠心病组			
常量	2.888	2.155~3.621	0.000
年龄 (岁)	-0.027	-0.040~-0.013	0.000
吸烟史	-0.278	-0.494~-0.062	0.012
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	-0.297	-0.589~-0.005	0.046

注: LTL: 白细胞端粒长度

### 3 讨论

近年来,国内外的多项研究表明,外周血 LTL 缩短与动脉粥样硬化和冠心病的发病风险相关。端

粒作为染色体末端的一种保护结构,与细胞凋亡和衰老相关疾病的发生有密切关系。本研究提示早发冠心病和非冠心病两组患者特征明显不同,早发冠心病组糖尿病、冠心病家族史、吸烟比例明显高于非冠心病组,且与非冠心病组相比,早发冠心病组体重指数、谷丙转氨酶、血尿素氮、空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、高敏 C 反应蛋白水平明显升高,而高密度脂蛋白胆固醇水平明显降低。两组间总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇没有明显差异,这可能与一部分早发冠心病组患者就诊前已经接受了相应降脂药物治疗有关。

本研究结果显示早发冠心病组 LTL 比非冠心病组明显缩短,这与既往文献报道结果基本一致<sup>[5,6]</sup>。LTL 主要取决于两方面,一是遗传因素,不同种族、不同个体,以及同一个体的不同组织中 LTL 都可能存在差别<sup>[7,8]</sup>。二是端粒缩短的程度。正常情况下体细胞每代传 1 次,端粒缩短 30~150 bp<sup>[9]</sup>。当端粒缩短达到一定阈值时,细胞就会发生衰老和死亡。对早发冠心病和非冠心病组 LTL 和年龄相关性的分析显示,两组患者 LTL 均随年龄增长而缩短,这与既往结果一致<sup>[6]</sup>。本研究显示两组患者的 LTL 与年龄均呈负相关,这可能提示早发冠心病组 LTL 缩短主要与遗传因素相关。另外由于部分早发冠心病患者合并高血压、高脂血症、糖尿病等基础疾病,相关的药物治疗可能抑制端粒缩短的加速,因此端粒缩短速度与非冠心病组未产生明显差异。目前已有实验证明,在人外周血单个核细胞中,他汀可以通过调节端粒酶活性,从而调节端粒长度<sup>[10]</sup>。

早发冠心病组 ≤ 30 岁患者 LTL 的平均值明显低于本组 31~40 岁和 41~50 岁两个年龄段 LTL 的平均值,这可能是由于样本量小造成的。同时由于这两年龄段患者 LTL 值的影响,使得早发冠心病组 LTL 随年龄变化的整体趋势趋于平缓。本研究发现调整年龄和性别因素对 LTL 的影响后,早发冠心病患者 LTL 的缩短受到高脂血症和糖尿病的影响,非冠心病组 LTL 的缩短主要与高血压、吸烟相关。多元线性回归分析则提示早发冠心病患者 LTL 与年龄呈显著负相关,与糖尿病具有关联但并不显著。非冠心病患者 LTL 则与年龄、吸烟史、高密度脂蛋白胆固醇水平呈显著负相关,这与不少前期研究中的结论一致。多项研究发现,2 型糖尿病患者的 LTL 和健康对照相比缩短,且合并 2 型糖尿病的冠心病患者更短<sup>[11,12]</sup>。一项针对中国人群的研究发现,在 379 例正常对照患者中,端粒更长者比端粒较短者



高密度脂蛋白胆固醇水平更低<sup>[13]</sup>。另一研究发现, 高血压患者较血压正常者端粒更短, 同时发生冠心病风险升高。Flemish 研究观察到吸烟者比不吸烟者端粒更短。与不吸烟人群相比, 吸烟 1 年每天吸 1 包烟人群相当于端粒 DNA 额外减少 5 对碱基<sup>[14]</sup>。最近发表的一项大规模横断面研究结果也说明吸烟与端粒缩短相关<sup>[15]</sup>。

本研究结果提示, 早发冠心病患者的外周血 LTL 缩短可能作为患病及疾病严重程度的预测指标, 可以通过进一步扩大样本量的研究来明确对于端粒长度和早发冠心病的相关性。同时端粒缩短是否诱发细胞凋亡而影响血管内皮细胞、平滑肌细胞等的功能, 从而参与早发动脉粥样硬化的进程值得进一步探索。由于端粒 DNA、端粒相关蛋白、端粒酶作为一个整体对于染色体末端起到重要保护作用, 端粒相关蛋白的表达水平改变、端粒酶表达水平及活性改变相关的研究可能会揭示早发冠心病的部分发病机制。

#### 参考文献

- [1] 张云, 姜莉, 华璐, 等. 30 岁以下年轻心肌梗死患者病例特点分析. 中国循环杂志, 2013, 28: 427-429.
- [2] 杨伟宪, 杨铮, 窦克非, 等. 217 例青年冠心病患者临床特点分析. 中国循环杂志, 2014, 29: 329-342.
- [3] Mather KA, Jorm AF, Parslow RA, et al. Is telomere length a biomarker of aging? A review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2011, 66: 202-213.
- [4] Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30: e47.
- [5] Wang YY, Chen AF, Wang HZ, et al. Association of shorter mean

telomere length with large artery stiffness in patients with coronary heart disease. *Aging Male*, 2011, 14: 27-32.

- [6] Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *The Lancet*, 2007, 369: 107-114.
- [7] Benetos A, Kark JD, Susser E, et al. Tracking and fixed ranking of leukocyte telomere length across the adult life course. *Aging Cell*, 2013, 12: 615-621.
- [8] Dlouha D, Maluskova J, Kralova Lesna I, et al. Comparison of the relative telomere length measured in leukocytes and eleven different human tissues. *Physiol Res*, 2014, 63: S343-350.
- [9] Nilsson PM, Tufvesson H, Leosdottir M, et al. Telomeres and cardiovascular disease risk: an update 2013. *Transl Res*, 2013, 162: 371-380.
- [10] Boccardi V, Barbieri M, Rizzo MR, et al. A new pleiotropic effect of statins in elderly: modulation of telomerase activity. *FASEB J*, 2013, 27: 3879-3885.
- [11] Olivieri F, Lorenzi M, Antonicelli R, et al. Leukocyte telomere shortening in elderly Type 2 DM patients with previous myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2009, 206: 588-593.
- [12] Shen Q, Zhao X, Yu L, et al. Association of leukocyte telomere length with type 2 diabetes in mainland Chinese populations. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: 1371-1374.
- [13] Yang Z, Huang X, Jiang H, et al. Short telomeres and prognosis of hypertension in a chinese population. *Hypertension*, 2009, 53: 639-645.
- [14] Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *The Lancet*, 2005, 366: 662-664.
- [15] Müezzintler A, Mons U, Dieffenbach AK, et al. Smoking habits and leukocyte telomere length dynamics among older adults: Results from the ESTHER cohort. *Exp Gerontol*, 2015, 70: 18-25.

(收稿日期: 2015-11-23)

(编辑: 王宝茹)

## 冠心病研究

## 应用切割球囊联合单支架置入治疗冠状动脉分叉病变的临床观察

赵杰, 吴永健, 钱杰, 俞梦越, 滕思勇, 罗彤, 宋光远, 孙中伟

## 摘要

目的: 评价应用切割球囊联合主支血管单支架置入术治疗冠状动脉分叉病变的安全性及有效性。

方法: 入选自 2012-01 至 2014-01 我院心内科 113 例住院患者, 共 121 处冠状动脉分叉病变, 应用切割球囊对主支血管和分支血管分别进行预扩张处理后, 再对主支血管进行药物洗脱支架置入术, 观察手术成功率、分支血管血流情况及并发症发生率, 9 个月后随访主要心血管不良事件(MACE)情况。

结果: 应用冠状动脉造影定量分析软件测量支架置入前、后主支血管最小管径分别为  $(2.12 \pm 1.07)$  mm 和  $(3.24 \pm 0.87)$  mm, 分支血管最小管径分别为  $(1.44 \pm 0.73)$  mm 和  $(1.82 \pm 0.64)$  mm, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05 \sim 0.01$ )。手术成功率为 100%。入选患者中 11 处 (9.1%) 分叉病变发生分支血管近端夹层, 5 处 (4.1%) 分叉病变出现分支血管心肌梗死溶栓治疗临床试验 (TIMI) 血流  $< 2$  级, 其中 1 处 (0.8%) 分叉病变发生分支血管闭塞。平均随访时间  $(8.3 \pm 3.1)$  个月, 其中 1 例 (0.8%) 靶病变再次血运重建治疗, 无心源性死亡及心肌梗死事件发生。

结论: 应用切割球囊联合主支血管单支架置入术对治疗分支血管存在明确病变的冠状动脉分叉病变是安全有效的。

关键词 冠状动脉疾病; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉; 分叉病变

## Clinical Observation of Cutting Balloon Combining Single Stent Cross-over Technique for Treating the Patients With Coronary Bifurcation Lesions

ZHAO Jie, WU Yong-jian, QIAN jie, YU Meng-yue, TENG Si-yong, LUO tong, SONG Guang-yuan, SUN Zhong-wei.  
Department of Cardiology, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China  
Corresponding Author: WU Yong-jian, Email: fuwaihospital@hotmail.com

## Abstract

Objective: To evaluate the safety and efficacy of cutting balloon combining main branch single stent cross-over technique for treating the patients with coronary bifurcation lesions.

Methods: A total of 113 patients with 121 bifurcation lesions treated in our hospital from 2012-01 to 2014-01 were enrolled. Cutting balloon pre-dilation was applied in both main and side branches followed by drug-eluting stent implantation at main branch. The procedural success rates, side branch blood flow status and complications were observed. Follow-up studied for MACE occurrence was conducted at 9 months after the operation.

Results: Quantitative coronary angiography (QCA) presented that the minimum lumen diameters at pre- and post-operation in main branches were  $(2.12 \pm 1.07)$  mm and  $(3.24 \pm 0.87)$  mm, in side branches were  $(1.44 \pm 0.73)$  mm and  $(1.82 \pm 0.64)$  mm respectively,  $P < 0.05 \sim 0.01$ , the procedural success rate was 100%. There were 11 (9.1%) lesions with dissection at proximal side branch, 5 (4.1%) lesions with side branch TIMI blood flow  $< \text{grade } 2$  and 1 (0.8%) of them having side branch occlusion. The mean followed-up time was  $(8.3 \pm 3.1)$  months, 1 (0.8%) lesion had target lesion revascularization and no death, no MI occurred during that period.

Conclusion: Cutting balloon with main branch single stent cross-over technique has been safe and effective for treating coronary bifurcation lesions especially for patients with definite side branch lesions.

Key words Coronary artery disease; Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; Bifurcation lesions

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:546.)

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 冠心病诊治中心(赵杰、吴永健、钱杰、俞梦越、滕思勇、罗彤、宋光远), 冠心病介入导管室(孙中伟)  
作者简介: 赵杰 主治医师 博士 主要从事冠心病介入治疗及研究 Email: fwzhaojie@126.com 通讯作者: 吴永健 Email: fuwaihospital@hotmail.com  
中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0546-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.006

冠状动脉分叉病变是指冠状动脉主支和分支血管单独或者同时存在不同程度的狭窄,是冠心病介入治疗中的常见病变,约占经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的 15%~20%<sup>[1,2]</sup>。冠状动脉分叉病变的介入治疗操作复杂,成功率较低,术中边支闭塞的发生率高达 10%~20%,术后主要心脏不良事件发生率高<sup>[3-5]</sup>,是冠心病介入治疗中的难点和重点,其处理策略一直是临床研究的热点,目前对于分叉病变的处理至今仍缺乏统一的标准和有效的治疗方法。相比于双支架置入技术,单支架操作简单,曝光时间短,临床预后较好<sup>[6]</sup>。分叉病变介入治疗的核心目的是保障主支血管和分支血管均通畅,并且降低分支血管再狭窄的发生率。切割球囊技术是凭借球囊表面纵向均匀排列的 3~4 排金属刀柄对斑块进行切割治疗,与传统球囊比较,可以减少扩张时对血管内膜、中膜的损伤程度,减少斑块位移现象,从而为分支血管提供更好的保护。本文旨在观察应用切割球囊联合单支架置入治疗冠状动脉分叉病变的临床有效性和安全性。

## 1 资料与方法

研究对象:入选标准:选自 2012-01 至 2014-01 在我院心内科住院行冠状动脉造影显示冠状动脉分叉病变、并准备接受介入治疗的患者共 113 例,患者分支血管口部有明显病变,Medina 分型:1, 1, 1 或 1, 0, 1 或 0, 1, 1 (即阜外医院陈氏分叉病变 I 型病变<sup>[7]</sup>),且分支血管直径 > 2.0 mm,存在明显血流动力学意义,介入治疗中需要对分支血管进行保护。左主干分叉病变患者,要求冠状动脉分布呈右优势型且右冠状动脉无严重狭窄病变。患者排除标准:(1)急性 ST 段抬高型心肌梗死;(2)靶病变部位存在严重钙化或迂曲;(3)心功能不全,左心室射血分数 < 45%;(4)靶病变部位既往 PCI 术史;(5)有阿司匹林及氯吡格雷等抗血小板药物应用禁忌。

研究方法:入选患者经股动脉或桡动脉途径,按标准 Judkins 方法行冠状动脉造影检查,采集 6 个投照体位的左冠状动脉造影和 3 个体位的右冠状动脉造影。支架置入前及置入后均应用冠状动脉造影定量分析(QCA)专业软件(Medis QAngio<sup>®</sup>XA 7.3)对主支血管和分支血管分别进行定量测量。

所有入选患者均接受阿司匹林、氯吡格雷双联抗血小板治疗以及他汀类调脂药物等常规冠心病二

级预防治疗。PCI 术中使用肝素 100 U/kg,分叉病变行主支血管支架置入术,分支血管必要时使用支架置入术的简单策略,术中统一使用新一代药物洗脱支架。支架置入前主支血管及分支血管均进行球囊预扩张,选用切割球囊,球囊直径与参考血管直径比率为 1.0~1.1:1.0。如果主支血管支架释放不满意应选择适当的非顺应性球囊进行后扩张,以保障支架贴壁良好。手术成功标准:支架完全覆盖主支血管病变,残余狭窄 ≤ 20%,分支血管口部残余狭窄 ≤ 70%,主支血管及分支血管前向血流均达心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)血流分级 3 级,无严重并发症。严重并发症是指死亡、急性心肌梗死、急诊冠状动脉旁路移植术。如分支血管血流明显减慢,TIMI 血流 < 2 级,或出现严重夹层、闭塞等,根据情况行最终球囊对吻扩张或对分支血管行支架置入术。

随访:对所有入选患者支架置入后 9 个月再次入院行冠状动脉造影检查,无条件再次入院的患者进行电话随访。随访期间如患者出现典型胸痛症状或者运动负荷试验提示心肌缺血则及时进行冠状动脉造影检查。主要心血管不良事件包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、靶病变再次血运重建。

统计学分析:所有数据均采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。连续变量用均数 ± 标准差表示,连续变量的比较采用独立样本的 *t* 检验,分类变量以频数或百分比表示,分类变量采用卡方检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 入选患者临床情况

本研究入选患者 113 例,共 121 处分叉病变。男性患者 82 例(72.6%),女性患者 31 例(27.4%),平均年龄(56.4 ± 14.2)岁。入选患者中,合并高血压 86 例(76.1%),合并高脂血症 102 例(90.3%),合并糖尿病 27 例(23.9%),有吸烟史者 65 例(57.5%)。既往接受 PCI 包括支架置入术者 12 例(10.6%,非靶病变分叉血管),既往接受冠状动脉旁路移植术者 5 例(4.4%)。患者入院诊断稳定性心绞痛 12 例(10.6%),不稳定性心绞痛 75 例(66.4%),急性 ST 段抬高型心肌梗死 2 例(1.8%),急性非 ST 段抬高型心肌梗死 17 例(15%),无胸痛症状患者 7 例(6.2%)。

### 2.2 患者冠状动脉病变及 PCI 情况

入选患者共 121 处分叉病变中冠状动脉造影发



现左主干(LM)分叉病变 19 处(15.7%),左冠状动脉前降支/对角支(LAD/D)分叉病变 52 处(42.9%),左冠状动脉回旋支/钝缘支(LCX/OM)分叉病变 17 处(14.0%),右冠状动脉/后侧支或后降支(RCA/PLA 或 PDA)分叉病变 33 处(27.3%)。所有入选分叉病变中,Medina 1,1,1 型分叉病变 67 例(59.3%),Medina 1,0,1 型分叉病变 31 例(27.4%),Medina 0,1,1 型分叉病变 15 例(13.3%)。

113 例患者均成功完成分叉病变介入治疗,手术成功率为 100%,其中 106 例(93.8%)患者经桡动脉途径完成,7 例(6.2%)患者经股动脉途径完成。1 例(0.8%)患者在主动脉内球囊反搏(IABP)支持下完成支架置入治疗。所有患者围手术期内无死亡,无冠状动脉穿孔及急性支架内血栓形成事件发生,无急诊冠状动脉旁路移植术,无临时起搏器置入治疗。入选患者中 11 处(9.1%)病变发生分支血管近端夹层,5 处(4.1%)病变出现分支血管 TIMI 血流 <2 级,其中 1 处分叉病变发生分支血管闭塞,再次经过主支支架送入分支血管导引钢丝,应用非顺应性球囊行最终对吻扩张后分支血流恢复。术中应用切割球囊直径( $2.67 \pm 0.48$ ) mm,长度为( $9.58 \pm 1.24$ ) mm,最大扩张压力为( $9.73 \pm 1.28$ ) atm (1 atm = 101.325 kPa)。入选患者使用支架( $1.26 \pm 0.55$ )枚,选用支架直径为( $3.32 \pm 0.74$ ) mm,支架总长度为( $25.2 \pm 16.6$ ) mm。术中平均使用造影剂( $114.7 \pm 29.5$ ) ml,介入治疗 X 线曝光时间为( $19.6 \pm 6.2$ ) min。

### 2.3 QCA 测量结果(表 1)

应用 QCA 分别测量支架置入后主支血管最小管腔直径( $3.24 \pm 0.87$ ) mm,分支血管最小管腔直径( $1.82 \pm 0.64$ ) mm,与支架置入前比较差异均有统计学意义( $P < 0.05 \sim 0.001$ )。

表 1 术前、术后冠状动脉造影定量分析测量结果( $\bar{x} \pm s$ )

项目	术前	术后	P 值
主支血管			
最小管腔直径(mm)	$2.12 \pm 1.07$	$3.24 \pm 0.87$	< 0.01
最小管腔直径狭窄率(%)	$81.7 \pm 11.4$	$25.7 \pm 9.6$	< 0.01
分支血管			
最小管腔直径(mm)	$1.44 \pm 0.73$	$1.82 \pm 0.64$	< 0.05
最小管腔直径狭窄率(%)	$76.1 \pm 13.6$	$65.7 \pm 11.4$	< 0.05

### 2.4 随访结果

113 例患者中术后共有 87 例(77.0%)完成冠状动脉造影随访,22 例(19.5%)患者完成电话随访,平均随访时间( $8.3 \pm 3.1$ )个月,随访期间无心肌梗死、心源性死亡事件发生。入选患者中有 4 例(3.5%)出现胸痛症状,冠状动脉造影检查发现 1 例(0.8%)

患者发生支架远端再狭窄,分支血管 TIMI 血流 3 级,应用紫杉醇药物洗脱球囊(德国贝朗公司 Sequent Please 药物洗脱球囊)成功进行血管成形治疗,其他 3 例(2.6%)患者为非靶病变位置新发狭窄病变,均成功完成支架置入治疗。

## 3 讨论

随着介入技术的提高以及器械的发展,PCI 已经成为冠状动脉分叉病变血运重建的主要方法。相对于单纯冠状动脉病变而言,分叉病变处存在较高的剪切力,血液易产生涡流,PCI 治疗中易发生不稳定斑块移位(“铲雪”现象)或者分叉嵴移位而导致分支闭塞,很大程度上降低 PCI 的治疗效果,甚至导致心脏不良事件发生<sup>[8]</sup>。此外分叉病变 PCI 治疗后分支血管再狭窄的发生率较高,影响了患者的血运重建和心肌功能恢复等预后因素<sup>[9]</sup>。阜外医院陈纪林<sup>[10]</sup>研究发现,冠状动脉分叉病变中主支血管斑块的不同类型支架置入后对分支开口的挤压程度存在不同。在冠状动脉分叉病变的介入治疗中,主要目的是保障主支血管和分支血管同时通畅,以及降低分支血管再狭窄的发生率。目前对于冠状动脉分叉病变的介入治疗策略主要分为主支血管和分支血管分别置入支架的双支架策略,以及主支血管置入支架而分支血管必要时置入支架的单支架策略<sup>[11]</sup>。已有多项临床研究表明,单支架策略与双支架策略比较,PCI 术后死亡以及主要心脏不良事件发生率差异无统计学意义,且接受单支架策略治疗的患者在围手术期和随访期内心肌梗死的发生风险较低<sup>[12,13]</sup>。如何保护分支血管是分叉病变处理的重点和难点,采用传统球囊对分叉病变进行扩张是利用球囊对血管壁的机械性挤压,易造成粥样硬化斑块不规则破裂并使斑块发生移位,导致血管内膜严重撕裂、夹层,影响分支血管开口甚至导致分支血管闭塞,此外普通球囊对血管壁的严重损伤可能会引起分叉部位血管内膜过度增生、血管重构,从而导致术后血管再狭窄。切割球囊有 3~4 排金属刀柄纵向放射状均匀镶嵌于球囊表面,球囊扩张时刀片纵向规则的切开血管内壁,而切口之间的血管内膜则保持完整,这种控制性损伤可避免内膜的严重及不规则撕裂,减少血管内膜损伤,增加斑块压缩比率,减轻血管壁的环匝应力,球囊扩张压与血管弹性回缩率也明显降低,研究发现应用切割球囊引起血管内膜不规则

撕裂、斑块移位和扩张部位夹层的发生率要明显优于常规球囊<sup>[14-16]</sup>。

Dahm 等<sup>[17]</sup>对 NICECUT 研究进行亚组分析结果表明,应用切割球囊成形术处理分叉病变能避免复杂支架置入策略,6 个月的随访观察显示能显著降低支架内再狭窄以及靶病变血运重建的发生率。Takabayashi 等<sup>[18]</sup>对 87 处冠状动脉分叉病变进行了 PCI 治疗,其中 50 例应用切割球囊,37 例应用常规球囊,经过 3 个月的随访发现两组之间临床事件发生率并没有显著差异,但是切割球囊治疗组介入操作成功率更高并且再狭窄发生率更低,提示应用切割球囊处理分叉病变是一种理想的治疗方法。本研究观察了 113 例患者共 121 处分叉病变应用切割球囊联合主支血管单支架置入的临床效果,介入手术操作即刻成功率为 100%,术中 11 处病变出现分支血管夹层,其中 5 处病变出现分支血流减慢,进行最终球囊对吻后血流恢复 TIMI 3 级,无患者需要在分支血管补救性置入支架,随访期间仅有 1 例患者发现支架内再狭窄并成功进行血运重建治疗。本研究发现对于分支血管口部存在明确病变的分叉病变,应用切割球囊对主支血管和分支血管分别进行预扩张处理后,再对主支血管进行支架置入术,能对分支血管提供较大程度的保护,减少分支血管口部受压甚至闭塞从而影响分支血管血流的情况发生,避免双支架置入等复杂术式,是一种安全有效的方法。

综上所述,冠状动脉分叉病变作为冠心病介入治疗的难题之一,目前仍缺乏统一的治疗标准。应用切割球囊联合主支血管单支架置入术能易化介入操作,减少支架置入,降低分支血管口部残余狭窄以及远期心脏不良事件发生率,是临床上处理冠状动脉分叉病变尤其是分支血管口部存在病变时的一种理想选择。本研究样本量较少,为回顾性研究,仅部分患者完成随访,缺乏血管内影像学如血管内超声或光学相干断层成像检查资料,不可避免的存在一定局限性,因此仍需更大样本量和更加长期的前瞻性研究。

#### 参考文献

- [1] Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the nordic bifurcation study. *Circulation*, 2006, 114: 1955-1961.
- [2] Lassen JF, Holm NR, Stankovic G, et al. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: consensus from the first 10 years of the European Bifurcation Club meetings. *EuroIntervention*, 2014, 10: 545-560.
- [3] Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, et al. Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program

(clinical evaluation of the xience V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with De Novo Native coronary artery lesions). *JACC Cardiovasc Inter*, 2013, 6: 914-922.

- [4] Song YB, Hahn JY, Song PS, et al. Randomized comparison of conservative versus aggressive strategy for provisional side branch intervention in coronary bifurcation lesions: results from the SMART-STRATEGY (Smart Angioplasty Research Team-Optimal Strategy for Side Branch Intervention in Coronary Bifurcation Lesions) randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012, 5: 1133-1140.
- [5] Zimarino M, Corazzini A, Ricci F, et al. Late thrombosis after double versus single drug-eluting stent in the treatment of coronary bifurcations: a meta-analysis of randomized and observational studies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013, 6: 687-695.
- [6] Ferenc M, Ayoub M, Büttner HJ, et al. Long-term outcomes of routine versus provisional T-stenting for de novo coronary bifurcation lesions: five-year results of the Bifurcations Bad Krozingen I study. *EuroIntervention*, 2015, 11: 856-859.
- [7] 陈纪林. 分叉病变分型和治疗策略讨论. *中华心血管病杂志*, 2006, 34: 551-552.
- [8] Sakamoto N, Hoshino Y, Mizukami H, et al. Intravascular ultrasound predictors of acute side branch occlusion in coronary artery bifurcation lesions just after single stent crossover. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016, 87: 243-250.
- [9] Watanabe M, Uemura S, Sugawara Y, et al. Side branch complication after a single-stent crossover technique: prediction with frequency domain optical coherence tomography. *Coron Artery Dis*, 2014, 25: 321-329.
- [10] 陈纪林. 主支斑块的不同类型对分支开口的挤压作用 - 冠心病分叉病变介入治疗策略的提示. *中国循环杂志*, 2009, 24: 7-9.
- [11] Lotze U, Lemm H, Heter A, et al. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, 7: 509-515.
- [12] Kubo S, Kadota K, Sabbah M, et al. Clinical and angiographic outcomes after drug-eluting stent implantation with triple-kissing-balloon technique for left main trifurcation lesion: comparison of single-stent and multi-stent procedures. *J Invasive Cardiol*, 2014, 26: 571-578.
- [13] Bin QS, Wen LS, Bo X, et al. Clinical outcomes for single stent and multiple stents in contemporary practice. *Clin Cardiol*, 2009, 32: E33-39.
- [14] Umeda H, Iwase M, Kanda H, et al. Promising efficacy of primary gradual and prolonged balloon angioplasty in small coronary arteries: a randomized comparison with cutting balloon angioplasty and conventional balloon angioplasty. *Am Heart J*, 2004, 147: E4.
- [15] Schiele TM, König A, Rieber J, et al. Comparison of volumetric intravascular ultrasound analysis of acute results and underlying mechanisms from cutting balloon and conventional balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenotic lesions. *Am J Cardiol*, 2002, 90: 539-542.
- [16] Kawaguchi K, Kondo T, Shumiya T, et al. Reduction of early elastic recoil by cutting balloon angioplasty as compared to conventional balloon angioplasty. *J Invasive Cardiol*, 2002, 14: 515-519.
- [17] Dahm JB, Dörr M, Scholz E, et al. Cutting-balloon angioplasty effectively facilitates the interventional procedure and leads to a low rate of recurrent stenosis in ostial bifurcation coronary lesions: A subgroup analysis of the NICECUT multicenter registry. *Int J Cardiol*, 2008, 124: 345-350.
- [18] Takebayashi H, Haruta S, Kohno H, et al. Immediate and 3-month follow-up outcome after cutting balloon angioplasty for bifurcation lesions. *J Interv Cardiol*, 2004, 17: 1-7.

(收稿日期:2016-03-07)

(编辑:常文静)

## 冠心病研究

## 术前负荷量替格瑞洛对急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊介入治疗术中心肌灌注的影响及安全性研究

谢力民, 王晓明, 闫瑞, 杨鹏伟, 李文, 闫继锋

## 摘要

目的: 探讨急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者急诊经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术前给予负荷量替格瑞洛对术中心肌灌注的影响及安全性。

方法: 将 12 h 内发病并接受急诊 PCI 的 STEMI 患者共 105 例分为替格瑞洛组 (58 例) 和氯吡格雷组 (47 例)。分别于术前给予替格瑞洛 180 mg 或氯吡格雷 600 mg 嚼服。比较两组临床基线情况、PCI 术中心肌梗死溶栓治疗临床试验 (TIMI) 血流分级、校正的 TIMI 帧数 (CTFC)、心肌灌注分级 (TMPG)、无复流 / 慢血流情况。

结果: 两组临床基线情况差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。两组患者术前 TIMI 血流分级差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。与氯吡格雷组相比, 替格瑞洛组术中梗死相关动脉 (IRA) 开通后 TIMI 3 级血流、TMPG 3 级患者比例明显增加 (分别为 94.8% vs 80.9%, 89.7% vs 72.3%;  $P$  均  $<0.05$ ), CTFC 明显改善 [ $(20.0 \pm 4.9)$  帧 vs  $(31.8 \pm 3.9)$  帧,  $P<0.001$ ], 无复流 / 慢血流发生率较氯吡格雷组低 ( $P=0.016$ ), 术后 6 个月出血事件较氯吡格雷组无明显增加 ( $P>0.05$ ), 主要心血管不良事件减少 ( $P<0.05$ )。

结论: 在 STEMI 患者急诊 PCI 术前给予负荷量的替格瑞洛, 可减少术中无复流 / 慢血流的发生率, 改善心肌灌注且较安全, 可减少术后主要心血管不良事件发生率。

关键词 心肌梗死; 替格瑞洛; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉; 无复流现象

## Effect and Safety of Pre-operative Loading Ticagrelor on Myocardium Reperfusion in Patients With Acute ST-elevation Myocardial Infarction During Primary Percutaneous Coronary Intervention

XIE Li-min, WANG Xiao-ming, YAN Rui, YANG Peng-wei, LI Wen, YAN Ji-feng.

Department of Cardiology, Chest Hospital of Henan Province, Zhengzhou (450003), Henan, China

Corresponding Author: XIE Li-min, Email: xlm761229@126.com

## Abstract

Objective: To explore the effect and safety of pre-operative loading ticagrelor on myocardium reperfusion in patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) during primary percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods: A total of 105 acute STEMI patients received PCI within 12-hour of onset were studied and they were divided into 2 groups: Ticagrelor group, the patients received pre-operative oral chewing ticagrelor 180 mg,  $n=58$  and Clopidogrel group, the patients received pre-operative oral chewing clopidogrel 600 mg,  $n=47$ . The baseline features, operative TIMI and corrected TIMI frame count (CTFC), TIMI myocardial perfusion grade (TMPG), no-reflow/slow flow conditions were compared between 2 groups.

Results: The baseline features and pre-operative TIMI were similar between 2 groups, both  $P>0.05$ . Compared with Clopidogrel group, Ticagrelor group showed increased ratios of TIMI 3 flow (94.8% vs 80.9%) and TMPG (89.7% vs 72.3%), both  $P<0.05$ , improved CTFC ( $20.0 \pm 4.9$ ) vs ( $31.8 \pm 3.9$ ),  $P<0.001$ ; decreased rates of no-reflow/slow flow,  $P=0.016$  and less MACE occurrence,  $P<0.05$ ; while the post-operative bleeding events were similar between 2 groups,  $P>0.05$ .

Conclusion: Prior PCI loading ticagrelor may reduce no-reflow/slow flow incidence, improve myocardium reperfusion safely and therefore, decrease MACE occurrence in acute STEMI patients.

**Key words** Myocardial infarction; Ticagrelor; Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; No-reflow phenomenon

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:550.)

作者单位: 450003 河南省郑州市, 河南省胸科医院 心内科

作者简介: 谢力民 主治医师 硕士 主要研究方向为心血管疾病的介入诊疗 Email: xlm761229@126.com 通讯作者: 谢力民

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0550-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.007



治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 的核心和关键是尽早开通梗死相关动脉 (IRA), 使心肌组织再灌注, 尽可能多的挽救缺血的濒死心肌。急诊经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 是目前最有效的 STEMI 再灌注治疗方法。但是急诊 PCI 术中冠状动脉无复流 / 慢血流发生率较高。无复流 / 慢血流会导致心肌组织不能得到有效灌注, 不能有效挽救濒死心肌, 显著影响 STEMI 患者预后, 且无复流 / 慢血流一旦发生, 处理困难, 效果不甚理想, 所以最有效的办法是尽量预防或减少无复流 / 慢血流的发生。替格瑞洛是一种起效快, 抑制血小板聚集强的新型抗血小板聚集药物。另外替格瑞洛独有“类腺苷”效应, 这些作用理论上都有利于预防、减少急诊 PCI 术中无复流 / 慢血流的发生, 本文对比研究了本院 STEMI 患者急诊 PCI 术前给予负荷量的替格瑞洛和氯吡格雷术中无复流 / 慢血流的发生率, 旨在探讨替格瑞洛对急诊 PCI 冠状动脉防治无复流 / 慢血流的效果。

## 1 资料与方法

研究对象: 选择 2014-03 至 2015-03 就诊于本院的 STEMI 且接受急诊 PCI 治疗的患者 105 例, 其中男 78 例, 女 27 例, 年龄 36~75 岁, 平均年龄 ( $56.5 \pm 10.8$ ) 岁。入选标准:(1) 符合中华医学会心血管病学分会制定的急性心肌梗死诊断和治疗指南提出的 STEMI 的诊断标准<sup>[1]</sup>;(2) 冠状动脉造影显示 IRA 为血栓性梗死, 成功接受 PCI, 实现 IRA 再通;(3) 患者及家属均签署知情同意书。排除标准:(1) 近期有重大手术或外伤史、脑卒中史或有凝血功能障碍、严重血小板减少症等出血性疾病史患者;(2) 心功能  $\geq$  Killip III 级患者;(3) 严重肝肾功能不全患者。本研究方案经我院伦理委员会批准。根据患者就诊顺序将患者分成替格瑞洛组 (58 例) 和氯吡格雷组 (47 例)。

用药方案及 PCI 方法: 两组患者术前 30 min 均嚼服阿司匹林 300 mg (拜阿司匹林, 北京拜耳医药保健有限公司, 100 mg/片); 替格瑞洛组给予替格瑞洛 180 mg (倍林达, 阿斯利康制药公司, 90 mg/片), 氯吡格雷组给予氯吡格雷 600 mg (波立维, 赛诺菲-万安特制药有限公司, 75 mg/片)。术中均按 1 000 U/kg 给予肝素经动脉鞘推注, 给予替罗非班 (欣维宁, 武汉远大医药有限公司, 5 mg/100 ml/瓶)

10  $\mu$ g/kg 静脉注射后 0.4  $\mu$ g/(kg $\cdot$ min) 持续静脉泵入 24~36 h。术后 1 周替格瑞洛组给予阿司匹林 100 mg qd 及替格瑞洛 90 mg bid, 氯吡格雷组患者给予阿司匹林 100 mg qd 及氯吡格雷 75 mg qd, 两组均给予低分子肝素 5 000 U 皮下注射 q12 h; 长期给予规范冠心病二级预防药物治疗。

冠状动脉造影采取 2 个或 2 个以上投照体位, 确定病变血管及部位, IRA 前向血流按照心肌梗死溶栓治疗临床试验 (TIMI) 分级标准。PCI 经桡动脉或股动脉入路, 采取仅处理罪犯血管的策略, 直径 0.014 英寸的钢丝沿导管通过罪犯血管闭塞病变处至冠状动脉血管远端, 对于血栓负荷重, 血管较大较直, 近端病变者, 先进行血栓抽吸, 而后选择直接药物洗脱支架置入或半顺应性球囊扩张后药物洗脱支架置入。若患者无需血栓抽吸, 则在球囊扩张后, 置入药物洗脱支架。如术中出现无复流 / 慢血流, 可冠状动脉内给予硝酸甘油、硝普钠等。

观察指标: 术前和术后 IRA 的 TIMI 血流分级<sup>[2]</sup>, 校正的 TIMI 帧数 (CTFC), 术后心肌灌注分级 (TMPG)<sup>[3]</sup>, 无复流 / 慢血流发生率。

校正的 TIMI 帧数: 记录冠状动脉血管从造影剂开始着色至标准化的远端标记显影所需的帧数。由于冠状动脉左前降支比回旋支和右冠状动脉略长, 通常将造影剂开始着色至通过左前降支的帧数除以 1.7 来得到校正的帧数。

无复流 / 慢血流的诊断标准: 球囊扩张或支架置入后血管造影显示前向血流 TIMI  $\leq$  2 级和 (或) 虽然 IRA 前向血流恢复到 TIMI 3 级, 但 TMPG 分级  $<$  2 级, 排除冠状动脉及其远端明显残余狭窄、冠状动脉夹层、血栓等, 即为无复流。慢血流是指冠心病再灌注治疗成功后, 介入治疗相关血管血流明显缓慢 (TIMI  $<$  3 级) 或虽然 IRA 前向血流恢复到 TIMI 3 级, 但供血心肌仍得不到充分灌注。

观察住院期间及术后 6 个月内的颅内、消化道、牙龈、泌尿道、皮下出血事件及主要心血管不良事件 (MACE), 包括不稳定性心绞痛、急性左心衰竭、非致死性心肌梗死、靶血管血运重建、心源性猝死事件。

统计学处理: 所有数据分析使用 SPSS17.0 软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组内比较采用配对  $t$  检验, 组间比较采用  $t$  检验, 计数资料以例 (%) 表示, 组间率的比较采用  $\chi^2$  检验及 Fisher 精确检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

两组患者临床基线资料比较(表 1): 两组患者临床基线资料差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

表 1 两组患者临床基线资料比较

项目	氯吡格雷组 (n=47)	替格瑞洛组 (n=58)	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	50.0 $\pm$ 11.2	55.0 $\pm$ 9.5	0.230
男性[例(%)]	37 (78.7)	44 (75.9)	0.910
高血压[例(%)]	31 (65.9)	37 (63.8)	0.817
糖尿病[例(%)]	14 (29.8)	16 (27.6)	0.804
血脂异常[例(%)]	15 (31.9)	21 (36.2)	0.645
体重指数(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	26.1 $\pm$ 1.2	25.6 $\pm$ 1.7	0.080
吸烟[例(%)]	17 (36.2)	24 (41.4)	0.586
IRA[例(%)]			
左前降支	23 (48.9)	30 (51.7)	0.776
左回旋支	5 (10.6)	7 (12.1)	0.819
右冠状动脉	19 (40.5)	21 (36.2)	0.658
发病至 IRA 开通时间(h, $\bar{x}\pm s$ )	7.1 $\pm$ 1.9	6.9 $\pm$ 2.1	0.586
IRA 开通前 TIMI 3 级血流[例(%)]	3 (6.4)	4 (6.9)	0.617

注: IRA: 梗死相关动脉; TIMI: 心肌梗死溶栓治疗临床试验

两组患者梗死相关动脉开通后心肌灌注指标比较(表 2): 两组患者术前 TIMI 血流分级差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 与氯吡格雷组比较, 替格瑞洛组术中 IRA 开通后的 TIMI 3 级血流、TMGP 3 级患者明显增加, CTFC 明显改善, 无复流/慢血流发生率降低, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 2 两组患者梗死相关动脉开通后心肌灌注指标比较[例(%)]

项目	氯吡格雷组 (n=47)	替格瑞洛组 (n=58)	$\chi^2/t$	P 值
TIMI 3 级	38 (80.9)	55 (94.8)	5.010	0.025
TMGP 3 级	34 (72.3)	52 (89.7)	5.252	0.022
CTFC (帧, $\bar{x}\pm s$ )	31.8 $\pm$ 3.9	20.0 $\pm$ 4.9	-13.274	<0.001
无复流/慢血流	11 (23.4)	4 (6.9)	5.778	0.016

注: TIMI: 心肌梗死溶栓治疗临床试验; TMGP: 心肌灌注分级; CTFC: 校正的 TIMI 帧数

两组患者出血事件、主要心血管不良事件发生情况比较(表 3): 替格瑞洛组住院期间发生出血事件 4 例, 其中消化道出血 2 例, 皮肤黏膜出血 1 例, 牙龈出血 1 例, 氯吡格雷组发生出血事件 2 例, 其中消化道出血 1 例, 尿道出血 1 例; 术后 6 个月替格瑞洛组发生出血事件 6 例, 其中消化道出血 1 例, 皮肤黏膜出血 3 例, 牙龈出血 2 例, 氯吡格雷组发生出血事件 4 例, 其中消化道出血 1 例, 尿道出血 1 例, 皮肤黏膜出血 1 例, 牙龈出血 1 例。总体替格瑞洛组出血事件较氯吡格雷组稍多, 但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。替格瑞洛组住院期间发生

MACE 2 例, 其中 1 例急性左心衰竭, 1 例不稳定性心绞痛; 氯吡格雷组住院期间发生 MACE 3 例, 其中 2 例非致死性心肌梗死(经急诊冠状动脉造影证实为亚急性支架内血栓形成, 再次行经皮冠状动脉腔内成形术并加大替罗非班用量及延长应用时间后好转), 1 例不稳定性心绞痛; 术后 6 个月替格瑞洛组发生 1 例急性左心衰竭, 1 例心源性猝死, 氯吡格雷组发生 8 例 MACE, 其中 2 例不稳定性心绞痛, 3 例急性左心衰竭, 2 例靶血管再次血运重建, 1 例心源性猝死。两组患者住院期间 MACE 差异无统计学意义, 但术后 6 个月氯吡格雷组 MACE 高于替格瑞洛组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 3 两组患者出血事件、主要心血管不良事件发生情况比较[例(%)]

项目	氯吡格雷组 (n=47)	替格瑞洛组 (n=58)	P 值
出血事件			
住院期间	2 (4.3)	4 (6.9)	0.689
术后 6 个月	4 (8.5)	6 (10.0)	0.749
主要心血管不良事件			
住院期间	3 (6.4)	2 (3.4)	0.809
术后 6 个月	8 (17.0)	2 (3.4)	0.046

## 3 讨论

急诊 PCI 是 STEMI 患者迅速再通 IRA, 恢复心肌灌注的有效方法, 而术中无复流/慢血流使得其恢复心肌灌注作用大打折扣, 所以有效预防、减少无复流/慢血流发生才能进一步提高 STEMI 患者急诊 PCI 的最终获益。有研究报道, 择期 PCI 术中无复流/慢血流发生率为 3%~6%, 急性冠状动脉综合征急诊 PCI 术中可达 30% 以上<sup>[4]</sup>。目前研究认为: 无复流/慢血流发生机制与冠状动脉微血管的损伤、痉挛、微栓子栓塞、血小板激活及白细胞趋化、氧自由基、钙超载等有关<sup>[5]</sup>。PCI 术中发生无复流/慢血流时, 现有的处理方法包括: 冠状动脉内注射硝酸甘油、腺苷、硝普钠、血小板糖蛋白 II b/III a 抑制剂等药物, 但效果均不理想。因此无复流/慢血流最好的解决办法是预防。血小板的活化和微栓子是无复流/慢血流重要的病理基础。在 STEMI 急诊 PCI 术中, 微栓子的来源主要是冠状动脉血栓碎屑、粥样硬化斑块脱落碎屑及冠状动脉微血管内因血小板激活后聚集形成微血栓。因而强化抗血小板治疗及扩张冠状动脉微血管、增加冠状动脉微血管血流量有助于减少无复流/慢血流。本研究比较替格瑞洛与氯吡格雷对 STEMI 急诊 PCI 术中 IRA TIMI 3 级

血流、TMPG 3 级及 CTFC, 发现替格瑞洛组术中 IRA TIMI 3 级血流、TMPG 3 级明显增加, CTFC 也较氯吡格雷显著降低, 提示术前负荷量替格瑞洛较负荷量氯吡格雷可减少无复流/慢血流发生率, 改善心肌灌注。

氯吡格雷发挥作用需经肝脏代谢激活、起效慢、个体间差异较大, 在某些患者容易发生氯吡格雷抵抗, 而替格瑞洛为环戊基三唑嘧啶类抗血小板药物无须经肝代谢激活, 本身即为活性成分, 抑制二磷酸腺苷 (ADP) 介导的血小板聚集更快更强; 不受肝 CYP2C19 基因多态性的影响, 个体差异性小, 无抵抗现象<sup>[6]</sup>。ONST/OFFSET 研究证明, 给予 180 mg 负荷剂量替格瑞洛比 600 mg 负荷剂量氯吡格雷起效更快, 30 min 起效, 血小板抑制率为 41% (氯吡格雷 8%), 2 h 血小板抑制率可达峰值 (替格瑞洛 88%, 氯吡格雷 38%); 2 h 后替格瑞洛组 98% 患者的血小板抑制率 >50%, 而氯吡格雷组仅 31% 的患者达到该抑制效应<sup>[7]</sup>。替格瑞洛 30 min 起效, 血小板抑制率高, 相比氯吡格雷 2 h 起效, 在急诊 PCI 中有明显优势。当血小板被更快速、高效的抑制后, 机体促凝血机制被抑制, 自身纤溶系统激活占据优势, 促进冠状动脉内血栓及脱落微血栓的自溶; 同时通过抑制血小板活性而抑制了与血小板激活相关的冠状动脉微血管原位栓子的形成。

腺苷是一种嘌呤核苷, 在体内是腺苷酸的前体和代谢产物。研究证实, 腺苷具有: (1) 腺苷与血管内皮和平滑肌的 A<sub>2</sub> 受体结合, 显著扩张冠状动脉, 增加冠状动脉血流<sup>[8]</sup>; (2) 腺苷在血小板富集的血浆中是一种强效的血小板聚集抑制剂<sup>[9]</sup>; (3) 腺苷可以触发或介导缺血适应, 减轻再灌注损伤<sup>[10]</sup>。而临床研究证实替格瑞洛可通过抑制 ENT1 通道抑制红细胞摄取腺苷, 从而增加血浆中腺苷浓度, 并呈浓度依赖性<sup>[11]</sup>。2013 年, Nylander 等<sup>[12]</sup>在体外研究中首次证实替格瑞洛可通过腺苷的 A<sub>2a</sub> 受体发挥增强外周血腺苷介导的抗血小板聚集效应。2010 年 Wang 等<sup>[13]</sup>的动物实验表明, 在电解质诱导损伤引起的血栓形成的犬模型中, 由组织纤溶酶原激活再灌注 5 min 前, 替格瑞洛可减少约 60% 的心肌梗死面积, 在相同的实验条件下, 氯吡格雷却无此作用。另外, 有实验表明, 替格瑞洛可抑制 ADP 诱导的血管平滑肌细胞收缩, 从而降低栓塞性血管痉挛, 或促进栓塞后心肌的再灌注, 而高剂量氯吡格雷却无此作用<sup>[14]</sup>。

综上, 我们认为基于替格瑞洛 (1) 快速、强效

的抑制血小板聚集作用; (2) 通过增加体内腺苷血浆浓度, 放大内源性腺苷作用, 而增加冠状动脉血流; (3) 抑制 ADP 诱导的血管平滑肌细胞收缩, 降低栓塞性血管痉挛作用; 在 STEMI 急诊 PCI 术前给予替格瑞洛负荷量 180 mg 嚼服, 可减少 PCI 术中无复流/慢血流发生, 改善术中心肌灌注, 且更安全, 更能减少术后近、中期 MACE 发生, 出血风险较氯吡格雷无明显增加。但因本研究样本量较小, 且为单中心研究, 病例选择急性心肌梗死患者因疾病本身可能合并胸闷、呼吸困难、心动过缓等症状、体征, 未对替格瑞洛的呼吸困难及心动过缓等副作用进行分析, 均为本研究不足之处, 有待于大规模临床试验进一步研究、证实。

#### 参考文献

- [1] 杨跃进, 杨进刚. 第三版心肌梗死全球定义解读. 中国循环杂志, 2012, 7: 261.
- [2] Maiello L, Gianrossi R, Finci L, et al. Coronary stenting for treatment of acute or threatened closure following dissection after coronary balloon angioplasty. *Am Heart J*, 1993, 125: 1570-1575.
- [3] 魏芳经, 张福春. 急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗后心肌灌注的方法评价. 中华心血管病杂志, 2004, 32: 77-80.
- [4] 田峰, 陈韵岱. 冠状动脉无复流现象研究概述. 中国循环杂志, 2004, 19: 472-475.
- [5] Butler MJ, Chan W, Taylor AJ, et al. Management of the no-reflow phenomenon. *Pharmacol Ther*, 2011, 132: 72-85.
- [6] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1045-1057.
- [7] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*, 2009, 120: 2577-2585.
- [8] DiNicolantonio JJ, Tomek A. Misrepresentation of vital status follow-up: Challenging the integrity of the PLATO trial and the claimed mortality benefit of ticagrelor versus clopidogrel. *Int J Cardiol*, 2013, 169: 145-146.
- [9] Headrick JP, Lasley RD. Adenosine receptors and reperfusion injury of the heart. *Headb Exp Pharmacol*, 2009, 193: 189-214.
- [10] Heidland UE, Heintzen MP, Schwartzkopff B, et al. Preconditioning during percutaneous transluminal coronary angioplasty by endogenous and exogenous adenosine. *Am Heart J*, 2000, 140: 813-820.
- [11] Armstrong D, Summers C, Ewart L, et al. Characterization of the adenosine pharmacology of ticagrelor reveals therapeutically relevant inhibition of equilibrative nucleoside transporter 1. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19: 209-219.
- [12] Nylander S, Femia EA, Scavone M, et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via a denosine in addition to P2Y<sub>12</sub> antagonism. *J Thromb Haemost*, 2013, 11: 1867-1876.
- [13] Wang K, Zhou X, Huang Y, et al. Adjunctive treatment with ticagrelor, but not clopidogrel added to tPA enables sustained coronary artery recanalisation with recovery of myocardium perfusion in a canine



coronary thobosis model. Thromb Haemost, 2010, 104: 609-617.

human vascula-ture. Int J Cardiol, 2010, 142: 187-192.

[14] Butler MJ, Chan W, Taylor AJ, et al. The reversible oral P1Y12 antagonist AZD6140 inhibits ADP-induced contractions in murine and

(收稿日期: 2015-12-20)

(编辑: 漆利萍)

## 病例报告

# 左冠状动脉起源于肺动脉合并主动脉瓣二瓣化畸形一例

王浩, 杨志强, 王照谦, 贺健, 商志娟, 贾崇富, 贾学燕, 梁杉, 孙喜霞

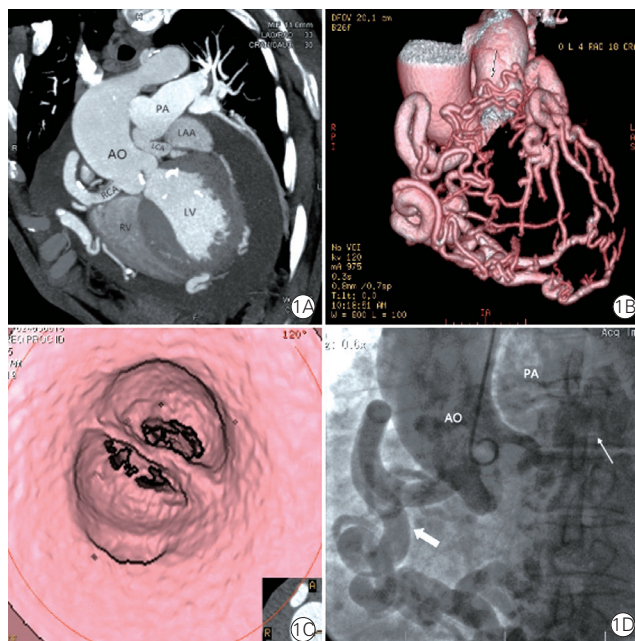
## 1 临床资料

女性, 65 岁, 主诉活动后胸闷气短 20 余天入院。查体: 生命体征平稳, 心尖搏动位于左锁骨中线第 5 肋间外 1 cm, 心浊音界扩大, 主动脉瓣第一听诊区及心尖部可闻及 4/6 级收缩期杂音, 无震颤, 无腋下传导, 未闻及心包摩擦音。心电图: 房性早搏, ST-T 改变。彩色多普勒超声心动图示: 二叶式主动脉瓣, 瓣叶钙化伴中~重度狭窄, 心包大量积液。冠状动脉计算机断层摄影术血管造影(CTA): 左冠状动脉异常起源于肺动脉, 右冠状动脉起源于右冠窦; 左、右冠状动脉及侧支循环血管显著迂曲、扩张, 最大直径约 12.2 mm; 主动脉瓣二瓣化畸形, 瓣叶明显增厚、钙化, 左心室心内膜下见条片影钙化; 心包大量积液(图 1A~1C)。冠状动脉造影: 右冠优势型, 左冠状动脉未见, 窦底造影示右冠状动脉极度扩张、迂曲, 一分支向左冠状动脉提供侧支循环(图 1D)。诊断: 左冠状动脉异常起源于肺动脉, 主动脉瓣二瓣化畸形, 主动脉瓣狭窄, 纽约心脏病协会(NYHA)心功能 III 级。患者行主动脉瓣替换术及左冠状动脉-肺动脉瘘修补术, 术后胸闷症状消失, 心功能改善。

## 2 讨论

左冠状动脉异位起源于肺动脉, 即 Bland-White-Garland 综合征, 其发生率约为 1/300 000, 占先天性心脏病的 0.25%~0.5%, 可分为婴儿型和成人型。成人型患者少见, 约占 10%~20%, 表现为左右冠状动脉间有丰富的侧支血管, 右冠状动脉扩张, 血流量增加, 由于肺动脉压力低, 冠脉血流易经左冠状动脉流到肺动脉, 产生冠状动脉至肺动脉“窃血现象”, 常伴有心肌损害, 易引起劳力性心绞痛、心律失常和猝死。约 90% 的成人型患者猝死于 35 岁, 本病例未经手术治疗而存活至 65 岁十分罕见。患者表现为活动后胸闷、气短, 心电图示房性早搏、ST-T 改变, 计算机断层摄影术(CT)证实左心室心内膜下条片影钙化, 提示存在心肌损害。冠状动脉造影显示极度迂曲增粗的右冠状动脉、侧支循环及血流方向, 但未显示左冠状动脉开口位置。冠状动脉 CTA 作为一种无创性的检查方法, 可清楚、直观地显示左冠状动脉异常开口于主肺动脉干, 并清晰显示左右冠状动脉间的吻合支, 虽不能判断血流方向, 但比冠状动脉造影更具有直观性, 可对此病做出明确诊断。约 5% 的 Bland-White-Garland 综合征

患者合并其他心血管畸形, 如房间隔缺损、室间隔缺损和主动脉缩窄。



注: 1A: CTA 最大密度投影显示左冠状动脉(LCA)起源于肺动脉(PA), 右冠状动脉(RCA)起源于右冠窦(LAA: 左心耳, LV: 左心室, RV: 右心室, AO: 主动脉); 1B: CTA 三维重建示左右冠状动脉异常迂曲、扩张, 侧支循环丰富(箭头); 1C: CTA 内窥镜示主动脉瓣二瓣化畸形; 1D: 冠状动脉造影示迂曲扩张的 RCA(粗箭头所示)及通过侧支显影的左冠状动脉(细箭头所示)。

图 1 冠状动脉计算机断层摄影术血管造影(CTA)、冠状动脉造影图像

本病例经 CTA 及彩色多普勒超声心动图证实合并主动脉瓣二瓣化畸形伴中重度狭窄, 国内尚少见报道, 属罕见病例。主动脉瓣二瓣化畸形伴狭窄易造成左心室心肌负荷加重, 引起心肌缺血、心肌梗死。外科手术是 Bland-White-Garland 综合征及主动脉瓣二瓣化畸形伴狭窄最有效的治疗手段, 本例患者术后胸闷症状消失, 心功能改善。

(收稿日期: 2015-09-08)

(编辑: 梅平)

作者单位: 116011 辽宁省大连市, 大连医科大学附属第一医院 心脏 CT 检查科(王浩、杨志强、王照谦、贾崇富、贾学燕、梁杉、孙喜霞), 心外科(贺健), 超声科(商志娟)

作者简介: 王浩 硕士研究生 研究方向为心血管疾病影像诊断 Email: 724730169@qq.com 通讯作者: 孙喜霞 Email: 13940999033@139.com  
中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0554-01

## 冠心病研究

## 冠状动脉慢血流与冠状动脉微循环障碍的相关性研究

殷培明, 王曙光, 张爱元

## 摘要

目的: 探讨冠状动脉(冠脉)慢血流(SCF)与冠脉微循环的相关性, 以及 SCF 发生、发展的相关危险因素。

方法: 在接受冠脉造影的患者中, 选择被诊断为 SCF 的 32 例为 SCF 组, 冠脉血流正常和无明显狭窄病变的 32 例为对照组, 分别记录和测定两组患者的一般资料和各项生化指标、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)血流帧数以及冠脉微循环阻力指数(IMR), 分析各项指标与 SCF 的关系。

结果: 与对照组比较, SCF 组患者的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和载脂蛋白-A1 水平较低[(1.57 ± 0.38) mmol/L vs (1.62 ± 0.43) mmol/L, (1.41 ± 0.31) mmol/L vs (1.57 ± 0.38) mmol/L]; hs-CRP 水平较高[(3.63 ± 1.67) μg/mL vs (1.74 ± 0.75) μg/mL]; IMR 明显升高[(29.28 ± 7.68) vs (24.94 ± 6.67)], 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。且 IMR 与 TIMI 血流帧数及 hs-CRP 呈正相关( $r = 0.766$ ,  $P = 0.019$ ;  $r = 0.565$ ,  $P < 0.01$ )。

结论: (1) 冠脉微循环功能障碍与 SCF 发生、发展呈相关性。(2) 在冠脉微循环障碍中, 炎症反应可能起到一定作用, HDL-C 和载脂蛋白-A1 水平的降低, 可能也参与了冠脉微循环障碍的病理过程, 从而在一定程度上导致 SCF。

关键词 冠状动脉疾病; 冠状动脉循环; 血流速度; 炎症

## Relationship Between Slow Coronary Flow and Coronary Microcirculatory Dysfunction in Relevant Patients

YIN Pei-ming, WANG Shu-guang, ZHANG Ai-yuan.

Weifang Medical College, Weifang (261042), Shandong, China

Corresponding Author: Zhang Ai-yuan, Email: zhangaiyuan@aliyun.com

## Abstract

Objective: To study the relationship between slow coronary flow (SCF) and coronary microcirculatory dysfunction in relevant patients and to explore the risk factors for SCF development.

Methods: Our research was conducted in 2 groups: SCF group, the patients with coronary angiography confirmed diagnosis and Control group, the subjects with normal coronary flow.  $n = 32$  in each group. The general information, blood levels of biochemical indicators, hs-CRP levels, TIMI flow frame and the index of microcirculatory resistance (IMR) were examined, their relationships to SCF were analyzed.

Results: Compared with Control group, the patients in SCF group showed the lower levels of HDL-C (1.57 ± 0.38) mmol/L vs (1.62 ± 0.43) mmol/L and Apo-A1 (1.41 ± 0.31) mmol/L vs (1.57 ± 0.38) mmol/L, while higher level of hs-CRP (3.63 ± 1.67) μg/mL vs (1.74 ± 0.75) μg/mL; SCF groups had increased IMR (29.28 ± 7.68) vs (24.94 ± 6.67), all  $P < 0.05$ . IMR was positively related to TIMI flow frame ( $r = 0.766$ ,  $P = 0.019$ ) and hs-CRP ( $r = 0.565$ ,  $P = 0.000$ ).

Conclusion: ① Microcirculatory dysfunction was related to SCF. ② Inflammatory reaction, decreased blood levels of HDL-C and Apo-A1 might be involved in pathological process of SCF.

Key words Coronary artery disease; Coronary circulation; Blood flow velocity; Inflammation

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:555.)

作者单位: 261042 山东省潍坊市, 潍坊医学院 临床学院(殷培明); 潍坊市人民医院 心血管内科(王曙光、张爱元)

作者简介: 殷培明 主治医师 硕士 主要从事冠心病研究 Email: 726396286@qq.com 通讯作者: 张爱元 Email: zhangaiyuan@aliyun.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0555-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.008

随着冠状动脉(冠脉)造影的广泛开展,冠脉慢血流(slow coronary flow, SCF)现象在临床中的检出率不断升高,而到目前,对于 SCF 发生、发展的确切原因,仍无明确的统一定论;但微循环功能障碍是其主要原因之一已达成共识。目前对微循环功能的评价措施主要有两种:一是冠脉血流储备(Coronary flow reserve score, CFR);二是冠脉微循环阻力指数(index of microcirculatory resistance, IMR)。CFR 定义是冠脉最大充盈时血流与基础状态血流之比<sup>[1]</sup>,主要测量 >400  $\mu\text{m}$  的心外膜大血管,因其对心外膜血管和异常的微循环两者带来的血流影响无法区别,且易受干扰,实用性、重复性差,现今已少用。IMR 被定义为心肌最大充血时,远端血管内压力除以转运时间的倒数<sup>[2]</sup>,其优点是独立于心外膜系统且不受血流动力学影响,以及重复性强<sup>[3]</sup>。本文旨在探讨 SCF 与冠脉微循环的相关性,以及 SCF 发生、发展的危险因素。

## 1 资料与方法

研究对象:2015-03 至 2015-09 在潍坊市人民医院心内一科行冠脉造影术的患者中筛选出 64 例,其中符合 SCF 诊断标准的 32 例纳入 SCF 组,男 16 例,女 16 例,年龄( $56.32 \pm 7.79$ )岁;冠脉正常和无慢血流现象的患者 32 例纳入对照组,男 18 例,女 14 例,年龄( $55.63 \pm 6.53$ )岁。排除标准:失代偿性心力衰竭,瓣膜性心脏病,近期急性冠脉综合征(<3 个月),既往血管重建病史,近期感染,恶性肿瘤,肾或肝功能衰竭以及血液疾病包括贫血。

定义:(1)慢血流的诊断标准:①由校正的心肌梗死溶栓治疗临床评价(TIMI)血流帧数计法评价,冠脉 3 支血管有 1 支血管 TIMI 血流帧数 > 27 帧(回放速度为 30 帧/s)定义为冠脉慢血流<sup>[4]</sup>;②冠脉造影检查显示冠脉狭窄 <50%。(2)高血压:收缩压(SBP) >140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压(DBP) >90 mmHg 且至少测量 2 次,以及正在使用任何降压药物治疗者;(3)糖尿病:空腹血糖水平(FPG)  $\geq 7.0$  mmol/L 或餐后 2 h  $\geq 11.1$  mmol/L 或使用任何降糖药物;(4)吸烟定义为目前吸烟或既往吸烟半年以上者。

实验室检查:常规测定空腹血糖、尿素氮、肌酐、血细胞计数、总胆固醇、总甘油三酯、血红蛋白、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白-B、脂蛋白-a、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白-A1 等。hs-CRP 水平检测采用免疫投射比浊法测定。

冠脉造影检查:所有接受冠脉造影患者均经桡动脉或股动脉方法,使用 Judkins 技术,所有独立量化冠脉造影冠脉血流量使用校正的 TIMI 帧法(CTFC),并由 2 名经验丰富心脏介入专家完成。

统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料以百分比表示。计数资料比较采用卡方检验,组间比较采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者一般资料比较(表 1):两组患者的年龄、性别、高血压、吸烟、糖尿病史、体重指数等比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	对照组 (n=32)	SCF 组 (n=32)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	55.63 $\pm$ 6.53	56.32 $\pm$ 7.79
男/女(例)	18/14	16/16
高血压[例(%)]	11 (34.38)	13 (40.63)
糖尿病[例(%)]	7 (21.88)	9 (28.13)
吸烟史[例(%)]	10 (31.25)	8 (25.00)
体重指数(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	23.88 $\pm$ 3.20	24.10 $\pm$ 2.96

注: SCF: 冠状动脉慢血流

两组患者实验室指标比较(表 2):两组患者的空腹血糖、尿素氮、肌酐、血细胞计数(红细胞、白细胞、血小板)、总胆固醇、甘油三酯、血红蛋白、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白-B、脂蛋白-a 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与对照组比较, SCF 组的 HDL-C、载脂蛋白-A1 水平较低, hs-CRP 水平较高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 2 两组患者实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

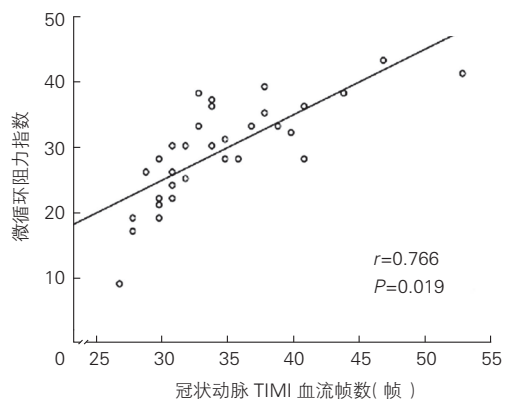
项目	对照组(n=32)	SCF 组(n=32)
空腹血糖(mmol/L)	5.65 $\pm$ 0.97	5.79 $\pm$ 1.19
尿素氮(mmol/L)	5.29 $\pm$ 1.33	5.24 $\pm$ 1.29
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	56.99 $\pm$ 13.88	59.60 $\pm$ 14.02
红细胞计数( $\times 10^{12}/\text{L}$ )	4.51 $\pm$ 0.36	4.49 $\pm$ 0.43
白细胞计数( $\times 10^9/\text{L}$ )	6.47 $\pm$ 1.87	6.41 $\pm$ 1.67
血小板计数( $\times 10^9/\text{L}$ )	206.61 $\pm$ 48.03	198.06 $\pm$ 48.89
总胆固醇(mmol/L)	1.61 $\pm$ 1.17	1.54 $\pm$ 1.02
甘油三酯(mmol/L)	4.96 $\pm$ 1.21	4.68 $\pm$ 1.09
血红蛋白(g/L)	133.98 $\pm$ 11.69	136.25 $\pm$ 13.79
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.81 $\pm$ 0.87	2.79 $\pm$ 0.81
载脂蛋白-B(g/L)	0.94 $\pm$ 0.26	0.91 $\pm$ 0.24
脂蛋白-a(mg/dl)	22.01 $\pm$ 21.17	24.86 $\pm$ 21.67
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.62 $\pm$ 0.43	1.44 $\pm$ 0.37*
载脂蛋白-A1(g/L)	1.57 $\pm$ 0.38	1.41 $\pm$ 0.31*
高敏 C 反应蛋白( $\mu\text{g/ml}$ )	1.74 $\pm$ 0.75	3.63 $\pm$ 1.67*
微循环阻力指数	24.94 $\pm$ 6.67	29.28 $\pm$ 7.68

注: SCF: 冠状动脉慢血流。与对照组比较 \* $P < 0.05$



两组患者 IMR 比较(表 2):与对照组比较, SCF 组 IMR 水平明显升高, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

IMR 与 TIMI 血流帧数、hs-CRP 的相关性分析:IMR 与 TIMI 血流帧数呈正相关(图 1,  $r=0.766$ ,  $P<0.05$ );IMR 与 hs-CRP 呈正相关(图 2,  $r=0.565$ ,  $P<0.05$ )。



注:TIMI: 心肌梗死溶栓治疗临床试验

图 1 冠状动脉 TIMI 血流帧数与微循环阻力指数相关性

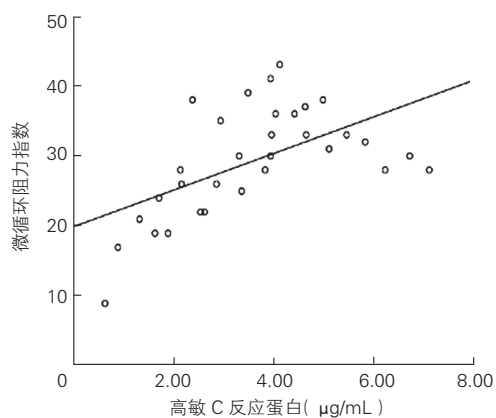


图 2 高敏 C 反应蛋白与微循环阻力指数相关性

### 3 讨论

关于 SCF 现象的病因、危险因素及病理机制, 国内外做了众多研究, 结果也不尽相同; 在这其中, 冠脉微循环障碍、内皮功能紊乱、血管活性物质分泌失调以及炎症反应被认为是 SCF 发生机制的重要环节。微循环障碍假说的病理学证据主要来自 1996 年 Mangieri 等<sup>[5]</sup>对慢血流患者的心肌活检; 在其研究中发现, 这些患者的某些改变使微血管阻力增加, 如心肌细胞存在不同程度的水肿、毛细血管损伤和微血管管腔变小等。Sezgin 等<sup>[6]</sup>利用超声心动

图、多普勒技术对 SCF 患者进行检测后发现, 此类患者存在左心室舒张功能受损和舒张晚期充盈速度升高, 提示 SCF 患者存在舒张期功能障碍以及小血管充盈异常, 反映了冠脉微循环功能的降低。

冠脉微循环对冠脉血流的代谢调节起着关键性作用, 通过积极的扩张和收缩, 以调节冠脉血流和心肌血流灌注, 这种血管床的功能完善是心肌获得足够血流灌注的基石。而目前关于冠脉微循环障碍确切的病理机制尚无定论, 但各类研究显示其为多因素、多机制相互影响所致, 其中包括微血管功能异常、血管内皮功能障碍、解剖异常、炎症反应、血液流变性改变等, 这些生理病理性改变在冠脉微循环发生发展的过程中发挥了不同程度的作用。以往, 我们缺乏一种简单和有效的对冠脉微血管功能客观评价的方法, 之前的检测技术或繁琐, 或依赖于复杂的分析, 或不独立评估冠脉微循环等。现在 IMR 作为一种新的检测冠脉微循环生理的方法已体现出其优势, 不同于以往的技术, 它的特点是实用、重复性强、特异性强, 并独立于心外膜循环<sup>[7]</sup>。Fearon 等<sup>[2]</sup>在动物实验的研究中, 已经证实 IMR 与实际微血管阻力(true microvascular resistance, TMR)有良好的符合性, Lim 等<sup>[8]</sup>在急性心肌梗死患者行经皮冠脉介入治疗术(PCI)治疗的研究中也证实了这一点。

本研究结果显示, SCF 组患者的 IMR 明显高于对照组患者, 且随着 TIMI 血流帧数的增高、血流速度的减慢, IMR 逐渐升高, 两者呈明显的相关性, 这明确地提示了在 SCF 发生发展的过程中, 微循环障碍起到了至关重要的作用。hs-CRP 是一种急性时相蛋白, 由白细胞介素-6 刺激肝细胞合成, 在炎症及组织损伤时可促进其产生, 它是所有炎症和血脂标记物中最有价值的心血管危险和强预测因子<sup>[9,10]</sup>; 我们将 IMR 与 hs-CRP 进行相关分析后发现, 两者也存在着明显的相关关系, 这进一步说明, 炎症反应不仅直接作用于慢血流, 也参与微循环障碍的病理过程。本研究中还发现, SCF 患者的 HDL-C、载脂蛋白-A1 水平明显低于对照组; HDL-C 具有抗炎、抗氧化作用, 载脂蛋白-A1 正是 HDL-C 发挥抗炎作用的主要成分; 在 Lupattelli 等<sup>[11]</sup>研究中指出, HDL-C 水平降低可导致细胞间黏附分子(I-CAM)和血管细胞黏附分子(V-CAM)等炎症因子的过度表达, 以及血管内皮功能紊乱<sup>[12]</sup>; 因此有理由认为, 在 SCF 和微循环障碍发生过程中, 低水平 HDL-C、载脂蛋白-A1 也参与其中。

由于经济原因及研究本身的局限性,使得患者选择具有偏倚性,以及研究中数据测量可能存在一定的误差,影响结果准确性;且样本数量较少,可能会使实验结果带有偶然性,另本研究尚未涉及到其他常用指标,如心脏多普勒等,可能使研究结论分析存在片面性,因而,对 SCF 现象的研究有待于进行更大样本、多中心的的前瞻性研究。

#### 参考文献

- [1] Lim MJ, Kern MJ. Coronary pathophysiology in the cardiac catheterization laboratory. *Curr Probl Cardiol*, 2006, 31: 493-550.
- [2] Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation*, 2003, 107: 3129-3132.
- [3] Ng MK, Yeung AC, Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation*, 2006, 113: 2054-2061.
- [4] Beltrame JF. Defining the coronary slow flow phenomenon. *Circ J*, 2012, 76: 818-820.
- [5] Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1996, 37: 375-381.
- [6] Sezgin AT, Topal E, Barutcu I, et al. Impaired left ventricle filling in slow coronary flow phenomenon: an echo-Doppler study. *Angiology*, 2005, 56: 397-401.
- [7] Gonzalo J, Andy S, William F, et al. The index of microcirculatory resistance in the physiologic assessment of the coronary microcirculation. *Coronary Artery Disease*, 2015, 26: e15-e26.
- [8] Lim HS, Yoon MH, Tahk SJ, et al. Usefulness of the index of microcirculatory resistance for invasively assessing myocardial viability immediately after primary angioplasty for anterior myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2009, 30: 2854-2860.
- [9] 刘蓉, 杨跃进, 乔树宾, 等. 高敏 C 反应蛋白对急性 S T 段抬高型心肌梗死患者近期预后的预测价值. *中国循环杂志*, 2011, 26: 19-22.
- [10] 李建军. C 反应蛋白动脉粥样硬化的标志物还是兼具致病作用. *中国循环杂志*. 2009, 24: 241-243.
- [11] Lupattelli G, Marchesi S, Lombardini R, et al. Mechanisms of high-density lipoprotein cholesterol effects on the endothelial function in hyperlipemia. *Metabolism*, 2003, 52: 1191-1195.
- [12] Higashi Y, Matsuoka H, Umei H, et al. Endothelial function in subjects with isolated low HDL cholesterol: role of nitric oxide and circulation progenitor cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298: 202-209.

(收稿日期: 2015-10-19)

(编辑: 曹洪红)

## 冠心病研究

## 稳定性冠心病患者血清超敏心肌肌钙蛋白 T 水平与冠状动脉病变程度的相关性研究

谷明林, 姚孝明, 王志华, 殷九平, 于圣永, 吴溧兴

## 摘要

目的: 探讨稳定性冠心病(SCAD)患者血清超敏心肌肌钙蛋白 T (hs-cTnT)与冠状动脉病变之间的关系。

方法: 回顾性分析 450 例在我院行冠状动脉造影且均在术前 3 天内检测了 hs-cTnT 基础值的 SCAD 患者。根据三分位法, 将患者按 Gensini 评分分为三组, 即低积分组(Gensini 积分 <14 分; n=153), 中积分组(Gensini 积分 14~28 分; n=145), 高积分组(Gensini 积分 >28 分; n=152)。分析三组之间的 Gensini 积分与 hs-cTnT 水平的关系。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 hs-cTnT 水平预测 Gensini 高积分及需要血运重建的最佳诊断界点, 并进一步用 Logistic 回归分析 hs-cTnT 水平与 Gensini 高积分及需要血运重建的相关性。

结果: 低积分组、中积分组及高积分组 hs-cTnT 中位数( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )分别为 6.72 (4.20, 8.93) pg/ml、7.90 (5.74, 12.68) pg/ml 及 14.99 (10.26, 24.30) pg/ml, 组间比较  $P$  值均 <0.001, 差异有统计学意义。在 ROC 曲线分析中, hs-cTnT 对于 Gensini 高积分及需要血运重建曲线下面积(AUC)分别为 0.837[95% 可信区间(CI): 0.803~0.874] 及 0.772[95% CI: 0.728~0.817], hs-cTnT 最佳诊断界点为 10.04 pg/ml 及 8.56 pg/ml。Logistic 回归分析显示, 调整年龄、性别、高血压、糖尿病史、吸烟史、血肌酐、低密度脂蛋白胆固醇及高敏 C 反应蛋白后, hs-cTnT 仍然为预测高 Gensini 积分[比值比(OR) = 1.13, 95% CI: 1.06~1.20,  $P < 0.001$ ] 及需要血运重建(OR = 1.19, 95% CI: 1.14~1.24,  $P < 0.001$ ) 的独立预测因子。

结论: SCAD 患者冠状动脉造影术前的 hs-cTnT 水平和冠状动脉病变程度显著相关, 可以作为术前预判严重冠状动脉病变及需要血运重建的指标之一。

关键词 冠状动脉疾病; 肌钙蛋白 T; 冠状血管造影术; Gensini 评分

**Relationship Between Serum Levels of High Sensitivity Cardiac Troponin T and the Severity of Coronary Lesions in Patients With Stable Coronary Artery Disease**

GU Ming-lin, YAO Xiao-ming, WANG Zhi-hua, YIN Jiu-ping, YU Sheng-yong, WU Li-xing.

Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing (210028), Jiangsu, China

Corresponding Author: WU Li-xing, Email: 13951803934@163.com

**Abstract**

Objective: To investigate the relationship between serum levels of high sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) and the severity of coronary lesions in patients with stable coronary artery disease (SCAD).

Methods: A total of 450 SCAD patients with coronary angiography (CAG) confirmed diagnosis in our hospital were studied, and serum levels of hs-cTnT were examined at 3 days prior CAG in all patients. Based on tertiles of Gensini score, the patients were divided into 3 groups: Low score group,  $n=153$  patients with Gensini score <14, Intermediate score group,  $n=145$  patients with Gensini score at 14-28 and High score group,  $n=152$  patients with Gensini score >28. The relationships between Gensini score and hs-cTnT levels were analyzed among 3 groups. The optimal cut-off value of hs-cTnT for predicting high Gensini score and the need of revascularization were studied by ROC curve, the relationships between hs-cTnT and high Gensini score, the need of revascularization were further detected by Logistic regression analysis.

Results: The median values (25%-75%) of hs-cTnT in Low score group, Intermediate score group and High score group were 6.72 (4.20, 8.93) pg/ml, 7.90 (5.74, 12.68) pg/ml and 14.99 (10.26, 24.30) pg/ml respectively, all  $P < 0.01$ . ROC curve

作者单位: 210028 江苏省南京市, 南京中医药大学附属中西医结合医院 心内科(谷明林、于圣永、吴溧兴), 检验科(姚孝明), 功能科(殷九平); 盐城市第一人民医院 心内科(王志华)

作者简介: 谷明林 副主任医师 硕士 主要从事心血管内科研究 Email: friendlygm@hotmail.com 通讯作者: 吴溧兴 Email: 13951803934@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0559-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.009



analysis indicated that the area under curve (AUC) of hs-cTnT for predicting high Gensini score was 0.837 (95% CI 0.803-0.874), for the need of revascularization was 0.772 (95% CI 0.728-0.817); the best cut-off value of hs-TnT for predicting high Gensini score was 10.04 pg/ml and for the need of revascularization was 8.56 pg/ml. Logistic regression analysis suggested that with adjusted age, gender, the history of hypertension, diabetes, smoking, blood levels of creatinine, LDL-C and hs-CRP, hs-cTnT was still an independent predictor for high Gensini score (OR=1.13, 95% CI 1.06-1.20,  $P<0.001$ ) and for the need of revascularization (OR=1.19, 95% CI 1.14-1.24,  $P<0.001$ ).

Conclusion: Serum level of hs-cTnT has been related to severity of coronary lesions in SCAD patients, hs-cTnT might be used as one of the pre-operative predictor for severe coronary disease and for the need of revascularization.

**Key words** Coronary artery disease; Cardiac troponin T; Coronary angiography; Gensini score

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:559.)

心肌肌钙蛋白(cTn)包含心肌肌钙蛋白I(cTnI)、T(cTnT)和C三个亚单位,尤以cTnI和cTnT具有高度的敏感性及组织特异性,已做为国际通用的诊断急性心肌梗死(AMI)的“金标准”<sup>[1]</sup>。近几年,超敏心肌肌钙蛋白(hs-cTn)在临床广泛开展,对于心血管疾病诊断和预后评估起到很大的作用,特别是对AMI的早期诊断以及急性胸痛就诊患者的及时正确评估、危险分层等方面发挥了重要作用,并越来越受到重视<sup>[2,3]</sup>。关于hs-cTn在稳定性冠心病(SCAD)应用目前也在探索中,目前一些资料表明,hs-cTn在SCAD预后评估方面有一定的价值,即SCAD相对AMI患者来说,虽然hs-cTn处于低水平状态,但是随着hs-cTn的绝对值增高,SCAD患者长期心血管事件发生率增高,预后差<sup>[4,5]</sup>,然而鲜有探讨hs-cTn与冠状动脉病变之间关系的研究。本文拟通过回顾性分析曾在我院行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的SCAD病例,探讨hs-cTnT与SCAD患者冠状动脉病变之间的关系。

## 1 资料与方法

研究对象:所有入选的患者均来自2013-04-01至2015-07-31在我院心内科住院患者。入选标准:(1)稳定型劳力性心绞痛,急性冠状动脉综合征(ACS)后稳定的、无症状的阶段<sup>[6]</sup>;(2)冠状动脉造影(CAG)证实至少有一支冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ ;(3)冠状动脉造影术前3天内检测了超敏心肌肌钙蛋白T(hs-cTnT)基础值;(4)冠状动脉造影术前病史资料完整,血常规、血生化等理化资料完整者。排除标准:(1)ACS;(2)纽约心脏协会(NYHA)心功能III~IV级;(3)冠状动脉旁路移植术(CABG)史;(4)重度主动脉瓣狭窄、冠状动脉炎等非粥样硬化性疾病引起的心肌缺血者;(5)急性心包炎、心肌炎;(6)

hs-cTnT  $\geq 100$  pg/ml;(7)严重肾功能不全(肌酐大于2 mg/dl);(8)急性脑血管病、休克、严重感染等急危重者;(9)急慢性其他骨骼肌疾病。共纳入450例患者,其中男性252例,女性198例,平均年龄( $65.91 \pm 9.67$ )岁。

研究方法:所有入选患者均采用标准方法行经皮冠状动脉造影,至少由两名经验丰富的心血管介入医生根据目测法判断冠状动脉狭窄程度,并准确记录。冠状动脉狭窄严重程度采用Gensini评分系统进行定量评定<sup>[7]</sup>;另对于曾有PCI史,支架内再狭窄评分方法按照发生再狭窄的解剖学部位及狭窄程度,参照如上标准评分。基于三分位法,将入选的450例患者根据Gensini评分分为三组,即低积分组[Gensini积分 $<14$ 分;平均( $7.38 \pm 3.28$ )分; $n=153$ ],中积分组[Gensini积分 $14\sim 28$ 分;平均( $19.86 \pm 4.29$ )分; $n=145$ ],高积分组[Gensini积分 $>28$ 分;平均( $52.26 \pm 24.65$ )分; $n=152$ ]。

实验室数据测定方法:所有纳入研究的患者血液学标本均为术前3天内采集的标本。hs-cTnT测定采用罗氏Cobas e411电化学发光分析仪及配套原装hs-cTnT诊断试剂;生化指标采用罗氏C8000全自动生化分析仪及罗氏原装配套校准品、试剂;血细胞分析仪系采用拜耳2120全自动血液分析仪分析。所有操作严格按操作规程操作。对于hs-cTnT  $\geq 30$  pg/ml者,3h后复查hs-cTnT,并根据症状、心电图及hs-cTnT变化,排除ACS后,求2次值的平均值,作为本研究的研究数据。

统计方法:采用SPSS19.0统计软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )或中位数( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )表示,计数资料以构成比、率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。对非正态分布资料进行Log转换后再进行正态性、方差齐性检验,采用单因素方差分析(SNK法或Dunnett's法)。并通过绘制ROC曲线去分析hs-cTnT水平对于Gensini高分及需要血运重建(血

管直径狭窄  $\geq 70\%$  或者左主干狭窄  $\geq 50\%$ , 需要 PCI 或 CABG 的患者)的预测价值, 并进行 Logistic 回归分析。  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

三组患者基线特征(表 1): 三组患者基线特征中除性别 ( $P < 0.05$ )、肌酐 ( $P < 0.01$ )、高敏 C 反应蛋白 ( $P < 0.05$ ) 差异有统计学意义外, 余项目差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

表 1 三组患者基线资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	低积分组 (n=153)	中积分组 (n=145)	高积分组 (n=152)	P 值
年龄(岁)	65.25 ± 9.62	65.49 ± 9.70	66.98 ± 9.65	0.240
男性[例(%)]	77 (50.33)	78 (53.79)	97 (63.82)	0.048
高血压史[例(%)]	114 (74.51)	111 (76.55)	120 (78.95)	0.657
卒中史[例(%)]	35 (22.88)	28 (19.31)	42 (27.63)	0.235
糖尿病史[例(%)]	47 (30.72)	51 (35.17)	56 (36.84)	0.508
心房颤动史[例(%)]	10 (6.54)	12 (8.28)	7 (4.61)	0.344
外周血管史[例(%)]	3 (1.96)	5 (3.45)	6 (3.95)	0.583
PCI 史[例(%)]	41 (26.80)	30 (20.69)	31 (20.39)	0.323
陈旧性心肌梗死史[例(%)]	5 (3.27)	4 (2.76)	7 (4.61)	0.672
心功能不全[例(%)]	5 (3.27)	3 (2.07)	8 (5.26)	0.322
吸烟史[例(%)]	16 (10.46)	19 (13.10)	24 (15.79)	0.386
血红蛋白(g/L)	138.45 ± 14.31	138.69 ± 16.03	138.31 ± 14.81	0.976
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	6.44 ± 1.71	6.53 ± 1.85	6.38 ± 1.56	0.742
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	203.99 ± 53.22	201.58 ± 63.49	196.03 ± 60.09	0.497
空腹血糖(mmol/L)	6.20 ± 2.16	6.39 ± 2.32	6.34 ± 2.79	0.791
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	66.76 ± 17.73	72.67 ± 18.74	73.76 ± 20.42	0.003
总胆固醇(mmol/L)	4.25 ± 0.99	4.34 ± 1.13	4.26 ± 1.01	0.719
HDL-C(mmol/L)	1.18 ± 0.32	1.17 ± 0.28	1.16 ± 0.52	0.438
LDL-C(mmol/L)	2.60 ± 0.85	2.67 ± 0.96	2.72 ± 0.93	0.503
高敏 C 反应蛋白(mg/L)	4.35 ± 6.25	5.86 ± 6.07	7.01 ± 10.51	0.014

注: PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

三组患者 hs-cTnT 与 Gensini 评分关系: 低积分组、中积分组及高积分组 hs-cTnT 中位数 ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ) 分别为 6.72 (4.20, 8.93) pg/ml、7.90 (5.74, 12.68) pg/ml 及 14.99 (10.26, 24.30) pg/ml, 中积分组显著高于低积分组, 高积分组显著高于低、中积分组, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.001$ )。

hs-TnT 预测高 Gensini 积分的受试者工作特征 (ROC) 曲线分析(图 1): hs-TnT 对于 Gensini 高积分的预测, 曲线下面积 (AUC) 为 0.837 [95% 可信区间 (CI): 0.803~0.874]。预测高积分值的 hs-TnT 最佳截断值为 10.04 pg/ml, 诊断的敏感性为 0.77, 特异性为 0.76。另外, 进行 Logistic 回归分析, 调整年龄、性别、高血压、糖尿病史、吸烟史、血肌酐、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 后, hs-cTnT 为预测高 Gensini 积分的独

立预测因子 [比值比 (OR) = 1.13, 95% CI: 1.06~1.20,  $P < 0.01$ ]。

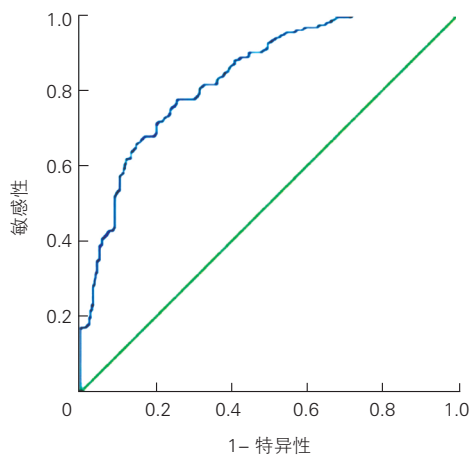


图 1 超敏心肌钙蛋白 T 对于高 Gensini 积分预测效力的受试者工作特征 (ROC) 曲线

hs-cTnT 预测血运重建的 ROC 曲线分析(图 2): 对于预判是否需要血运重建, hs-TnT 的 AUC 面积为 0.772 [95% CI: 0.728~0.817]。预测需要血运重建的 hs-TnT 最佳截断值为 8.56 pg/ml, 诊断的敏感性为 0.66, 特异性为 0.73。另外, 进行 Logistic 回归分析, 调整年龄、性别、高血压、糖尿病史、吸烟史、血肌酐、LDL-C 及 hs-CRP 后, hs-cTnT 为预测需要血运重建的独立预测因子 (OR = 1.19, 95% CI: 1.14~1.24,  $P < 0.01$ )。

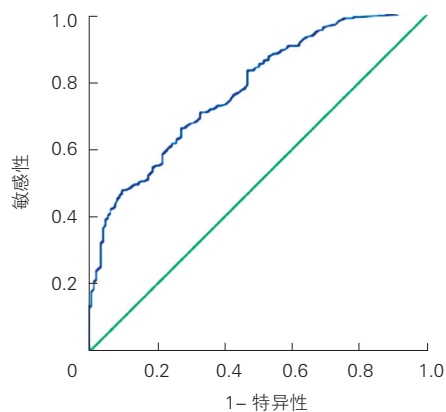


图 2 超敏心肌钙蛋白 T 对于需要血运重建预测效力的受试者工作特征 (ROC) 曲线

## 3 讨论

最新资料表明在我国居民主要疾病死因构成中, 心血管病死亡占 40% 左右, 居各种疾病之首,

且仍呈逐年上升趋势, 而该趋势主要是由于冠心病死亡上升所致<sup>[8]</sup>。因此, 国内外关于冠心病诊治措施的研究仍是非常重要的热点。

本研究主要观察 SCAD 中 hs-TnT 与冠状动脉病变之间的关系。基于 Gensini 积分主要是从心肌缺血范围及程度考虑, 即和病变血管部位及狭窄程度 2 个方面有关, 且诸多表明 Gensini 积分和冠心病患者心血管事件和生存相关<sup>[9]</sup>, 故本研究选用 Gensini 积分作为冠状动脉病变程度的指标。通过本研究, 我们可以明确地观察到 SCAD 患者冠状动脉 Gensini 积分越高, hs-cTnT 水平越高。其可能的机制有:(1) 长期的心肌慢性缺血、炎症过程, 可以导致心肌细胞的慢性损伤、变性、坏死和凋亡, 缓慢地释放出细胞质中的 cTn;(2) 非持续的、重复的临床有症状的或者无症状的缺血事件, 虽没有导致急性心肌坏死, 但缺血而没有坏死的细胞可以通过细胞膜胞吐作用, 分泌出可溶解的细胞质中 cTn<sup>[10]</sup>;(3) 长期的心肌缺血缺氧, 导致患者心肌舒张功能及收缩功能受损, 心肌机械应力增加, 导致心肌细胞内的金属蛋白酶类物质将 cTn 降解为可以通过细胞膜的小片段, 或者导致细胞膜的小破裂, cTn 释出细胞<sup>[11]</sup>;(4) 不规则的冠状动脉微栓塞也可能是 cTn 升高的原因<sup>[12]</sup>。以上因素均和冠状动脉病变范围及程度密切相关, 当反映患者冠状动脉病变范围和程度的 Gensini 积分越高, 亚临床水平的 hs-cTnT 水平越高, 患者的心肌慢性缺血损伤越严重。这些现象应该在一定程度上可以解释 Omland 等<sup>[4]</sup>及 Ndrepepa 等<sup>[5]</sup>观察到的随着 hs-cTnT 水平的升高, SCAD 患者心血管事件增加及预后更差。因此, 欧美 SCAD 的指南也将 hs-cTn 水平作为需要考虑的预后因子之一<sup>[6, 13]</sup>。

另外, 本研究三组患者合并高血压比例很高, 分别为 74.51%、76.55% 及 78.95%, 组间虽未达到统计学意义, 但有随 Gensini 积分增加而增高的趋势; 而肌酐平均水平分别为 (66.76 ± 17.73) μmol/L、(72.67 ± 18.74) μmol/L 及 (73.76 ± 20.42) μmol/L, 随 Gensini 积分增加而逐渐升高, 且差异有统计学意义 ( $P=0.003$ )。而高血压、肌酐清除率的降低等多因素均可导致压力负荷及容量负荷增加、心肌劳损, 也是 hs-cTnT 水平增高的原因<sup>[4]</sup>, 这些因素也均为 SCAD 患者不良预后的影响因素。

本研究中还通过 ROC 曲线分析了经过冠状动脉造影高 Gensini 积分及需要血运重建的 hs-cTnT 的截断值分别为 10.04 pg/ml 和 8.56 pg/ml, 另外 Logistic 回归分析也显示 hs-cTnT 为预测高 Gensini 积分及需

要血运重建的独立的预测因子, 对于 SCAD 患者经过冠状动脉造影术前造影结果的预判, 提供了一个指标。但因两个方面 AUC、敏感性及特异性均不太高, 不应该仅仅根据术前 hs-cTnT 的值, 需要很好地结合患者的病史、症状、危险因素、体格检查及心电图等各种证据综合地分析。另外, 此结果也没有证据提示同血流储备分数 (FFR) 等一样, 可以用来作为 PCI 前功能性狭窄的依据。

需要指出的是, 本研究过程存在诸多局限性。首先, 本研究是回顾性的分析, 未经过很好的临床研究前的精心设计; 其次, SCAD 是常见心血管病, 而本研究样本量尚显不足, 难以广泛代表整个人群。因此, 对于 hs-TnT 在 SCAD 中的临床应用尚需更大样本量、设计良好的、多角度的并结合长期随访的研究。

本研究表明, 经皮冠状动脉造影术前的 hs-cTnT 水平越高, 冠状动脉病变程度越重; 术前的 hs-cTnT 水平可以作为术前预判严重冠状动脉病变及需要血运重建的一项指标。

#### 参考文献

- [1] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 1581-1598.
- [2] The Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2252-2257.
- [3] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016, 37: 267-315.
- [4] Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009, 361: 2538-2547.
- [5] Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Heart J*, 2011, 161: 68-75.
- [6] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2949-3003.
- [7] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 1983, 51: 606.
- [8] 中国心血管病报告编写组. 中国心血管病报告 2013 概要. *中国循环杂志*, 2014, 29: 487-491.
- [9] Sinning C, Lillpopp L, Appelbaum S, et al. Angiographic score assessment improves cardiovascular riskprediction: the clinical value of SYNTAX and gensiniapplication. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102: 495-503.
- [10] Hickman PE, Potter JM, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta*, 2010, 411: 318-323.
- [11] Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al. Prognostic value of sensitive troponin t in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Heart J*, 2011, 161: 68-75.



- [12] Lee T, Murai T, Yonetsu T, et al. Relationship between subclinical cardiac troponin I elevation and culprit lesion characteristics assessed by optical coherence tomography in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8: e001727.
- [13] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American

College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2012, 126: 3097-3137.

(收稿日期:2016-01-10)

(编辑:汪碧蓉)

## 病例报告

### 肝脓肿合并化脓性心包炎一例

石磊, 赵学忠, 王绩群, 托丽斯

#### 1 临床资料

男性, 55 岁, 因“发热 20 天, 心前区闷痛 3 天”入院。20 天前无明显诱因出现发热, 最高体温达 39.1℃, 伴寒战、干咳, 当地诊断为“感冒”, 给予静脉应用左氧氟沙星(0.2 g, 2 次/d)、青霉素(400 万单位, 2 次/d)治疗 5 天后体温恢复正常。2 天后患者再次出现发热, 间断口服布洛芬, 体温可降至正常。3 天前无明显诱因突发胸部闷痛, 以左侧为著, 呈持续性, 与体位、呼吸无关, 活动后胸闷略有加重, 当地医院急诊行胸片提示球形心, 腹部彩色超声见肝左叶 117 mm × 76 mm 的占位性病变, 为进一步诊治来我院就诊。

既往史: 16 年前行胆囊、胆总管切除 + 胆肠吻合术。

查体: 体温 38.7℃, 呼吸 18 次/min, 脉搏 104 次/min, 血压 86/64 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 左下肺呼吸音减弱, 心界明显扩大, 心音遥远, 肝区叩击痛阳性。辅助检查: 血常规: 白细胞 19.90 × 10<sup>9</sup>/L, 中性粒百分比 0.93。谷草转氨酶 21 U/L, 谷丙转氨酶 38 U/L, 碱性磷酸酶 221.0 U/L, γ-谷氨酰转肽酶 270.0 U/L, 白蛋白 24.2 g/L, 总胆红素 50.1 μmol/L, 胆碱酯酶 1796 U/L。凝血酶原时间 16.0 s, 凝血酶原活动度 51%。超声心动图示: 射血分数 57%, 心包腔内可见大量无回声暗区, 其内可见条索状强回声漂浮, 右心室前壁液面宽 45 mm。超声提示: 心包腔内大量积液。心电图示窦性心动过速, 多导联 T 波低平、倒置。胸部 CT 平扫示: 双肺散在炎变及炎性条索、心包积液。肝胆脾多排 CT 平扫 + 三期增强: 肝左叶见囊状低密度影, 大小约 11.8 cm × 7.3 cm, 边界清, 其内分隔, 增强扫描病变边缘及分隔强化, 肝门区胆管似与邻近小肠相通。影像诊断:(1) 肝左叶肝脓肿可能性大。(2) 肝内外胆管扩张积气。根据患者病史、症状、体征及辅助检查初步诊断为“急性化脓性心包炎 肝脓肿”。患者存在心包压塞症状、体征, 入院后即行超声引导下心包积液穿刺引流术, 可见棕黄色脓汁流出, 次日行超声引导下肝脓肿穿刺引流术。入院后即给予营养支持、保肝、抗感染、控制血糖、丙种球蛋白等治疗。心包脓液及肝脓肿脓液反复送检均培养出大肠埃希菌, 根据药敏试验给予头孢吡肟治疗。经治疗后患者症状明显改善, 体温逐渐下降, 白细胞及中性粒细胞百分比逐渐下降, 治疗第 12 天体温及血常规恢复正常, 患者心包穿刺引流共

18 天, 引出心包积液近 4500 ml, 肝脓肿引流近 2 个月。发病后 2.5 个月无不适, 复查超声心动图示心包积液于右心室侧壁近心尖部舒张期液面宽 2 mm, 右心室前壁液面宽 3 mm。

#### 2 讨论

化脓性心包炎为心包腔内细菌、真菌或寄生虫感染所致嗜中性粒细胞渗出, 以广泛的或微小脓肿形成导致心脏舒张功能障碍为特点的急危重症。现在该病的发生率已显著下降, 患者大多存在该病的诱发因素, 诸如心包渗出、尿毒症、胸部手术、胸部肿瘤、慢性肾功能衰竭、恶性肿瘤、心脏手术或免疫功能低下等, 最常见的病原体为革兰阳性球菌, 其中以金黄色葡萄球菌为主。此外, 肺炎双球菌、嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌等革兰阴性杆菌感染的数量现在逐渐增加, 在免疫功能低下的患者也会出现厌氧菌和真菌的感染。化脓性心包炎最常见的临床表现和体征为: 抗生素难以控制的发热、胸骨后疼痛、呼吸困难、心动过速、心脏浊音界增大、心音遥远、心包摩擦音、肝肿大、颈静脉充盈等。心电图可表现为低电压。胸片可见心影增大, 部分患者可出现胸腔积液的影像学表现。心脏彩色超声可见心包增厚、心包内液性暗区、心包内探及光点增粗的絮状物, 心脏收缩早期右心房压迫的影像学表现。该类患者需行抗生素联合胆汁引流治疗, 建议抗生素静脉应用 4~6 周, 及时有效的引流和抗感染可以避免形成缩窄性心包炎。对于小脓肿、纤维隔形成的患者首选心包腔内注射纤溶药物, 当纤溶治疗失败时心包切除术仍然是彻底治疗感染的主要方法。针对急性化脓性心包炎患者的抢救应首选心包置管引流术。

该病例以发热、胸闷为主诉, 既往有胆道手术史, 表现为肝脓肿合并化脓性心包炎。反复行脓汁培养均为大肠埃希菌, 结合其病史分析该患者可能为肠道定植菌经胆肠吻合途径逆行入肝并繁殖形成肝脓肿, 一过性的菌血症或膈下肝左叶化脓性感染直接蔓延致进一步在心包腔内形成化脓性心包炎, 而未控制的高血糖状态使患者免疫功能低下的同时也为致病菌的繁殖、扩散提供了优良的环境基础。患者最终得以康复得益于及时有效的抗感染治疗联合心包积液置管引流。

(收稿日期:2015-07-16)

(编辑:汪碧蓉)

## 临床研究

## 华东两市新生儿房间隔缺损和室间隔缺损检出情况及影响因素分析

赵天明, 王增武\*, 张林峰, 王馨, 陈祚, 张甦, 唐新华, 祖秋菊, 胡立群, 李守军, 逢坤静, 朱曼璐, 高润霖\* 代表先天性心脏病筛查课题组

## 摘要

目的: 了解华东两市新生儿房间隔缺损(ASD)和室间隔缺损(VSD)患儿的检出情况及其影响因素, 为新生儿 ASD 和 VSD 的预防、诊治和监测提供科学依据。

方法: 以 2013-09 至 2014-11 期间两市各调查点连续出生的孕满 28 周的 2 100 例活产新生儿及其父母作为调查对象, 在新生儿出生后 0~7 天内进行问卷调查和彩色多普勒超声心动图检查, 收集 ASD 和 VSD 患儿及其父母的相关临床资料。

结果: 共筛查 4 152 例新生儿, 其中男婴 2 189 例(52.72%), 胎龄为(39.18 ± 1.48)周, 产妇年龄为(26.54 ± 4.36)岁。新生儿 ASD 和 VSD 检出率分别为 60.5‰和 12.8‰, 且不同性别新生儿 ASD 和 VSD 检出率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析发现产妇产前体重指数和家居装修是新生儿 ASD 的影响因素, 而产妇产早期服药是新生儿 VSD 的影响因素。

结论: 华东两市新生儿 ASD 和 VSD 检出率较高, 应采取针对性的综合干预措施, 加强新生儿 ASD 和 VSD 的早期筛查, 降低新生儿 ASD 和 VSD 的发生和改善预后。

关键词 房间隔缺损; 室间隔缺损; 新生儿; 检出率; 影响因素

### Detection Rates and Influencing Factors of Atrial Septal Defect and Ventricular Septal Defect Among Live Births in Two Cities of East China

ZHAO Tian-ming, WANG Zeng-wu, ZHANG Lin-feng, WANG Xin, CHEN Zuo, ZHANG Su, TANG Xin-hua, ZU Qiu-ju, HU Li-qun, LI Shou-jun, PANG Kun-jing, ZHU Man-lu, GAO Run-lin.

Division of Prevention and Community Health, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Co-corresponding Authors: WANG Zeng-wu, Email: wangzengwu@foxmail.com and GAO Run-lin, Email: gaorunlin@263.net

## Abstract

Objective: To investigate the detection rates and influencing factors of atrial septal defect (ASD) and ventricular septal defect (VSD) among neonates in two cities of East China and to provide scientific basis for the prevention, diagnosis, treatment and monitor of ASD and VSD.

Methods: 2100 newborns with gestational age of at least 28 weeks were recruited consecutively from each city between 2013-09 and 2014-11. Data related to ASD and VSD were collected by questionnaires and echocardiographic screening was conducted within 7 days after birth.

Results: A total of 4152 neonates were examined with gestational age of (39.03 ± 1.29) weeks, among whom 2189 were male infants (52.72%), and age of mother was (26.32 ± 4.10) years old. Detection rates of ASD and VSD were 60.5‰ and

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划项目“中国重要心血管病患病率调查及关键技术研究”(2011BAI11B01)

作者单位:100037 北京市,北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外医院 社区防治部(赵天明、王增武、张林峰、王馨、陈祚、朱曼璐),小儿心脏外科(李守军),超声科(逢坤静),心内科(高润霖);湖州市妇幼保健院(张甦);浙江省心脑血管病防治研究中心(唐新华);淮北市人民医院(祖秋菊);安徽医科大学附属省立医院 安徽省心血管病研究所(胡立群)

作者简介:赵天明 硕士 研究生 主要从事心血管病流行病学研究 Email:zhaotianming0103@163.com \*共同通讯作者:王增武 Email:wangzengwu@foxmail.com 高润霖 Email:gaorunlin@263.net

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2016)06-0564-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.010

12.8% respectively, showing no significant difference between genders ( $P>0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that maternal pre-pregnancy BMI and home decoration were the influencing factors of ASD and maternal drug use in early pregnancy was the influencing factor of VSD among newborns.

Conclusions: Detection rates of ASD and VSD among neonates were relatively high in two cities of East China. Early screening is important to reduce the incidence of ASD and VSD and improve the prognosis.

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:564.)

先天性心脏病 (Congenital heart disease, CHD) 是儿童期最常见的先天畸形以及引起围产儿和婴幼儿死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。国外流行病学资料显示, CHD 发病率为 4%~50%<sup>[2]</sup>; CHD 出生患病率接近 8%<sup>[3]</sup>。国内研究结果显示, 婴幼儿 CHD 患病率为 1.3%~26.6%<sup>[4-6]</sup>, 且呈明显上升趋势<sup>[7-9]</sup>。CHD 已经成为影响儿童身心健康和人口生存质量的重大公共卫生问题, 给家庭和社会带来了沉重的精神和经济负担<sup>[10]</sup>。我国每年约有 10~15 万新生儿患有 CHD<sup>[11]</sup>, 其中房间隔缺损 (ASD) 和室间隔缺损 (VSD) 是新生儿最常见的 CHD 类型。因此, 加强新生儿 ASD 和 VSD 的早期筛查和早期诊断, 对于 ASD 和 VSD 的早期治疗和改善预后以及提高人口素质具有重要意义。此外, 目前多数 CHD 患病率研究的数据都来源于相关的人口出生缺陷登记信息, 而采用在 CHD 诊断上具有较高准确性的彩色多普勒超声心动图针对早期新生儿进行 CHD 筛查的研究尚少见。因此, 本研究采用彩色多普勒超声心动图对华东两市连续出生的活产新生儿 (0~7 天) 进行 ASD 和 VSD 筛查, 探究新生儿 ASD 和 VSD 的患病情况及其影响因素, 为我国新生儿 ASD 和 VSD 的预防、诊治和监测提供理论依据。

## 1 资料与方法

研究对象: 本研究数据来源于“十二五”国家科技支撑计划项目“中国重要心血管病患病率调查及关键技术研究”(以下简称“十二五”课题)的 CHD 调查部分。“十二五”课题 CHD 调查部分是在“十二五”课题多阶段分层随机抽样选取的区/县中, 按照东、中、西部及城乡, 采用分层随机抽样的方法抽取 20 个区/县进行新生儿 CHD 筛查。本研究以 2013-09 至 2014-11 期间华东二市 (浙江省湖州市和安徽省淮北市) 各调查点连续出生的孕满 28 周的 2 100 例活产新生

儿及其父母作为调查对象。本项研究通过中国医学科学院阜外医院伦理委员会批准, 所有新生儿监护人均已签署知情同意书。

样本量计算: “十二五”课题 CHD 调查是在 95% 可信区间 (CI) 下, 采用简单随机抽样样本量计算公式并考虑设计效应进行估算。新生儿患病率取 1% 作为估计值, 单独计算分东、中、西部及城乡共 6 层每层所需样本量, 合并得到总样本量约 4.2 万人, 因此每个区/县需要调查 2 100 例新生儿。

研究方法: 新生儿出生后 0~7 天内进行问卷调查和彩色多普勒超声心动图检查。问卷调查由经过统一培训的产科医生或护士采用面对面问卷访谈产妇和查阅产妇住院分娩病历的方式进行, 调查内容主要包括产妇的基本情况 (出生日期、民族、文化、身高、体重和妊娠史等)、产妇产前 (孕前 3 个月) 和怀孕早期 (怀孕后 3 个月内) 的暴露情况 (吸烟、饮酒、服药和疾病等) 以及新生儿情况 (性别、体重、胎龄和分娩方式等)。

彩色多普勒超声心动图检查: 由各医院接受项目统一培训的从事小儿心脏超声诊断的医生对符合条件的新生儿进行操作。彩色多普勒超声心动图检查内容包括: (1) 显示左心室长轴切面图、心尖四腔切面图、左心室短轴切面图和心底短轴切面图等最常用的二维切面图, 必要时根据具体情况增加胸骨旁四腔切面图、剑突下四腔切面图和心尖五腔切面图等切面观; (2) 检测心内各瓣膜口是否有异常血流, 二维切面上提示可能异常线索的应进行重点检测; (3) 根据彩色血流图像中出现的异常血流, 从速度、时相、性质和途径等方面进行血流的定性或定量分析, 并记录频谱多普勒; (4) 小儿心脏超声医生应根据彩色多普勒超声心动图检查的各项指标进行综合判断, 并做出最终诊断。

变量定义: (1) 本研究 CHD 的定义采用 WHO 制定的国际疾病分类-10 (ICD-10), 其中卵圆孔所在位置有缺损且卵圆瓣能够覆盖卵圆孔者定义为卵圆孔未闭, 否则为 ASD。(2) 产妇产前体重指数 (BMI):



< 18.5 kg/m<sup>2</sup> 为体重过轻, 18.5~23.9 kg/m<sup>2</sup> 为体重正常, 24.0~27.9 kg/m<sup>2</sup> 为超重, BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup> 为肥胖。(3) 产妇产史: 包括自然流产和人工流产。(4) 装修: 孕前半年至怀孕后 3 个月内产妇家里进行过装修。(5) 产妇产早期服药: 产妇产后 3 个月内服用过药物。(6) 低出生体重儿: 出生体重 < 2 500 g 的活产新生儿。(7) 巨大儿: 出生体重 ≥ 4 000 g 的活产新生儿。(8) 早产儿: 胎龄满 28 周但不足 37 周的活产新生儿。

质量控制: 为保证研究及数据的质量, 本研究采取如下措施进行质量控制: (1) 编制统一的调查方案、调查表格和填表说明; (2) 问卷调查人员以及小儿心脏超声诊断的医生必须经过国家项目组的统一培训, 培训合格后方可参加调查; (3) 设立专门的质量控制小组, 对调查中可能出现的质量问题进行严格的质控; (4) 所有新生儿超声心动图检查图像资料均需要按要求及时完整保存, 并由阜外医院小儿超声科专家对影像资料以及诊断结果进行审核; (5) 进行两遍数据录入并进行数据核对。

统计学方法: 采用 Epidata3.1 软件进行数据录入, SAS 9.3 软件进行统计分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间均数比较采用 *t* 检验; 计数资料用率表示, 率的比较采用  $\chi^2$  检验; 新生儿先天性心脏病的影响因素分析采用多因素非条件 Logistic 回归。  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

基本情况 (表 1): 本研究共筛查 4 152 例新生儿, 其中淮北市 2 008 例 (48.36%), 湖州市 2 144 例 (51.64%), 华东两市的总应答率为 89.9%。新生儿中男婴 2 189 例 (52.72%), 出生体重为 (3 373.35 ± 467.91) g, 胎龄为 (39.18 ± 1.48) 周。产妇年龄为 (26.54 ± 4.36) 岁, 其中汉族 4 124 例 (99.33%)。除男婴的出生体重和剖宫产率高于女婴以外 ( $P < 0.05$ ), 不同性别新生儿及其父母的其他特征差异无统计学意义。

ASD 和 VSD 检出情况: ASD 检出率为 60.5%, 男婴和女婴 ASD 检出率分别为 60.3% 和 60.6%; VSD 检出率为 12.8%, 男婴和女婴 VSD 检出率分别为 9.6% 和 16.3%; ASD 和 VSD 不同性别检出率的差异均不具有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

单因素分析结果 (表 2): 本研究分别以研究对象的 ASD 和 VSD 检出情况为因变量进行 ASD 和 VSD 影响因素的单因素分析, 结果显示新生儿体重、新生儿胎龄、产妇产前 BMI、装修和产妇产妊娠糖尿病在 ASD 新生儿和非 ASD 新生儿中的分布差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而 VSD 新生儿的父母吸烟和母亲孕早期服药比例显著高于非 VSD 新生儿 ( $P < 0.05$ )。

多因素 Logistic 回归分析 (表 3、表 4): 本研究分别以是否检出 ASD 和 VSD 为因变量, 其他因素作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析; 产妇民族和产妇地区作为调整因素始终纳入模型, 其他因素采用多因素非条件逐步回归分析的方法, 以 0.05 为纳入标准, 0.10 为排除标准进行筛选。最终结果显示, 产妇产前 BMI 和装修是新生儿 ASD 的影响因素, 而产妇产早期服药是新生儿 VSD 的影响因素 ( $P < 0.05$ )。

表 1 新生儿及其父母的基本情况 [例 (%)]

特征	男婴 (n=2 189)	女婴 (n=1 963)	合计 (n=4 152)	P 值
产妇年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	26.63 ± 4.40	26.44 ± 4.31	26.54 ± 4.36	0.1682
丈夫年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	28.96 ± 4.92	28.75 ± 4.78	28.86 ± 4.86	0.1632
产妇文化程度				
初中及以下	646 (29.51)	553 (28.17)	1 199 (28.88)	0.5540
高中	556 (25.40)	495 (25.22)	1 051 (25.31)	
大学及以上	987 (45.09)	915 (46.61)	1 902 (45.81)	
产妇地区				
安徽	1 073 (49.02)	935 (47.63)	2 008 (48.36)	0.3720
浙江	1 116 (50.98)	1 028 (52.37)	2 144 (51.64)	
产妇城乡				
城镇	1 321 (60.35)	1 198 (61.03)	2 519 (60.67)	0.8980
乡村	689 (31.47)	609 (31.02)	1 298 (31.26)	
城郊	179 (8.18)	156 (7.95)	335 (8.07)	
产妇产前 BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	20.69 ± 2.76	20.64 ± 2.74	20.66 ± 2.75	0.5922
夫妻烟草暴露	959 (43.81)	822 (41.87)	1 781 (42.89)	0.2080
夫妻酒精暴露	733 (33.49)	664 (33.83)	1 397 (33.65)	0.8170
产妇产史	793 (36.23)	678 (34.54)	1 471 (35.43)	0.2560
装修	122 (5.57)	108 (5.50)	230 (5.54)	0.9200
产妇产早期服药	113 (5.16)	94 (4.79)	207 (4.99)	0.5810
产妇产妊娠高血压	54 (2.47)	47 (2.39)	101 (2.43)	0.8800
产妇产妊娠糖尿病	66 (3.02)	56 (2.85)	122 (2.94)	0.7570
新生儿体重 (g, $\bar{x} \pm s$ )	3 431.22 ± 474.77	3 308.81 ± 451.58	3 373.35 ± 467.91	<0.0001*
新生儿胎龄 (周, $\bar{x} \pm s$ )	39.15 ± 1.52	39.21 ± 1.44	39.18 ± 1.48	0.1539
新生儿分娩方式				
阴道分娩	1 248 (57.01)	1 208 (61.54)	2 456 (59.15)	
剖宫产	941 (42.99)	755 (38.46)	1 696 (40.85)	0.0030*

注: \* 性别间比较

**表 2 新生儿 ASD 和 VSD 影响因素的单因素分析[例(%)]**

特征	ASD			VSD		
	未患病	患病	P 值	未患病	患病	P 值*
新生儿性别			0.9660			0.0550
男性	2 057 (93.97)	132 (6.03)		2 168 (99.04)	21 (0.96)	
女性	1 844 (93.94)	119 (6.06)		1 931 (98.37)	32 (1.63)	
新生儿体重 (g)	3 367.81 ± 468.25	3 459.43 ± 454.79	0.0026*	3 373.37 ± 468.44	3 371.98 ± 428.64	0.9829
新生儿胎龄 (周)	39.17 ± 1.49	39.39 ± 1.27	0.0180*	39.18 ± 1.48	39.28 ± 1.36	0.6114
新生儿分娩方式			0.1650			0.3460
阴道分娩	2 318 (94.38)	138 (5.62)		2 428 (98.86)	28 (1.14)	
剖宫产	1 583 (93.34)	113 (6.66)		1 671 (98.53)	25 (1.47)	
产妇年龄 (岁)			0.9970			0.4370
<35	3 637 (93.96)	234 (6.04)		3 823 (98.76)	48 (1.24)	
≥ 35	264 (93.95)	17 (6.05)		276 (98.22)	5 (1.78)	
丈夫年龄 (岁)			0.4850			0.6330
<35	3 401 (94.05)	215 (5.95)		3 571 (98.76)	45 (1.24)	
≥ 35	500 (93.28)	36 (6.72)		528 (98.51)	8 (1.49)	
产妇文化程度			0.2860			0.7510
初中及以下	1 134 (94.58)	65 (5.42)		1 185 (98.83)	14 (1.17)	
高中	992 (94.39)	59 (5.61)		1 039 (98.86)	12 (1.14)	
大学及以上	1 775 (93.32)	127 (6.68)		1 875 (98.58)	27 (1.42)	
产妇城乡			0.9220			0.6730
城镇	2 364 (93.85)	155 (6.15)		2 484 (98.61)	35 (1.39)	
农村	1 221 (94.07)	77 (5.93)		1 283 (98.84)	15 (1.16)	
城郊	316 (94.33)	19 (5.67)		332 (99.10)	3 (0.90)	
产妇孕前 BMI (kg/m <sup>2</sup> )			<0.0001*			0.5810
<18.5	825 (92.59)	66 (7.41)		876 (98.32)	15 (1.68)	
18.5~23.9	2 632 (94.27)	160 (5.73)		2 761 (98.89)	31 (1.11)	
24.0~27.9	387 (96.51)	14 (3.49)		395 (98.50)	6 (1.50)	
≥ 28	57 (83.82)	11 (16.18)		67 (98.53)	1 (1.47)	
夫妻烟草暴露	1 670 (93.77)	111 (6.23)	0.6610	1 751 (98.32)	30 (1.68)	0.0420*
夫妻酒精暴露	1 312 (93.92)	85 (6.08)	0.9400	1 379 (98.71)	18 (1.29)	0.9610
装修	206 (89.57)	24 (10.43)	0.0040*	226 (98.26)	4 (1.74)	0.5200
产妇流产史	1 381 (93.88)	90 (6.12)	0.8840	1 449 (98.50)	22 (1.50)	0.3520
产妇孕早期服药	197 (95.17)	10 (4.83)	0.4520	200 (96.62)	7 (3.38)	0.0060*
产妇妊娠高血压	98 (97.03)	3 (2.97)	0.1890	98 (97.03)	3 (2.97)	0.1250
产妇妊娠糖尿病	109 (89.34)	13 (10.66)	0.0300*	121 (99.18)	1 (0.82)	0.6480

注: ASD: 房间隔缺损; VSD: 室间隔缺损; BMI: 体重指数。\* 患病与未患病间比较

**表 3 多因素 Logistic 回归模型变量与赋值情况**

变量	定义与赋值
ASD 和 VSD (因变量)	0= 否, 1= 是
新生儿性别	1= 男, 2= 女(以男性为参照)
新生儿体重 (g)	1=<2 500, 2=2 500~3 999, 3= ≥ 4 000 (以 2 500~3 999 为参照)
新生儿胎龄 (周)	1=<37, 2=37~41, 3= ≥ 42 (以 37~41 为参照)
新生儿分娩方式	1= 阴道分娩, 2= 剖宫产(以阴道分娩为参照)
产妇年龄 (岁)	1=<35, 2= ≥ 35 (以 <35 为参照)
丈夫年龄 (岁)	1=<35, 2= ≥ 35 (以 <35 为参照)
产妇文化程度	1= 初中及以下, 2= 高中, 3= 大学及以上(以初中及以下为参照)
产妇城乡	1= 城镇, 2= 农村, 3= 城郊(以城镇为参照)
产妇孕前 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1=<18.5, 2=18.5~23.9, 3=24.0~27.9, 4= ≥ 28 (以 18.5~23.9 为参照)
夫妻烟草暴露	0= 无, 1= 有(以无为参照)
夫妻酒精暴露	0= 无, 1= 有(以无为参照)
装修	0= 无, 1= 有(以无为参照)
产妇流产史	0= 无, 1= 有(以否为参照)
产妇孕早期服药	0= 无, 1= 有(以否为参照)
产妇妊娠高血压	0= 无, 1= 有(以否为参照)
产妇妊娠糖尿病	0= 无, 1= 有(以否为参照)

注: ASD: 房间隔缺损; VSD: 室间隔缺损; BMI: 体重指数

**表 4 新生儿 ASD 和 VSD 影响因素的多因素 Logistic 回归分析结果**

疾病特征	β 值	标准误	Wald 值	P 值	OR (95% CI)
<b>ASD</b>					
产妇孕前 BMI (kg/m <sup>2</sup> )			19.3532	0.0002	
<18.5	0.2744	0.1523	3.2476	0.0715	1.316 (0.976~1.773)
24.0~27.9	-0.4683	0.2851	2.6988	0.1004	0.626 (0.358~1.095)
≥ 28	1.2358	0.3425	13.0181	0.0003	3.441 (1.759~6.734)
装修	0.5627	0.2287	6.0544	0.0139	1.755 (1.121~2.748)
<b>VSD</b>					
产妇孕早期服药	1.0811	0.4184	6.6782	0.0098	2.948 (1.298~6.693)

注: ASD: 房间隔缺损; VSD: 室间隔缺损; BMI: 体重指数; OR: 比值比; CI: 可信区间

### 3 讨论

本研究结果显示华东两市新生儿(出生 0~7 天) ASD 和 VSD 检出率分别为 60.5%和 12.8%, 且不同性别新生儿 ASD 和 VSD 检出率差异均不具有统计学意义 ( $P>0.05$ ); 多因素分析结果提示, 产妇孕前肥胖和装修是新生儿 ASD 的危险因素, 而产妇孕早期服药是 VSD 的危险因素 ( $P<0.05$ )。

2009~2011 年天津市采用多普勒彩超对出生 0~6 个月的婴儿进行 CHD 筛查<sup>[12]</sup>, 结果显示 ASD 和 VSD 患病率分别为 10.6‰和 6.3‰, 均显著低于本研究结果; 可能的原因包括:(1) 该研究中婴儿若同时患有多种 CHD 则以最主要的 CHD 作为诊断, ASD 定义为房间隔水平处存在缺损和分流(卵圆窝处缺损直径 < 5mm 为卵圆孔未闭), 而本研究将新生儿所患 CHD 均作为诊断, 而且 ASD 定义也有所差别;(2) 部分 ASD 和 VSD 能够随着时间的推移而逐渐自行闭合<sup>[13, 14]</sup>, 该研究中婴儿的筛查年龄为 (2.5 ± 1.6) 个月, 而本研究的筛查时间为出生后 0~7 天。有研究利用台湾 2000 年~2006 年活产新生儿的登记数据进行 CHD 患病情况调查<sup>[15]</sup>, 结果显示 VSD 和 ASD 患病率分别为 4.0‰和 3.2‰, 均明显低于本研究结果; 原因可能包括:(1) 该研究仅将住院治疗或去门诊诊治超过 3 次的小缺损(如小 ASD 和 VSD 等) 病例纳入研究, 以尽量避免纳入自行愈合的缺损而高估患病情况, 与本研究存在差异;(2) 该研究 CHD 患儿诊断时年龄可能与本研究不同。2012 年上海市采用超声心动图对新生儿进行 CHD 筛查<sup>[5]</sup>, 结果显示 ASD 和 VSD 患病率分别为 6.2‰和 17.3‰, 其中 ASD 显著低于本研究, 而 VSD 高于本研究; 原因可能为该研究新生儿出生 2~97 h 进行超声检查, 并对筛查出 CHD 的新生儿进行 1 个月随访以确诊疾病和排除自行闭合的 CHD, 而且 ASD 定义为婴儿 3 个月龄时仍存在缺损而且直径 > 5 mm, 因此该研究并没有包含小 ASD 和自行愈合的缺损, 与本研究不同。

Liu 等<sup>[12]</sup> 和 Mills 等<sup>[16]</sup> 的研究结果显示产妇产前肥胖是新生儿 CHD 的危险因素, 本研究结果显示的产妇产前肥胖是新生儿 ASD 的危险因素支持以上研究结果, 可能原因是肥胖能够引起的糖代谢和脂代谢的紊乱、胰岛素抵抗以及脂肪细胞的激素作用等多种代谢紊乱, 进而导致 CHD 的发生。本研究还发现装修能够增加新生儿发生 ASD 的风险, 与文献报道相似<sup>[11, 17]</sup>; 原因可能与房屋装修所引起的环境污染以及装修材料中的有毒物质有关, 所以母亲孕前和孕早期应该尽量避免暴露于有污染的环境。以往研究表明, 孕妇妊娠期(尤其是孕早期)服用药物会增加婴儿 CHD 的发病风险, 如抗生素<sup>[18]</sup>、降压药<sup>[19]</sup>、非甾体抗炎药<sup>[20]</sup> 等, 本研究发现产妇产前孕早期服药会增加新生儿罹患 VSD 的风险, 与上述研究结果相似。

综上所述, 本研究结果显示华东两市出生 0~7 天新生儿 ASD 和 VSD 的检出率较高, 需要引起广

大医务工作者的重视; 此外, 多因素分析所发现的新生儿 ASD 和 VSD 的影响因素对于新生儿 ASD 和 VSD 的防治工作具有重要意义。由于 ASD 和 VSD 等先天性心脏病是遗传因素、母体因素和环境因素等多种危险因素综合作用的结果, 因此需要采取有针对性的综合措施减少 ASD 和 VSD 等 CHD 的发生和发展。

#### 参考文献

- [1] Tennant PWG, Pearce MS, Bythell M, et al. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet*, 2010, 375: 649-656.
- [2] Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 1890-1900.
- [3] van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 2241-2247.
- [4] 高燕, 黄国英. 先天性心脏病病因及流行病学研究进展. *中国循证儿科杂志*, 2008, 3: 213-222.
- [5] Zhao Q, Ma X, Jia B, et al. Prevalence of congenital heart disease at live birth: an accurate assessment by echocardiographic screening. *Acta Paediatr*, 2013, 102: 397-402.
- [6] 高秉仁. 甘肃省六地市先天性心脏病流行病学调查研究. *中国循环杂志*, 2000, 15: 298-299.
- [7] 朱军, 周光萱, 代礼, 等. 1996~2000 年全国围产期先天性心脏病发生率的分析. *四川大学学报(医学版)*, 2005, 35: 875-877.
- [8] 陈雪辉, 袁雪, 闫淑娟, 等. 北京市 10 年新生儿先天性心脏病检出率分析. *中国妇幼健康研究*, 2010, 21: 214-216.
- [9] 刘小清, 麦劲壮, 庄建. 先天性心脏病流行病学研究方法新认识. *中国循环杂志*, 2011, 26: 74-76.
- [10] 陈英耀, 张洁, 李军, 等. 先天性心脏病的疾病经济负担研究. *中华医院管理杂志*, 2007, 23: 740-744.
- [11] 郭佳林, 洪向丽, 姚明珠. 新生儿先天性心脏病危险因素分析. *中国新生儿科杂志*, 2010, 25: 76-79.
- [12] Liu X, Liu G, Wang P, et al. Prevalence of congenital heart disease and its related risk indicators among 90796 Chinese infants aged less than 6 months in Tianjin. *Int J Epidemiol*, 2015, 44: 884-893.
- [13] Lin MH, Wang NK, Hung KL, et al. Spontaneous closure of ventricular septal defects in the first year of life. *J Formos Med Assoc*, 2001, 100: 539-542.
- [14] Grech V, Bailey M, Mercieca V. Spontaneous resolution of the septal defects in atrioventricular septal defect. *Pediatr Cardiol*, 2001, 22: 302-305.
- [15] Wu MH, Chen HC, Lu CW, et al. Prevalence of congenital heart disease at live birth in Taiwan. *J Pediatr*, 2010, 156: 782-785.
- [16] Mills JL, Troendle J, Conley MR, et al. Maternal obesity and congenital heart defects: a population-based study. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91: 1543-1549.
- [17] 袁雪, 王惠珊, 闫淑娟, 等. 10665 名儿童先天性心脏病发病状况监测结果和环境危险因素分析. *中国妇幼保健*, 2006, 21: 781-783.
- [18] Källén BAJ, Olausson PO. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol*, 2003, 17: 255-261.
- [19] Caton AR, Bell EM, Druschel CM, et al. Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations. *Hypertension*, 2009, 54: 63-70.
- [20] Ericson A, Källén BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol*, 2001, 15: 371-375.

(收稿日期: 2015-12-22)

(编辑: 梅平)



## 临床研究

## 机械瓣置换术后永久性起搏器植入情况及危险因素分析

张金萍, 江勇, 吴伟春, 王靖金, 张丽, 张茗卉, 王浩

## 摘要

目的: 探讨我国主动脉瓣机械瓣置换术后永久性起搏器植入(PPI)发生率及相关危险因素。

方法: 纳入 1986 例主动脉瓣机械瓣置换术患者, 其中有 61 例患者因严重心律失常行 PPI, 为 PPI 组, 男性 27 例(45%), 平均年龄(53.6 ± 9.03)岁; 1925 例患者未行 PPI 为非 PPI 组。换瓣术后随访时间为(4.47 ± 4.36)年。

结果: 换瓣术后 PPI 总体发生率为 3.07%, 30 天内 PPI 发生率为 0.55%, 中期(30 天~1 年) PPI 发生率为 0.03%, 远期(>1 年) PPI 发生率为 2.22%。PPI 组患者的年龄、房颤患者所占比例高于非 PPI 组( $P < 0.05$ )。在进行 PPI 的病因中以高度房室传导阻滞居多, 占 70.5% (包含心房颤动伴长间歇 30 例, 高度房室传导阻滞 12 例, 完全性左束支阻滞 1 例), 病态窦房结综合征/窦性停搏/窦性心动过缓占 14.8%。

结论: 我国机械瓣置换术后 PPI 发生率处于较低水平, 远期发生率高于近、中期发生率; 高龄和心房颤动可能是 PPI 的高危因素, 换瓣术后起搏器植入的临床适应证主要是高度房室传导阻滞。

关键词 心脏瓣膜病; 心脏瓣膜置换; 心脏起搏器, 人工; 心房颤动

**Analysis for the Occurrence Rate of Permanent Pacemaker Implantation With Relevant Risk Factors in Patients After Mechanical Heart Valve Replacement**

ZHANG Jin-ping, JIANG Yong, WU Wei-chun, WANG Jing-jin, ZHANG Li, ZHANG Ming-hui, WANG Hao.

Department of Echocardiography, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: WANG Hao, Email: fwwangh@163.com

**Abstract**

Objective: To explore the occurrence rate of permanent pacemaker implantation (PPI) with relevant risk factors in patients after mechanical aortic valve replacement.

Methods: A total of 1986 consecutive patients with mechanical aortic valve replacement were enrolled in this study. According to PPI conduction caused by severe arrhythmia, the patients were divided into 2 groups: PPI group,  $n=61$  including 27 male with the average age of (53.6 ± 9.03) years and Non-PPI group,  $n=1925$ . The median follow-up time was (4.47 ± 4.36) years after valve replacement.

Results: The patients in PPI group were with the elder age and higher ratio of pre-existing atrial fibrillation (AF) than those in Non-PPI group,  $P < 0.05$ . The overall PPI occurrence rate was 3.07% after valve replacement and the short term incidence rate (within 30 days) was 0.55%, midterm (from 30 day to 1 year) was 0.03%, long term (>1 year) was 2.22%. For PPI indications, there were 70.5% patients with high degree A-V block including 30 of AF combining long intervals, 12 of high degree A-V block, 1 of complete left bundle branch block (LBBB) and 14.8% patients with sick sinus syndrome/sinus arrest/sinus bradycardia.

Conclusion: PPI incidence was at a relative low level, the long term occurrence rate was higher than both short term and midterm; elder age, pre-existing AF could be the high risk factors for PPI requirement, and the major PPI indication was high degree AV block in clinical practice.

**Key words** Heart valvular disease; Heart valve prosthesis; Pacemaker artificial; Atrial fibrillation

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:569.)

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 超声影像中心

作者简介: 张金萍 主治医师 博士 主要从事超声影像学研究 Email: louisezhjp@163.com 通讯作者: 王浩 Email: hal6112@hotmail.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0569-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.011

机械瓣人工瓣膜置换术尤其是主动脉瓣机械瓣置换术(AVR)是治疗瓣膜病的首选方法<sup>[1]</sup>。AVR后由于其不能达到生理水平矫治,且存在与机械瓣置换相关的手术并发症,严重的心律失常是其危害较大的并发症之一。国内关于AVR后永久性起搏器植入(PPI)多为个案报道<sup>[2-4]</sup>。国外相关研究多涉及AVR 30天内的PPI的发生情况<sup>[5-8]</sup>,关于AVR术后中长期的PPI情况研究寥寥无几。本研究回顾性分析阜外医院AVR后PPI的随访资料,探讨PPI的发生率及其危险因素,为换瓣术后PPI的预测提供参考依据。

## 1 资料与方法

研究对象:连续入选阜外医院1997-01至2010-12行人工瓣膜置换术的1986例患者,以主动脉瓣机械瓣置换术及主动脉瓣联合二尖瓣的双瓣置换术(BVR)为主要纳入标准,包含同期行三尖瓣成形或置换手术、冠状动脉旁路移植术(CABG)患者,但不包含单纯二尖瓣机械瓣置换患者,排除标准:(1)单纯行二尖瓣置换者;(2)先天性二叶、四叶或瓣下/上狭窄者、弓缩窄等先天性畸形;(3)患有胸、腹主动脉瘤及主动脉夹层患者及主动脉根部/升主动脉病变者;(4)复杂先心病手术矫治需行主动脉瓣机械瓣置换者;(5)先行PPI后再次行AVR/BVR换瓣手术者。(6)换瓣术后常规行临时起搏器植入者亦排除。匹配检索影像中心超声心动图报告系统,条件为:(1)主动脉瓣结构为机械瓣;(2)超声所见:右心系统探及起搏器导线回声;(3)超声印象:永久性起搏器植入术。

换瓣术后起搏器植入:起搏器植入适应证参考2008年ACC/AHA/HRS植入器械治疗心脏节律异常指南<sup>[9]</sup>,在1986例患者中,有61例患者因在换瓣术后数日至数年内出现黑矇、摔倒等临床症状,常规24小时动态心电图检查出现3~8s的长间歇而进行PPI,为PPI组,平均年龄(53.6±9.03)岁,男性27例,外院行机械瓣换瓣术5例,因电池耗竭行二次PPI的有14例,1例窦性停搏行临时起搏器再植入PPI,另有1例PPI后因起搏器囊袋感染在外院拨出,后再次在我院植入PPI。在本研究中,埋藏式心脏复律除颤器(ICD)被认为等同于PPI。其余1925例患者未进行PPI为非PPI组。本研究中,定义30天内植入PPI为近期植入,30天~1年为中期植入,>1年为远期植入,

分析换瓣术后心律失常发生时间及类型。

研究方法:临床资料采集包括性别、年龄、临床诊断、换瓣原因、既往史、超声心动图报告,记录换瓣时间、换瓣后PPI植入时间、术前及术后24小时动态心电图内容,描述心律失常类型等。

统计学方法:采用SPSS 19.0统计软件进行统计处理。对于服从正态分布的连续变量以均数±标准差,分类资料以频数或百分比表示。具有正态分布的计量资料组间均值比较采用 $t$ 检验,分类变量计算率,率的比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者临床资料比较(表1):PPI组的年龄、房颤患者的比例显著高于非PPI组( $P<0.05$ ),PPI组中NYHA心功能IV级的患者及吸烟患者的比例低于非PPI组( $P<0.05$ )。

表1 两组患者的临床资料比较 [例(%)]

项目	非PPI组(n=1925)	PPI组(n=61)
一般临床资料		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	46.6±11.17	53.6±9.03 <sup>*</sup>
男性	935(48.6)	27(45)
高血压	262(13.7)	13(27.1)
冠心病	53(2.8)	2(4.2)
糖尿病	30(1.6)	-
脑卒中	47(2.5)	-
吸烟	392(20.8)	5(10.4) <sup>*</sup>
饮酒	282(14.9)	4(8.3)
心房颤动	23(48.9)	39(20.7) <sup>*</sup>
临床诊断		
风湿性心脏病	1327(68.9)	44(73.3)
心脏瓣膜病	545(28.3)	12(20.0)
感染性心内膜炎	37(1.9)	1(1.7)
其他	16(0.8)	3(5.0)
NYHA心功能分级		
I级	128(6.9)	1(1.7)
II级	1127(60.4)	34(56.7)
III级	519(27.8)	16(11.7)
IV级	93(5.0)	7(3.3) <sup>*</sup>
超声心动图指标( $\bar{x}\pm s$ )		
左心房舒张末径(mm)	46.8±11.9	45.5±11.0
左心室舒张末径(mm)	54.9±10.9	50.9±10.2
左心室射血分数(%)	60.1±8.9	63.7±10.3
主动脉瓣前向流速(m/s)	2.8±1.1	2.8±0.8
手术类型		
AVR	555(28.8)	14(23.3)
BVR	606(31.5)	19(31.7)
BVR/TVP	641(33.2)	19(31.7)
BVR/TVP+GABG	68(3.5)	4(6.7)
AVR+GABG/TVP	44(2.3)	-
其他	10(0.6)	1(1.7)

注:与非PPI组比较<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;PPI:永久性起搏器植入术,AVR:主动脉瓣置换术,BVR:二尖瓣的双瓣置换术,TVP:三尖瓣成形术;CABG:冠状动脉旁路移植术;“-”:无

PPI 植入情况及心律失常构成比: 在 1986 例患者中, 61 例患者换瓣术后行 PPI, PPI 总体发生率为 3.07%, 换瓣术至 PPI 植入随访平均时间是  $(4.47 \pm 4.36)$  年。近期行 PPI 者 11 例, 发生率为 0.55%, 中期行 PPI 者 6 例, 发生率为 0.03%, 远期行 PPI 者 44 例, 发生率为 2.22%, 远期 PPI 发生率高于近期和中期, 远期 PPI 占总 PPI 的 72.1%。

从心律失常类型上看, 房颤伴长间歇 ( $>300$  ms) 占有换瓣术后 PPI 适应证的 49.2%, R-R 长间歇均值为  $(3.83 \pm 1.64)$  s, 病态窦房结综合征 / 窦性停搏 / 窦性心动过缓占 14.8%, 房室阻滞占 19.8%, 而临床上单纯诊断为完全性左束支阻滞仅占 1.6% (图 1)。起搏方式中, VVI 起搏模式占 67.2%, DDD 占 23.0%, 不详者占 9.8%。

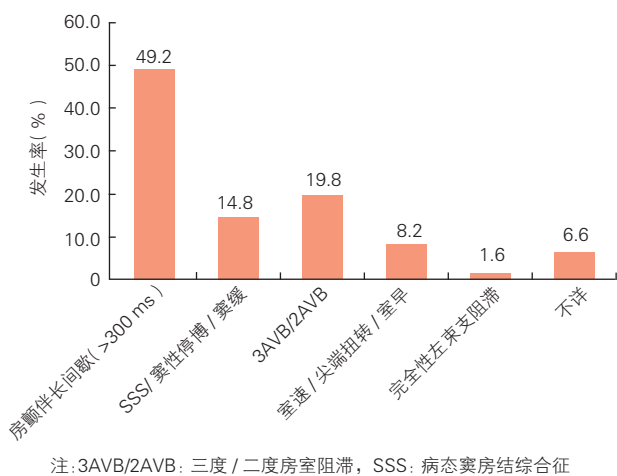


图 1 61 例患者的心律失常类型分布

### 3 讨论

王方正等<sup>[10]</sup>报道的全国心脏起搏器临床应用调查结果表明, 一般性 PPI 的适应证中, 病态窦房结综合征占 50.8%, 而房室传导阻滞占 39.6%, 且多发生在年龄大于 60 岁组占 76% 以上, 男性占 55%。与上述结果比较分析, 除性别构成比上无统计学差异外, 年龄、PPI 适应证均有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。本研究 61 例换瓣术后起搏器植入中 43 例存在高度房室传导阻滞, 占换瓣术后 PPI 适应证的 70.5%。病态窦房结综合征仅占 14.8%。尤其值得注意的是换瓣术后 PPI 房颤伴长间歇 ( $>300$  ms) 在换瓣术后 PPI 的适应证占比达 49.1%, 这点在常规患者 PPI 植入中并未提及。

人工瓣膜置换术虽然改善瓣膜狭窄或反流所致

的血流动力学紊乱, 但瓣膜置换术后瓣口峰值流速、最大跨瓣压差、平均跨瓣压差仍较正常人增高<sup>[11]</sup>。国外相关研究证实 AVR 手术本身亦可引起房室传导阻滞<sup>[5]</sup>。本研究观察到 61 例换瓣术后起搏器植入中 43 例存在高度房室传导阻滞, 包含房颤伴长间歇 30 例, 二度或三度房室传导阻滞 12 例, 完全型左束支阻滞 1 例, 这点与国外的相关报道一致。Bagur 等<sup>[6]</sup>报道 25 例 PPI 患者 16 例存在完全房室传导阻滞, Limongelli 等<sup>[7]</sup>观察到 9 例 PPI 皆为二度或三度房室传导阻滞。国外相关研究中也发现换瓣术后 PPI 组的高度房室传导阻滞占比远高于非 PPI 组<sup>[5, 8, 12]</sup>。由此可见, 严重的房室传导阻滞是与手术及人工瓣膜相关的手术并发症<sup>[13]</sup>, 且换瓣术后其发生率高于一般人群<sup>[8]</sup>。

换瓣术后 PPI 的发生率在 3.2%~8.5%。Van Mieghem 等<sup>[5]</sup>发现 AVR 联合 CABG 的患者 30 天内的 PPI 发生率为 2.0%, 大于 30 天的 PPI 发生率为 4.0%。上述研究结果表明, 与单纯换瓣相比较, 换瓣联合 CABG 者术后 PPI 发生率高 (3.2% vs 5.8%)<sup>[6]</sup>。毋庸置疑, AVR 合并 CABG、多瓣膜置换或成形、或二次手术会增加手术的难度和操作时间, 而这些已经被之前的学者证实与早期 PPI 植入相关<sup>[8, 14]</sup>。

多数学者采取较宽泛纳排标准, Limongelli 等<sup>[7]</sup>研究常见心瓣膜病而行换瓣手术, 包括同期行 CABG, PPI 发生率分别为 3.2%。Merin 等<sup>[15]</sup>的研究是目前最大样本回顾性分析研究, PPI 发生率为 1.4%。分析其原因, 换瓣及换瓣联合 CABG 仅占总手术的 29%, 其 PPI 发生率低, 可能由于 CABG 在总手术中所占比高, CABG 与瓣膜手术比较发现, 瓣膜手术尤其是 AVR 术后 PPI 植入率远高于 CABG。由此可见, 术后 PPI 植入与否与手术操作是否累及主动脉区域密切相关。

Dawkins 等<sup>[16]</sup>纳入不同瓣膜病的患者而单纯行 AVR 手术患者 30 个月的 PPI 发生率为 8.5%, 且 90% 的 PPI 发生在患者住院期间, 术后间隔最长的 1 例为 57 天。与主动脉瓣狭窄相比, 主动脉瓣反流患者有较高的 PPI 发生率 (16% vs 7%)。根据 Laplace's 定律, 主动脉瓣反流患者伴有左室和主动脉瓣环的扩大, 室壁张力增加, 而人工瓣膜趋向于置换大型号人工瓣。Limongelli 等<sup>[7]</sup>指出主动脉瓣反流是换瓣术后 PPI 植入强预测因素之一。另外, 持续的瓣膜反流引起左心室室间隔处心内膜纤维样增厚, 引起电传导异常<sup>[9]</sup>。

本研究纳入阜外医院除单纯二尖瓣换瓣术外的



所有换瓣手术, 其中, 单纯 AVR 占手术的 28.8%, 双瓣置换及双瓣联合三尖瓣成形分别占 31.5% 和 36.7%, 换瓣同时联合 CABG 者占 5.8%, 可见, 阜外医院换瓣手术的复杂程度及操作时间明显高于国外<sup>[6, 7, 16]</sup>。本研究观察到机械瓣置换瓣术后 30 天内 PPI 的发生率为 0.55%, 大于 30 天的发生率为 2.51%, 总体为 3.07%。与国外研究结果相比, 处于较低水平。其可能原因为: 第一, 换瓣的病因存在明显不同。欧美国家以瓣退行性变引起主动脉瓣狭窄为主<sup>[6, 12, 16]</sup>, 而关于主动脉瓣器与心脏电传导系统的解剖关系的紧密性在 Anderson 等<sup>[17]</sup>的研究中予以阐述。我国换瓣原因多为风湿性瓣膜病, 二尖瓣病变往往重于主动脉瓣, 由于风湿性病变, 以瓣叶炎症、黏连、钙化为主, 很少累及瓣环<sup>[18]</sup>。第二, 患者年龄存在不同。国外换瓣手术多见于老年人, 平均年龄在 70 岁左右; 而国内多见于中年人, 平均年龄 46.1 岁, 虽然 PPI 组年龄大于与非 PPI 组, 但国外 PPI 患者的年龄组远高于国内患者。第三, 心房颤动合并情况不同。国外以窦性心律为主, 占 88% 左右<sup>[5, 6]</sup>。而我国风心病患者伴发心房颤动发生率高, 而心房颤动本身就存在生理性房室传导阻滞。国内关于心房颤动伴长间歇二度以上的房室传导阻滞的诊断尚无统一的标准<sup>[19]</sup>, 所以在本研究观察到 PPI 适应证中单纯房室传导阻滞所占占比仅为 19.8%, 而更多的描述为房颤伴长间歇(49.2%), 与国外存在诊断描述不同。本研究中 R-R 长间歇时间平均为 3.83s, 临床诊断中多考虑为换瓣术后房室传导阻滞引起的长间歇。若把房颤伴长间歇归入高度房室传导阻滞, 占所有心律失常中占 59%, 则与 Bagur 的研究相一致。可见国内外就心律失常诊断标准的差异是造成上述不同的主要原因。

本研究为回顾性研究, 病历资料中存在部分数据缺失, 可能会低估换瓣术后 PPI 的发生率。另外本研究数据仅包含主动脉瓣机械瓣置换者, 生物瓣置换者未纳入研究。本文初步分析了换瓣术后 PPI 发生率, 而相关的危险因素需进一步探讨分析。

#### 参考文献

- [1] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 148: e1-e132.
- [2] 唐焕君, 李德才, 蒋涛, 等. 5 例机械瓣膜置换后的永久起搏器植入. *川北医学院学报*, 2004, 19: 40.
- [3] 肖平喜, 胡作英, 翁川晴, 等. 15 例瓣膜置换患者术后永久起搏器

的应用. *医学研究生学报*, 2011, 24: 733-735.

- [4] 唐杨烽, 徐激斌, 李莉, 等. 心脏术后永久性起搏器植入 64 例临床分析. *解放军医学杂志*, 2010, 35: 1248-1249.
- [5] Van Mieghem NM, Head SJ, de Jong W, et al. Persistent annual permanent pacemaker implantation rate after surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94: 1143-1149.
- [6] Bagur R, Manazzoni JM, Dumont E, et al. Permanent pacemaker implantation following isolated aortic valve replacement in a large cohort of elderly patients with severe aortic stenosis. *Heart*, 2011, 97: 1687-1694.
- [7] Limongelli G, Ducceschi V, D'Andrea A, et al. Risk factors for pacemaker implantation following aortic valve replacement: a single centre experience. *Heart*, 2003, 89: 901-904.
- [8] Huynh H, Dalloul G, Ghanbari H, et al. Permanent pacemaker implantation following aortic valve replacement: current prevalence and clinical predictors. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009, 32: 1520-1525.
- [9] Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: e1-62.
- [10] 王方正, 张澍, 华伟, 等. 全国心脏起搏器临床应用调查(2002 至 2005 年). *中华心律失常学杂志*, 2006, 21: 475-478.
- [11] 陈柯萍, 张澍, 华伟, 等. 143 例 Sigma 系列起搏器临床分析. *中华心律失常学杂志*, 2002, 6: 23-25.
- [12] Koplan BA, Stevenson WG, Epstein LM, et al. Development and validation of a simple risk score to predict the need for permanent pacing after cardiac valve surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 795-801.
- [13] Piehler JM, Blackstone EH, Bailey KR, et al. Reoperation on prosthetic heart valves. Patient-specific estimates of in-hospital events. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, 109: 30-48.
- [14] Schurr UP, Berli J, Berdajs D, et al. Incidence and risk factors for pacemaker implantation following aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 11: 556-560.
- [15] Merin O, Ilan M, Oren A, et al. Permanent pacemaker implantation following cardiac surgery: indications and long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009, 32: 7-12.
- [16] Dawkins S, Hobson AR, Kalra PR, et al. Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, indications, and predictors. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85: 108-112.
- [17] Anderson RH, Ho SY, Becker AE. The surgical anatomy of the conduction tissues. *Thorax*, 1983, 38: 408-420.
- [18] 褚衍林, 史鉴运, 肖颖彬, 等. 心脏瓣膜置换术 206 例临床分析. *中国循环杂志*, 1993, 8: 279-318.
- [19] 汪康平. 心房颤动合并二度房室阻滞诊断的争议. *临床心电学杂志*, 2004, 13: 2-5.

(收稿日期: 2015-12-18)

(编辑: 许菁)

## 临床研究

## 单中心室间隔心肌切除术治疗肥厚型梗阻性心肌病中远期结果分析

李浩杰, 宋云虎, 朱晓东, 胡盛寿, 郑哲, 王水云, 孙寒松, 王巍, 许建屏, 熊辉, 王欣, 闫军, 王小启, 刘赞, 然鏊, 唐亚捷

## 摘要

目的: 分析室间隔心肌切除术治疗肥厚型梗阻性心肌病的中远期生存率, 并分析中远期结果的预测因子。

方法: 连续入选 1984-10 至 2014-12 在阜外医院进行室间隔心肌切除术的 655 例肥厚型梗阻性心肌病患者。由心血管病专业护士对患者进行问卷调查随访。

结果: 手术死亡率为 1.4% (9 例/655 例)。平均随访 (30.8 ± 30.9) 个月 (3~213 个月), 52 例 (7.9%) 患者失访, 583 例 (96.7%) 患者 NYHA 心功能分级 I 或 II 级。1 年、5 年、8 年生存率分别为 98.3%、90.5%、88.3%。80 例患者发生终点事件(肥厚型心肌病相关性死亡、因缺血性脑卒中、快速心律失常、心肌缺血或心肌梗死和心力衰竭再住院、心脏移植、再次心肌切除和永久起搏器植入), 1 年、5 年、8 年终点事件免除率分别为 94.2%、76.7%、65.9%。多因素 Cox 回归分析显示年龄 >50 岁 [风险比(HR) = 2.16, 95% 可信区间(CI): 1.36~3.46, P=0.001] 和术前心房颤动 [HR=2.31, 95% CI: 1.35~3.94, P=0.002] 是终点事件的独立预测因子。

结论: 肥厚型梗阻性心肌病患者行室间隔心肌切除术后可获得良好的中远期生存率, 不良事件发生率低。年龄 >50 岁和术前心房颤动是不良事件的独立预测因子。

关键词 心肌病, 肥厚型; 室性流出道阻塞; 外科; 存活率

### Medium-long Term Outcomes of Ventricular Septal Myectomy for Treating the Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy—A Single Center Experience

LI Hao-jie, SONG Yun-hu, ZHU Xiao-dong, HU Sheng-shou, ZHENG Zhe, WANG Shui-yun, SUN Han-song, WANG Wei, XU Jian-ping, XIONG Hui, WANG Xin, YAN Jun, WANG Xiao-qi, LIU Yun, RAN Jun, Tang Ya-jie.

Department of Cardiac Surgery, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: SONG Yun-hu, Email: heartcenter\_song@hotmail.com

## Abstract

Objective: To report the medium-long term survival rates of ventricular septal myectomy for treating the patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and to analyze the predictive factors affecting the outcomes.

Methods: A total of 655 consecutive patients who received ventricular septal myectomy in our hospital from 1984-10 to 2014-12 were retrospectively summarized. The cohort study was conducted with questionnaires by cardiovascular nurses.

Result: The operative mortality was 1.4% (9/655). The mean follow-up time was (30.8 ± 30.9, from 3 to 213) months, there were 52/646 (7.9%) patients lost contact and 583 patients having NYHA classification at I or II during that period. The overall survival rates for 1 year, 5-year and 8-year were 98.3%, 90.5% and 88.3% respectively. There were 80 patients suffered from end point events including HCM-related death, heart transplantation, repeated myectomy, permanent pacemaker implantation and re-admission for ischemic stroke, tachyarrhythmia, myocardial ischemia or infarction, congestive heart failure. The end point events free survival rates for 1 year, 5-year and 8-year were 94.2%, 76.7% and 65.9% respectively. Multivariable Cox regression analysis presented that age >50 years (HR=2.16, 95% CI 1.36-3.46, P=0.001) and pre-operative atrial fibrillation (FA) (HR=2.31, 95% CI 1.35-3.94, P=0.002) were the independent predictors for end point events occurrence.

Conclusion: Ventricular septal myectomy may achieve good medium-long term survival rate with less adverse event

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 成人心脏外科

作者简介: 李浩杰 主治医师 硕士 主要从事肥厚型梗阻性心肌病、心房颤动外科治疗的临床研究 Email: heartcenter\_lhj@126.com

通讯作者: 宋云虎 Email: heartcenter\_song@hotmail.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0573-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.012

in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Elder than 50 years of age and with pre-operative FA were the independent predictors for adverse events occurrence.

**Key words** Cardiomyopathy, hypertrophic; Ventricular outflow tract obstruction; Surgical procedures; Survival rates;

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:573.)

肥厚型心肌病 (HCM) 是一种最常见的遗传性心血管病, 大约 1/3 的患者合并静息状态下左心室流出道 (LVOT) 梗阻<sup>[1,2]</sup>, 明显增加发生心力衰竭和死亡的风险<sup>[1,3]</sup>。2011 年美国心脏协会 (AHA) 和 2014 年欧洲心脏病协会 (ESC) 肥厚型心肌病指南肯定了外科室间隔心肌切除术治疗肥厚型梗阻性心肌病 (HOCM) 的疗效, 前者更是推荐外科室间隔心肌切除术作为非药物治疗的首选方法。

中国约有 100 万例肥厚型心肌病患者<sup>[4]</sup>。肥厚型心肌病作为遗传性疾病, 每年尚有不断新发的病例, 亟需外科手术治疗的患者较多, 而目前国内能常规开展室间隔心肌切除术的中心不多, 相关的文献报道少<sup>[5-8]</sup>。阜外医院自 1984 年率先在国内开展 HOCM 的外科治疗, 对早期结果进行了相关报道<sup>[5,8,9]</sup>。本研究将回顾性分析过去三十年阜外医院单中心连续入选的 655 例患者行室间隔心肌切除术的中远期结果, 为国内其他中心开展 HOCM 的外科治疗提供客观证据和参考经验。

## 1 资料与方法

**研究对象:** 连续入选 1984-10 至 2014-12 在我院行室间隔心肌切除术的 655 例 HOCM 患者, 所有患者术前静息或激发状态下 LVOT 压差  $\geq 50$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 药物治疗后仍存在心力衰竭或头晕、晕厥、胸痛症状。

**诊断和影像学评估:** 在排除高血压等心脏负荷改变引起左心室壁增厚的前提下, 成人 (>18 岁) 超声心动图或心脏磁共振测量最大左心室壁厚度  $\geq 15$  mm; 在儿童和青少年, 左心室壁厚度大于相同性别、年龄健康者左心室壁厚度平均值 2 倍标准差, 均被诊断为肥厚型心肌病, 合并静息状态或激发状态下 LVOT 压差  $>30$  mmHg, 诊断为 HOCM。所有患者术前均行超声心动图检查, 主要测量参数包括室间隔和左心室游离壁厚度、LVOT 压差、左心大小和左心室射血分数; 评估二尖瓣收缩期前向运动及二尖瓣反流程度, 后者按标准的 0~4 分进行评分 (0 分为

微量或无反流, 1 分为轻度反流, 2 分为中度反流, 3 分为中重度反流, 4 分为重度反流); 同时评估二尖瓣装置的形态特征。对于左心室壁最大厚度  $<18$  mm 患者常规行心脏磁共振检查进一步评估室间隔形态及二尖瓣瓣下结构。对于  $>50$  岁和  $>40$  岁合并冠心病危险因素的患者常规行冠状动脉造影检查排除冠心病, 其余成人患者常规行冠状动脉增强计算机断层扫描 (CT) 检查, 对于存在冠状动脉肌桥的患者进一步行冠状动脉造影检查。

**手术技术:** 手术在全身麻醉低温体外循环下进行, 心脏停跳后, 经升主动脉斜切口应用小圆刀或钩刀切除肥厚室间隔左心室面心肌。早期病例, 室间隔心肌切除范围与 Morrow 医生描述一样, 右冠瓣下中点和左冠瓣右冠瓣交界处作两条纵行切口, 远端超过室间隔心内膜增厚处 (二尖瓣前叶和室间隔收缩期相接触处)。2002 年, 对技术进行改良, 扩大室间隔心肌切除范围, 上缘即主动脉瓣下 3 mm; 右缘至右冠瓣下方离膜部间隔 5 mm; 左缘至左冠瓣下方近二尖瓣前交界, 下缘至二尖瓣乳头肌根部水平直至心尖部, 切除深度约为术前室间隔厚度的 40%~50%, 同时强调松解与室间隔或左心室壁融合的乳头肌, 松解乳头肌的同时, 对异常粗大的肌小梁进行部分切除。大部分患者术中可以探查发现二尖瓣装置与室间隔存在异常的肌性连接或纤维连接或异常腱索, 术中予以切除。1992 年强调应用经食管超声心动图指导室间隔心肌切除, 包括术前评估室间隔厚度及形态, 二尖瓣收缩期前向运动相关性反流, 二尖瓣解剖结构。体外循环停止后即刻评估手术疗效<sup>[10]</sup>, 包括 LVOT 压差, 二尖瓣关闭, 以及有无室间隔穿孔, 主动脉瓣反流。术后经食管超声心动图提示残余 LVOT 压差或二尖瓣反流评分  $>2$  分患者根据不同术者选择再次切除室间隔心肌或行二尖瓣成形或置换。若合并其他心脏病变同期处理。

**随访及结果:** 通过 2015-01 至 2015-06 横断面的随访评估术后患者症状、药物治疗、心功能分级及终点事件。由从事心血管病专业护士通过电话随访完成问卷调查。手术死亡定义为手术后 30 天内的



死亡。死亡包括全因性死亡和肥厚型心肌病相关性死亡,后者包括手术死亡和随访期间猝死及因心力衰竭和缺血性脑卒中引起的死亡。终点事件定义为肥厚型心肌病相关性死亡和事件,后者包括因心力衰竭、心肌缺血、快速性心律失常和缺血性脑卒中再次住院、心脏移植、再次心肌切除术、永久起搏器植入。

统计学方法:应用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计数资料采用频数和构成比进行描述性分析,计量资料采用均数  $\pm$  标准差描述;计量资料组内比较采用配对  $t$  检验。Kaplan-Meier 方法评估总体生存率和终点事件免除率。Cox 比例风险回归模型单变量分析终点事件的预测因子,将  $P < 0.05$  的单变量放入多变量 Cox 比例风险回归模型,应用向前选择法则分析独立预测因子。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

患者基线特征(表 1):近 5 年我院 HOCM 外科治疗的手术量明显增加, HOCM 外科手术量逐年变化趋势见图 1。全组患者男性 399 例,女性 256 例,平均年龄(44  $\pm$  14)岁(4~71 岁),526 例患者(80.3%)术前 NYHA 心功能 III 或 IV 级。93 例(14.2%)患者术前存在心房颤动,其中 82 例(12.5%)为阵发性心房颤动。室间隔厚度为(24  $\pm$  6) mm, LVOT 压差为(88  $\pm$  30) mmHg,二尖瓣反流评分(3.9  $\pm$  1.2)分。

表 1 655 例患者的基线特征 [例(%)]

项目	数值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	44 $\pm$ 14
女性	256 (39.1)
家族史	102 (15.6)
酒精射频消融术史	23 (3.5)
室间隔心肌切除术	2 (0.3)
心脏再同步化治疗	3 (0.5)
症状	
头晕	235 (35.9)
晕厥	162 (24.7)
劳力性呼吸困难	587 (89.6)
胸痛	245 (37.4)
药物治疗	
$\beta$ 受体阻滞剂	389 (59.4)
钙拮抗剂	14 (2.1)
两者联用	88 (13.4)
NYHA 心功能 III 或 IV 级	526 (80.3)
室间隔厚度(mm, $\bar{x} \pm s$ )	24 $\pm$ 6
心房颤动	93 (14.2)
左心室流出道压差(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	88 $\pm$ 30
左心房前后径(mm, $\bar{x} \pm s$ )	43 $\pm$ 8
二尖瓣反流评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	3.9 $\pm$ 1.2

注:NYHA:纽约心脏协会;1 mmHg=0.133 kPa

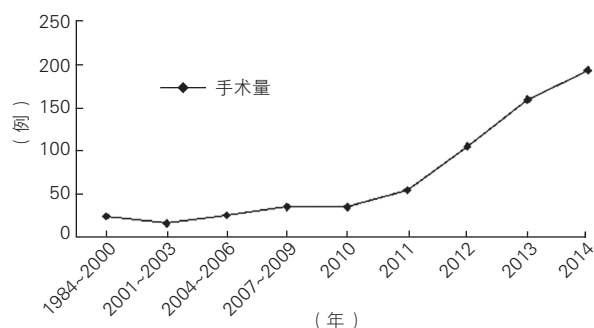


图 1 肥厚型梗阻性心肌病外科手术量逐年变化趋势

手术早期结果:单纯心肌切除术 405 例,同期搭桥手术 125 例,二尖瓣成形或换瓣 102 例(37 例二尖瓣存在器质性病变),心房颤动消融 27 例。升主动脉平均阻断时间(67  $\pm$  31)分,其中单纯心肌切除术平均阻断时间为(55  $\pm$  19)分。术后 LVOT 压差为(16  $\pm$  12) mmHg,较术前(88  $\pm$  30) mmHg 明显降低( $P < 0.001$ ),二尖瓣反流评分(1.5  $\pm$  1.3)分,较术前(3.9  $\pm$  1.2)分明显改善( $P < 0.001$ )。手术并发症包括室间隔穿孔 8 例(1.2%),完全性房室传导阻滞 13 例(2.0%),无新发少量以上主动脉瓣反流。手术死亡 9 例(1.4%),其中 4 例死于心室颤动,3 例因室间隔穿孔多次修补后出现多器官功能衰竭死亡,2 例因残余压差、二尖瓣大量反流,行二尖瓣置换术后出现多器官功能衰竭死亡。

远期随访:603 例(92.1%)患者完成随访,平均随访时间(30.8  $\pm$  30.9)个月(3~213 个月)。随访期间,583 例(96.7%)患者纽约心脏协会(NYHA)心功能 I 或 II 级,20 例患者死亡,其中肥厚型心肌病相关性死亡 15 例,包括猝死 7 例,心力衰竭 4 例,缺血性卒中 3 例,主动脉夹层 1 例。1 年、5 年、8 年生存率分别为 98.3%、90.5%、88.3%(图 2)。终点事件 80 例(13.3%),包括围术期死亡 9 例,随访肥厚型心肌病相关性死亡 15 例,心力衰竭入院 26 例,快速性心律失常入院 17 例、缺血性脑卒中入院 5 例,安装永久起搏器 4 例,心肌缺血入院 1 例,再次心肌切除术 1 例,心脏移植 1 例,心力衰竭合并永久起搏器安装 1 例。终点事件免除率 1 年、5 年、8 年发生率分别为 94.2%、76.7%、65.9%(图 3)。COX 比例风险回归模型纳入变量包括年龄、性别、术前心房颤动、术前室间隔厚度、术前 LVOT 压差、术前左心房前后径和同期手术,评估终点事件发生的风险比,显示年龄  $> 50$  岁和术前心房颤动是终点事件发生的独立危险因素(表 2)。

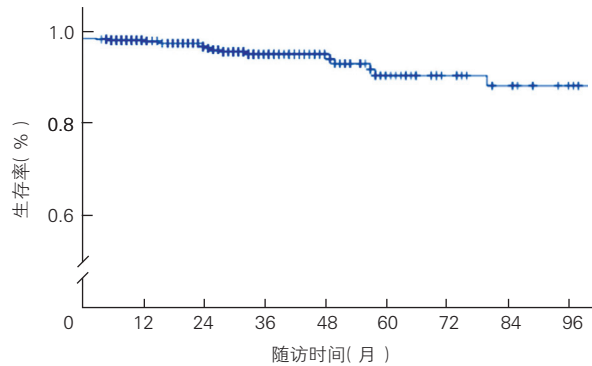


图2 总体生存率 Kaplan-Meier 曲线图

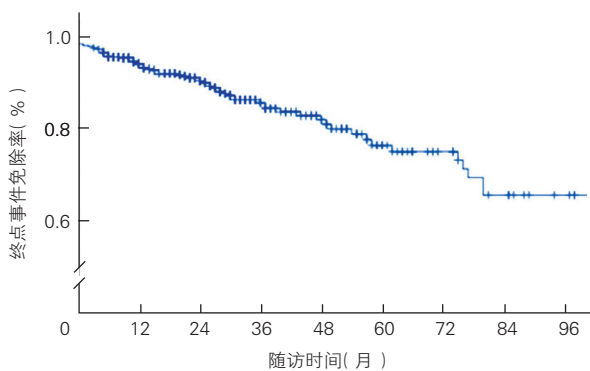


图3 终点事件免除率 Kaplan-Meier 曲线图

表2 COX 比例风险回归模型分析肥厚型梗阻性心肌病室间隔心肌切除术后终点事件风险预测因子

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
年龄 >50 岁	2.31 (1.48~3.60)	<0.001	2.16 (1.36~3.46)	0.001
术前心房颤动	2.73 (1.62~4.59)	<0.001	2.31 (1.35~3.94)	0.002
术前左心房前后径 >50 mm	1.80 (1.05~3.10)	0.034	-	0.135
同期心房颤动消融	2.54 (1.02~6.32)	0.046	-	0.756

注:-: 无。HR: 风险比; CI: 可信区间

### 3 讨论

本研究旨在评估室间隔心肌切除术治疗 HOCM 的中远期结果。研究表明手术后 LVOT 压差立即下降, 二尖瓣反流明显改善。通过随访, 患者可获得良好的远期生存率, 小部分患者出现肥厚型心肌病相关性事件, 年龄 >50 岁和术前心房颤动是终点事件发生的独立危险因素。

我们已报道了室间隔心肌切除术治疗 HOCM 的良好早期结果<sup>[5,9]</sup>。大样本量室间隔心肌切除术治疗 HOCM 的远期结果报道较少。Ommen 等<sup>[11]</sup>报道连续 289 例 HOCM 患者 1 年、5 年、10 年总体生存率分别为 98%、96%、83%。Woo 等<sup>[12]</sup>报道连续 338 例 HOCM 患者 1 年、5 年、10 年总体生存率分别为

(98 ± 1)%、(95 ± 1)%、(83 ± 3)%。本研究 1 年、5 年、8 年生存率分别为 98.3%、90.5%、88.3%, 与国外无明显差异。

9 例围术期死亡原因包括室性恶性心律失常、室间隔穿孔和 LVOT 疏通不完全。左心室游离壁心肌异常肥厚、术中心肌保护不佳和术后心率、容量管理不当可导致术后恶性心律失常。在手术开展的早期, 由于狭小的手术视野和有限的经验, 易发生室间隔穿孔和 LVOT 梗阻解除不完全。室间隔穿孔位置常靠近乳头肌水平, 建议从室间隔右心室面进行修补, 穿孔部位周边心肌一般较薄, 修补时补片要足够大, 超越穿孔边缘一定距离进行缝合, 否则心脏复跳后可能出现残余分流。由于室间隔心肌切除术后, 大部分患者为完全左束支传导阻滞, 缝合时注意保护调节束, 以免术后出现三度房室传导阻滞。术者往往担心发生室间隔穿孔可能导致 LVOT 梗阻解除不完全, 预防的关键在于术前经食管超声评估室间隔形态和厚度, 指导术中纵向平行切口深度和切除范围的选定。

尽管室间隔心肌切除术可以改变 HOCM 的自然病程, 使患者与同年龄同性别的一般人群有相同的预期寿命<sup>[11]</sup>, 但仍有小部分患者发生不良心血管事件。Woo 等<sup>[12]</sup>随访发现室间隔心肌切除术后 21% HOCM 患者发生心血管主事件(心源性死亡、心力衰竭再住院、脑卒中、动脉栓塞、心脏移植、室间隔穿孔修补、再次心肌切除术、瓣膜手术)。Desai 等<sup>[13]</sup>报道连续 699 例 HOCM 患者 LVOT 疏通后平均随访(6.2 ± 3)年, 86 例(12.3%)发生复合终点事件[死亡、缺血性脑卒中、心力衰竭再入院、植入性心律转复除颤器(ICD)正确放电], 死亡 41 例(32 例猝死, 3 例心力衰竭, 6 例原因不明)。本研究显示术后 80 例(13.2%)患者发生了终点事件。

肥厚型心肌病临床表型差异大, 部分 HOCM 患者除了室间隔明显增厚外, 尚合并左心室游离壁不同程度的增厚, 这并非因 LVOT 梗阻造成的继发性左心室壁均匀性增厚, 而是肥厚型心肌病的基因突变表型。临床中磁共振延迟增强可发现游离壁强化灶。这部分患者在行室间隔心肌切除术后由 HOCM 患者转变成非梗阻性肥厚型心肌病患者, 术后仍存在心力衰竭的风险。Maron 等<sup>[14]</sup>报道连续 1000 例肥厚型心肌病患者中, 258 例因 LVOT 梗阻接受心肌切除或酒精消融治疗, 术后病情继续进展需进行心脏移植的比例为 4.4%/年, 而其他非梗阻肥厚型心肌病患者比例为 4.7%/年, 差异无统计学意义。

与此类似, 虽然室间隔心肌切除可能降低猝死的风险(LVOT 压差  $\geq 30$  mmHg, 猝死风险增加 2.4 倍<sup>[3]</sup>), 但术前存在猝死危险因素的患者术后仍有可能发生猝死。不合并猝死危险因素的 LVOT 非梗阻患者年猝死率为 0.28%, 并且每增加一个危险因素, 猝死风险增加 1.98 倍<sup>[3]</sup>。因此, 我们推荐 HOCM 患者室间隔心肌切除术后应进行猝死危险分层, 对于合适患者建议 ICD 植入。文献报道肥厚型心肌病患者 ICD 植入后正确干预 5 年累计概率为 8.1%<sup>[14]</sup>。

本研究对术前临床、超声参数和合并手术进行多因素 COX 回归分析, 仅年龄  $>50$  岁和术后心房颤动是复合终点事件的独立危险因素。Woo 等<sup>[12]</sup>报道女性患者、术前心房颤动和术前左心房径  $\geq 46$  mm 为随访心血管病主事件的独立危险因素。Desai 等<sup>[13]</sup>报道年龄增加和术后复发性心房颤动是复合终点事件的独立危险因素。后者结果与本研究相同, 因为本研究术前心房颤动 93 例, 27 例因同期行心房颤动射频消融, 20 例术后转复为窦性, 大部分术前心房颤动患者术后仍为心房颤动。有趣的是单因素分析同期心房颤动射频消融术并非是终点事件的保护因素, 而是危险因素, 表明预测终点事件可能并不是心房颤动本身, 而是这部分患者心肌更肥厚, 左心室舒张功能受损严重, 导致心房颤动发生。这需要进一步证实。

总之, 本研究表明室间隔心肌切除术可成功缓解 HOCM 患者 LVOT 梗阻, 改善心功能, 并获得良好的中远期生存率, 心血管不良事件发生率低。

#### 参考文献

- [1] Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2003, 348: 295-303.
- [2] Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*, 2006, 114: 2232-2239.
- [3] Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Euro Heart J*, 2006, 27: 1933-1941.
- [4] Maron BJ. The 2009 international hypertrophic cardiomyopathy summit. *Am J Cardiol*, 2010, 105: 1164-1168.
- [5] 宋云虎, 李浩杰, 高歌, 等. 行改良扩大 Morrow 手术治疗肥厚型梗阻性心肌病 168 例近中期结果. *中国循环杂志*, 2014, 29: 377-381.
- [6] 宋跃, 宋邦荣, 曹剑, 等. 改良 Morrow 手术治疗肥厚型梗阻性心肌病的疗效分析. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2014, 21: 348-351.
- [7] 杨建国, 陈绪发, 何亚峰, 等. 外科治疗肥厚型梗阻性心肌病的疗效评价. *心肺血管病杂志*, 2015, 34: 461-464.
- [8] 然懿, 宋云虎, 胡盛寿, 等. 163 例肥厚型梗阻性心肌病的外科治疗及疗效评价. *中国循环杂志*, 2013, 28: 136-139.
- [9] 崔彬, 许建屏, 王巍, 等. 肥厚型梗阻性心肌病围术期心律失常特点及治疗策略. *中国循环杂志*, 2011, 26: 129-132.
- [10] 王建德, 段福建, 焦盼晴, 等. 经食管超声心动图在梗阻性肥厚型心肌病扩大室间隔切除术中的应用. *中国循环杂志*, 2014, 29: 594-597.
- [11] Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 470-476.
- [12] Woo A, Williams WG, Choi R, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2005, 111: 2033-2041.
- [13] Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*, 2013, 128: 209-216.
- [14] Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 1915-1928.

(收稿日期: 2015-11-01)

(编辑: 汪碧蓉)



## 临床研究

## 改良扩大 Morrow 手术治疗主动脉瓣下梗阻合并左心室中部梗阻的肥厚型梗阻性心肌病的中期效果分析

唐亚捷, 宋云虎, 王水云, 王巍, 许建屏, 孙寒松, 王欣, 刘盛, 高歌, 然璠, 李浩杰, 刘赞, 段福建

## 摘要

目的: 总结改良扩大 Morrow 手术(室间隔心肌切除术)治疗 34 例主动脉瓣下梗阻合并左心室中部梗阻的肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)患者的中期效果。

方法: 纳入 1996-11 至 2015-01 在阜外医院行手术治疗的 34 例主动脉瓣下合并左心室中部梗阻的 HOCM 患者。所有患者均在全麻低温体外循环下行改良扩大 Morrow 手术, 比较术前、术后及随访时的经胸超声心动图指标, 以评估左心室中部、主动脉瓣下压差变化及心脏瓣膜功能。

结果: 术后平均随访时间(25.7 ± 14.9)个月, 无死亡病例, 失访 2 例; 随访时超声心动图检查显示, 患者左心室中部压差[(21.0 ± 19.8) mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) vs (60.3 ± 29.4) mmHg]、主动脉瓣下压差[(11.1 ± 6.5) mmHg vs (77.9 ± 26.2) mmHg]、最大室间隔厚度[(17.9 ± 7.2) mm vs (25.2 ± 4.9) mm]、左心房直径[(37.6 ± 6.4) mm vs (41.1 ± 7.8) mm]均较术前明显降低, 左心室舒张末期径[(42.2 ± 4.3) mm vs (39.8 ± 5.1) mm]较术前明显增加, 差异均有统计学意义( $P$ 均 < 0.05); 5 例患者因切除范围不够导致术后左心室中部压差缓解不明显。随访时患者纽约心脏协会心功能分级明显改善( $P$  < 0.01), 二尖瓣反流程度减低( $P$  < 0.01), 二尖瓣收缩期前向运动现象消失。术后并发症包括: 三度房室阻滞 3 例(8.8%), 胸骨愈合不良并肺部感染二次入院 1 例(2.9%)。

结论: 改良扩大 Morrow 术可以减轻主动脉瓣下梗阻及左心室中部梗阻, 能改善患者中期预后, 有可能改善患者的左心室舒张功能。

关键词 心肌病, 肥厚性; 改良扩大 Morrow 术; 治疗结果

### Mid-term Outcomes of Surgical Effect in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Combining Mid Left Ventricular Obstruction

TANG Ya-jie, SONG Yun-hu, WANG Shui-yun, WANG Wei, XU Jian-ping, SUN Han-song, WANG Xin, LIU Sheng, GAO Ge, RAN Jun, LI Hao-jie, LIU Yun, DUAN Fu-jian.

Department of Cardiac Surgery, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: SONG Yun-hu, Email: heartcenter\_song@hotmail.com

## Abstract

Objective: To summarize the mid-term effect of modified extended Morrow procedure in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) combining sub aortic valve obstruction and mid left ventricular obstruction.

Methods: We studied 34 consecutive HOCM patients with sub aortic and midventricular obstruction who received modified extended Morrow procedure with extracorporeal circulation in our hospital from 1996-11 to 2015-01. Transthoracic echocardiography was conducted at pre-, post-operation and follow-up period to evaluate the changes of mid-ventricular gradient, subaortic gradient and each heart valve function.

Results: The average follow-up time was (25.7 ± 14.9) months, 2 patients lost contact and no death occurred. In rest 32 patients, the mid ventricular gradient decreased from (60.3 ± 29.4) mmHg to (21.0 ± 19.8) mmHg, subaortic valve gradient decreased from (77.9 ± 26.2) mmHg to (11.6 ± 6.5) mmHg, the maximum ventricular septal thickness dropped from (25.2 ± 4.9) mm to (17.9 ± 7.2) mm, left atrial diameter reduced from (41.1 ± 7.8) mm to (37.6 ± 6.4) mm, left ventricular end-diastolic

作者单位: 100037 北京市, 北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外医院 成人心脏外科

作者简介: 唐亚捷 硕士研究生 主要从事心血管疾病外科治疗相关研究 Email: tangyajietangyajie@126.com 通讯作者: 宋云虎

Email: heartcenter\_song@hotmail.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0578-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.013

diameter increased from  $(39.8 \pm 5.1)$  mm to  $(42.2 \pm 4.3)$  mm, all  $P < 0.05$ ; there were 5 patients without obviously improved mid ventricular gradient because of insufficient resection of septal myocardium in mid-ventricle. The post-operative NYHA classification was improved,  $P < 0.01$ , mitral valve regurgitation degree was decreased,  $P < 0.01$  and SAM phenomenon was disappeared. Complications included 3 (8.8%) patients of III atrio-ventricular block, 1 (2.9%) patient of re-admission due to poorly healed sternum combining pneumonia

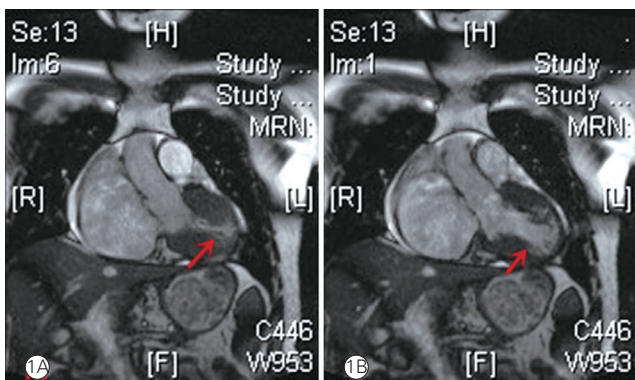
Conclusion: Modified extended Morrow procedure may relieve sub aortic valve and mid ventricular obstruction, therefore improve left ventricular diastolic function and prognosis in relevant patients.

**Key words** Cardiomyopathy, hypertrophic; Modified extended Morrow procedure; Treatment outcome

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:578.)

肥厚型心肌病(HCM)是一种伴常染色体显性遗传心肌病<sup>[1]</sup>,在人群中的发病率为0.2%<sup>[2]</sup>。静息状态下,约20%的HCM患者存在左心室流出道梗阻,最常见的梗阻部位在主动脉瓣下水平<sup>[3]</sup>。

与主动脉瓣下梗阻相比,左心室中部梗阻主要由显著增厚的室间隔与收缩增强的左心室游离壁接触引起,与二尖瓣收缩期前向运动(SAM)无关,梗阻部位发生在左心室中部水平、左心室流出道乳头肌平面,更靠近心尖<sup>[4]</sup>。目前在一些大型心脏中心,当经胸超声心动图测得肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)患者舒张末期左心室中部室间隔厚度 $\geq 15$  mm(有明确家族史患者室间隔厚度 $\geq 13$  mm)、左心室中部压差 $\geq 30$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)时,则认为左心室中部存在梗阻,超声心动图或磁共振成像常常见沙漏状左心室(图1)<sup>[5]</sup>。



注:1A:收缩期;1B:舒张期;箭头所示为梗阻部位

图1 左心室中部梗阻患者磁共振成像表现

左心室中部梗阻的患者预后较主动脉瓣下梗阻的患者更差<sup>[5]</sup>,而且目前能改善其预后的治疗方法尚不明确<sup>[6]</sup>。本文随访了在阜外医院接受手术治疗的34例主动脉瓣下梗阻合并左心室中部梗阻的HOCM患者,分析其接受改良扩大Morrow手术后的中期效果。

## 1 资料与方法

研究对象:1996-11至2015-01在阜外医院行外科手术的642例HOCM患者中,42例(6.5%)主动脉瓣下及左心室中部均存在压差,其中术前超声心动图提示左心室中部压差 $\geq 30$  mmHg的患者共34例(5.2%)。术前采集患者病史并行12导联心电图、经胸超声心动图、24 h动态心电图检测以及钆延迟增强心脏磁共振成像检查进行评估,行冠状动脉造影明确是否同时合并冠状动脉病变。术中切除肥厚室间隔后测量切除心肌的长、宽、厚度,复跳后行经食管超声心动图(TEE)检查评估室间隔厚度、左心室流出道压差、心脏瓣膜区反流情况<sup>[7]</sup>。患者出院前及随访复查时行超声心动图检查室间隔厚度、左心室流出道压差及各心脏瓣膜功能,以12导联心电图评估患者心律。电话或门诊随访患者症状、活动耐量改善情况并评估患者纽约心脏协会(NYHA)心功能分级和HCM相关事件发生率。

手术指征及方法:(1)手术指征:34例HOCM患者室间隔厚度均 $\geq 15$  mm,左心室流出道峰值压差 $\geq 50$  mmHg,且患者术前口服药物治疗后症状仍明显。(2)手术方法:34例患者均行改良扩大Morrow手术。患者全身麻醉后正中开胸,建立体外循环后以停搏液灌停心脏,主动脉根部切口入路;肥厚室间隔切除范围:上缘自主动脉瓣环下方3 mm,右缘至右冠瓣中点偏右、离膜部间隔5 mm处,左缘至左冠瓣下方靠近二尖瓣前交界,切除厚度约为肥厚室间隔的40%,同时松解与室间隔或室壁异常连接的乳头肌,由于左心室流出道中部梗阻部位更靠近心尖,故术中沿左心室流出道超越二尖瓣乳头肌根部平面切除室间隔肥厚心肌至接近心尖处。复跳后TEE检查左心室流出道压差及最大室间隔厚度改善

情况, 即刻评估 SAM 现象及二尖瓣功能。

统计学方法: 以 SPSS19.0 统计软件进行数据分析, 连续变量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 分类变量资料以计数或百分比表示, 计量资料检验其正态性后, 以配对  $t$  检验进行比较, 等级资料使用 Wilcoxon 符号秩和检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

患者基线资料(表 1): 入选的 34 例主动脉瓣下梗阻合并左心室中部梗阻的 HOCM 患者的平均年龄( $40 \pm 13$ )岁, 确诊时平均年龄( $37 \pm 13$ )岁; 主要症状包括劳力性胸闷、心悸和胸痛; 术前合并心肌桥者 2 例(5.9%); 7 例(20.6%)最大室间隔厚度  $\geq 30$  mm, 7 例(20.6%)有晕厥史, 1 例(2.9%)有心原性猝死家族史, 7 例(20.6%)有 HCM 家族史; 29 例(85.3%) NYHA 心功能 III 级; 所有患者心脏磁共振成像钆延迟增强; 二尖瓣无反流者 1 例(2.9%), 微量反流者 3 例(8.8%), 微量反流者 1 例(2.9%), 少量反流者 15 例(44.1%), 少中量反流者 6 例(17.6%), 中量反流者 8 例(23.5%); 21 例(61.8%)使用  $\beta$  受体阻滞剂, 2 例(5.9%)使用  $\beta$  受体阻滞剂 + 地尔硫草, 其余 11 例(32.4%)未用药。

表 1 34 例患者术前基线资料 [例 (%)]

项目	数值	项目	数值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	40 $\pm$ 13	二尖瓣反流	
男性	25 (73.5)	无	1 (2.9)
确诊时年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	37 $\pm$ 13	微量	3 (8.8)
症状		微量	1 (2.9)
劳力性胸闷	34 (100.0)	少量	15 (44.1)
心悸	19 (55.9)	少中量	6 (17.6)
胸痛	17 (50.0)	中量	8 (23.5)
合并心肌桥	2 (5.9)	既往史	
心原性猝死危险因素		高血压	7 (20.6)
最大室间隔厚度 $\geq 30$ mm	7 (20.6)	糖尿病	1 (2.9)
非持续性室性心动过速	0 (0.0)	高脂血症	5 (14.7)
晕厥(史)	7 (20.6)	冠心病	4 (11.8)
心原性猝死家族史	1 (2.9)	风湿性心脏瓣膜病	1 (2.9)
肥厚型心肌病家族史	7 (20.6)	脑卒中	2 (5.9)
纽约心脏病协会心功能分级		阵发性心房颤动	5 (14.7)
I 级	1 (2.9)	持续性心房颤动	8 (23.5)
II 级	3 (8.8)	用药情况	
III 级	29 (85.3)	无	11 (32.4)
IV 级	1 (2.9)	$\beta$ 受体阻滞剂	21 (61.8)
心脏磁共振成像钆延迟增强	34 (100.0)	$\beta$ 受体阻滞剂 + 地尔硫草	2 (5.9)

患者手术情况: 34 例患者中, 单纯行改良扩大 Morrow 术 25 例, 同期冠状动脉旁路移植术 6 例(4 例冠心病, 2 例肌桥); 同期二尖瓣成形术 2 例(均为二次阻断, 其中 1 例因复跳后二尖瓣少中量反流,

再次阻断后发现二尖瓣 A2~A3 区主腱索增粗、延长致二尖瓣关闭不全, 行腱索折叠后置入 30 号硬环成形; 另 1 例复跳后术中 TEE 检查发现二尖瓣少中量反流, 二次阻断后探查发现后叶 P2~P3 瓣叶发育异常、存在裂隙, 缝合裂隙后以双孔法行二尖瓣成形术); 二尖瓣机械瓣置换术 2 例; 心房颤动射频消融术 2 例; 主动脉瓣上狭窄矫治术 1 例; 右心室流出道疏通术 1 例。术中切除肥厚室间隔心肌的深度距主动脉瓣环平均距离为 ( $35.4 \pm 11.0$ ) mm, 厚度为 ( $12.1 \pm 3.0$ ) mm; 体外循环时间为 ( $102.3 \pm 46.9$ ) min, 阻断时间为 ( $66.4 \pm 30.4$ ) min。

患者术前、术后和随访时超声心动图检查结果比较(表 2): 患者出院前超声心动图复查结果显示, 左心室中部压差 [ $(23.8 \pm 25.8)$  mmHg vs ( $60.3 \pm 29.4$ ) mmHg]、主动脉瓣下压差 [ $(13.9 \pm 8.4)$  mmHg vs ( $77.9 \pm 26.2$ ) mmHg] 均较术前显著降低 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 但 5 例患者左心室中部压差较术前无明显下降, 且术后超声心动图检查均提示左心室中部室间隔仍存在肥厚; 出院前患者左心室舒张末期内径与术前的差异无统计学意义 [ $(41.8 \pm 5.5)$  mm vs ( $39.8 \pm 5.1$ ) mm,  $P = 0.07$ ]。31 例患者术后二尖瓣 SAM 现象消失, 二尖瓣无反流 10 例(29.4%), 微量反流 15 例(44.1%), 微量反流 3 例(8.8%), 中量反流 1 例(2.9%); 完全性左束支阻滞 12 例(35.3%), 左前分支阻滞 10 例(29.4%), 三度房室阻滞 3 例(8.8%)并行起搏器植入术。对 34 例患者采用门诊或电话随访, 平均随访时间为 ( $25.7 \pm 14.9$ ) 个月, 随访期间无死亡病例, 失访 2 例, 随访率 94.1%。随访时超声心动图检查结果提示: 32 例患者的平均主动脉瓣下压差 ( $11.1 \pm 6.5$ ) mmHg, 左心室中部压差 ( $21.0 \pm 19.8$ ) mmHg, 最大室间隔厚度 ( $18.2 \pm 6.3$ ) mm, 左心房直径 ( $37.6 \pm 6.4$ ) mm, 均较术前明显降低 ( $P$  均  $< 0.01$ ); 左心室舒张末期内径 ( $42.2 \pm 4.3$ ) mm, 较术前有所改善 ( $P < 0.05$ ); NYHA 心功能 I 级 28 例(82.3%), NYHA 心功能 II 级 4 例(11.7%), 心功能分级较术前明显改善 ( $P < 0.01$ ); 术后早期超声心动图检查提示, 二尖瓣仍存在 SAM 现象的 3 例患者复查时有 2 例 SAM 现象消失, 另 1 例失访; 二尖瓣无反流 9 例(5.9%), 微量反流 9 例(26.5%), 微量反流 2 例(5.9%), 少量反流 14 例(41.2%), 反流情况较术前明显改善 ( $P < 0.01$ )。1 例患者术后第 1 个月因胸骨愈合不良及肺部感染再次入院, 经治疗后好转出院。



**表 2 患者术前、术后和随访时的超声心动图检查结果比较**  
( $\bar{x} \pm s$ )

项目	术前 (n=34)	术后 (n=34)	随访 (n=32) <sup>*</sup>
左心房直径 (mm)	41.1 ± 7.8	36.3 ± 5.3 <sup>△</sup>	37.6 ± 6.4 <sup>△</sup>
左心室舒张末期内径 (mm)	39.8 ± 5.1	41.8 ± 5.5	42.2 ± 4.3 <sup>▲</sup>
最大室间隔厚度 (mm)	25.2 ± 4.9	17.9 ± 7.2 <sup>△</sup>	18.2 ± 6.3 <sup>△</sup>
主动脉瓣下压差 (mmHg)	77.9 ± 26.2	13.9 ± 8.4 <sup>△</sup>	11.1 ± 6.5 <sup>△</sup>
左心室中部压差 (mmHg)	60.3 ± 29.4	23.8 ± 25.8 <sup>△</sup>	21.0 ± 19.8 <sup>△</sup>
左心室射血分数 (%)	73.7 ± 6.9	69.0 ± 6.8 <sup>▲</sup>	66.8 ± 6.2 <sup>△</sup>
纽约心脏协会心功能分级 (级)	2.9 ± 0.5	-	1.1 ± 0.3 <sup>△</sup>

注: <sup>\*</sup>: 失访 2 例; 与术前相比<sup>△</sup> P<0.01 <sup>▲</sup> P<0.05; -: 无; 1 mmHg=0.133 kPa

术后左心室中部压差较术前改善不明显的 5 例患者的随访情况: 1 例患者失访。接受随访的 4 例患者中, 其中 1 例虽术后早期左心室中部压差较术前升高, 但随访复查时左心室中部压差、左心室中部室间隔厚度及左心房直径减小, 左心室舒张末期内径增大; 其余 3 例患者虽然主动脉瓣下压差均较术前明显降低, SAM 现象消失, 但左心室舒张末期内径、左心房直径及左心室中部压差较术前均无明显改善, 仍有活动后气促表现, NYHA 心功能 II 级, 其中 1 例术后第 2 年因快速心房颤动再次入院, 药物治疗后好转出院。

### 3 讨论

HOCM 梗阻部位可位于主动脉瓣下、左心室中部及心尖, 前者在 HOCM 患者中最为常见, 目前国际上认为室间隔心肌切除术是治疗 HOCM 的金标准<sup>[3, 8-10]</sup>。

左心室中部梗阻指位于左心室流出道中部二尖瓣乳头肌平面的室间隔心肌增厚, 伴或不伴异常乳头肌增生、插入, 左心室游离壁收缩期与增厚的室间隔、肥厚或异常增生的乳头肌接触, 导致左心室流出道中部出现高速血流, 与二尖瓣 SAM 现象无关, 这种梗阻会使收缩期左心室心尖部压力增加, 可能会导致心尖室壁瘤<sup>[4, 5, 11, 12]</sup>。有研究认为, 大约 10% 的 HCM 患者合并左心室中部梗阻, 虽然这类患者并不多见, 但这些患者 HOCM 相关症状较无左心室中部梗阻的患者更明显、心功能更差, 他们发生心源性猝死、进展为终末期心力衰竭、出现晕厥或非持续性室性心动过速以及植入埋藏式心脏复律除颤器的风险更高<sup>[4, 5, 13]</sup>。Efthimiadis 等<sup>[4]</sup>认为, 单纯口服药物治疗的左心室中部梗阻患者出现和进展至终末期心力衰竭和心力衰竭相关死亡的可能性为非左心室中部梗阻患者的 2.62 倍; 国内研究也表明, 左

心室中部梗阻是 HOCM 患者预后不良的独立危险因素<sup>[14]</sup>。

因为梗阻部位靠近心尖、术中显露不佳, 左心室中部梗阻患者手术难度较大, 需要术者有较丰富的手术经验。目前对合并左心室中部梗阻的 HOCM 患者的手术治疗研究较少, 该类患者的治疗及研究多为个案报道<sup>[15-17]</sup>。有学者认为, 可以经心尖切口行心肌切除术缓解中部梗阻<sup>[18, 19]</sup>; 也有学者指出, 可以从右心房入路, 从右心室面切除部分室间隔、降低室间隔厚度以缓解左心室中部压差<sup>[20]</sup>。虽然上述研究结果均提示可以通过手术方法改善左心室中部梗阻患者的病情, 但这些研究的样本量很小, 也缺乏对患者的远期随访数据。

本组患者均经升主动脉切口行改良扩大 Morrow 术切除肥厚室间隔。由于经升主动脉切口暴露术野小、合并左心室中部梗阻致左心室视野受限等因素存在, 对主动脉瓣下梗阻合并左心室中部梗阻患者行外科手术治疗时, 我们更应进行充分术前评估及术中探查, 术中不仅要充分切除主动脉瓣下肥厚室间隔, 而且切除范围要超越乳头肌根部水平直至心尖, 充分疏通左心室流出道的同时, 避免因切除范围过少导致的左心室流出道压差缓解不明显及切除范围过大导致的传导束、二尖瓣装置损伤, 降低室间隔穿孔等相关并发症的发生概率。

随访时, 28 例患者的症状、活动耐量、心功能、左心室流出道压差、左心室中部压差、左心房直径及左心室舒张末期内径均较术前明显改善。5 例患者术后早期左心室中部压差并未明显下降, 除 1 例患者术后失访外, 其余 4 例术后超声心动图检查提示左心室中部室间隔仍增厚, 可能原因是: 梗阻部位靠近心尖、术中显露困难、难以判断切除深度导致切除范围不够、切除室间隔肥厚心肌不彻底。这 4 例患者中, 1 例随访时超声心动图检查提示左心室中部室间隔厚度及左心室中部压差较术前下降, 且左心房直径及左心室舒张末期内径较术前有改善, 其余 3 例随访时与术前相比, 左心室中部压差、左心房直径及左心室舒张末期内径未明显改善, 说明主动脉瓣下梗阻合并左心室中部梗阻的患者肥厚室间隔切除不彻底有可能不能改善左心室舒张末期内径及左心房直径。目前已经有研究表明, 左心房增大是心脑血管不良事件发生的预测指标<sup>[21]</sup>, 而且长期左心室中部梗阻容易引起心尖部压力过高而导致心尖室壁瘤形成、改变左心室几何形状, 这可能会进一步削弱左心功能, 所以更应该重视对合并左心

室中部梗阻的 HOCM 患者左心室流出道的疏通。

从本研究结果看来,对于主动脉瓣下梗阻合并左心室中部梗阻的 HOCM 患者,改良扩大 Morrow 术可以改善主动脉瓣下梗阻及左心室中部梗阻、降低左心室中部压差、减轻或消除二尖瓣反流、改善患者症状;随访时患者左心房直径较术前明显缩小,左心室舒张末期内径增加,提示左心室舒张功能可能得到改善,若左心室中部梗阻解除不完全、无法完全消除左心室内压差,患者左心室舒张末期内径及左心房直径改善不明显,可能会影响患者的远期预后,需要进一步随访这部分患者的心功能。

#### 参考文献

- [1] Lopes LR, Rahman MS, Elliott PM. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. *Heart*, 2013, 99: 1800-1811.
- [2] Zou Y, Song L, Wang Z, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8 080 adults. *Am J Med*, 2004, 116: 14-18.
- [3] Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, et al. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85: 127-133.
- [4] Efthimiadis GK, Pagourelis ED, Parcharidou D, et al. Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Circ J*, 2013, 77: 2366-2374.
- [5] Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, et al. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 2346-2355.
- [6] Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014, 35: 2733-2779.
- [7] 王建德, 段福建, 焦盼晴, 等. 经食管超声心动图在梗阻性肥厚型心肌病扩大室间隔切除术中的应用. *中国循环杂志*, 2014, 29: 594-597.
- [8] Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 470-476.
- [9] Dearani JA, Ommen SR, Gersh BJ, et al. Surgery insight: septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy—the Mayo Clinic experience. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007, 4: 503-512.
- [10] 宋云虎, 李浩杰, 高歌, 等. 行改良扩大 Morrow 手术治疗肥厚型梗阻性心肌病 168 例近中期结果. *中国循环杂志*, 2014, 29: 377-381.
- [11] Maron MS, Finley JJ, Bos JM, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2008, 118: 1541-1549.
- [12] Luckie M, Khattar R. Paradoxical systolic and diastolic flow abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy with mid-cavity systolic obstruction. *Cardiol J*, 2011, 18: 314-317.
- [13] Shah A, Duncan K, Winson G, et al. Severe symptoms in mid and apical hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*, 2009, 26: 922-933.
- [14] Yan LR, Zhao SH, Wang HY, et al. Clinical characteristics and prognosis of 60 patients with midventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med*, 2015, 16: 751-760.
- [15] Bejiqi R, Retkoceri R, Bejiqi H. Hypertrophic cardiomyopathy associated with mid-cavity obstruction and high left intraventricular pressure. *Acta Informatica Medica*, 2011, 19: 241.
- [16] Abid L, Tounsi A, Abid D, et al. Midventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy during pregnancy complicated by pulmonary embolism: a case report. *Case Rep Med*, 2012, 2012: 1-4.
- [17] Kochi K, Okada K, Watari M, et al. Papillary muscle resection as a treatment for midventricular obstruction. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 8: 109-111.
- [18] Said SM, Schaff HV, Abel MD, et al. Transapical approach for apical myectomy and relief of midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Surg*, 2012, 27: 443-448.
- [19] Kunkala MR, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96: 564-570.
- [20] Borisov KV. Surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy in patients with simultaneous obstruction of left ventricular midcavity and right ventricular outflow tract. *Eur J Cardio-Thorac Surg*, 2012, 43: 67-72.
- [21] Tani T, Yagi T, Kitai T, et al. Left atrial volume predicts adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound*, 2011, 9: 34.

(收稿日期: 2015-09-07)

(编辑: 朱柳媛)

## 临床研究

## 改良扩大 Morrow 手术治疗青少年肥厚型梗阻性心肌病患者的早期疗效分析

朱昌盛, 陈海波\*, 王水云, 于钦军, 王婧金, 肖明虎, 崔颢

## 摘要

目的: 评价改良扩大 Morrow 手术(室间隔心肌切除术)治疗青少年肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)的早期手术疗效。

方法: 回顾性分析我院 2011 年至 2015 年改良扩大 Morrow 手术治疗 29 例青少年( $\leq 21$ 岁)HOCM 患者的临床资料, 评价早期手术疗效。术前、术后超声心动图检查比较左心房前后径、左心室舒张末期内径、左心室射血分数、室间隔厚度、左心室流出道峰值压差、二尖瓣收缩期前向运动征和二尖瓣反流分级变化, 同时抽血检测术前、术后血浆 N 末端 B 型利钠肽原水平变化, 采用纽约心脏协会心功能分级评估心功能。

结果: 本组患者中, 接受单纯改良扩大 Morrow 手术者 17 例(58.6%), 同时行冠状动脉旁路移植术者 8 例(27.6%)。与术前比较, 改良扩大 Morrow 手术后患者的室间隔厚度显著减小 [ $(24.6 \pm 6.8)$  mm vs  $(16.9 \pm 7.1)$  mm,  $P < 0.01$ ], 左心室流出道峰值压差明显降低 [ $(68.8 \pm 15.7)$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) vs  $(10.7 \pm 4.2)$  mmHg,  $P < 0.01$ ], 二尖瓣反流明显减轻 [ $(1.7 \pm 1.3)$  级 vs  $(0.2 \pm 0.4)$  级,  $P < 0.01$ ], 纽约心脏协会心功能分级显著改善 [ $(3.4 \pm 0.8)$  级 vs  $(1.4 \pm 0.5)$  级,  $P < 0.01$ ], 血浆 N 末端 B 型利钠肽原水平显著下降 [ $(1957.6 \pm 392.5)$  ng/ml vs  $(458.7 \pm 161.0)$  ng/ml,  $P < 0.01$ ]。无围手术期死亡。术后第 12、24、36 个月患者的生存率分别为 100.0%、86.7% 和 86.7%。

结论: 改良扩大 Morrow 手术是治疗青少年 HOCM 安全、有效的手段, 术中充分暴露是保证手术效果的重要措施。

关键词 心肌病, 肥厚性; 改良扩大 Morrow 术; 治疗结果

## Surgical Management of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy in Adolescent Patients

ZHU Chang-sheng, CHEN Hai-bo, WANG Shui-yun, YU Qin-jun, WANG Jing-jin, XIAO Ming-hu, CUI Hao.

State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: WANG Shui-yun, Email: wsymd@sina.com

## Abstract

Objective: To evaluate the efficacy of modified extended Morrow procedure on hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) in adolescent patients.

Methods: We retrospectively studied 29 consecutive HOCM patients at the age  $\leq 21$  years who received modified extended Morrow procedure in our hospital from 2011 to 2015 for their clinical conditions to assess surgical efficacy. Echocardiography was performed to compare left atrial size, left ventricular end diastolic diameter, left ventricular ejection fraction, left ventricular outflow tract peak pressure, ventricular septal thickness, mitral systolic anterior motion and mitral regurgitation grade before and after operation. Moreover, pre-operative and post-operative plasma NT-proBNP levels were determined. Cardiac function was evaluated by New York Heart Association functional class.

Results: There were 17 (58.6%) patients received isolated modified extended Morrow procedure and 12 patients had concomitant operation including 8 (27.6%) with coronary artery bypass grafting. Compared with pre-operation, the post-operative thickness of ventricular septum decreased from  $(24.6 \pm 6.8)$  mm to  $(16.9 \pm 7.1)$  mm, left ventricular outflow tract gradient decreased from  $(68.8 \pm 15.7)$  mmHg to  $(10.7 \pm 4.2)$  mmHg, both  $P < 0.001$ ; mitral regurgitation degree reduced from  $(1.7 \pm 1.3)$  to  $(0.2 \pm 0.4)$ ,  $P < 0.01$ ; NYHA classification improved from  $(3.4 \pm 0.8)$  to  $(1.4 \pm 0.5)$ ,  $P < 0.01$ ; plasma level of

基金项目: 国家自然科学基金(81570276); 首都卫生发展科研专项基金(2011-4003-05); 首都特色医疗专项基金(Z121107001012017)

作者单位: 100037 北京市, 北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外医院 心血管疾病国家重点实验室

作者简介: 朱昌盛 硕士研究生 研究方向为肥厚型心肌病基础与临床研究 Email: 1136565042@qq.com 通讯作者: 王水云 Email: wsymd@sina.com  
\*为共同第一作者

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0583-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.014



NT-proBNP reduced from  $(1957.6 \pm 392.5)$  ng/ml to  $(458.7 \pm 161.0)$  ng/ml,  $P < 0.01$ . There was no peri-operative death, the survival rates at 12, 24 and 36 months post-operation were 100%, 86.7% and 86.7% respectively.

Conclusion: Modified extended Morrow procedure has been a safe and effective method for treating adolescent HOCM patients, adequate exposure is the key point to assure surgical efficacy.

**Key words** Cardiomyopathy, hypertrophic; Modified extended Morrow procedure; Treatment outcome

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:583.)

肥厚型心肌病(HCM)是一种单基因常染色体显性遗传病,发病率为 1/500,是导致青少年猝死的最常见的遗传性心脏病之一<sup>[1]</sup>。目前 HCM 的治疗方法有药物治疗和手术治疗,后者包括室间隔心肌切除术和室间隔酒精消融术,主要应用于药物治疗无效的肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)患者<sup>[2]</sup>。由于指南不推荐酒精消融术治疗青少年 HOCM 患者,因此室间隔心肌切除术即 Morrow 术是治疗首选。但目前国内外专门探讨青少年 HOCM 外科治疗效果的研究较少<sup>[3]</sup>。本科室从 2011 年至 2015 年采用改良扩大 Morrow 术治疗了 29 例年龄  $\leq 21$  岁的青少年 HOCM 患者,现报道如下。

## 1 资料与方法

患者基线资料(表 1):29 例年龄  $\leq 21$  岁的 HOCM 患者中,男性 18 例(62.1%),平均年龄  $(15.4 \pm 3.5)$  岁;主要临床症状为胸闷(26 例,89.7%)、胸痛(9 例,31.0%),7 例(24.1%)患者有晕厥史;有 HCM 家族史和猝死家族史者各 3 例(10.3%)。术前心电图结果提示,右束支阻滞 2 例(6.9%),左前分支阻滞 1 例(3.4%)。患者术前超声心动图检查示:室间隔平均厚度为  $(24.6 \pm 6.8)$  mm,最厚者为 41 mm,室间隔厚度  $\geq 30$  mm 者 15 例(51.7%);左心室流出道(LVOT)平均压差值为  $(68.8 \pm 15.7)$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),最高为 108 mmHg;术前二尖瓣收缩期前向运动(SAM)征阳性率为 100%。

手术适应证:按照 2011 年美国心脏协会 HCM 治疗指南,手术适应证包括:(1)静息或者激发 LVOT 压差超过 50 mmHg,药物治疗后仍有症状;(2)有严重 LVOT 梗阻的患者(LVOT 压差  $> 85$  mmHg)。

手术方法:在全麻低温体外循环下,采用胸骨正中切口,常规建立体外循环,经主动脉根部灌注心脏停搏液,右上肺静脉放置左心引流,经主动脉切口切除肥厚室间隔。为彻底解除 LVOT 梗阻,本

团队自 2011 年初开始采用改良扩大 Morrow 手术,切除范围为:自右冠瓣中点下方 4 mm 纵行切向左心室心尖,切除长度 50~60 mm;向左侧切至二尖瓣前交界附近,切除宽度 20~30 mm。厚度为肥厚室间隔厚度的 40%~50%。累及二尖瓣前叶的异常腱索和肌束一并切除;切除室间隔至心尖的异常肌束、前乳头肌体部和左心室侧壁、室间隔之间的肌束或纤维异常连接,彻底松解前乳头肌体部,方法如文献[4]。另外,为了更好地显露室间隔,术中采用头高位,心脏表面用湿纱布压迫;主动脉左、右冠瓣交界处分别用一根牵引线牵引,使主动脉横切口视野更开阔。术中均行经食道超声心动图检查,合并心肌桥者行冠状动脉旁路移植术(CABG)或肌桥松解术,合并其他先天性心脏畸形者行相应矫治术。

表 1 29 例患者术前基线资料 [例(%)]

项目	数值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	15.4 $\pm$ 3.5
男性	18 (62.1)
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$ )	80.5 $\pm$ 9.3
症状	
胸闷	26 (89.7)
胸痛	9 (31.0)
晕厥	7 (24.1)
黑朦	9 (31.0)
头晕	6 (20.7)
肥厚型心肌病家族史	3 (10.3)
猝死家族史	3 (10.3)
术前心电图	
左心室高电压	16 (55.2)
ST-T 改变	13 (44.8)
P 波改变	6 (20.7)
窦性心律失常	3 (10.3)
右束支阻滞	2 (6.9)
左前分支阻滞	1 (3.4)
术前超声心动图结果	
室间隔平均厚度(mm, $\bar{x} \pm s$ )	24.6 $\pm$ 6.8
室间隔厚度 $\geq 30$ mm	15 (51.7)
左心室流出道平均压差(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	68.8 $\pm$ 15.7
二尖瓣收缩期前向运动征	29 (100.0)

注:1 mmHg=0.133 kPa

手术效果评价:术前和术后均由同一医师行超声心动图检查,评价指标主要包括:左心房前后径、左心室舒张末期内径、左心室射血分数、室间隔厚度、LVOT 峰值压差、SAM 征和二尖瓣反流分级(0

级:无/微量;1级:少量;2级:少中量;3级:中量;4级:中大量;5级:大量)。同时术前、术后抽血检测血浆 N 末端 B 型利钠肽原。心功能评估采用纽约心脏协会心功能分级。

统计学方法:所有资料采用 SPSS 22.0 统计软件进行处理。连续变量以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,均数比较采用配对 *t* 检验。术前与术后二尖瓣反流、纽约心脏协会心功能分级的比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

患者手术情况:29 例患者中,17 例(58.6%)行单纯改良扩大 Morrow 手术,余下 12 例合并其他手术,包括单纯 CABG 7 例及 CABG+ 二尖瓣成形术、后降支肌桥松解术、室壁瘤折叠术、右心室流出道补片修补术、卵圆孔未闭修补术各 1 例。患者切除的心肌组织重量平均为( $9.0 \pm 3.3$ )g。患者术中平均体外循环时间( $145.2 \pm 45.8$ )min,平均主动脉阻断时间( $102.0 \pm 40.1$ )min,术后呼吸机平均使用时间( $15.2 \pm 5.0$ )h,术后平均住院时间( $9.9 \pm 4.6$ )d。

患者手术效果评价(表 2):与术前相比,改良扩大 Morrow 手术后患者的室间隔厚度显著减小[( $24.6 \pm 6.8$ )mm vs ( $16.9 \pm 7.1$ )mm,  $P < 0.01$ ],LVOT 峰值压差明显降低[( $68.8 \pm 15.7$ )mmHg vs ( $10.7 \pm 4.2$ )mmHg,  $P < 0.01$ ],二尖瓣反流明显减轻[( $1.7 \pm 1.3$ )级 vs ( $0.2 \pm 0.4$ )级,  $P < 0.01$ ],所有患者 SAM 征均消失,二尖瓣反流均为少量及以下;术后患者纽约心脏协会心功能分级显著改善[( $3.4 \pm 0.8$ )级 vs ( $1.4 \pm 0.5$ )级,  $P < 0.01$ ],血浆 N 末端 B 型利钠肽原水平显著下降[( $1\ 957.6 \pm 392.5$ )ng/ml vs ( $458.7 \pm 161.0$ )ng/ml,  $P < 0.01$ ]。

表 2 29 例患者术前和术后超声心动图、心功能和血浆 NT-proBNP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	术前	术后	P 值
超声心动图			
左心房前后径(mm)	$39.6 \pm 7.7$	$34.3 \pm 6.2$	$< 0.01$
室间隔厚度(mm)	$24.6 \pm 6.8$	$16.9 \pm 7.1$	$< 0.01$
左心室舒张末期内径(mm)	$37.7 \pm 6.5$	$40.6 \pm 6.2$	0.04
左心室射血分数(%)	$72.6 \pm 7.8$	$66.2 \pm 5.9$	$< 0.01$
左心室流出道压差(mmHg)	$68.8 \pm 15.7$	$10.7 \pm 4.2$	$< 0.01$
SAM 征[例(%)]	29 (100.0)	0 (0.0)	$< 0.01$
二尖瓣反流(级)	$1.7 \pm 1.3$	$0.2 \pm 0.4$	$< 0.01$
NYHA 心功能(级)	$3.4 \pm 0.8$	$1.4 \pm 0.5$	$< 0.01$
血浆 NT-proBNP (ng/ml)	$1956.7 \pm 395.2$	$457.8 \pm 160.9$	$< 0.01$

注:SAM:二尖瓣收缩期前向运动;NYHA:纽约心脏协会;NT-proBNP:N 末端 B 型利钠肽原;1 mmHg=0.133 kPa

术后并发症:主要包括乳糜胸 5 例(17.2%)、安装永久起搏器 1 例(3.4%)、术中主动脉瓣损伤 1 例(3.4%)。23 例(79.3%)患者合并左束支阻滞,其中 22 例为术后新发。无围手术期死亡。

随访:29 例患者的平均随访时间为( $16.5 \pm 12.8$ )个月,中位随访时间 13.8 个月,最长随访时间 45.6 个月。术后第 12、24、36 个月的生存率分别为 100%、86.7% 和 86.7%。随访期间有 2 例患者分别在术后 15 个月和 16 个月发生心源性猝死(SCD),其手术时年龄分别为 14 岁和 15 岁;最近一次超声心动图检查结果提示,两例患者的 LVOT 压差分别为 11 mmHg 和 10 mmHg,纽约心脏协会心功能分级均正常。在合并冠状动脉肌桥的 9 例患者中,行 CABG 的 8 例患者中 5 例桥血管已闭塞;1 例接受肌桥松解术的患者则血运良好。

## 3 讨论

尽管室间隔心肌切除术即 Morrow 手术及其改良术式治疗 HOCM 已有近 50 年历史,然而由于此手术的技术难度较大,至今仍未能在心脏外科普及。2011 年美国心脏协会 HCM 治疗指南明确指出,此类手术应在有经验的医学中心并由有经验的心脏外科医师完成;同时特别指出,“有经验”术者是指累计完成 20 例以上此手术的医师<sup>[2]</sup>。阜外医院自开展室间隔心肌切除术治疗 HOCM 至今,取得了良好的临床结果<sup>[4]</sup>。

据我们所知,本报道是目前国内最大的一组专门探讨室间隔心肌切除术治疗青少年 HOCM 疗效的单中心研究。与之前报道的成年人病例相比<sup>[5-7]</sup>,本组青少年 HOCM 患者的不同点有:发病年龄小;合并冠状动脉肌桥比例较高;室间隔显著增厚(室间隔厚度 30 mm 及以上有 15 例);存在 SCD 传统危险因素(室性快速性心律失常,猝死家族史,不能解释的晕厥,异常血压反应,室间隔厚度  $\geq 30$  mm)患者比例高;基本不伴有二尖瓣病变。

本组 29 例青少年 HOCM 患者的临床症状以胸闷(26 例,89.7%)为主,并且有 7 例(24.1%)发生过晕厥。相比于以往研究中不分年龄段的成年 HCM 人群,本组晕厥患者所占比例较高。本组患者中,有 HCM 家族史、猝死家族史者各 3 例,其中 2 例患者同时有 HCM 家族史、猝死家族史但无晕厥史,1 例患者有 HCM 家族史者和晕厥史。

本组青少年 HOCM 患者的另一大特点是合并冠状动脉肌桥需要行 CABG 的患者比例较高。所有 8 例接受 CABG 和 1 例接受肌桥松解术的患者均为术前冠状动脉造影检查发现冠状动脉肌桥, 其中 6 例自述有胸痛症状。因此, 肌桥引起的心脏微循环缺血可能是导致胸痛的原因<sup>[8, 9]</sup>。目前, 关于冠状动脉肌桥对 HCM 患者预后的影响尚有争议, 并且冠状动脉肌桥的处理方式尚无公认的标准。最近有学者认为: 长度大于 25 mm 和(或)深度大于 5 mm 的冠状动脉肌桥, CABG 更为安全, 肌桥松解术容易导致心室壁穿孔、室壁瘤等严重并发症; 肌桥长度如果小于 25 mm、深度小于 5 mm, 倾向于采用肌桥松解术<sup>[10]</sup>。本组 9 例冠状动脉肌桥病例中, 8 例采用了 CABG, 仅 1 例采用了肌桥松解术。随诊过程中经冠状动脉计算机断层摄影检查发现: 5 例行 CABG 的患者桥血管已经闭塞, 唯一 1 例行肌桥松解术患者的肌桥被消除, 血运良好。鉴于此, 我们认为, 对于 HOCM 合并冠状动脉肌桥的患者, 肌桥松解术可能更合适, 但尚需要大组病例进一步研究证实。

已有研究表明, LVOT 梗阻是 HOCM 患者向心力衰竭与死亡进展的独立预测因子<sup>[11]</sup>。本组 29 例青少年 HOCM 患者术后平均 LVOT 压差为  $(10.7 \pm 4.2)$  mmHg, LVOT 梗阻解除满意。同时研究也表明, HOCM 患者的心肌增厚程度 ( $\geq 30$  mm) 与猝死直接相关, 也是与预后有关的独立预测因子<sup>[12]</sup>。15 例患者术前室间隔厚度  $\geq 30$  mm, 29 例患者术后室间隔厚度平均为  $(16.9 \pm 7.1)$  mm, 与术前相比显著降低。而且经手术治疗后, 本组 29 例患者纽约心脏协会心功能分级显著改善, 血浆 N 末端 B 型利钠肽原水平显著下降。Ommen 等<sup>[13]</sup>的研究表明, 对于成年 HOCM 患者, 在手术解除 LVOT 梗阻且心功能显著改善后, 远期生存率与正常人群无差别, 明显优于未手术的 HOCM 患者。以上信息提示, 对于青少年 HOCM 患者, 采用改良扩大 Morrow 手术不仅能有效解除 LVOT 梗阻和改善心功能, 还可能改善远期生存率。

HOCM 患者一般会合并二尖瓣关闭不全, 本组 29 例青少年患者术后均为少量及以下二尖瓣反流, 即绝大部分患者接受改良扩大 Morrow 手术后, 二尖瓣反流得到纠正, 无需瓣膜相关手术, 这一点与先前的研究相一致<sup>[14]</sup>。一方面, 心肌切除足够时解除了 LVOT 梗阻, SAM 征消失, 二尖瓣反流得到纠正。另一方面, 可能与年龄有关。有研究表明, 年龄大

于 50 岁的患者由于二尖瓣及其瓣下装置本身的退行性病变或瓣膜相关疾病, 合并二尖瓣手术的几率明显增加<sup>[15]</sup>。

HOCM 手术中的常见并发症之一是主动脉瓣的医源性损伤。改良扩大 Morrow 术主要经主动脉根部横向切口切除室间隔异常肥厚心肌, 这通常使术野暴露困难, 导致手术空间狭小。由于青少年的主动脉瓣环直径小, 主动脉瓣更容易被损伤。本组 1 例患者术中牵引线损伤右冠瓣叶, 修复后无反流。操作时将牵引线根部放置套管可以显著减少对瓣叶的拉扯损伤。

虽然文献报道改良扩大 Morrow 手术后左束支阻滞的发生率相对较高, 但是需要植入永久起搏器的几率约为 3%, 且主要是因为术前伴有右束支阻滞<sup>[16]</sup>。本组 29 例患者中, 术后新发生 22 例(75.9%)左束支阻滞。1 例 18 岁女性患者术前为完全性右束支阻滞, 术后发生完全性房室阻滞, 植入永久起搏器。

随访期间, 2 例患者发生 SCD, 其室间隔厚度分别为 31 mm 和 36 mm, 猝死前最近的超声心动图检查均提示无 LVOT 梗阻, 纽约心脏协会心功能分级正常。尽管本组病例中至少一半患者具有 SCD 的危险因素, 然而均未接受埋藏式心脏复律除颤器(ICD)治疗来预防 SCD, 这可能是导致本组患者生存率低于之前报道的研究的原因<sup>[15-7]</sup>。研究表明, SCD 的发生与年龄有关: 8~16 岁患者 SCD 风险最高<sup>[17]</sup>。对于具有 SCD 传统危险因素的青少年 HCM 患者, 植入 ICD 显得尤为必要。国内外有研究提示, ICD 可以有效终止威胁生命的室性心律失常, 降低 SCD 发生率<sup>[18, 19]</sup>。但是, 近期 Maron 等<sup>[20]</sup>指出, 并不是所有具有传统 SCD 危险因素的患者一定会猝死, 而不具有传统 SCD 危险因素的患者若不植入 ICD 也可能发生猝死。依据传统 SCD 危险因素决策植入 ICD 会导致过度医疗及相关并发症, 而根据欧洲心脏学会 SCD 风险评估模型会导致 ICD 漏装。总之, 目前尚缺乏有效的 SCD 风险评估系统来筛选出明确需要安装 ICD 的病例。

综上所述, 改良扩大 Morrow 手术可有效解除 LVOT 梗阻, 改善症状和心功能, 术中充分暴露是保证手术效果的重要措施。

#### 参考文献

- [1] Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study.



- Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*, 1995, 92: 785–789.
- [2] Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2011, 124: 2761–2796.
- [3] Maskatia SA. Hypertrophic cardiomyopathy: infants, children, and adolescents. *Congenit Heart Dis*, 2012, 7: 84–92.
- [4] 罗明亮, 王水云, 宋云虎, 等. 118 例肥厚型梗阻性心肌病的外科治疗经验. *中华医学杂志*, 2013, 93: 110–113.
- [5] Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*, 2013, 128: 209–216.
- [6] Wang S, Luo M, Sun H, et al. A retrospective clinical study of transaortic extended septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in China. *Eur J Cardio-Thorac Surg*, 2013, 43: 534–540.
- [7] Iacovoni A, Spirito P, Simon C, et al. A contemporary European experience with surgical septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2080–2087.
- [8] Kunkala MR, Schaff HV, Burkhart H, et al. Outcome of repair of myocardial bridging at the time of septal myectomy. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97: 118–123.
- [9] 蔡衡, 万征, 林青, 等. 心肌桥的冠状动脉造影特点及临床意义. *中国循环杂志*, 2003, 18: 31–33.
- [10] Corban MT, Hung OY, Eshtehardi P, et al. Myocardial bridging. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2346–2355.
- [11] Maron MS, Maron BJ, Olivotto I, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2003, 348: 295–303.
- [12] Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1778–1785.
- [13] Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 470–476.
- [14] Wan CK, Dearani JA, Sundt TM, et al. What is the best surgical treatment for obstructive hypertrophic cardiomyopathy and degenerative mitral regurgitation?. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88: 727–732.
- [15] Yu EH, Omran AS, Wigle ED, et al. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 2219–2225.
- [16] Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy—alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2009, 30: 1080–1087.
- [17] Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, et al. Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2008, 29: 1160–1167.
- [18] Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 1527–1535.
- [19] 侯翠红, 郝素芳, 程怀兵, 等. 肥厚型心肌病高危患者植入埋藏式心律转复除颤器的疗效观察. *中国循环杂志*, 2015, 30: 123–126.
- [20] Maron BJ, Casey SA, Chan RH, et al. Independent assessment of the European Society of Cardiology sudden death risk model for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2015, 116: 757–764.

(收稿日期: 2015-07-12)

(编辑: 朱柳媛)

## 临床研究

## 1 岁以下先天性心脏病患儿体外循环下心脏术后甲状腺激素水平与延迟恢复的关系

陈思行, 李霞, 鲁中原, 王旭

## 摘要

目的: 探索 1 岁以下先天性心脏病患儿体外循环下心脏术后甲状腺激素水平与延迟恢复的关系。

方法: 回顾性分析 2014-01 至 2015-01 期间, 在我院行体外循环心脏手术的 186 例 1 岁以下患儿资料, 将术后小儿重症恢复室 (PICU) 停留时间  $\geq 5$  天定义为延迟恢复, 据此将 186 例患儿分成两组, PICU 停留时间  $\geq 5$  天的为延迟恢复组 ( $n=39$ ), PICU 停留时间  $<5$  天的为非延迟恢复组 ( $n=147$ )。对患儿术后的 24 h 甲状腺激素水平与延迟恢复情况进行统计分析。

结果: 与非延迟恢复组比较, 延迟恢复组术后 24 h 游离三碘甲状腺原氨酸 [FT3, ( $2.02 \pm 0.48$ ) pg/ml vs ( $2.27 \pm 0.46$ ) pg/ml]、总三碘甲状腺原氨酸 [TT3, ( $0.59 \pm 0.30$ ) ng/dl vs ( $0.71 \pm 0.24$ ) ng/dl]、总甲状腺素 [TT4, ( $5.39 \pm 2.58$ )  $\mu$ g/ml vs ( $6.49 \pm 2.20$ )  $\mu$ g/ml] 水平显著降低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。但是两组间游离甲状腺素水平及促甲状腺激素水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 术后 24 h 内的低水平的 FT3 (比值比 = 0.32; 95% 可信区间: 0.12~0.84;  $P < 0.05$ ) 是延迟恢复的独立危险因素。线性回归分析结果显示, 术后低水平的 FT3 与患儿的体重线性相关 ( $r=0.11$ ,  $P < 0.001$ )。

结论: 1 岁以下患儿体重越轻, 术后 24 h 内的 FT3 水平越低; 低水平 FT3 是患儿术后延迟恢复的独立危险因素。

关键词 甲状腺激素; 心脏缺损, 先天性; 延迟恢复

## Relationship Between Thyroid Hormone Levels and Prolonged Recovery After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass in Congenital Heart Disease Children Younger Than 1 Year of Age

CHEN Si-xing, LI Xia, LU Zhong-yuan, WANG Xu.

Pediatric Intensive Care Unit, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: WANG Xu, Email: fwpicu@163.com

## Abstract

Objective: To explore the relationship between thyroid hormone levels and prolonged recovery after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) in congenital heart disease (CHD) children younger than 1 year of age.

Methods: A total of 186 CHD children younger than 1 year treated in our hospital from 2014-01 to 2015-01 were retrospectively summarized. According to the pediatric intensive care unit (PICU) stay time, the patients were divided into 2 groups: Prolonged recovery group, the patients stayed in PICU  $\geq 5$  days,  $n=39$  and Non-prolonged recovery group, the patients stayed in PICU  $<5$  days,  $n=147$ . Thyroid hormone levels within 24 hours of operation with prolonged recovery conditions were studied.

Results: Compared with Non-prolonged recovery group, the patients in Prolonged recovery group showed decreased levels of FT3 ( $2.02 \pm 0.48$ ) pg/ml vs ( $2.27 \pm 0.46$ ) pg/ml, TT3 ( $0.59 \pm 0.30$ ) ng/dl vs ( $0.71 \pm 0.24$ ) ng/dl and TT4 ( $5.39 \pm 2.58$ )  $\mu$ g/ml vs ( $6.49 \pm 2.20$ )  $\mu$ g/ml, all  $P < 0.05$ ; while the levels of free thyroid hormone and thyrotropin were similar between 2 groups,  $P > 0.05$ . Multivariable logistical regression analysis presented that low level of FT3 within 24 hours of operation was the independent risk factor for prolonged recovery (OR= 0.32, 95% CI 0.12-0.84,  $P=0.02$ ); linear regression analysis indicated that post-operative reduction of thyroid hormone was related to low body weight of the patients ( $r=0.11$ ,  $P < 0.001$ ).

Conclusion: Lower body weight was usually having lower level of FT3 within 24 hours of operation, which was the independent predictor for prolonged recovery in CHD children younger than 1 year after cardiac surgery.

**Key words** Thyroid hormone; Heart defects, congenital; Prolonged recovery

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:588.)

随着先天性心脏病外科技术、体外循环技术、麻醉技术以及术后监护技术的不断提升。越来越多的专家提出早期给予有指征的患儿手术治疗<sup>[1,2]</sup>。但是低龄患儿器官组织发育不成熟,对体外循环、麻醉及手术反应大,依然有部分患儿预后不良甚至死亡。其中延迟恢复就是预后不良的一个重要指标<sup>[3]</sup>。所以探索延迟恢复的危险因素一直是人们关注的热点话题。近年来有研究提示,即使患者没有原发性甲状腺疾病,体外循环下心脏术后甲状腺激素水平也会降低,即出现正常甲状腺病态功能综合征(SES)<sup>[4,5]</sup>。虽然甲状腺激素水平通常会在术后 5~7 天内恢复正常水平<sup>[6]</sup>,但是 SES 往往预示着患儿术后心脏功能差,延迟恢复,预后不良<sup>[7]</sup>。并有学者提出通过术后补充甲状腺激素增加患儿心排出量,改善预后<sup>[8]</sup>。目前鲜有针对 1 岁以下患儿延迟恢复和 SES 发生情况的研究。本研究回顾性分析 1 岁以下患儿术后甲状腺激素水平对延迟恢复的影响,为进一步的干预提供证据。

## 1 资料与方法

**一般资料:**选取 2014-06 至 2015-01 期间,186 例 1 岁以下、在我院行体外循环心脏手术的患儿资料,其中男 107 例,平均年龄(6.33±2.78)个月,平均体重(6.82±1.89)kg。排除合并有原发性甲状腺疾病、21 三体综合征等可能影响术后甲状腺激素水平的患儿。186 例先天性心脏病患儿 RACHS-1 风险评估<sup>[9]</sup>分级、手术方式选择情况详见表 1。

**手术过程及术后处理:**186 例患儿均在全身麻醉低温体外循环下行手术,体外循环用全程超滤,术中温度 28~32℃。手术方式由主刀医师根据患儿病情及自身经验决定。所有手术由本中心的外科医师,麻醉师、体外循环师、护士配合完成。所有患儿均在术后转入小儿重症恢复室(PICU),由专业 PICU 医师和护士决定并给予患儿强心、利尿、机械通气等治疗。

**实验室设备及检查方法:**转入 PICU 后 24 h 早晨抽取静脉血样本 2 ml,送检验科分离血清,采用美国 ADVIA 全自动免疫分析仪,应用微粒子酶联免

疫法,测定促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)、游离甲状腺素(FT4)。

**表 1 186 例先天性心脏病患儿 RACHS-1 风险评估分级及手术方式选择情况**

RACHS-1 风险评估分级及术式选择	例 (%)
<b>1 级</b>	
房间隔缺损修补术	6 (3.2)
部分型肺静脉异位引流矫治术	1 (0.5)
<b>2 级</b>	
室间隔缺损修补术	79 (42.5)
房间隔缺损修补术 + 室间隔缺损修补术	17 (9.1)
法乐四联症根治术	31 (16.7)
完全型肺静脉异位引流矫治术 (>30 天)	14 (7.5)
肺动脉狭窄矫治术	4 (2.2)
<b>3 级</b>	
部分性心内膜垫缺损矫治术	1 (0.5)
完全型心内膜垫矫治术	3 (1.6)
右心室双出口矫治术	4 (2.2)
冠状动脉起源异常矫治术	3 (1.6)
Switch 手术	2 (1.1)
<b>4 级</b>	
Switch 手术 (并室间隔缺损修补术)	8 (4.3)
肺动脉闭锁矫治术	4 (2.2)
永存动脉干修复术	2 (1.1)
主动脉弓中断矫治术	5 (2.7)
<b>5 级</b>	
无	
<b>6 级</b>	
双根部调转手术	2 (1.1)
合计	186 (100.0)

**方法:**参考国外文献[10,11],我们将 PICU 停留时间 ≥ 5 天定义为延迟恢复。同时收集其他可能与患儿延迟康复相关的资料,包括:术后容量平衡情况、血管活性药物评分、术后并发症(包括呼吸功能不全、肾功能不全及低心排综合征),以及术后死亡情况。根据患儿术后 PICU 停留时间将 186 例患儿分成两组, PICU 停留时间 ≥ 5 天者为延迟恢复组(n=39), PICU 停留时间 <5 天者为非延迟恢复组(n=147)。

**统计学方法:**采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料依据其是否符合正太分布,用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )或者中位数(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)表示。单因素分析中,符合正太分布的计量资料比较用 t 检验,不符合正态分布的计量资料用秩和检验分析比较;计数资料以率或百分比表示,组间比较采用卡方检验;等级资料采用秩和检验;同时采用多因素 Logistic 回归分析影响



延迟恢复的危险因素, 用线性回归分析 FT3 与体重的关系, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患儿临床资料的比较(表 2): 与非延迟恢复组比较, 延迟恢复组年龄更小, 体重更低; 而 RACHS-1 风险评估平均秩次值较高, 体外循环时间、主动脉阻断时间和术后累计机械通气时间更长, 并发症的发生率以及死亡率较高(分别于术后 18 天, 21 天, 35 天死亡), 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 术后 24 h 所需的血管活性药物评分虽较高, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组之间的性别及 24 h 的液体平衡量差别无统计学意义( $P > 0.05$ ), 非延迟恢复组无死亡发生。

表 2 两组患儿临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	非延迟恢复组 (n=147)	延迟恢复组 (n=39)	P 值
年龄(月)	6.57 ± 2.80	5.64 ± 3.28	<0.05
体重(kg)	7.04 ± 1.72	5.99 ± 2.27	<0.01
男/女(例)	87/60	20/19	0.375
RACHS-1 风险评估(例)			
1 级	7	0	
2 级	122	23	
3 级	8	5	
4 级	9	10	
5 级	0	0	
6 级	1	1	
RACHS-1 风险评估平均秩次值	87.21	117.19	<0.01
体外循环时间(min)	75.07 ± 30.58	113.13 ± 43.32	<0.01
主动脉阻断时间(min)	47.53 ± 23.59	75.87 ± 34.45	<0.01
血管活性药物评分(分)*	10.00 (6.63, 12.00)	12.00 (8.00, 18.00)	0.07
液体平衡量(ml/(kg·d))	-23.19 ± 16.47	-19.76 ± 25.85	0.435
术后累计机械通气时间(h)*	6.00 (4.00, 11.00)	20.00 (10.00, 46.00)	<0.01
并发症[例(%)]	25 (17.01)	16 (41.03)	<0.01
死亡[例(%)]	0 (0.00)	3 (7.69)	<0.01

注: \* 为中位数( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )

两组患儿术后 24 h 甲状腺激素水平的比较(表 3): 与非延迟恢复组比较, 延迟恢复组术后 24 h FT3、TT3、TT4 水平显著降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。但是两组术后 FT4 水平及 TSH 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 3 两组患儿术后 24 h 甲状腺激素水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	非延迟恢复组 (n=147)	延迟恢复组 (n=39)	P 值
FT3 (pg/ml)	2.27 ± 0.46	2.02 ± 0.48	0.003
FT4 (ng/dl)*	1.01(0.92, 1.16)	0.99(0.88, 1.14)	0.497
TT3 (ng/dl)	0.71 ± 0.24	0.59 ± 0.30	0.001
TT4 (μg/ml)	6.49 ± 2.20	5.39 ± 2.58	0.009
TSH (UIU/ml)*	0.37(0.23, 0.57)	0.38(0.22, 0.65)	0.648

注: \* 中位数( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )。FT3: 游离三碘甲状腺原氨酸; FT4: 游离甲状腺素; TT3: 总三碘甲状腺原氨酸; TT4: 总甲状腺素; TSH: 促甲状腺激素

多因素 Logistic 回归分析(表 4): 将两组之间有统计学的临床变量放入多因素 Logistic 回归模型中, 包括: 年龄、体重、RACHS-1 风险评估、体外循环时间、主动脉阻断时间、机械通气时间、并发症例数以及术后 FT3、TT3、TT4。结果显示主动脉阻断时间[比值比(OR) = 1.03; 95% 可信区间(IC): 1.01~1.05;  $P < 0.001$ ]、机械通气时间(OR = 1.06; 95%CI: 1.03~1.10;  $P < 0.001$ )及 24 h FT3 水平(OR = 0.32; 95%CI: 0.12~0.84;  $P = 0.02$ )是术后延迟恢复的独立危险因素。

表 4 多因素 Logistic 回归分析

项目	回归系数	比值比(95% 可信区间)	P 值
主动脉阻断时间(min)	0.28	1.03 (1.01~1.05)	<0.001
呼吸机通气时间(min)	0.61	1.06 (1.03~1.10)	<0.001
术后 24 h FT3 水平(ng/dl)	-1.15	0.32 (0.12~0.84)	<0.02

注: FT3: 游离三碘甲状腺原氨酸。回归系数: 延迟恢复组/非延迟恢复组。

线性回归分析结果(图 1): 回归方程为  $FT3 = 0.11 \times \text{患儿体重(kg)} + 1.46$ , 结果显示患儿体重是与术后 24 h FT3 水平呈线性相关( $r = 0.11$ ,  $P < 0.001$ ), 而与年龄、体重、性别、RACHS-1 风险评估、体外循环时间及主动脉阻断时间不相关。

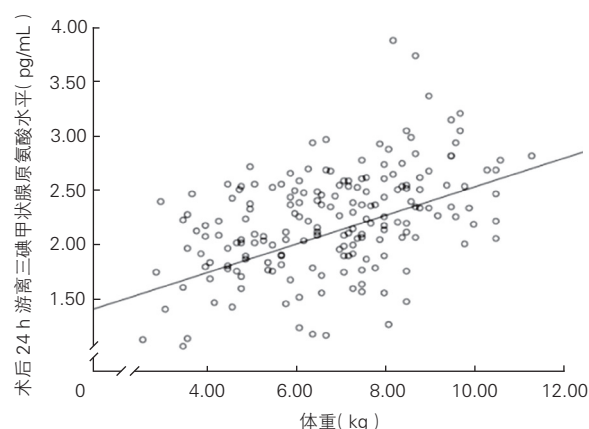


图 1 患儿体重与术后 24 h 游离三碘甲状腺原氨酸水平的散点图

## 3 讨论

1 岁以下患儿术后 24 h 低水平的 FT3 预示着延迟恢复, 而体重和术后 24 h FT3 水平相关。随着心外科、体外循环、麻醉科及术后重症监护技术的不断提高, 越来越多低龄先天性心脏病患儿可以在早期接受手术治疗<sup>[1]</sup>。由于低龄患儿的组织器官发育不良, 对手术、麻醉、体外循环反应较大, 部分患

儿术后依然会延迟恢复。有文献报道, 术后延迟恢复的患儿一年内的生存率仅 64%, 而且所有患儿都伴有明显的运动能力下降<sup>[10]</sup>。因此探索低龄患儿术后延迟恢复的危险因素已经成为热门话题。

SES 是指患儿没有原发性甲状腺疾病, 但是在一些应激状态下, 甲状腺激素水平也会降低, 常见于感染、炎症、手术、创伤等<sup>[4, 5, 12]</sup>。体外循环下心脏手术引起全身炎症反应, 易导致患儿术后 SES<sup>[13-16]</sup>。有文献报道, 术后甲状腺激素水平呈一过性的降低, 虽然大部分会在 1 周之内恢复到正常水平, 但是甲状腺激素水平的大幅度的降低预示着患儿预后不良<sup>[17, 18]</sup>, 甚至死亡<sup>[19]</sup>。Plikat 等<sup>[20]</sup>的研究发现, 术后甲状腺激素水平低的患者需要更多的机械通气支持。Kumar 等<sup>[21]</sup>则认为 T3 水平低预示病死率高。有研究发现术后甲状腺激素水平被认为能够比急性生理与慢性健康评分 - II (APACHE- II) 能够更好地预测患儿预后<sup>[22]</sup>。然而 SES 的机制尚未明确, 有学者认为患者在应激状态下存在着不同程度的缺血、缺氧及能量摄入不足, SES 是机体降低自身基础代谢的保护机制<sup>[23]</sup>。应激状态下, 机体存在着不同程度的缺氧、酸中毒、营养失衡, 以及机体分泌的儿茶酚胺、糖皮质激素等, 都可以导致 5'-脱碘酶活性降低, T4 向 T3 转化减少, 术后 FT3 水平降低最明显<sup>[24, 25]</sup>。有研究提出用术后 FT3 水平低是术后机械通气时间长、病死率高的独立预测因子<sup>[16, 17]</sup>。本研究发现延迟恢复组术后 24 h FT3、TT3 及 TT4 水平更低, 而低水平术后 FT3 是患儿延迟恢复的独立危险因素, 与其他研究结果相符合。

RACHS-1 风险评估是先天性心脏病手术复杂程度及手术风险的评估系统, 共分为 1~6 级, 等级越高, 手术越复杂, 风险越大<sup>[9]</sup>。有研究发现, RACHS-1 风险评估高的患儿与术后 PICU 的停留时间更长, 病死率更高<sup>[26]</sup>。本研究中, 单因素分析发现延迟恢复组患儿 RACHS-1 风险评估值比非延迟恢复组更高, 但是多因素分析显示 RACHS-1 风险评估值并不是患儿延迟恢复的独立危险因素。这与之前一些研究结果不符<sup>[27]</sup>。但是也有学者认为, RACHS-1 风险评估的不足之处在于缺乏个体化, 并不能完全反映患儿的全部情况, 因此需要与其他因素相结合<sup>[26]</sup>。而术后甲状腺激素水平是否能比 RACHS-1 风险评估更好的预测延迟恢复还需进一步研究。

术后甲状腺激素水平受多种因素影响。有研究报道, 年龄低、低体重、长时间体外循环, 甲状腺

激素水平似乎下降更明显<sup>[28]</sup>。新生儿术后刚转入 PICU 时 FT3 水平与体外循环时间、体重相关, 回归系数分别为 -0.68 和 0.4<sup>[29]</sup>。本研究提示 1 岁以下患儿术后 24 h 甲状腺激素水平与体重相关, 与以上结论基本相符。原因可能是低体重患儿营养状况更差, 难以耐受手术、体外循环的刺激, 术后全身炎症反应更重, 导致甲状腺激素水平更低。

有不少学者提出术后给予甲状腺激素水平降低的患儿补充甲状腺激素, 以增强心脏收缩力, 加快心率, 从而增加心输出量, 可以减少血管活性药物的用量, 促进患儿尽快恢复<sup>[30]</sup>。一项随机双盲对照试验提示, 给予心脏术后患儿补充甲状腺激素, 术后 FT3 水平明显上升, 心排指数增加 20.4%, 而安慰剂组仅增加 10%<sup>[31]</sup>。TRICC 研究表明, 给予 5 个月以下患儿口服甲状腺激素治疗可以改善近期预后<sup>[32]</sup>。本研究提示, 术后 FT3 水平降低预示着患儿延迟恢复, 我们推测术后给予 1 岁以下患儿补充甲状腺激素可以缩短 PICU 停留时间, 促进患儿早日康复。但是也有学者认为术后低水平甲状腺激素, 能够降低机体代谢水平, 降低患儿心肌耗耗, 起到保护心肌的作用, 所以不推荐术后补充甲状腺激素<sup>[26]</sup>。

本研究样本量较小, 且是单中心研究, 所以研究结果可能无法代表所有患儿的情况。因此研究结果还需要进一步临床试验来验证。

综上所述, 我们得出结论: 体外循环下心脏术后 24 h 低水平 FT3 是 1 岁以下患儿延迟恢复的独立危险因素, 而术后 24 h 的 FT3 水平和患儿体重线性相关。

#### 参考文献

- [1] Van Arsdell GS, Maharaj GS, Tom J, et al. What is the optimal age for repair of tetralogy of Fallot? *Circulation*, 2000, 102: 123-129.
- [2] 曾嘉航, 陈欣欣, 崔虎军, 等. 婴儿期不同月龄段对法洛四联症根治术手术效果的影响. *岭南心血管病杂志*, 2012, 18: 371-374.
- [3] 王旭, 李守军, 李霞, 等. 全腔静脉肺动脉连接术后 ICU 延迟恢复患儿风险分层管理. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2013, 20: 256-259.
- [4] Liu ML, Xu G, Huang ZY, et al. Euthyroid sick syndrome and nutritional status are correlated with hyposelenemia in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs*, 2011, 34: 577-583.
- [5] Hu YY, Li GM, Wang W. Euthyroid sick syndrome in children with diabetic ketoacidosis. *Saudi Med J*, 2015, 36: 243-247.
- [6] Talwar S, Khadgawat R, Sandeep JA, et al. Cardiopulmonary bypass and serum thyroid hormone profile in pediatric patients with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*, 2012, 7: 433-440.
- [7] Martinez-Quintana E, Rodriguez-Gonzalez F. Follow-up of congenital heart disease patients with subclinical hypothyroidism. *Cardiol Young*, 2015, 25: 1111-1118.

- [8] Marwali EM, Boom CE, Sakidjan I, et al. Oral triiodothyronine normalizes triiodothyronine levels after surgery for pediatric congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14: 701-708.
- [9] Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, et al. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 123: 110-118.
- [10] Bapat V, Allen D, Young C, et al. Survival and quality of life after cardiac surgery complicated by prolonged intensive care. *J Card Surg*, 2005, 20: 212-217.
- [11] Manji RA, Arora RC, Singal RK, et al. Long-Term Outcome and Predictors of Noninstitutionalized Survival Subsequent to Prolonged Intensive Care Unit Stay After Cardiac Surgical Procedures. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101: 56-63.
- [12] Ozcem B. Nonthyroidal illness syndrome in off-pump coronary artery bypass surgery. *Anatol J Cardiol*, 2016, 16: 69.
- [13] Akcevin A, Alkan-Bozkaya T, Qiu F, et al. Evaluation of perfusion modes on vital organ recovery and thyroid hormone homeostasis in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*, 2010, 34: 879-884.
- [14] Marks SD, Haines C, Rebeyka IM, et al. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis changes in children after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 2781-2786.
- [15] Lynch BA, Brown DM, Herrington C, et al. Thyroid dysfunction after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127: 1509-1511.
- [16] Eggum R, Ueland T, Mollnes TE, et al. Perfusion temperature, thyroid hormones and inflammation during pediatric cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 10: 76-80.
- [17] Cerillo AG, Storti S, Kallushi E, et al. The low triiodothyronine syndrome: a strong predictor of low cardiac output and death in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97: 2089-2095.
- [18] Gil-Gomez R, Blasco-Alonso J, Castillo-Martin R, et al. Prognostic indicators after cardiac surgery in children and their relationship with the oxidative stress response. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 2016, 63: 3-12.
- [19] Wang F, Pan W, Wang H, et al. Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study. *Crit Care*, 2012, 16: R11.
- [20] Plikat K, Langgartner J, Buettner R, et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism*, 2007, 56: 239-244.
- [21] Kumar KV, Kapoor U, Kalia R, et al. Low triiodothyronine predicts mortality in critically ill patients. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17: 285-288.
- [22] Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Thyrotropin concentration predicts outcome in critical illness. *Anaesthesia*, 1993, 48: 373-376.
- [23] Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007, 36: 657-672.
- [24] Economidou F, Douka E, Tzanela M, et al. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens)*, 2011, 10: 117-124.
- [25] 宋秀霞, 姜涛, 姚晓爱, 等. 急性心肌梗死患者甲状腺激素水平与冠状动脉病变严重程度相关性研究. *中国循环杂志*, 2012, 27: 21-24.
- [26] 曾敏, 李守军, 王旭, 等. 复杂先天性心脏病矫治术后的快速康复研究. *岭南心血管病杂志*, 2012, 18: 117-121.
- [27] 黄继红, 蔡及明, 张海波, 等. 小于 3 月龄婴儿先天性心脏病手术死亡危险度分析. *临床心血管病杂志*, 2014, 30: 792-796.
- [28] 罗俊, 薛玉良. 小儿体外循环心脏手术对甲状腺激素代谢的影响. *中国煤炭工业医学杂志*, 2009, 12: 1840-1841.
- [29] Plumpton K, Haas NA. Identifying infants at risk of marked thyroid suppression post-cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med*, 2005, 31: 581-587.
- [30] Bettendorf M, Schmidt KG, Tiefenbacher U, et al. Transient secondary hypothyroidism in children after cardiac surgery. *Pediatr Res*, 1997, 41: 375-379.
- [31] Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J, et al. Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *The Lancet*, 2000, 356: 529-534.
- [32] Portman MA, Fearneyhough C, Karl TR, et al. The Triiodothyronine for Infants and Children Undergoing Cardiopulmonary Bypass (TRICC) study: design and rationale. *Am Heart J*, 2004, 148: 393-398.

(收稿日期: 2016-02-25)

(编辑: 曹洪红)



## 临床研究

## 心脏手术中胸骨正中切口胸骨断面使用骨蜡填塞止血必要性的探讨

张士举, 王小启, 闫鹏, 李涵, 王立清

## 摘要

目的: 分析在心脏手术中, 骨蜡用于胸骨正中切口胸骨断面填塞止血的必要性。

方法: 连续入选 2011-01 至 2014-12 期间共 445 例患者, 其中 210 例患者的胸骨断面使用骨蜡(骨蜡组), 235 例患者的胸骨断面未使用骨蜡(无骨蜡组)。分别比较两组患者的二次开胸止血情况以及 12 小时、24 小时及总的引流量, 关胸时间和输血率。

结果: 骨蜡组和无骨蜡组分别有 2 例和 1 例患者二次开胸止血, 但与骨髓腔出血无关。两组患者的 12 小时、24 小时及总引流量分别为(451 ± 240) ml 和(483 ± 238) ml、(615 ± 304) ml 和(639 ± 285) ml、(842 ± 467) ml 和(842 ± 364) ml ( $P$  均 >0.05)。骨蜡组和无骨蜡组关胸时间分别为(68.0 ± 23.0) min 和(66.0 ± 19.0) min ( $P$ >0.05)。骨蜡组和无骨蜡组总输血率分别是 21% 和 19% ( $P$ >0.05)。

结论: 胸骨断面骨蜡的使用不会显著减少关胸后的引流量, 也不会影响关胸速度。应舍弃骨蜡在胸骨断面止血中的应用。

关键词 心脏外科手术; 胸骨切开术; 骨蜡

## Necessity of Bone Wax Stanching Bleeding at Sternal Edge in Patients With Cardiac Surgery by Median Sternotomy

ZHANG Shi-ju, WANG Xiao-qi, YAN Peng, LI Han, WANG Li-qing.

Department of Cardiac Surgery, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: WANG Li-qing, Email: wltsmd@sohu.com

## Abstract

Objective: To explore the necessity for application of bone wax stanching bleeding at sternal edge in cardiac surgery by median sternotomy.

Methods: A total of 445 patients who receive cardiac surgery by the same surgeon performing median sternotomy in our hospital from 2011-01 to 2014-12 were studied. According to application of bone wax stanching bleeding, the patients were divided into 2 groups: Bone wax group,  $n=210$  and Non-bone wax group,  $n=235$ . Re-thoracotomy for hemostasis, 12 h, 24 h and total draining volume after the operation and time of closing incision were compared between 2 groups.

Results: There were 2 patients and 1 patient received re-thoracotomy for hemostasis in Bone wax group and Non-bone wax group respectively, which was not related to bone marrow cavity bleeding. In Bone wax group and Non-bone wax group, the draining volume at 12 h post-operation were (451 ± 240) ml vs (483 ± 238) ml, at 24 h post-operation were (615 ± 304) ml vs (639 ± 285) ml and the total volume were (842 ± 467) ml vs (842 ± 364) ml, all  $P>0.05$ ; the time of closing incision were (68.0 ± 23.0) min vs (66.0 ± 19.0) min,  $P>0.05$ ; the total transfusion rates were 21% vs 19%,  $P>0.05$ .

Conclusion: Application of bone wax at sternum edge could neither affecting the drainage nor the speed of closing incision in cardiac surgery and therefore, it might be given up.

Key words Cardiac surgery procedures; Goiter, substernal; Bone wax

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:593.)

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心脏外科

作者简介: 张士举 主治医师 博士 主要从事缺血性心脏病的临床及基础研究 Email: mengqinunit@sina.com 通讯作者: 王立清 Email: wltsmd@sohu.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0593-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.016

临床上对于心脏外科正中开胸的患者, 通常使用骨蜡来填塞胸骨断面以减少出血。但骨蜡会影响胸骨的稳定性, 是导致胸骨正中伤口延迟愈合或不愈合的重要因素之一。既然骨蜡有这样的负面作用, 那么它带来的止血作用确实比不用骨蜡填塞胸骨好吗? 临床上有没有必要继续使用它呢? 本文回顾性地分析了使用骨蜡和不使用骨蜡患者术后资料来回答这个问题。

## 1 资料与方法

**临床资料:** 自 2011-01 至 2014-12 期间, 连续入选由同一名医生进行开胸操作的 445 例患者(排除再次手术患者以及术后需要主动脉内球囊反搏或左心室辅助的患者)。其中 210 例患者的胸骨断面使用骨蜡(骨蜡组), 235 例患者的胸骨断面未使用骨蜡(无骨蜡组)。

**研究指标:** 比较两组患者的术后二次开胸止血发生率, 12 小时、24 小时及总的引流量、关胸时间(从鱼精蛋白中和肝素开始计算)和输血率。

**统计学处理:** 采用 SPSS 20 统计软件进行统计学分析, 连续变量以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 分类变量以计数或百分比表示。两组的输血率比较采用卡方检验, 其他指标的比较采用独立样本 t 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者的基线资料比较(表 1): 除了在手术种类中两组患者单纯冠脉旁路移植术和单纯换瓣手术的比例有显著性差异外, 其他如年龄、体重指数、体外循环手术比例、体外循环时间、阻断时间等差异均无统计学意义。

表 1 两组患者的基线资料比较

	骨蜡组 (n=210)	无骨蜡组 (n=235)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	54.0 $\pm$ 13.0	56.0 $\pm$ 13.0
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	24.0 $\pm$ 3.7	25.0 $\pm$ 3.5
女性 [例 (%)]	78 (37)	80 (34)
单纯冠脉旁路移植术 [例 (%)]	90 (43)	141 (60)*
单纯瓣膜手术 [例 (%)]	69 (33)	54 (23)*
冠脉旁路移植合并瓣膜手术 [例 (%)]	10 (5)	7 (3)
先天性心脏病 [例 (%)]	25 (12)	17 (8)
其他手术 [例 (%)]	15 (7)	14 (6)
体外循环手术比例 [例 (%)]	164 (78)	197 (84)
体外循环时间 (min, $\bar{x} \pm s$ )	106.0 $\pm$ 37.0	108.0 $\pm$ 50.0
阻断时间 (min, $\bar{x} \pm s$ )	75.0 $\pm$ 28.0	73.0 $\pm$ 29.0

注: 与骨蜡组比较 \* $P < 0.05$

**二次开胸止血情况比较:** 无骨蜡组患者中有 2 例术后 3 小时内行二次开胸止血, 1 例为术中发现静脉桥侧枝钛夹崩开出血, 另 1 例为固定胸骨的钢丝导致的肋间软组织出血。骨蜡组有 1 例因心外膜临时起搏导线缝合处出血二次开胸止血。

**两组患者术后引流量比较:** 骨蜡组和无骨蜡组患者术后 12 小时的引流量分别为 (451  $\pm$  240) ml 和 (483  $\pm$  238) ml, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。骨蜡组和无骨蜡组患者的 24 小时引流量分别为 (615  $\pm$  304) ml 和 (639  $\pm$  285) ml, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。骨蜡组和无骨蜡组的术后总引流量分别为 (842  $\pm$  467) ml 和 (842  $\pm$  364) ml, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

**两组的关胸时间比较:** 骨蜡组关胸时间为 (68.0  $\pm$  23.0) min, 无骨蜡组关胸时间为 (66.0  $\pm$  19.0) min, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

**两组的总输血率比较:** 骨蜡组和无骨蜡组的总输血率分别是 21% 和 19% (其中包含体外循环过程中补充红细胞), 两组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

心脏外科术中会使用肝素抗凝, 因此创面的失血会比较明显。在肝素中和前, 在使用体外循环的情况下, 所有创面出血可以返回循环, 但当心脏手术结束肝素中和后, 创面的出血则无法直接返回循环。绝大部分软组织的创面可以通过电凝或者结扎等手段达到止血目的。但劈开的胸骨断面作为一个重要的失血创面, 用上述止血方法无法实现止血。而心脏手术后因为出血多而再次开胸止血是心脏手术后一个常见的问题。妥善止血以减少二次开胸止血一直是心外科医生追求的一个重要目标之一。因此用骨蜡填塞骨髓腔就成为多年来心脏外科手术中应用的最主要的胸骨断面止血方法<sup>[1]</sup>。

但是, 目前公认骨蜡的使用对胸骨正中切口的心脏手术刀口的愈合具有明显的负面作用, 它不被骨组织吸收, 在局部形成肉眼肿, 能够导致胸骨的不稳定和骨头的延迟愈合, 而由此导致的刀口的不愈合和感染会增加患者痛苦, 延长住院时间, 增加医疗费用, 严重时会导致患者的死亡<sup>[2-5]</sup>, 还有报道认为骨蜡能导致卒中<sup>[6]</sup>。在当今心脏手术日益安全, 心脏手术整体死亡率已经很低的情况下, 由胸骨正

中切口的不愈合和感染导致的死亡就显得很突出<sup>[7]</sup>。

在临床实践中,近年来,作者选择了舍弃骨髓腔填塞骨蜡止血的做法,而是直接将胸骨拧紧对合。因此有条件对这两种方式进行回顾性分析,看骨蜡填塞骨髓腔到底在多大程度上减少出血,或者说骨蜡到底带来多大的正面作用。

从本研究中可以看出,在没有使用骨蜡的情况下,虽然没有统计学差异,但术后 12 小时和术后 24 小时无骨蜡组引流量均值略高于骨蜡组,尤其是无骨蜡组患者的术后 12 小时引流量高出骨蜡组约 30 ml。但是两组最终总引流量相当。作者认为用胸骨锯锯开的胸骨断面并无骨质缺损,胸骨对合后,骨髓腔得到很好的封闭,虽然有骨缝存在,但只要患者有基本的凝血功能,这条规则的骨缝很快会被骨髓腔内的血凝块封闭,阻止血液的进一步流失。因此在骨面对合后早期,还没有形成血凝块时出血会略多一点,但当血凝块一旦形成,则无骨蜡组患者的骨髓腔的渗出会迅速减少。骨蜡组患者正好与此相反,骨蜡的使用从开始就可以减少骨髓断面的出血,但可能由于骨蜡的存在影响了断面血凝块的形成,或者骨蜡作为异物会刺激组织渗出,后期引流反而偏多,最后导致两组患者的总引流量相等。

理论上讲,关胸过程中,如果医生视野内出血较多,则会影响医生判断,阻碍医生关胸,从而延长关胸时间。但本研究显示两组患者关胸时间并没有明显差别。这是因为本研究中,两组患者的关胸过程均有一名医生完成,除了骨蜡的使用这个环节以外,其他影响止血、关胸的因素在两组患者是完全相同的。作者认为即便视野中有血液,但关胸医生只需确认血液来自于骨髓腔而非骨髓腔以外的地方即可正常关胸,从而避免了术野内血液对关胸进程的影响。因此作者认为,在不用骨蜡的情况下,如果关胸者能够认识到胸骨骨髓腔出血可以通过对合胸骨来消除掉,那么即便骨髓腔有出血,也不会影响到医生的关胸速度。

从胸骨劈开后到体外循环转机前以及从转机结束鱼精蛋白中和肝素后到胸骨对合前这两个时间段内,在不应用骨蜡的情况下,骨髓创面会有渗血,但在目前血液回收装置得到广泛应用的情况下,这些渗出的血液也可以得到回收利用。但由于本研究是回顾性研究,每个病人的回收血量均由手术室巡回护士估测为 200 ml,因此无研究价值。而从输血率角度考虑,两组患者的围手术期输血率无明显差别。目前也已经有报道认为骨蜡的使用并不会减少血液制品的使用<sup>[8]</sup>。总之,在目前的技术条件下,即便不使用骨蜡,也不会明显增加血液的丢失,考虑到骨蜡对伤口的不良影响,作者认为应该舍弃骨蜡在心脏外科手术中的应用。

由于本文是回顾性研究,因此可能有一定的局限性,期待进一步的随机对照研究对上述结论进一步验证。

#### 参考文献

- [1] Brightmore TG, Hayes P, Humble J, et al. Haemostasis and healing following median sternotomy. *Langenbecks Arch Chir*, 1975, Suppl: 39-41.
- [2] Allison RT. Foreign body reactions and an associated histological artifact due to bone wax. *Br J Biomed Sci*, 1994, 51: 14-17.
- [3] Harjula A, Jarvinen A. Postoperative median sternotomy dehiscence. *Scand J Thor Cardiovasc*, 1983, 17: 277-281.
- [4] Robicsek F, Fokin A, Cook J, et al. Sternal instability after midline sternotomy. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 48: 1-8.
- [5] Sudmann B, Bang G, Sudmann E, et al. Histologically verified bone wax (beeswax) granuloma after median sternotomy in 17 of 18 autopsy cases. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2004, 25: 346-348.
- [6] Kumar A, Kale SS, Dutta R, et al. Post-thoracotomy paraplegia due to epidural migration of bone wax. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 35: 734-736.
- [7] Borger MA, Rao V, Weisel RD, et al. Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg*, 1998, 65: 1050-1056.
- [8] Prziborowski J, Hartrumpf M, Stock UA, et al. Is bonewax safe and does it help? *Pathology*, 2006, 38: 138-141.

(编辑:许菁)

(收稿日期:2016-03-12)



## 临床研究

## 心肌淀粉样变心电图学特征研究

黄静涵, 陆敏杰, 孙兴国, 赵世华

## 摘要

目的: 分析总结无创性心电图学检查诊断心肌淀粉样变(CA)的特点。

方法: 回顾分析 2008-08 至 2013-12 我院诊断为 CA 的 60 例患者的临床及其心电图学特征。

结果: 60 例 CA 患者中男性 48 例, 女性 12 例。初诊率低, 确诊平均年龄(54.5 ± 14.2)岁。60 例患者中: (1)合并心力衰竭 32 例(53.3%), 胸腔或心包积液 12 例(20%), 房性心律失常 20 例(33.3%), 室性心律失常 8 例(13.3%), 窦房阻滞 4 例(6.7%), 房室阻滞 15 例(25%), 左束支阻滞 4 例(6.7%), 右束支阻滞 5 例(8.3%), 室内阻滞 8 例(13.3%); (2)合并肢体导联低电压 32 例(53.3%), 胸前导联假性 Q 波 52 例(86.7%), ST-T 改变 48 例(60%), 其中 30 例同时合并肢体导联低电压和假性 Q 波; (3)合并胸腔或心包积液、胸前假性 Q 波患者出现肢体导联低电压比例显著升高, 但仍有 22 例(45.8%)不存在胸腔或心包积液的患者出现肢体导联低电压; (4) QRS 间期为(104 ± 26) ms, QT 间期为(404 ± 34) ms, QTc 为(462 ± 35) ms。aVR 导联最小负向 R 波电压均值为 0.17 mV、QRS 波电压均值为 0.30 mV, 肢体导联和 V<sub>1-3</sub> 导联 R 波电压均值均 < 0.5 mV, V<sub>1-3</sub> 的 Q 或 S 波电压均值分别为 0.62 mV、1.61 mV 及 1.56 mV。V<sub>1-3</sub> 导联 R/S 的比值分别为 0.19、0.12 和 0.20。

结论: CA 患者胸前导联假性 Q 波发生率最高, 同时合并肢体导联低电压、胸前导联假性 Q 波伴深 Q 或 S 波以及 ST-T 改变有助于 CA 的鉴别诊断。

关键词 心电图描记术; 淀粉样变性; 心肌

## Electrocardiographic Characteristics in Patients With Cardiac Amyloidosis

HUANG Jing-han, LU Min-jie, SUN Xing-guo, ZHAO Shi-hua.

Cardiopulmonary Function Testing Center, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: LU Min-jie, Email: coolkan@163.com

## Abstract

Objective: To study the diagnostic characteristics of cardiac amyloidosis (CA) by non-invasive electrocardiography (ECG) in relevant patients.

Methods: We retrospectively analyzed 60 CA patients diagnosed in our hospital from 2008-08 to 2013-12 for their clinical and ECG characteristics.

Results: There were 48 male and 12 female patients with the ratio of 4: 1. The first time diagnosis rate was low and the average age for confirmed diagnosis was at (54.5 ± 14.2) years. ① There were 32 (53.3%) cases combining heart failure, 12 (20%) with pleural effusion, 20 (33.3%) with atrial arrhythmia, 8 (13.3%) with ventricular arrhythmia, 4 (6.7%) with sinoatrial block, 15 (25%) with atrio-ventricular block, 4 (6.7%) with left bundle branch block (LBBB), 5 (8.3%) with RBBB and 8 (13.3%) with intra-ventricular block. ② There were 32 (53.3%) cases with low voltage on limb leads, 52 (86.7%) with pseudo-infarct pattern, 48 (60%) with ST-T abnormality and 30 (50%) combining low voltage on limb leads with pseudo-infarct pattern. ③ The patients combining pleural effusion and with pseudo-infarct pattern had the increased ratio of low voltage on limb leads, while there were still 22 (45.8%) cases without pleural effusion had low voltage on limb leads. ④ ECG characteristics for 60 CA patients were as follows: QRS duration (104 ± 26) ms, QT interval (404 ± 34) ms, QTc (462 ± 35)

基金项目: 北京市自然科学基金青年项目(7154232)

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心肺功能检测中心(黄静涵、孙兴国), 磁共振检查室(陆敏杰、赵世华)

作者简介: 黄静涵 助理研究员 硕士 主要从事心血管疾病临床与科研工作 Email: huangjinghan@sohu.com 通讯作者: 陆敏杰 Email: coolkan@163.com 中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0596-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.017

ms; the R wave of avR 0.17 mV, QRS wave 0.30 mV; the R wave of limb leads and  $V_{1-3}$  were all  $<0.5$  mV, the S wave of  $V_{1-3}$  were 0.62 mV, 1.61 mV, 1.56 mV; the R/S ratio of  $V_{1-3}$  were 0.19, 0.12, 0.20 respectively.

Conclusion: CA patients had the highest incidence of pseudo-infarct pattern; meanwhile, combining with low voltage on limb leads, pseudo-infarct with long Q or S wave and ST-T abnormality but normal QRS duration was helpful for differential diagnosis of CA in clinical practice.

**Key words** Electrocardiography; Amyloidosis; Myocardium

(Chinese Circulation Journal, 2016, 31:596.)

不可溶性纤维淀粉样蛋白沉积于器官或组织细胞间,引起结构和功能改变,最常受累的器官为心脏,在心脏沉积引起的疾病称为心肌淀粉样变(CA),常常引起心力衰竭。由于CA症状不典型,特别是早期仅显示心脏壁厚度逐渐增加和心室顺应性异常,临床上一些CA患者可能被误诊为肥厚性心脏疾病(主要是非阻塞性肥厚型心肌病)<sup>[1-5]</sup>。超声心动图和对比增强计算机断层摄影术(CT)均不能很好识别CA,心内膜心肌活检(EMB)可确诊CA。1922年Bennhold发现该物质在刚果红染色呈砖红色,在偏光显微镜下出现苹果绿双折光现象,但作为一种有创性的检查方法,受到诸多因素包括技术和经济条件的限制。心脏磁共振成像(CMR)对诊断CA具有独特的优势<sup>[6-10]</sup>。然而,目前EMB和CMR检查很难广泛应用。心电图作为常规用于评估心脏疾病的无创性诊断工具,方便实用,可作为筛查疾病的常用工具。本研究旨在通过分析CA患者心电图特征,为CA的早期发现和诊断提供线索。

## 1 资料与方法

研究人群:作为单中心回顾性研究,选择从2008-08至2013-12就诊于我院的CA患者60例,CA确诊至少满足以下条件中的一项:(1)临床和实验室证据存在淀粉样变;(2)临床和CMR检查<sup>[7]</sup>显示CA特定图形特征,包括平均左心室壁的厚度(隔部或后壁)大于12 mm,在不合并肺或系统性高血压的情况下右心室游离壁增厚及左心室增厚。60例患者中40例CA患者的组织或器官活检与Congored染色和示范下偏振光苹果绿双折射阳性,其中5例患者心脏移植术后病理检查确诊CA,7例确诊多发性骨髓瘤合并淀粉样变,28例患者经器官或组织活检确诊。其余20例患者通过CMR和临床症状被诊断为CA。

数据收集:(1)收集患者的一般临床资料,并通过电话或门诊对患者进行随访。60例患者入院时进

行标准12导联心电图检查。(2)心电图的数据包括:心率、传导异常包括左或右束支阻滞、电压(肢体导联低电压定义为在肢体导联每个肢体QRS波群的电压幅度 $\leq 0.5$  mV)<sup>[11]</sup>,假Q波模式即假性心肌梗死图形为没有阻塞性冠状动脉疾病的心电图至少两个相邻导联病理性Q波。此外,计算全部12导联R波的电压(定义为R波的最大值),Q或S波(定义为Q或S波的最大值)和QRS波群(定义为QRS波的最大总和),心电图的电压单位为mV。QT间期(通常为300~440 ms)的计算从QRS波开始至T波的结束,即从QRS波的起点到T波降支与基线交点的时间<sup>[12]</sup>。校正的QT(QTc)持续时间(一般为440 ms)采用Bazett公式计算<sup>[13]</sup>。(3)所有患者均行CMR检查,并获取左心室射血分数(LVEF)及左心室壁厚度参数。

统计学方法:应用SPSS 20.0软件包进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料的比较采用 $t$ 检验;计数资料以百分数表示,比较采用 $\chi^2$ 检验进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

患者的一般临床特点(表1):60例CA患者中男性占80%。9例(15%)患者初诊为限制性心肌病,其中仅1例患者结合外院皮肤组织病理检查诊断为CA。15例(院外)初诊为肥厚型心肌病(包括肥厚型非梗阻性心肌病),6例患者初诊为冠心病,11例患者初诊为心肌病(包括扩张型心肌病4例、心肌致密化不全1例),另19例以心力衰竭待诊或病因不明入院。

心电图学特点(表2):60例CA患者最常见的心电图学异常包括胸前导联假性Q波[52例(86.7%)]、ST-T改变[48例(60%)]及肢体导联低电压[32例(53.3%)]。其中30例患者同时合并假性Q波及肢体导联低电压。

表 1 60 例心肌淀粉样变患者一般临床特点[例(%)]

项目	数值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	54.5 ± 14.2
男性	48 (80.0)
家族史	7 (11.7)
心力衰竭	32 (53.3)
胸腔或心包积液	12 (20.0)
左心室射血分数*(%, $\bar{x} \pm s$ )	43.4 ± 12.3
左心室最大厚度*(mm, $\bar{x} \pm s$ )	16.5 ± 3.9
初诊情况	
肥厚性心肌病	15 (25.0)
冠心病	6 (10.0)
限制性心肌病	9 (15.0)
心肌病	11 (18.3)
待诊	19 (31.7)

注: \*: 心脏磁共振成像检查

表 2 60 例心肌淀粉样变患者心电图学特点[例(%)]

项目	数值(%)
房性心律失常*	20 (33.3)
室性心律失常 <sup>△</sup>	8 (13.3)
窦房阻滞	4 (6.7)
房室阻滞	15 (25.0)
I 度	10 (16.7)
II 度	4 (6.7)
III 度	1 (1.6)
左束支阻滞	4 (6.7)
右束支阻滞	5 (8.3)
室内阻滞	8 (13.3)
肢导低电压	32 (53.3)
胸导假性 Q 波	52 (86.7)
ST-T 改变	48 (60.0)
QRS 间期(ms, $\bar{x} \pm s$ )	104 ± 26
QT 间期(ms, $\bar{x} \pm s$ )	404 ± 34
QTc(ms, $\bar{x} \pm s$ )	462 ± 35

注: QTc: 校正的 QT 间期。\*: 包括心房颤动、心房扑动、房性逸搏、房性早搏及房性心动过速。<sup>△</sup>: 包括室性心动过速、室颤及室性早搏

12 导联 QRS 电压值(表 3): 因胸前导联假性 Q 波及肢体导联低电压是 CA 发生率最高的心电图学特征, 为了进一步探索关联性, 本研究量化分析了标准

12 导联的 QRS 波电压值。肢体导联 QRS 电压的平均值为(0.30~0.52) mV, aVR、I、aVL 导联的电压最小, 肢体导联 aVR 的负向 R 波电压值最小仅为 0.17 mV、QRS 波电压均值为 0.30 mV, I 导联 R 波电压值为 0.26 mV、QRS 波电压均值为 0.36 mV, 肢体导联以及胸前导联 V<sub>1-3</sub> 的平均 R 波电压和均 ≤ 0.5 mV。胸前导联呈现假性心肌梗死图形即胸前导联递增不良, V<sub>1-3</sub> 导联的 R 波矮小甚至缺失, 呈大 S 波或 Q 波图形, V<sub>1-4</sub> 的 S 波电压平均值分别为 0.62 mV、1.61 mV、1.56 mV 及 1.08 mV。V<sub>1-4</sub> 的 R/S 均 < 1。

表 3 60 例心肌淀粉样变患者心电图 12 导联 QRS 波电压(mV,  $\bar{x} \pm s$ )

导联	R 波	Q 波或 rS 波	QRS 波	R/S
I	0.26 ± 0.37	0.09 ± 0.14	0.36 ± 0.39	2.89
II	0.28 ± 0.47	0.23 ± 0.20	0.52 ± 0.52	1.22
III	0.24 ± 0.35	0.27 ± 0.25	0.51 ± 0.40	0.89
aVR	0.17 ± 0.20	0.14 ± 0.12	0.30 ± 0.16	1.21
aVL	0.24 ± 0.27	0.13 ± 0.18	0.37 ± 0.31	1.84
aVF	0.24 ± 0.26	0.23 ± 0.28	0.47 ± 0.37	1.04
V <sub>1</sub>	0.12 ± 0.28	0.62 ± 0.51	0.74 ± 0.49	0.19
V <sub>2</sub>	0.20 ± 0.40	1.61 ± 0.94	1.81 ± 0.92	0.12
V <sub>3</sub>	0.31 ± 0.56	1.56 ± 1.01	1.88 ± 1.04	0.20
V <sub>4</sub>	0.63 ± 0.82	1.08 ± 0.65	1.72 ± 1.03	0.58
V <sub>5</sub>	0.79 ± 0.65	0.55 ± 0.48	1.34 ± 0.77	1.44
V <sub>6</sub>	0.65 ± 0.37	0.31 ± 0.36	0.96 ± 0.49	2.10

CA 患者呈肢体导联低电压的关联因素(表 4): 根据 CA 患者是否合并心力衰竭、胸腔或心包积液、胸前导联假性 Q 波, 进一步观察患者心电图检查结果是否合并肢体导联低电压情况, 表 4 显示合并胸腔或心包积液、胸前导联假性 Q 波的患者出现肢体导联低电压的比例显著升高, 但是仍有 22 例(45.8%) 不存在胸腔或心包积液的患者出现肢体导联低电压。图 1、2 显示 2 例 CA 患者的心电图表现。

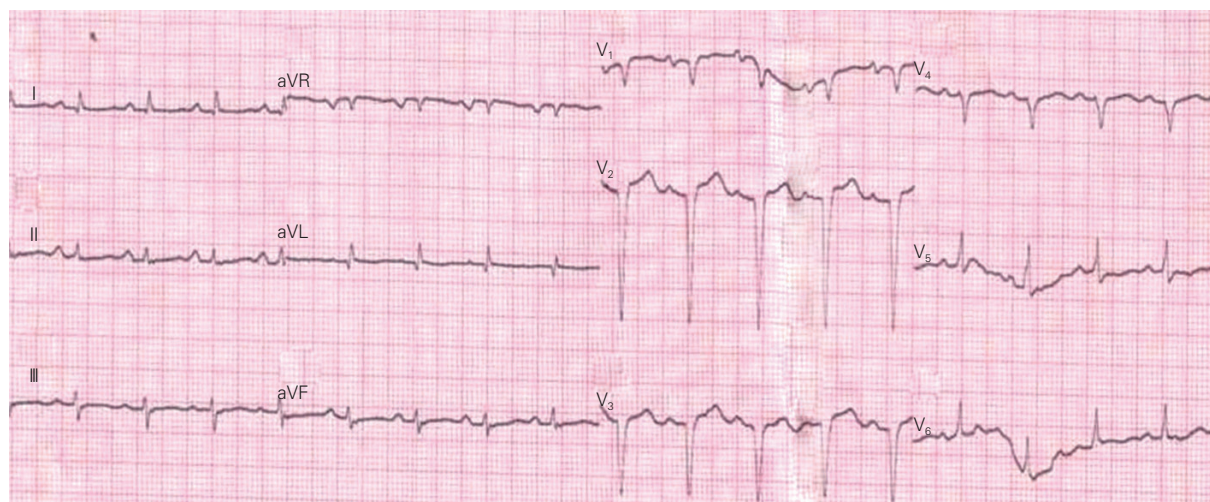


图 1 一例 43 岁男性心肌淀粉样变患者(心脏磁共振成像提示少量心包积液), 心电图示窦性心律, 胸前导联假性 Q 波



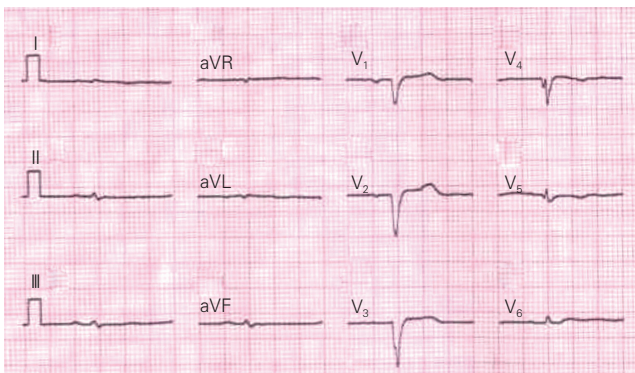


图 2 一例 65 岁男性淀粉样变患者, 心电图示窦性心律, 肢体导联低电压以及胸前导联假性 Q 波

表 4 60 例心肌淀粉样变患者心电图呈肢体导联低电压的关联因素

合并症	合并肢体导联低电压	不合并肢体导联低电压	P 值
心力衰竭			
合并 (n=32)	17	15	0.972
不合并 (n=28)	15	13	
胸腔或心包积液			
合并 (n=12)	10	2	<0.05
不合并 (n=48)	22	26	
胸前假性 Q 波			
合并 (n=52)	31	21	<0.05
不合并 (n=8)	1	7	

### 3 讨论

CA 是一种心肌结构功能紊乱的疾病, 淀粉样变性的疾病是由错误折叠的不溶性蛋白聚集在细胞外沉积引起的, 淀粉样变浸润在心肌组织内沉积引起心脏结构与功能的改变<sup>[14]</sup>。临床上一般分为原发性和继发性: 发生于结核、类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、慢性骨髓炎、慢性化脓性和消耗性疾病等, 或发生于多发性骨髓瘤者均称为继发性淀粉样变; 如无以上病因, 则为原发性淀粉样变, 多与遗传有关(本研究入选病例中有 7 例确诊多发性骨髓瘤合并淀粉样变)<sup>[15, 16]</sup>。本研究中男性患者占 80%, 略高于以往研究<sup>[17]</sup>。目前公认心内膜下心肌活检是诊断 CA 的金标准。1975 年 Schroeder 提出国外首个心肌活检诊断 CA 的报道; 我国马文珠等<sup>[18]</sup>于 1986 年报道了使用心内膜下活检诊断 CA。但是由于有创性的心内膜下心肌活检的开展受到诸多因素的影响, 很难在基层医院开展, 使得本病初诊时确诊率较低。在本研究中, 22 例(45.8%)患者被误诊为肥厚型(非梗阻性)心肌病以及冠心病, 与其临床症状不典型以及常规超声心动图、心电图改变缺乏特征性有关。CMR 能较好地诊断 CA, 本研究中所有患

者均行 CMR 检查, 结果显示 CA 患者的 CMR 提示轻度左心室肥厚, 以室间隔增厚最为常见, 20% 患者合并胸腔或心包积液。

本研究主要评估了 CA 的心电学特征。胸前导联假性心肌梗死样改变、ST-T 改变伴肢体导联低电压是 CA 患者最明显的心电学特征, 其中胸前导联假性 Q 波的发生率最高, 这与以往的研究结果相似<sup>[19-21]</sup>。本研究通过分析合并心力衰竭、胸腔或心包积液、胸前导联假性 Q 波的 CA 患者出现肢体导联低电压的比例, 结果显示合并心力衰竭对出现肢体导联低电压未见显著影响, 合并胸腔或心包积液、胸前导联假性 Q 波的患者出现肢体导联低电压的比例明显高于不合并者, 但是仍有将近一半不合并胸腔或心包积液的 CA 患者心电图检查出现肢体导联低电压, 可能与 CA 影响心电传导活动有关。当患者同时出现肢体导联低电压以及胸前导联假性 Q 波时, CA 的可能性增大。由于肢体导联低电压并不是 CA 患者所独有, 在一些肥厚型心肌病患者亦可出现<sup>[1, 22-25]</sup>, 因此 CA 患者出现肢体导联低电压的原因尚待进一步研究。本研究以量化的指标具体分析各导联的具体电压值, 结果显示 aVR、I、aVL 导联电压最小, aVR 导联电压均值最小负向 R 波电压为 0.17 mV、QRS 波电压为 0.30 mV, 肢体导联和 V<sub>1-3</sub> 导联 R 波电压平均值均 <0.5 mV。结合以上定性及量化的指标, 可以对 CA 的心电图诊断得出初步判断。

本研究从心电学角度提供了 CA 患者的心电图特点, 对早期诊断治疗<sup>[26]</sup>和改善患者的预后<sup>[27]</sup>, 具有重要的临床意义。然而确诊该疾病需要相当长的时间, 特别是在疾病的早期, 超声心动图诊断 CA 敏感性不高。CMR 和组织或器官活检虽然可确诊, 但该技术难以在临床广泛普及应用。而心电图是最常用的心脏辅助诊断工具, 方便易得。本研究的局限性为一项小样本回顾性研究, 并非所有患者的诊断都基于 EMB。且研究对象并不完全是早期就诊患者, 这可能造成在淀粉样变性病的心电图的诊断标准更高。

### 参考文献

- Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*, 2005, 79: 319-328.
- Hess EP, White RD. Out-of-hospital cardiac arrest in patients with cardiac amyloidosis: presenting rhythms, management and outcomes in

- four patients. *Resuscitation*, 2004, 60: 105-111.
- [3] Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 2101-2110.
- [4] Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med*, 2006, 166: 1805-1813.
- [5] Kim SH, Kim SO, Han S, et al. Long-term comparison of apical versus asymmetric hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J*, 2013, 54: 207-211.
- [6] Hosoya Y, Watanabe M, Terashima M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in a patient with amniotic fluid embolism associated with severe cardiopulmonary complications. *Int Heart J*, 2013, 54: 119-122.
- [7] Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*, 2005, 111: 186-193.
- [8] Niida T, Isoda K, Sasaki M, et al. Late gadolinium enhanced high resolution magnetic resonance imaging reveals pathophysiological condition of cardiac sarcoidosis. *Int Heart J*, 2009, 50: 263-266.
- [9] Solar M, Zizka J, Dolezal J, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance and thallium scintigraphy in the detection of myocardial viability: a prospective comparative study. *Int Heart J*, 2006, 47: 521-532.
- [10] Ota S, Tanimoto T, Hirata K, et al. Assessment of circumferential endocardial extent of myocardial edema and infarction in patients with reperfused acute myocardial infarction: a cardiovascular magnetic resonance study. *Int Heart J*, 2014, 55: 234-238.
- [11] Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*, 2005, 112: 2047-2060.
- [12] Perkiömäki JS, Koistinen MJ, Yli-Mayry S, et al. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26: 174-179.
- [13] Ahnve S. Correction of the QT interval for heart rate: review of different formulas and the use of Bazett's formula in myocardial infarction. *Am Heart J*, 1985, 109: 568-574.
- [14] Yusuf SW, Solhpour A, Banchs J, et al. Cardiac amyloidosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2014, 12: 265-277.
- [15] 杨兴生, 孙静平, 余卓文, 等. 心脏淀粉样变性病及其治疗的新进展. *中国医刊*, 2012, 47: 9-11.
- [16] 郭然, 王珂, 郑晓群, 等. 以体循环淤血为主要表现的淀粉样变性心肌病临床特点分析. *中国循环杂志*, 2005, 134: 283-284.
- [17] Namdar M, Steffel J, Jetzer S, et al. Value of electrocardiogram in the differentiation of hypertensive heart disease, hypertrophic cardiomyopathy, aortic stenosis, amyloidosis, and Fabry disease. *Am J Cardiology*, 2012, 109: 587-593.
- [18] 马文珠, 吴翔, 范学模. 心内膜心肌活检诊断的心脏淀粉样变. *中国循环杂志*, 1986, 1: 171-194.
- [19] Cheng Z, Zhu K, Tian Z, et al. The findings of electrocardiography in patients with cardiac amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2013, 18: 157-162.
- [20] Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*, 2005, 95: 535-537.
- [21] Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 410-415.
- [22] Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*, 1982, 49: 9-13.
- [23] Dubrey SW, Cha K, Anderson J, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*, 1998, 91: 141-157.
- [24] Granstam SO, Rosengren S, Vedin O, et al. Evaluation of patients with cardiac amyloidosis using echocardiography, ECG and right heart catheterization. *Amyloid*, 2013, 20: 27-33.
- [25] Piper C, Butz T, Farr M, et al. How to diagnose cardiac amyloidosis early: impact of ECG, tissue Doppler echocardiography, and myocardial biopsy. *Amyloid*, 2010, 17: 1-9.
- [26] Desai HV, Aronow WS, Peterson SJ, et al. Cardiac amyloidosis: approaches to diagnosis and management. *Cardiol Rev*, 2010, 18: 1-11.
- [27] Kholová I, Kautzner J. Current treatment in cardiac amyloidosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2006, 8: 468-473.

(收稿日期: 2016-01-10)

(编辑: 梅平)

临床研究

## 常规血管超声与微血管成像技术诊断颈动脉狭窄的对比研究

袁嘉, 勇强, 张蕾, 穆洁, 刘海芳

### 摘要

目的: 探讨常规血管超声与微血管成像技术(SMI)在评价颈动脉狭窄中的价值。

方法: 选取 2014-08 至 2015-03 我院住院的颅外段颈动脉狭窄患者 37 例(共 70 条血管), 以数字减影血管造影(DSA)检查为金标准, 对常规血管超声及 SMI 对颈动脉狭窄检出情况进行对比研究。

结果: 常规超声诊断颈动脉狭窄的准确性、敏感性、特异性分别为 81.42%、83.33%、80.95%。SMI 诊断颈动脉狭窄的准确性、敏感性、特异性分别为 91.43%、92.16%、89.47%。

结论: 常规血管超声与 SMI 在评估颈动脉血管狭窄程度上具有较好的一致性, 但 SMI 对颈动脉狭窄诊断准确性、敏感性及特异性均优于常规血管超声, SMI 能更准确判定颈动脉狭窄程度, 有望成为一种更可靠评价颈动脉斑块及狭窄程度的检查方法。

关键词 颈动脉狭窄; 微血管成像技术; 超声检查; 血管造影术, 数字减影

## Comparative Study of Conventional Vascular Ultrasound and Superb Micro Vascular Imaging for Diagnosing Carotid Artery Stenosis in Relevant Patients

YUAN Jia, YONG Qiang, ZHANG Lei, MU Jie, LIU Hai-fang.

Department Ultrasound, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing (100029), China

Corresponding Author: YONG Qiang, Email: cfp99@163.com

### Abstract

Objective: To assess the values of conventional vascular ultrasound (US) and superb micro vascular imaging (SMI) for diagnosing carotid artery stenosis in relevant patients.

Methods: A total of 37 patients of extra cranial carotid stenosis (with 70 blood vessels) treated in our hospital from 2014-08 to 2015-03 were retrospectively studied. Digital subtraction angiography (DAS) examination was used as golden standard, the diagnostic efficacies for carotid artery stenosis by US and by SMI were compared.

Results: The accuracy, sensitivity and specificity for diagnosing carotid stenosis by US were 81.42%, 83.33% and 80.95%; by SMI were 91.43%, 92.16% and 89.47% respectively.

Conclusion: US and SMI showed good agreement for diagnosing carotid artery stenosis, while SMI was superior to US for accurately assess the degree of carotid stenosis, it might be used as a more reliable method for evaluating carotid plaque and stenosis in relevant patients.

Key words Carotid artery stenosis; Superb micro vascular imaging; Ultrasonography; Angiography, digital, subtraction

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:601.)

颈动脉狭窄是引起缺血性脑梗死的重要原因之一, 重度颈动脉狭窄是手术治疗适应证之一, 准确诊断颈动脉狭窄程度对于明确病因和治疗均有非常重要

的临床意义。脑血管造影检查是诊断颅内外动脉狭窄的“金标准”<sup>[1]</sup>。但其有创, 价格昂贵, 辐射量大, 不能用于颈动脉狭窄筛查。颈动脉超声检查无创, 能

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(首发 2011-2006-02); 北京市卫生和计划生育委员会科技成果和适宜技术推广项目(TG-2015-001)  
作者单位: 100029 北京市, 首都医科大学附属北京安贞医院 综合超声科 北京市心肺血管研究所  
作者简介: 袁嘉 硕士研究生 主要从事超声诊断专业 Email: yuanjia558@163.com 通讯作者: 勇强 Email: cfp99@163.com  
中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0601-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.018

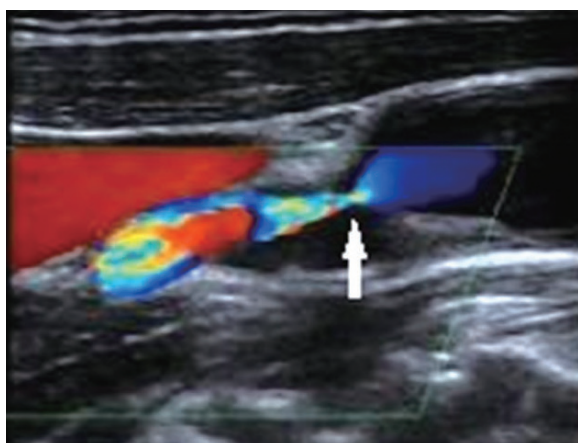


准确诊断颈动脉狭窄程度。微血管成像技术(SMI)是基于彩色多普勒原理基础发展起来一种新的超声血流显像技术,较传统彩色血流显像技术有更高敏感性及分辨率,能更敏感捕捉真实血流。本研究以数字减影血管造影(DSA)为金标准,评价颈部常规血管超声及SMI对颈动脉狭窄诊断的准确性及其临床应用价值。

## 1 资料与方法

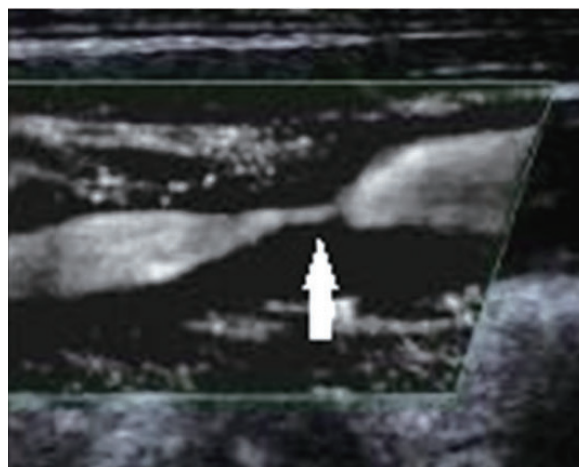
**研究对象:**选取 2014-08 至 2015-03 我院颅外段颈动脉狭窄住院患者 37 例(共 70 条血管),其中男性 29 例,女性 8 例,年龄 48~84 岁,平均年龄( $66.9 \pm 7.8$ )岁,所有患者入院后详细询问病史。37 例患者中,高血压患者 29 例(78%),糖尿病患者 15 例(41%),冠心病患者 22 例(59%),高脂血症患者 22 例(59%),既往有脑梗死病史患者 25 例(68%),有吸烟史 23 例(62%)。所有患者均行颈动脉常规超声检查、SMI 检测,同期行 DSA 检查。

**方法:**(1)仪器:采用具有 SMI 功能的东芝公司 Aplio 500 彩色超声诊断仪,探头频率 9~4 MHz。(2)检查方法:患者平卧位,头侧向检查对侧,充分暴露颈部,常规超声确定病变位置,采用长、短轴切面扫查,观察斑块数量、位置、大小、管径及血流情况。常规超声检查后,将检查条件切换到 SMI 模式,在 SMI 模式下观察颈动脉管腔内血流情况(图 1、2)。以西门子血管造影机对所有研究对象行血管造影检查,以 seldinger 技术穿刺股动脉,从多角度(正位、斜位、侧位)显示病变侧颈动脉,采集主动脉弓、颈总动脉造影图像,计算狭窄程度(图 3)。



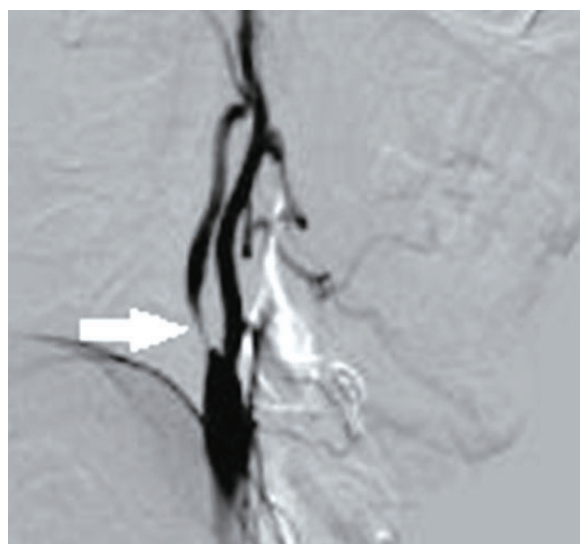
注:颈内动脉起始处明显血流充盈缺损,管腔狭窄(箭头所示),残余血流束宽约 0.10 cm

图 1 颈动脉彩色多普勒超声(CDFI)图像



注:颈内动脉起始处明显血流充盈缺损,管腔狭窄(箭头所示),残余血流束宽约 0.07 cm,较彩色多普勒超声(CDFI)更少血流外溢,测量更加精确

图 2 颈动脉微血管成像技术(SMI)图像



注:右侧颈内动脉起始管腔重度狭窄(箭头所示)

图 3 颈动脉数字减影血管造影(DSA)图像

**诊断标准:**(1)常规超声及 SMI 诊断标准:依据 2003 年北美放射年会超声会议通过的北美症状性颈动脉狭窄内膜剥脱术统一检测标准(NASCET)<sup>[2]</sup>,评价颈动脉狭窄程度,将颈动脉直径狭窄分为 4 个等级:轻度狭窄:狭窄率 < 50%;中度狭窄:狭窄率 50%~69%;重度狭窄:狭窄率 70%~99%;100%为完全闭塞。(2)DSA 诊断标准:颈动脉狭窄程度评估参照 NASCET。以 DSA 作为颈动脉狭窄判断金标准。

**统计学方法:**统计分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件,准确性、敏感性、特异性用四格表法,计数资料用率表示。

## 2 结果

37 例颈动脉粥样硬化性病变患者的 70 条血管中, 轻度狭窄(< 50%) 17 条, 中度狭窄(50%~69%) 23 条, 重度狭窄和完全闭塞( $\geq 70\%$ ) 30 条。见表 1、2

表 1 70 条颈动脉狭窄血管的常规超声诊断结果(条)

常规超声	数字减影血管造影			合计
	< 50% (n=17)	50%~69% (n=23)	$\geq 70\%$ (n=30)	
< 50%	15	7	0	22
50%~69%	0	23	2	25
$\geq 70\%$	0	2	21	23

表 2 70 条颈动脉狭窄血管的微血管成像技术诊断结果(条)

微血管 成像技术	数字减影血管造影			合计
	< 50% (n=17)	50%~69% (n=23)	$\geq 70\%$ (n=30)	
< 50%	15	4	0	19
50%~69%	0	21	1	22
$\geq 70\%$	0	1	28	29

常规超声诊断颈动脉狭窄准确性、敏感性、特异性分别为 81.42%、83.33%、80.95%。SMI 诊断颈动脉狭窄准确性、敏感性、特异性分别为 91.43%、92.16%、89.47%。

## 3 讨论

脑卒中在我国的患病率逐渐上升, 2013 年中国心血管病报告显示, 缺血性卒中占 66.4%, 已成为我国人群第一位死亡原因<sup>[3]</sup>。研究表明颈动脉狭窄与短暂性脑缺血发作和脑梗死的发病有密切关系<sup>[4]</sup>, 颈动脉粥样硬化斑块增大造成压迫或斑块破裂时, 造成颈动脉狭窄甚至栓塞, 其狭窄远端灌注压下降, 导致低灌注性脑梗死, 颈动脉狭窄侧脑梗死的发病率可高达 90%~95%<sup>[5,6]</sup>。超声检查正确评价颈动脉狭窄程度, 可有效预防不良脑血管事件发生<sup>[7]</sup>。

颈动脉狭窄超过 70% 且有症状是颈动脉内膜剥脱术手术指征之一, 可使 2 年内同侧卒中危险性减低 16%<sup>[8]</sup>。颈动脉超声可准确判断颈动脉病变的范围、狭窄程度、斑块性质及血流速度等信息, 且以其无创、便捷、准确的特点, 已成为颈动脉硬化相关疾病筛查的首选检查方法。但常规超声对比度差且彩色多普勒血流成像易产生血流信号溢出, 造成狭窄程度的低估。SMI 是基于彩色多普勒原理基础发展起来的一种高敏感性、高分辨率、高时间分辨率的一项新的超声技术, 它应用新的自适应算法来

鉴别并移除组织运动的杂乱信号, 且通过消减背景信息以提高血流显示的敏感性, 可更加敏感的捕捉真实低速血流<sup>[9]</sup>。SMI 的应用无需造影剂的帮助增强血流及组织回声对比, 使管壁、管腔轮廓得以清楚显示, 改善了管壁与管腔的分辨率, 使图像质量显著提高, 图像质量可与 DSA 相媲美, 尤其是更明显地衬托出粥样硬化斑块的大小及范围, 克服了彩色多普勒超声因血流信号外溢等伪像造成的狭窄程度的误判, 为判断狭窄有无及程度提供了帮助。本研究对 37 例患者的 70 条颈动脉血管进行了评估, 结果显示 SMI 对于颈动脉狭窄的敏感性、特异性、准确性均优于彩色多普勒超声(CDFI), 尤其是对于颈动脉中度和重度狭窄的诊断及辨别, SMI 结果相较于 CDFI 结果准确率更高, 与 DSA 结果有极高的一致性, 对于不便接受或不愿接受 DSA 检查的患者, SMI 是更加可靠的术前筛查、评估, 术后随访的检查方法。

SMI 技术无需使用造影剂、无创、便捷、准确诊断颈动脉狭窄程度, SMI 诊断颈动脉狭窄敏感性、特异性、准确性均优于传统 CDFI, SMI 有望成为一种更可靠评价颈动脉斑块及狭窄程度的检查方法, 结果相较于常规超声更加可靠。

## 参考文献

- [1] Silvennoinen HM, Ikonen S, Soenne L, et al. CT angiographic analysis of carotid artery stenosis: comparison of manual assessment, semiautomatic vessel analysis, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 28: 97-103.
- [2] Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference. *Ultrasound Q*, 2003, 19: 190-198.
- [3] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2013 概要. *中国循环杂志*, 2014, 29: 487-491.
- [4] 沈卉君, 陈晓鹏, 江忠文. 颈部血管超声与同型半胱氨酸检测在脑梗塞合并颈动脉狭窄病变的临床应用价值. *中国循环杂志*, 2015, 30: 30-33.
- [5] 杨美兰, 张志, 曲辉, 等. 颈动脉支架治疗急性脑梗死中神经元特异性烯醇化酶的临床意义. *实用老年医学*, 2009, 23: 220-222.
- [6] 刘予东, 程敬亮, 杨涛, 等. 多层螺旋 CT 灌注成像与 CT 血管成像诊断颈动脉狭窄与脑梗死的关系. *中原医刊*, 2007, 34: 13-15.
- [7] 郝桂纯. 颈动脉粥样硬化多普勒超声改变与缺血性脑血管病相关性研究. *中华老年心脑血管病杂志*, 2008, 10: 713-714.
- [8] Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *The Lancet*, 2004, 363: 915-924.
- [9] 勇强, 张蕾, 袁嘉, 等. 超微血流成像技术诊断颈动脉斑块新生血管的价值. *中国超声医学杂志*, 2014, 30: 1060-1063.

(收稿日期: 2015-07-18)

(编辑: 汪碧蓉)

## 临床研究

## 盐水负荷试验对原发性醛固酮增多症的诊断价值

王立雪\*, 母义明, 巴建明, 窦京涛, 吕朝晖, 王先令, 杜锦, 杨国庆, 陆菊明

## 摘要

目的: 评价盐水负荷试验对于原发性醛固酮增多症( PHA )的诊断价值。

方法: 回顾性分析 1994-06 至 2012-05 我院 72 例 PHA 患者( PHA 组 )和 44 例排除 PHA 的原发性高血压( EH )患者( EH 组 )的临床资料。并应用受试者工作曲线( ROC 曲线 )对盐水负荷试验前后血浆醛固酮水平及试验后血浆醛固酮 / 肾素活性比值进行评价, 分析其诊断效能, 得出最佳诊断切点。

结果: 试验后血浆醛固酮水平 ROC 曲线下面积为 0.759, 敏感性为 74.6%, 特异性为 63.6%。试验后血浆醛固酮 / 肾素活性比值 ROC 曲线下面积为 0.899, 敏感性为 83.6%, 特异性为 88.6%, 最佳诊断切点为 111[ng/dl:ng/( ml·h )]。

结论: 盐水负荷试验后血浆醛固酮水平及血浆醛固酮 / 肾素活性比值, 对于 PHA 均有诊断价值, 试验后血浆醛固酮 / 肾素活性比值诊断效能更高。

关键词 醛固酮增多症; 盐水输注试验; 诊断

## Diagnostic Value of Saline Load Test in Patients With Primary Aldosteronism

WANG Li-xue\*\*, MU Yi-ming, BA Jian-ming, DOU Jing-tao, LV Chao-hui, WANG Xian-ling, DU Jin, YANG Gou-qing, LU Ju-ming.

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

Corresponding Author: MU Yi-ming, Email: MUYIMING@301hospital.com.cn

## Abstract

Objective: To evaluate the diagnostic value of saline infusion test (SIT) in patients with primary aldosteronism (PHA).

Methods: A total of 116 patients with PHA or essential hypertension (EH) treated in our hospital from 1994-06 to 2013-05 were retrospectively studied. The patients were divided into 2 groups: PHA group,  $n=72$  and EH group, the patients with excluded PHA,  $n=44$ . post-SIT plasma levels of aldosterone and post-SIT ratio of aldosterone/renin activity were evaluated by ROC curve in order to analyze the diagnostic capability and the best diagnostic cut-off point.

Results: The area under curve (AUC) by ROC for post-SIT aldosterone level was 0.759, the sensitivity and specificity were 74.6% and 63.6% respectively; AUC for post-SIT ratio of aldosterone/renin activity was 0.899, the sensitivity and specificity were 83.6% and 88.6% with the best diagnostic cut-off point at 111 [ng/dl:ng/(ml·h)].

Conclusion: Post-SIT plasma level of aldosterone and post-SIT ratio of aldosterone/renin activity had the diagnostic value of PHA; post-SIT ratio of aldosterone/renin activity had the higher diagnostic value of PHA.

**Key words** Hyper aldosteronism; Saline load test; Diagnosis

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:604.)

盐水负荷试验是临床应用最广泛的原发性醛固酮增多症( PHA )确诊试验之一。正常情况下, 盐水输注试验可以通过肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统

抑制醛固酮分泌, 但对于自主性分泌醛固酮的 PHA 患者, 盐水负荷试验对醛固酮无明显抑制作用, 该方法可用于区分 PHA 和原发性高血压( EH )。为此,

作者单位: 100853 北京市, 中国人民解放军总医院 内分泌科

作者简介: 王立雪 主治医师 学士 主要研究方向为临床高血压病的诊断和治疗 Email: 295409243@qq.com 通讯作者: 母义明

Email: MUYIMING@301hospital.com.cn 现在北京电力医院老年病房工作 \*Now working at Geriatric ward of Beijing Electric Power Hospital

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0604-02 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.019



本研究对 PHA 及 EH 两组患者进行比较,应用受试者工作曲线(ROC 曲线)评价盐水负荷试验对 PHA 的诊断价值,并找出敏感性和特异性均较高的诊断切点。

## 1 资料与方法

对象:回顾性收集 1994-06 至 2012-05 我院内分泌科住院的 72 例 PHA 患者和 44 例排除 PHA 的 EH 患者的临床资料,72 例 PHA 患者(PHA 组)中,男 31 例,女 41 例,平均年龄( $45.33 \pm 9.36$ )岁,均经病史、查体、实验室、影像学检查及术后病理明确诊断 PHA;44 例 EH 患者(EH 组)中,男 23 例,女 21 例,平均年龄( $43.28 \pm 14.74$ )岁,均为同期怀疑 PHA、高血压原因待查而住院的患者,最终排除 PHA,诊断 EH。两组间性别比及年龄差异均无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ )。

方法:所有患者入院后均进行内分泌激素水平评估,进行静脉盐水负荷试验:受试者试验前一天晚 22:00 开始禁食,平卧过夜,试验日晨 8:00 至 12:00 以 500 ml/h 静脉滴注 0.9% 氯化钠溶液共 2 L,保持卧位,在输注前后分别采血测定血浆肾素活性、血管紧张素 II 和醛固酮水平,并计算试验后血浆醛固酮/肾素活性比值。醛固酮单位换算  $1 \text{ ng/dl}=27.7 \text{ pmol/L}$ 。血清激素测定采用放射免疫分析的方法。

统计学方法:采用 SPSS16.0 统计软件进行分析,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两两比较采用方差不等的两独立样本  $t$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。通过绘制 ROC 曲线计算曲线下面积来确定最佳切割值及评估诊断价值。

## 2 结果

PHA 组试验前后肾素活性水平均低于 EH 组,血浆醛固酮水平均高于 EH 组,差异均有统计学意义( $P$  均  $<0.01$ )。试验前后两组间血管紧张素 II 水平差异均无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ ),见表 1。

试验后血浆醛固酮水平 ROC 曲线下面积为 0.759,敏感性为 74.6%,特异性为 63.6%。试验后血浆醛固酮/肾素活性比值 ROC 曲线下面积为 0.899,敏感性为 83.6%,特异性为 88.6%,最佳诊断切点为  $111[\text{ng/dl}:\text{ng}/(\text{ml}\cdot\text{h})]$ ,见表 2。

表 1 两组患者试验前后肾素活性、血管紧张素 II 和醛固酮水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	EH 组 ( $n=44$ )	PHA 组 ( $n=72$ )
肾素活性 [ $\text{ng}/(\text{ml}\cdot\text{h})$ ]		
试验前	$1.13 \pm 1.17$	$0.13 \pm 0.13^*$
试验后	$0.47 \pm 0.54$	$0.15 \pm 0.36^*$
血管紧张素 II ( $\text{ng/L}$ )		
试验前	$51.55 \pm 16.95$	$47.74 \pm 22.12$
试验后	$46.85 \pm 11.90$	$47.96 \pm 30.53$
血浆醛固酮 ( $\text{pmol/L}$ )		
试验前	$421.24 \pm 169.08$	$538.65 \pm 182.16^*$
试验后	$342.69 \pm 133.82$	$546.87 \pm 320.11^*$

注:EH:原发性高血压;PHA:原发性醛固酮增多症。与 EH 组同时时间点比较  $^*P < 0.01$

表 2 试验前后各指标的诊断效能及最佳切点

诊断指标	最佳切点	曲线下面积	敏感性 (%)	特异性 (%)
试验前血浆醛固酮水平 ( $\text{pmol/L}$ )	389	0.694	85.1	50.0
试验后血浆醛固酮水平 ( $\text{pmol/L}$ )	376	0.759	74.6	63.6
试验后血浆醛固酮/肾素活性 [ $\text{ng/dl}:\text{ng}/(\text{ml}\cdot\text{h})$ ]	111	0.899	83.6	88.6

## 3 讨论

PHA 是因肾上腺皮质肿瘤或增生,分泌过多醛固酮所致的继发性高血压,在高血压人群中的患病率为 5%~13%,在顽固性高血压人群中高达 20%<sup>[1]</sup>。鉴于 PHA 与 EH 的治疗方法和预后不同,鉴别 PHA 与 EH 患者显得十分重要<sup>[2, 3]</sup>。

本研究结果静脉盐水负荷试验后血浆醛固酮水平对 PHA 有诊断价值,敏感性和特异性分别为 74.6% 和 63.6%,相对于张炜等<sup>[4]</sup>的研究结果(95.4% 和 93.9%)偏低,但试验后的血浆醛固酮/肾素活性比值诊断效能明显提高,敏感性达 83.6%,特异性达 88.6%,极大提高诊断效能。故确诊 PHA 时,血浆醛固酮/肾素活性比值的诊断意义较大。

综上所述,静脉盐水负荷试验对于 PHA 有诊断价值,以试验后血浆醛固酮/肾素活性比值诊断效能最高。

### 参考文献

- [1] 曾正陪. 高血压(4)内分泌性高血压的分类及诊断(续 3). 中国循环杂志, 2008, 23: 243.
- [2] 鄯国书, 张少玲, 吴木潮, 等. 应用血浆肾素浓度进行原发性醛固酮增多症筛查的评价及不同体位筛查效率的比较. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26: 646-650.
- [3] 尹来, 王伯忠, 郑凯航. 老年顽固性高血压的原因及诊治. 中国预防医学杂志, 2005, 6: 361-362.
- [4] 张炜, 汤正义, 王卫庆, 等. 静脉盐水负荷试验在原发性醛固酮增多症中的应用. 上海交通大学学报, 2007, 27: 703-705.

(收稿日期:2015-11-13)

(编辑:王宝茹)

## 临床研究

## 化学发光免疫法检测醛固酮和肾素浓度及对原发性醛固酮增多症诊断价值的评价

王芳, 康金锁, 邹玉宝, 蒋雄京, 丛祥凤, 陈曦

## 摘要

目的: 对化学发光免疫法 (CLIA) 检测醛固酮和肾素浓度进行方法学评价, 并通过和放射免疫法 (RIA) 比较评价其对原发性醛固酮增多症 (原醛) 的诊断价值。

方法: 依据美国临床实验室标准化协会的相关方案, 对 CLIA 检测醛固酮和肾素浓度的精密性、准确性、线性范围及参考值范围进行评价和验证, 同时对 40 例高血压原因待查患者分别用 RIA 和 CLIA 检测肾素活性或肾素浓度及醛固酮浓度, 以临床诊断为金标准, 比较两种方法测得的醛固酮浓度 / 肾素活性或浓度的比值 (ARR 或 ADRR) 用于原醛诊断的特异性和敏感性。

结果: CLIA 检测醛固酮和肾素浓度的批内和批间精密性分别小于 5% 和 10%; 回收率分别为 102% 和 95%; 醛固酮浓度在 3~74 ng/dl 范围内、肾素浓度在 0.99~330.00  $\mu$ IU/ml 范围内, 线性关系良好; 20 例健康受试者除 2 例肾素浓度超过参考值范围, 20 例醛固酮浓度和 ADRR 均在厂商提供的正常人参考范围内。高血压原因待查患者的筛查试验结果显示 CLIA 和 RIA 的检测敏感性相同, 为 85.7%, 特异性则分别为 97.0% 和 94.0%。

结论: CLIA 具有操作简单、重复性好、无放射性污染等优点, CLIA 的检测结果符合临床要求, 厂商提供的正常参考值范围可用于临床, 本研究推荐用 CLIA 替代 RIA。

关键词 醛固酮增多症; 化学发光测定法; 肾素; 醛固酮

**Evaluation of Chemiluminescence Immunoassay for Detecting Blood Levels of Aldosterone and Renin With its Diagnostic Value of Primary Aldosteronism**

WANG Fang, KANG Jin-suo, ZOU Yu-bao, JIANG Xiong-jing, CONG Xiang-feng, CHEN Xi.

Department of Laboratory Medicine, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: CHEN Xi, Email: chenxifw@126.com

**Abstract**

Objective: To evaluate chemiluminescence immunoassay (CLIA) for detecting blood levels of aldosterone and renin with its diagnostic value of primary aldosteronism (PA) with comparison to radio immunoassay (RIA).

Methods: According to American protocols of CLSI, we conducted a verification study between RIA and CLIA for their precision, accuracy, linearity and reference ranges; meanwhile, taking clinical diagnosis as golden standard, examined renin activity or concentration and aldosterone concentration in 20 healthy volunteers and 40 hypertension patients by both RIA and CLIA, compared the ratios of ARR (aldosterone concentration/renin activity) or ADRR (aldosterone concentration/renin concentration) for the specificity and sensitivity of PA diagnosis.

Results: Within-lot and between-lot accuracies of CLIA for detecting aldosterone levels were below 5% and 10%, the recoveries were 102% and 95% respectively. There was a good linear correlation in the range of aldosterone at (3-74) ng/dl and renin at (0.99-330)  $\mu$ IU/ml. In healthy volunteers, renin level was higher in 2 subjects, while aldosterone level and ADRR ratio were within normal references in all subjects by the manufacturer. In hypertension patients, the sensitivity and specificity for aldosterone and renin detections by CLIA were at 85.7% and 97.0%, by RIA were at 85.7% and 94.0%.

Conclusion: CLIA has the superiority of simple performance, repeatable and without radioactive contamination; it is

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 临床检验中心 (王芳、康金锁、丛祥凤、陈曦), 心内科 (邹玉宝、蒋雄京)

作者简介: 王芳 助理研究员 博士 主要研究方向为心血管疾病生物标志物 Email: fray.163@163.com 通讯作者: 陈曦 chenxifw@126.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0606-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.020

recommended for replacing RIA as necessity.

**Key words** Primary adosteronism; Chemiluminescence immunoassay: Renin; Aldosterone

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:606.)

原发性醛固酮增多症(原醛)是继发性高血压的常见原因之一,是由于肾上腺皮质腺瘤或增生,过量分泌醛固酮,导致水钠潴留,体液容量扩增继而引起血压升高、肾素-血管紧张素系统受抑制、钾分泌过多,严重者导致低钾血症。以往认为原醛的发病率占轻中度高血压患者的 1%,但近些年的研究表明原醛在高血压患者中的比例超过 10%<sup>[1-3]</sup>,而且,相对于同年龄、同性别以及血压水平相当的原发性高血压患者,原醛患者的心血管疾病发生率和死亡率均更高<sup>[4, 5]</sup>,因此及早识别原醛对于早期治疗和改善预后尤为重要<sup>[6]</sup>。

近年来发展的全自动化学发光免疫法(CLIA)可直接测定血浆肾素浓度,具有操作简便、快速、无放射性污染的特点,已有研究表明醛固酮与肾素浓度的比值(ADRR)在鉴别原醛的效果上与 RIA 的醛固酮的浓度/肾素活性(ARR)相似<sup>[7, 8]</sup>,并且此方法已收入内分泌学会临床实践指南<sup>[9]</sup>,但此方法目前并未在国内广泛开展,本研究对此方法进行了较为全面的检测方法学评价,以期为临床推广应用提供参考。

## 1 资料与方法

**研究对象:**选取 2015-05 至 2015-08 因高血压原因待查在阜外医院入院的患者 40 例,其中最终确诊原醛患者 7 例,原醛诊断以临床医生依据病史、体征、卧立位醛固酮、肾素和 ARR、盐水负荷实验、肾上腺静脉采血等作出的综合判断为金标准。

入选北京地区健康受试者 20 例,年龄 26~66 岁,其中男性 10 例,女性 10 例,通过问卷调查方式将高血压、心脏病、肾脏疾病等除外。

**肾素和醛固酮检测方法:**CLIA 采用意大利索灵公司全自动化学发光仪(Diasorin Liaison)检测,其原理是将一个能识别被测物的特异性单克隆抗体包被在磁微粒(固相)上,另一个被测物特有的单克隆抗体结合在发光底物上,只有被测物分子两侧都存在抗体的结合物被保留,在催化剂作用下产生光信号,发光强度与被测物浓度成正比。本文采用索灵

公司醛固酮、肾素浓度检测试剂盒检测血浆醛固酮浓度(ng/dl)和肾素浓度( $\mu$ IU/ml),并由此浓度值计算 ADRR。

RIA 采用北京北方生物技术研究所有限公司检测血浆肾素活性[ng/(ml·h)]和醛固酮浓度(ng/ml), $ARR = (\text{醛固酮} / \text{肾素活性}) \times 100$ 。

**标本采集和保存:**由于临床上可依据患者由卧位到立位所产生的肾素和醛固酮的变化来协助判断原醛,因此本研究对每位受试者分别采集卧位和立位血进行检测。卧位标本于平卧过夜采集,立位标本站立 2 h 后静坐 15 min 后采集,收集于 EDTA 抗凝采血管,立即于室温离心(1760 g)10 min 后收集血浆,分装保存于 -80℃ 冰箱,检测时于 37℃ 水浴迅速复融后用于测定。

**检测性能评价:**精密度验证:依据临床实验室标准化协会(CLSI)EP15-A 文件(User Demonstration of Performance for Precision and Accuracy, 2001 年),将高低 2 个浓度水平血浆混合样本,分别重复检测 20 次,计算批内均值与变异系数;将高低 2 个浓度水平血浆混合样本分别每日检测 2 批次,每批次各检测 2 次,连续检测 5 天,计算批间均值与变异系数。

**准确性验证:**实验的准确性通过回收率来验证,将高浓度标本和低浓度标本按照 1:2、1:4、1:8 进行混合,各重复测定两次,取测定平均值与期望值计算回收率。

**线性范围验证:**依据 CLSI EP6-A 文件(Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedure, 2003 年),将接近线性范围上限的高值混合样本,用低值混合样本进行稀释制备出 6 个梯度样本,每份样本重复测定 2 次,计算平均值,以测定值为 Y,理论值为 X,使用统计软件拟合一次、二次、三次方程,评估是否线性。

**参考值范围验证:**依据 CLSI C28-A2 文件(How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory, 2000 年),对生产厂家提供的参考值范围进行验证(醛固酮为 3.0~35.3 ng/dl,肾素为 4.4~46.1  $\mu$ IU/ml,  $ADRR < 3.7 (\text{ng/dl}) / (\mu\text{IU/ml})$ ),选取健康受试者 20 例,采血选择立位,对醛固酮和肾素浓度进行测定并计算 ADRR 值,应少于 2 人的



测定值超过生产厂家提供的参考范围。

临床应用评价: 高血压原因待查患者 40 例(包括原醛和非原醛高血压患者), 进行筛查试验, 即测定卧、立位血浆肾素和醛固酮水平, 以临床诊断为金标准, 评估 CLIA 区分原醛和非原醛患者的敏感性和特异性, 并和 RIA 进行比较。CLIA 原醛诊断标准: 立位  $ADRR > 3.7$  (ng/dl) / ( $\mu\text{IU/ml}$ ); RIA 原醛诊断标准: 立位  $ARR > 30$  (ng/ml) / [ $\text{ng}/(\text{ml}\cdot\text{h})$ ]。

统计学方法: 采用 SPSS 17.0 进行统计学分析。正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用独立样本  $t$  检验; 率的比较采用卡方检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

CLIA 法精密度验证(表 1、2): 醛固酮浓度的批内和批间变异系数分别小于 5% 和 10%, 肾素浓度的批内和批间变异系数均小于 5%, 均在可接受范围内。

表 1 化学发光免疫法醛固酮浓度精密度验证

	浓度 (ng/dl, $\bar{x} \pm s$ )	95% 可信区间	变异系数 (%)
批内			
低水平	6.56 $\pm$ 0.30	6.44~6.67	4.64
高水平	28.18 $\pm$ 0.32	28.05~28.30	1.13
批间			
低水平	6.57 $\pm$ 0.32	6.45~6.69	4.85
高水平	28.53 $\pm$ 1.48	27.95~29.10	5.20

表 2 化学发光免疫法肾素浓度精密度验证

	浓度 ( $\mu\text{IU/ml}$ , $\bar{x} \pm s$ )	95% 可信区间	变异系数 (%)
批内			
低水平	24.38 $\pm$ 0.35	24.24~24.51	1.44
高水平	103.66 $\pm$ 1.10	103.23~104.08	1.06
批间			
低水平	24.08 $\pm$ 0.72	23.80~24.35	2.99
高水平	103.09 $\pm$ 2.82	102.00~104.18	2.73

CLIA 法准确性验证(表 3): 醛固酮和肾素的平均回收率分别为 102% 和 95%, 在可接受范围内。

表 3 醛固酮和肾素浓度的回收率

高低浓度混合比	醛固酮			肾素		
	期望值 (ng/dl)	测定值 (ng/dl)	回收率 (%)	期望值 ( $\mu\text{IU/ml}$ )	测定值 ( $\mu\text{IU/ml}$ )	回收率 (%)
1 高:2 低*	26.69	27.60	103	110.13	108.70	99
1 高:4 低*	17.35	18.00	104	66.47	64.06	96
1 高:8 低*	11.12	10.90	98	37.37	33.92	91

注: \* 高: 高浓度; 低: 低浓度; 醛固酮高浓度为 73.34 ng/dl, 低浓度为 3.34 ng/dl; 肾素高浓度为 328.40  $\mu\text{IU/ml}$ , 低浓度为 0.99  $\mu\text{IU/ml}$

CLIA 法线性范围验证: 一次线性方程醛固酮为  $y = 0.9959x - 0.0156$ ,  $r^2 = 0.9995$ ; 肾素为  $y = 0.9945x + 2.0761$ ,  $r^2 = 0.9999$ 。两次多项式系数 a 的  $P > 0.05$ ; 三次多项式系数 a 和 b 的  $P > 0.05$ 。显示二次、三次多项式系数与“0”无明显差异, 说明醛固酮浓度在 3~74 ng/dl 范围内、肾素浓度在 0.99~330.00  $\mu\text{IU/ml}$  范围内呈线性。

CLIA 法参考值范围验证: 结果显示肾素浓度男女性各有 1 例超过参考值范围 (4.4~46.1  $\mu\text{IU/ml}$ ), 分别为 50.23  $\mu\text{IU/ml}$  和 50.97  $\mu\text{IU/ml}$ , 超出范围的百分数为 10%, 在可接受范围内。20 例健康受试者醛固酮和 ADRR 值均在参考值范围内, 表明可采用此参考值范围。

两种醛固酮和肾素检测方法诊断原醛的效能结果: CLIA 的检测特异性和敏感性分别为 97.0% 和 85.7%, RIA 的检测特异性和敏感性分别为 94.0% 和 85.7%。两种方法的检测敏感性相同, 但 CLIA 的特异性略高于 RIA。

## 3 讨论

本研究结果显示 CLIA 的精密度、准确性、线性范围均符合临床需要。对厂商提供的正常人参考范围进行的验证表明目前此参考值范围可用于临床。此外利用患者标本进行方法学比对, 结果显示 CLIA 与 RIA 对原醛的诊断能力相当。

自 1981 年 Hiramatsu 等<sup>[10]</sup>首次提出检测肾素活性并计算 ARR 来筛查原醛后, 此方法沿用至今, 目前临床上仍以 RIA 测定的醛固酮和肾素活性为主, 其中肾素活性是通过测定血管紧张素原转换为血管紧张素 I 的速率来间接测得, 虽然这种方法在临床使用多年, 但一直存在较明显的局限性: 其一是检测周期长, 出报告时间至少需要 3 天; 其二是检测重复性差, 检测受多种体内和体外因素影响, 结果无可比性。因此, ARR 在临床的使用面临了较大的挑战。2004 年研究报道了全自动 CLIA 直接测定肾素浓度的方法<sup>[11]</sup>, 这种方法几乎克服了 RIA 测定肾素活性所有的不足, 唯一的问题是肾素活性与肾素浓度的相关性以及利用肾素浓度计算所得的 ADRR 在筛查原醛的效果上是否与 ARR 相当, 事实上, 国外已经有许多研究表明这两种方法之间具有良好的相关性<sup>[7, 8, 12, 13]</sup>, 甚至包括在卡托普利试验中的相关性<sup>[14]</sup>, 而在 2008 年的欧洲内分泌学会临床实践

指南中也已纳入肾素浓度的检测方法<sup>[9]</sup>。但是国内则少有医院对此方法进行评价并投入临床使用,仅有中山大学附属第一医院赖凤华等<sup>[15]</sup>和重庆医科大学第一附属医院孙明芳等<sup>[16]</sup>分别报道了这两种方法的比对和在原醛诊断中的筛查价值。与国内外其他研究者的结果一致,我们的研究通过较为全面的方法学评价,表明了 CLIA 测定肾素浓度和醛固酮的可用性和基于肾素浓度的 ADRR 用于筛查诊断原醛的可行性。

ARR 用于筛查原醛的诊断界值尚无定论。主要是因为肾素检测方法的不同而导致的诊断界值的差异,基于检测肾素活性的 RIA 通常采用的诊断界值是 30 (ng/ml) / [ng / (ml·h)], 而基于肾素浓度的 CLIA 的诊断界值则在不同的研究中提出不同的界值和单位,欧洲内分泌学会临床实践指南推荐的是立位 ADRR 大于 3.7 (ng/dl) / (μIU/ml)<sup>[9]</sup>, 而 Glinicki 等<sup>[8]</sup>的研究则为立位 ADRR 大于 30 (pg/ml) / (pg/ml), 孙明芳等<sup>[16]</sup>的研究所确定的诊断界值则为立位 ADRR 大于 43.45 (pg/ml) / (μIU/ml), 造成差异的原因一是肾素浓度单位的差异,二是研究人群本身不同。本研究中厂家所采用的 ADRR 单位是 (ng/dl) / (μIU/ml), 其诊断界值为 3.7 (ng/dl) / (μIU/ml), 因为本研究的主要目的是评价 CLIA 的检测性能,故本文并未建立本实验室的 ADRR 诊断界值,而是用给定的诊断界值判断检测结果并与临床诊断相比对,我们发现在筛查试验中 RIA 和 CLIA 的敏感性均为 85.7%, 而特异性则分别 94.0% 和 97.0%, 这虽然证明了 CLIA 可替代 RIA, 但也提示了 3.7 (ng/dl) / (μIU/ml) 可能并不是最佳诊断界值,因为作为筛查试验的敏感性略显不足,这也是为什么指南中 RIA 的诊断界值会是 20~40 (ng/dl) / [ng (ml·h)] 这样一个范围,而 CLIA 的最佳诊断界值则需要更多数据的积累。

本研究有其不足之处,一是对于正常参考值范围,我们仅是对厂商提供的参考范围进行了验证,但实际上应该针对中国人群建立我们实验室自己的参考值范围,不过这部分工作我们实验室已经在筹备进展中。另一个不足之处就是用于方法学比对的患者标本数量偏少,本研究是参照 EP9-A2 文件的最低样本量 40 例所开展,我们将进一步扩大样本量对两种方法进行更为完善的评价。

总之,本研究对 CLIA 检测醛固酮和肾素浓度诊断原醛进行了较为全面的方法学评价,我们认为与 RIA 相比,CLIA 操作简单快速重复性好,没有

放射性污染,对于原醛的诊断效果与 RIA 相似,可以替代 RIA 用于原醛的筛查试验。

#### 参考文献

- [1] Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 1863-1867.
- [2] Loh KC, Koay ES, Khaw MC, et al. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 2854-2859.
- [3] Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1, 125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 2293-2300.
- [4] Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 1243-1248.
- [5] Stowasser M, Sharman J, Leano R, et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 5070-5076.
- [6] 龚艳春, 郭冀珍. 如何早期诊断原发性醛固酮增多症. *中国循环杂志*, 2006, 21: 480-480.
- [7] Wedatilake YN, Scanlon MJ, Bames SC, et al. The clinical utility of two renin mass methods to detect primary hyperaldosteronism compared with renin activity. *Ann Clin Biochem*, 2011, 48: 256-262.
- [8] Glinicki P, Jeske W, Bednarek-Papierska L, et al. The ratios of aldosterone / plasma renin activity (ARR) versus aldosterone / direct renin concentration (ADRR). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, 16: 1298-1305.
- [9] Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 3266-3281.
- [10] Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, et al. A screening to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med*, 1981, 141: 1589-1593.
- [11] Perschel FH, Schemer R, Seiler L, et al. Rapid screening test for primary hyperaldosteronism: ratio of plasma aldosterone to renin concentration determined by fully automated chemiluminescence immunoassays. *Clin Chem*, 2004, 50: 1650-1655.
- [12] Rossi GP, Barisa M, Belfiore A, et al. The aldosterone-renin ratio based on the plasma renin activity and the direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens*, 2010, 28: 1892-1899.
- [13] Dorrian CA, Toole BJ, Alvarez-Madrazo S, et al. A screening procedure for primary aldosteronism based on the Diasorin Liaison automated chemiluminescent immunoassay for direct renin. *Ann Clin Biochem*, 2010, 47: 195-199.
- [14] Wu VC, Kuo CC, Chang HW, et al. Diagnosis of primary aldosteronism: comparison of post-captopril active renin concentration and plasma renin activity. *Clin Chim Acta*, 2010, 411: 657-663.
- [15] 赖凤华, 曹筱佩, 林慧美, 等. 两种血浆肾素、醛固酮检测方法对原发性醛固酮增多症筛查效率的评价. *中华高血压杂志*, 2015, 23: 150-153.
- [16] 孙明芳, 杨珊, 何小群, 等. 基于血浆醛固酮 / 肾素浓度比的联合策略在原发性醛固酮增多症中的筛查价值. *军事医学*, 2015, 39: 279-283.

(收稿日期: 2016-01-12)

(编辑: 常文静)

## 病例报告

## 淀粉样变心肌病一例

曹建红, 范慧敏, 奚晓玲, 胡昊, 朱琛颖, 巩昕, 李晔, 于萍

## 1 临床资料

男性, 70 岁, 因“间断胸闷气促 3 年余, 加重 1 月”于 2015-12-31 入住我院。患者 3 年前, 无明显诱因出现胸闷、气促, 夜间能平卧, 双下肢不肿, 未予重视。4 个月前, 外院超声心动图示, 室间隔增厚, 不排除肥厚型非梗阻性心肌病; 2 个月前行冠状动脉(冠脉) CT 造影示前降支中段及远段浅表心肌桥形成; 1 个月前, 患者胸闷、气喘症状明显加重, 伴双下肢轻中度水肿, 入住当地医院治疗, 但患者自觉症状持续加重, 遂入我院。患者有脑梗死病史 1 个月余, 未留有肢体活动障碍后遗症; 有胃食管反流史 3 年余。

入院后查体: 意识清, 精神可, 口唇无紫绀。血压 89/65 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 无颈静脉怒张, 两肺听诊呼吸音粗, 未闻及明显罗音。心脏相对浊音界无扩大, 心率 58 次/分, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及; 双下肢中度浮肿。

辅助检查: 高敏心肌肌钙蛋白 T (hs-cTnT) 入院后检查分别为 0.437 ng/ml、0.441 ng/ml、0.449 ng/ml、0.503 ng/ml; N 末端 B 型利钠肽原 > 35 000 pg/ml; 肾功能检查: 肌酐 172  $\mu$ mol/L, 余正常; D-二聚体测定 6.60 mg/L; 肿瘤指标: 糖链抗原(CA125) 177.7 U/ml, 余正常; 甲状腺功能指标: T3 0.608 ng/ml, FT3 1.51 ng/ml; 余正常; 免疫球蛋白 G: 24.7 g/L, 余阴性。血常规、肝功能、血脂、电解质、葡萄糖、糖化血红蛋白、补体 C<sub>3</sub>、补体 C<sub>4</sub>、抗中性粒细胞抗体、抗线粒体抗体 M<sub>2</sub> 型、M<sub>4</sub> 型、M<sub>9</sub> 型、尿本-周氏蛋白定性等均正常。心电图提示窦性心动过缓伴不齐, 提示室内传导延缓, T 波改变, U 波改变, Q-T 延长。Holter 提示频发房性早搏(30 200 次/24 h), 部分成对, 伴二三联律, 短阵及阵发性房速, 间歇性全心停搏, 交界性逸搏及交界性逸搏心律, 提示间歇性窦性停搏(共 3 次, 最长 7 s)、室内传导阻滞。超声心动图示, 心肌呈颗粒样回声增强, 室间隔增厚, 室间隔及左室壁整体运动减低。胸腹部 B 超可见双侧胸腔积液, 肝脏弥漫性病变, 脾略大; 肺动脉 CT 造影示: 左心耳血栓; 胃镜示慢性非萎缩性胃炎伴糜烂。入院初步诊断: 心力衰竭原因待查。

患者以反复全心衰竭为临床主要表现, 结合相关检查结果, 诊断时需考虑鉴别以下疾病: (1) 缺血性心肌病: 患者有胸闷、气促症状, 心电图示 T 波低平, hs-cTnT 呈动态演变。但外院冠脉 CT 造影示, 前降支中段及远段浅表心肌桥形成。结合患者病史考虑缺血性心肌病可能性小。(2) 肥厚型心肌病: 外院超声心动图示室间隔增厚, 考虑肥厚型非梗阻性心

肌病。但肥厚型心肌病心电图表现通常有病理性 Q 波及高电压表现, 常见 ST 段压低和 T 波倒置。超声心动图最常表现为心肌非对称性肥厚, 室间隔/后壁厚度比至少 > 1.3, 心肌回声可增强, 不呈毛玻璃样浸润性改变, 左心室射血分数(LVEF) 常明显增加, 部分病例存在流出道梗阻, 少见情况下可表现为左心室心尖或心腔中部心肌明显肥厚。本病例心电图和超声心动图检查结果, 均不支持肥厚型心肌病, 确诊需行心脏磁共振或心肌活检。(3) 淀粉样变心肌病: 患者血压偏低, 在 90~99/60~75 mmHg, 各免疫指标及肿瘤指标均正常; 而且存在进行性功能恶化及不明原因多浆膜腔积液, 心电图肢体导联低电压, 超声心动图示心肌呈颗粒样回声增强, 室壁弥漫性活动性减低, 冠脉 CT 造影除外冠状动脉病变。如确诊还需完善心脏磁共振及心内膜活检。

遂行心脏磁共振检查, 结果示心肌钆显像延迟。胃粘膜活检提示刚果红染色(+), 符合淀粉样变表现。结合患者临床表现和检查特征, 最终确诊为淀粉样变心肌病。

## 2 讨论

淀粉样变心肌病指淀粉样物质在心脏内沉积浸润, 其中尤以心肌间质最为显著。临床常表现为限制性心肌病、充血性心力衰竭、心律失常和体位性低血压等四大异常。该病例中患者兼有以上四种表现。

心肌活检可确诊。但以往认为只有证实淀粉样物质在心脏组织中沉积, 才能确诊为心肌淀粉样病变, 而现在认为, 结合患者病史、影像检查特征性改变, 心脏外组织活检发现淀粉样物质沉积, 也可确诊, 无需再做心内膜活检。这些心脏外组织包括舌头、皮下脂肪垫、肾脏、骨髓、胃黏膜、直肠黏膜等。

治疗方面可行基础病治疗和对症治疗。基础病治疗包括化疗、自体干细胞移植和心肝联合移植等; 心脏对症治疗只是缓解症状, 并不能明显改善预后。

提高对该病的早期诊断水平, 对改善患者预后或有重要意义。以下病史特点可为早期诊断提供重要线索: (1) 进行性难治性心力衰竭及不明原因的多浆膜腔积液; (2) 心电图肢体导联低电压; (3) 左心室壁均匀肥厚伴室壁弥漫性活动性减低; (4) 入院时血压偏低; (5) 冠脉造影除外冠脉病变, 患者虽无舌体宽大肥厚, 心电图 Q 波, 但需考虑淀粉样心肌病可能, 确诊需要通过心内膜活检和组织化学染色诊断。

(收稿日期: 2016-05-03)

(编辑: 卢芳)

作者单位: 200120 上海市东方医院 心力衰竭诊疗中心

作者简介: 曹建红 主治医师 硕士研究生 主要从事心力衰竭与心肌生化标记物相关性的研究 Email: 52595967@qq.com 通讯作者: 于萍

Email: wuyuwu95@aliyun.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0610-01



## 难忘病例

## 谈医学生涯中部分难忘的病例(五十六)

陈在嘉

## 病例 98 陈旧性心肌梗死 皮肤黏膜淋巴结综合症(川崎病)

男性教师, 31 岁, 山东枣庄籍, 2006-08-15 首次入本院。患者于 8 个月前睡眠中突感剧烈胸痛, 伴出汗、恶心。在当地医院诊为急性心肌梗死, 给予溶栓治疗, 未见效后转至济南市某院行经皮冠状动脉介入治疗, 术中见右冠状动脉中远端近第二转折处有三处狭窄, 狭窄间见瘤样扩张, 第三狭窄处约 99% 的长病变。串联置入 3.75 mm × 16 mm 和 3.5 mm × 16 mm TAXUS 支架。左冠状动脉主干、前降支和左回旋支未见异常。术后一直服用拜阿司匹林 100 mg 和氯吡格雷 75 mg, 均每日 1 次, 无特殊不适, 直到 1 个月前再次出现活动后胸痛, 向后背放射, 又去济南该院。冠状动脉造影显示左冠状动脉主干、前降支正常, 左回旋支近端有两处瘤样扩张, 右冠状动脉中段长病变瘤样扩张并显示支架影, 予以服药、输液, 药名不详, 仍有活动后胸痛。为进一步诊治, 入本院。发病以来精神、食欲、睡眠可, 大小便无异常。

既往常患口腔溃疡; 无高血压、糖尿病等; 出生于原籍, 无烟酒嗜好, 喜吃肥腻食物, 25 岁结婚, 爱人及一女健康, 父健康, 母死于糖尿病, 一弟健康。无家族遗传病史。

入院查体: 体温 36℃, 脉搏 64 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 110/70 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 发育正常, 营养良好, 神智清, 精神好, 无病容, 自动体位, 双小脚趾见有对称性红斑, 皮温稍高, 口腔黏膜正常, 浅表淋巴结未触及, 头部无畸形, 咽无红肿, 扁桃腺不大, 甲状腺不大, 气管居中, 胸廓对称, 两肺清晰, 心浊音界不大, 心律齐, 心率 64 次/min, 未闻杂音, A2=P2, 腹平软, 肝脾未触及。双下肢无浮肿, 生理反射存在, 未引出病理反射。

实验室检查: 血、尿、便常规正常。红细胞沉降率 21 mm/h。高敏 C 反应蛋白 11.9 mg/L。C 反

应蛋白 47.2 mg/L, 总胆固醇 3.23 mmol/L, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 0.69 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 1.82 mmol/L, 甘油三酯 0.68 mmol/L。肝、肾、甲状腺功能均正常。心电图: 陈旧性下后壁心肌梗死。X 线心脏相: 两肺纹理重, 未见实变, 主动脉弓部不宽, 肺动脉段平直, 左心室圆隆, 心胸比率 0.45。冠状动脉造影: 左冠状动脉主干、前降支近中段管腔光滑无狭窄及扩张性病变, 于第三对角支以远长段管腔不规则, 无有意义狭窄, 左回旋支近端可见瘤样突出, 边缘不规则, 远端管腔尚光滑, 右冠状动脉于第一锐缘支开口以远可见 75% 以上长段狭窄, 狭窄远段不规则瘤样扩张, 该处隐约可见金属支架影, 后降支开口可见 75% 狭窄, 左心室后支开口完全闭塞, 远端管腔内侧支逆行充盈。冠状动脉左回旋支, 右冠状动脉扩张及狭窄性病变, 结合临床考虑川崎病可能, 需进一步检查, 除外免疫系统及感染性疾病。超声心动图: 左、右心室增大, 左右心房内径正常, 左心室下后壁心肌变薄, 运动减弱, 室间隔运动亦减弱, 余室壁运动幅度尚可, 左心室舒张末期径 67 mm, 左心室射血分数 48%, 符合陈旧性心肌梗死改变。节段性室壁运动功能异常, 左心功能减低。外周血管超声检查: 双侧颈动脉内膜增厚并硬化斑块形成。双侧锁骨下动脉及上肢动脉未见明显异常。双侧下肢动脉未见明显异常。结核菌素试验、针刺反应均阴性。

血标本送北京协和医院做下述检查 蛋白电泳: 白蛋白 50.5%, 偏低; 球蛋白 5.9%, 高于正常值; α<sub>2</sub> 球蛋白 12.3%, 偏高。抗核抗体弱阳性, 抗双链 DNA 抗体 (IF) (Ellis 法) 均 (-), 抗髓性过氧化物酶抗体, 抗蛋白质酶 3 抗体、抗中性粒细胞浆抗体均 (-)。IgG、IgA、IgM 均正常。抗心磷脂抗体 (-), 抗 Sm 抗体 (-), 抗 RNP 抗体 (-), 抗 rRNP 抗体 (-), 抗 SSA 抗体 (-), 抗 SSB 抗体 (-), 抗 SeL-70 抗体 (-), 抗 Jo-1 抗体 (-)。

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 冠心病诊治中心

作者简介: 陈在嘉 教授 博士研究生导师 主要从事冠心病临床研究 Email: chenzejia102@126.com

中图分类号: R541 文献标识码: C 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0611-02 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.021

住院期间,用阿司匹林、氯吡格雷,长效 5-单硝酸异山梨醇酯,比索洛尔,雷米普利,那曲肝素,阿托伐他汀等药物治疗,无不舒适主诉。于 2006-08-31 除那曲肝素外,带上述药物出院。

冠状动脉造影急性心肌梗死后 7 个月,在左回旋支近端出现瘤样扩张,在右冠状动脉支架周围管壁亦有瘤样扩张,像川崎病改变,虽此病见于幼儿,常有数周发热史,疑为成年型川崎病,有别于婴幼儿、儿童型临床表现,故出院诊断为陈旧性心肌梗死,冠状动脉病变类似川崎病。

患者出院后至北京协和医院治疗,患者述在该院予以免疫抑制剂与肾上腺皮质激素联合应用。环磷酰胺每周 1 mg 静滴,25 mg 后改为口服,静滴加口服共用 30 mg 后,换用硫唑嘌呤每周 4 次,每次 50 mg,后改为每周 3 次。与静滴环磷酰胺同时用强地松,起始每日量 30 mg,以后逐渐减至每日 10 mg。

2007-03-21 再入本院复查冠状动脉造影,提示右冠状动脉中远端 100% 堵塞,由桥状侧枝和左回旋支提供侧支循环,灌注堵塞远端,管腔充盈好,堵塞病变属支架内狭窄。左回旋支近端仅有局限性斑块,原有瘤样突出病变已消失。左心室造影:左心室膈面运动幅度明显减弱,后基底段轻度减弱,左心室射血分数 51%。超声心动图:左心室内径增大,

余各房室在正常范围,左心室下壁运动幅度减低,左心室舒张末径 64 mm,左心室射血分数 52%。心电图与前无改变。经治疗后最显著的改变是冠状动脉瘤样扩张消失,右冠状动脉支架内完全闭塞,因有侧支循环形成。患者无不舒适症状。

患者以后未来本院复查。2014-08-15 与之电话联系,目前仍用硫唑嘌呤每周 3 次每次 50 mg,强地松 7.5 mg 与 10 mg 交替,情况好。行走数里路无心绞痛发作,极偶尔觉胸部不适或有口腔溃疡,现做行政工作,血沉及球蛋白均正常。

患者自 2006-09 起始用免疫抑制剂联合肾上腺皮质激素半年后两药均为小量维持 7 年多,效果较好,情况好转,未反复。冠状动脉以动脉粥样硬化病变常见,以狭窄最为常见。有时也可见到不规则扩张病变。由于管壁平滑,肌弹力纤维破坏,老年患者可表现为冠状血管扩张,罕有瘤样扩张,扩张冠状动脉,非免疫抑制剂可治愈。外伤、脓毒栓子以及先天性局部肌弹力层缺损等所致冠状动脉瘤,在本例患者均可排除。患者当年血沉快,C 反应蛋白水平高,球蛋白水平增高,冠状动脉有炎症,不宜当时置入支架,虽为药物洗脱支架亦很快闭塞。

(收稿日期:2016-03-20)

(编辑:许菁)

## 读者·作者·编者

### 本刊已启用稿件管理系统

为顺应当今期刊网络化、数字化的发展趋势,更好地为广大作者、读者提供高质量的服务,《中国循环杂志》社于 2014 年 1 月正式启用稿件管理系统。该系统采用先进的数据库及网络技术,具有强大的数据处理和分析能力。稿件管理系统将协助作者、编辑、审稿专家、编委、总编等相关人员多位一体地进行稿件业务处理,解决编辑部对稿件网络化流程管理的需要,并实现各类查询功能,方便作者及时了解稿件进程、缩短稿件处理周期。

投稿过程中具体注意事项如下:

1 注册及投稿 ① 在浏览器中输入 <http://www.chinacirculation.org/>, 点击“作者在线投稿”第一次使用本系统进行投稿的作者,必须先注册,注册时请务必使用真实邮箱,同时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名和密码长期有效。本刊的审稿专家投稿,可点击审稿链接进行投稿。② 用户名(您的真实邮箱)和密码为您在本刊的登录信息,请牢记!忘记密码时可通过注册邮箱索取密码,密码会发送到您的邮箱。③ 注册成功后输入“用户名(您的真实邮箱)”、“密码”,点击“登录”,成功登录。④ 进入投稿界面,系统会提示首先更新个人注册信息,然后点左上角的“我要投稿”进行投稿。

2 如何查询稿件情况 稿件一经投稿成功,作者可登陆网站关注该稿件的“稿件处理流程”。如有疑问,可打电话向编辑部咨询。稿件投稿成功、退修、退稿等通知会发至投稿人的邮箱中,具体请登录系统查询。

该系统正式启用后,有关投稿及系统操作的相关问题请致电:010-60213898。

《中国循环杂志》编辑部

## 综述

## 心律失常事件节律特征的临床意义

孙源君综述, 夏云龙审校

**摘要** 心律失常事件的节律特征可反映“律”的变化, 心房颤动除单纯的心率变化外, 通过数学方法可衍生出反映变异性、无序性及昼夜节律性的指标, 在指导治疗及评估预后方面具有独到的优势。室性心律失常中除早搏频率变异性指标对评估预后具指导意义外, 恶性室性心律失常昼夜和季节分布特点也反映了自主神经及外界环境因素对疾病的影响。

**关键词** 综述; 心律失常; 昼夜节律

目前, 关于心律节律性相关的研究大多关注窦性心律下心室率的变化, 而对异位心律本身却并无太多研究。近期越来越多研究发现, 心律失常事件本身的节律特点同样具有重要临床价值, 并且一定程度上更能反映心律失常的内在特征。心律失常事件周期的震荡及分布可体现心律失常电学病灶的内在特性, 通过对心律失常事件节律性的研究可能更利于评估疾病状态, 掌握心律失常的个体化差异, 从而对治疗及预后评估提供更加精准的指导。以下, 笔者将就常见心律失常事件节律性的相关指标及临床意义进行综述。

### 1 持续性心房颤动节律指标及临床意义

持续性心房颤动(房颤)患者虽同为房颤心律, 心室应答率却存在明显波动性, 个体差异明显。心室应答——心率的节律变化反映了房室结传导功能的生理特性。Hayano 等<sup>[1]</sup>通过 RR 间期的散点图呈现出了房颤状态下房室传导功能的昼夜节律, 结果显示房室结传导功能节律在心力衰竭(心衰)患者中呈衰减状态。另外, 也有研究发现房室结传导功能的节律性是慢性房颤患者心源性死亡的独立预测因素<sup>[2]</sup>。

反映房颤心率节律特点的指标包括心率的变异性 and 无序性两方面参数, 通常利用 24 h 内每 20 min 的非重叠时段(即以 20 min 为单位, 共计 72 个时段)内的心率特性计算分析得出。变异性可反映心率的离散程度, 而无序性则指心率波动的不可预测程度, 二者属于房颤心率变化特点的互补性参数<sup>[3]</sup>。另外, 节律特点还包括房颤心率的昼夜节律, 昼夜节律分析不仅包括单纯心率快慢的昼夜节律, 还可对变异性及无序性参数本身进行昼夜节律分析, 实现心率节律特点的深入剖析。

#### 1.1 变异性指标

持续性房颤的心率变异性指标同窦性心律下心率变异性相似, 常包括 RR 间期标准差、RR 间期之差的均方根值以及相邻 RR 间期之差 >10 ms (PNN10)、20 ms (PNN20)、30 ms (PNN30)、50 ms (PNN50)、80 ms (PNN80) 的个数占总心搏个数的百分比。有学者对持续性房颤患者随访 2 年, 发现存活者 PNN10、PNN20、PNN30 均低于死亡患者, 且

PNN20 < 87% 是死亡的独立预测因素<sup>[4]</sup>。

#### 1.2 无序性指标

房颤心率的无序性分析可通过 RR 间期的近似熵 (ApEn) 和样本熵 (SampEn) 进行评估。ApEn 是一种量化时间序列复杂性的方法, 表示了新模式(不同的 RR 间期)产生的概率, 概率越大则序列越复杂、越趋向随机状态; 而 ApEn 越小则表明心率越趋近于规律性、周期性<sup>[5]</sup>。SampEn 则是 ApEn 计算过程中不计算自身匹配统计量的结果<sup>[6]</sup>。

变异性和无序性均反应了自主神经对房室结的调控特点, 而无序性指标似乎更加准确, Cygankiewicz 等<sup>[7]</sup>对 155 例伴轻中度心力衰竭(心衰)的持续性房颤患者随访 2 年, 比较其变异性参数和无序性参数, 发现无序性参数能更准确的预测患者预后, 结果显示 ApEn ≤ 1.68 者的死亡率远高于其他患者 (40% vs 12%,  $P < 0.001$ ), ApEn ≤ 1.68 是房颤伴轻中度心衰患者发生全因死亡、心源性猝死及心衰相关死亡的独立预测因素, 而变异性参数却不能良好的预测上述结局。

#### 1.3 昼夜节律指标

房颤的昼夜节律分析不仅包括对单纯心率快慢的分析, 同样包含了对上述变异性及无序性参数的昼夜节律分析。通常利用余弦分析法评估心率各指标的昼夜节律性, 余弦分析包括中值(所有数据的平均数, 相当于中线)、振幅(曲线震荡高于或低于中线的程度)、峰值位相时(节律达到顶峰的时间点)和角频率 ( $15^\circ/h$ , 用于计算坐标的位置)<sup>[3]</sup>。固定周期内对曲线进行显著性检验, 若  $P < 0.05$  则波动具有昼夜节律性, 反之则无节律性。

Corino 等<sup>[3]</sup>发现, 多数持续性房颤患者的心率快慢及心率的变异性参数存在昼夜节律性, 而无序性参数的昼夜节律性仅见于少数患者。心率及变异性参数的昼夜节律性反映了自主神经对房室结仍存在调控作用, 预后相对较好, 而无序性参数具有昼夜节律性则表明其心率无序性程度较小, 预后相对较差<sup>[8]</sup>。既往已有报道变异性和无序性减小是房颤伴心肌梗死后左心室功能下降或轻、中度心衰患者全因死亡率升高的危险因素<sup>[4,7]</sup>。对持续性房颤尤其是永久性房颤的患者,  $\beta$



受体阻滞剂和钙离子通道拮抗剂是控制心室率的常用药物, RATAF 研究比较了 4 种心率控制药物(美托洛尔、卡维地洛、地尔硫草和维拉帕米)对持续性房颤患者心率和心律失常相关症状的干预效果,结果显示钙离子通道拮抗剂在减少心律失常相关症状方面优于  $\beta$  受体阻滞剂<sup>[9]</sup>,但之后有学者对 RATAF 数据进一步分析发现,  $\beta$  受体阻滞剂和钙离子通道拮抗剂在影响房室结传导功能方面存在差异,虽然二者都可减慢心率、增加心率变异性,但  $\beta$  受体阻滞剂却可增加心率的无序性,表明就控制心室率方面,  $\beta$  受体阻滞剂可能有利于持续性房颤患者的长期预后<sup>[10]</sup>。

## 2 室性心律失常事件节律指标及临床意义

### 2.1 室性早搏负荷频率变异性

频发室性早搏(室早)可引起可逆性心脏病<sup>[11]</sup>,但二者却并非一定互为因果,不同类型室早的预后存在较大差异,目前认为参与室早相关性心脏病因素包括:室早负荷<sup>[12]</sup>、间位室早<sup>[13]</sup>、心悸症状<sup>[14]</sup>、QRS 宽度<sup>[15]</sup>、心外膜起源室早<sup>[15]</sup>等。但近期研究发现,室早频率变异性即室早负荷的时间分布与其对心功能的影响具有显著相关性。

Bas 等<sup>[16]</sup>对 107 例接受导管消融治疗的频发室早患者进行研究观察,用室早的频率变异率(CoV)代表室早的时相分布情况,记录每小时或每个时间段(时间:0:00~6:00, 6:00~12:00, 12:00~18:00, 18:00~0:00)的室早个数,计算室早分布的标准差,  $CoV = \text{标准差} / \text{每小时或每个事件段的平均室早数}$ ,定义室早相关性心脏病为导管消融 3~6 个月后左心室射血分数恢复正常或者升高 15%。结果显示,室早相关性心脏病患者具有更低的频率分布变异率、更高的室早负荷、更多的间位室早个数及无症状表现率,多因素分析发现室早频率变异性低(即室早频率分布在一日内相对均匀)是室早相关性心脏病的独立预测因素。

### 2.2 恶性室性心律失常的昼夜和季节节律特点

研究发现,部分恶性室性心律失常的发生同样存在时间不均匀分布的特点,但关于恶性室性心律失常的指标相对简单,即收集事件发作时间,分时间段比较。Maron 等<sup>[17]</sup>对植入埋藏式心脏转复除颤器(ICD)的 63 例肥厚型心脏病患者进行研究,分析其发生恶性心律失常事件——室性心动过速(室速)/心室颤动(室颤)的时间,发现室速/室颤的发作时间并非“随机”,而是凌晨后少发,多数集中于午后及前半夜,发作高峰在 14:00~16:00,但具体机制还未明确。但此研究前(无 ICD 时代)也有学者对肥厚型心脏病的心源性猝死事件发生时间分析总结,显示猝死高峰位于 7:00~13:00,并认为可能与交感神经活性的增加和体内儿茶酚胺激增相关<sup>[18]</sup>。

部分恶性室性心律失常的发生除 24 h 内存在时间分布差异外,同样具有季节特点。有学者对 233 例植入 ICD 的患者进行随访研究,记录 1 年中每个月发生室速/室颤的次数。结果显示,1 年内共发生 753 次室速/室颤事件,每月发生的次数具有差异性,1 月最多(93 次),11 月次之(83 次),6 月最少(39 次),具有明显的季节差异,即冬季更易发生恶性室性心律失常,而且更重要的是研究中原发病的种类并未影响室速/室颤发生的季节分布<sup>[19]</sup>。该研究来自柏林,虽然冬夏平均气温相差 18℃,但并不能将此季节差异单纯归因于温度,其他相关因素如:饮食的改变、血压变化、昼夜时间

差异等都可能参与其中,因此该研究只发现此表象现象,其原因还待进一步探究。又如, Chung 等<sup>[20]</sup>在 1998 年~2012 年对 88 例致心律失常性右心室心肌病患者进行随访,共发生 106 恶性室性心律失常事件,春、夏、秋、冬季分别占 22.6%、41.5%、16.0%、19.8%,夏季为季节高峰,且多因素分析显示夏季高温和湿度变异大与发生恶性心律失常事件相关,表明了外在环境致心律失常因素对该节律特点的影响,但去除该环境因素是否可改善预后还需进一步研究。

另外,有些疾病的恶性室性心律失常发生可同时具有昼夜和季节节律特点。Kim 等<sup>[21]</sup>对 14 例早期复极综合征患者和 53 例 Brugada 综合征患者分别随访(6.4±3.6)年和(5.0±3.3)年,两组患者分别发生 5 例(14%)和 10 例(19%)室速/室颤,且均多于夜间发作;Brugada 综合征室速/室颤的发生无季节节律,但该研究中早期复极综合征组室速/室颤的发生除昼夜节律特点外,还集中于春夏两季。

目前关于恶性室性心律失常事件节律特点的探索只局限于散在的小样本研究,且不同类型疾病可能具有其特异性的节律特点,并无定论。昼夜节律特点可能与自主神经张力的变化相关,既往研究发现,无器质性心脏病者发生室颤前常伴迷走神经张力升高,而器质性心脏病者多为交感神经张力升高<sup>[22, 23]</sup>,这对治疗可能有一定指导意义。

## 3 结语

心律失常事件的节律性是多因素共同作用结果的表现,除自主神经张力等自身因素外,外界环境可能也参与其中,在评估患者预后及指导治疗方面可能具有其独特的优势。目前关于心律失常事件节律特点的相关研究多局限于单中心小样本,且研究结果多体现于“表面”,其本质原因还有待进一步探索研究。

## 参考文献

- [1] Hayano J, Sakata S, Okada A, et al. Circadian rhythms of atrioventricular conduction properties in chronic atrial fibrillation with and without heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31: 158-166.
- [2] Hayano J, Ishihara S, Fukuta H, et al. Circadian rhythm of atrioventricular conduction predicts long-term survival in patients with chronic atrial fibrillation. *Chronobiol Int*, 2002, 19: 633-648.
- [3] Corino VD, Platonov PG, Enger S, et al. Circadian variation of variability and irregularity of heart rate in patients with permanent atrial fibrillation: Relation to symptoms and rate-control drugs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309: H2152-2157.
- [4] Platonov PG, Cygankiewicz I, Corino V, et al. Reduced short-term variability of RR intervals is associated with increased mortality in MADIT-II patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2010, 31(Suppl 1): 719.
- [5] Pincus S. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos*, 1995, 5: 110-117.
- [6] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*, 2000, 278: H2039-H2049.
- [7] Cygankiewicz I, Corino V, Vazquez R, et al. Reduced irregularity of ventricular response during atrial fibrillation and long-term outcome in patients with heart failure. *Am J Cardiol*, 2015, 116: 1071-1075.
- [8] Yamada A, Hayano J, Sakata S, et al. Reduced ventricular response irregularity is associated with increased mortality in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 2000, 102: 300-306.

- [9] Ulmoen SR, Enger S, Carlson J, et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2013, 111: 225-230.
- [10] Corino VDA, Ulmoen SR, Enger S, et al. Rate-control drugs affect variability and irregularity measures of RR intervals in patients with permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26: 137-141.
- [11] 洪浪, 王洪, 陈章强, 等. 射频消融治疗心动过速型心脏病疗效分析. *中国循环杂志*, 2010, 25: 117-119.
- [12] Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm*, 2010, 7: 865-869.
- [13] Olgun H, Yokokawa M, Baman T, et al. The role of interpolation in PVC-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2011, 8: 1046-1049.
- [14] Yokokawa M, Kim HM, Good E, et al. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2012, 9: 92-95.
- [15] Yokokawa M, Kim HM, Good E, et al. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the development of cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2012, 9: 1460-1464.
- [16] Bas HD, Baser K, Hoyt J, et al. Effect of circadian variability in frequency of premature ventricular complexes on left ventricular function. *Heart Rhythm*, 2016, 13: 98-102.
- [17] Maron BJ, Semsarian C, Shen WK, et al. Circadian patterns in the occurrence of malignant ventricular tachyarrhythmias triggering defibrillator interventions in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2009, 6: 599-602.
- [18] Maron BJ, Kogan J, Proschan MA, et al. Circadian variability in the occurrence of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23: 1405-1409.
- [19] Müller D, Lampe F, Wegscheider K, et al. Annual distribution of ventricular tachycardias and ventricular fibrillation. *Am Heart J*, 2003, 146: 1061-1065.
- [20] Chung FP, Li HR, Chong E, et al. Seasonal variation in the frequency of sudden cardiac death and ventricular tachyarrhythmia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: the effect of meteorological factors. *Heart Rhythm*, 2013, 10: 1859-1866.
- [21] Kim SH, Nam GB, Baek S, et al. Circadian and seasonal variations of ventricular tachyarrhythmias in patients with early repolarization syndrome and Brugada syndrome: analysis of patients with implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23: 757-763.
- [22] Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation*, 1997, 95: 2277-2285.
- [23] Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, et al. Summer-winter differences in 24h variability of heart rate. *J Cardiovasc Risk*, 2000, 7: 141-146.

(收稿日期: 2016-01-18)

(编辑: 常文静)

## 综述

## 外泌体基本生物学特性及其治疗心肌梗死的研究进展

李玲综述, 石蓓审核

**摘要** 心肌梗死是所有心血管疾病死亡的首要原因。心肌梗死后受损心肌启动修复及心室重构的分子机制显示心肌细胞所分泌的可溶性因子在细胞局部交流及远程信息交换中发挥重要作用。目前, 大量研究证实, 以外泌体为主的细胞外囊泡因其运载的细胞特异性蛋白、脂质体及遗传物质在细胞及组织交流过程中扮演重要角色。本文将针对外泌体基本生物学特性的研究进行综述, 并评价不同来源的外泌体治疗心肌梗死的潜能。

**关键词** 综述; 外泌体; 心肌梗死

心血管疾病严重危害人类健康, 心肌梗死作为缺血性心脏病的典型代表, 仍然是全球致死率最高的疾病。在美国, 每年有二千万人死于心血管疾病, 其中, 有 150 万罹患心肌梗死<sup>[1]</sup>。2001 年 Anversa 课题组首先报道骨髓干细胞可以向心肌细胞分化, 随即掀起干细胞向心肌细胞分化研究的浪潮, 经过十余年的研究探索, 多种干细胞如胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)、诱导多能干细胞(induced pluripotent

stem cells, iPSCs)、内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)、心脏祖细胞(cardiac progenitor cells, CPC)及间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)等已经被证明具有向心肌细胞及内皮细胞分化的潜能。然而, 在心肌梗死后缺血缺氧的微环境下, 干细胞介导治疗心肌梗死所面临的移植存活率低及归巢量少<sup>[2]</sup>等问题促使我们寻找新的替代方法。新近发现的外泌体(exosomes)是一种存在于细胞培养液中, 由

基金项目: 国家自然科学基金(81560041)

作者单位: 563003 贵州省遵义市, 遵义医学院附属医院 心血管内科

作者简介: 李玲 硕士研究生 研究方向为冠心病介入治疗 Email: 1658543307@qq.com 通讯作者: 石蓓 Email: shibei2147@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0615-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.023

细胞分泌到胞外的囊泡状小体。被认为可作为细胞与细胞间信号传递的重要载体,参与心血管疾病病理生理过程<sup>[3]</sup>,已成为临床心脏疾病诊治研究的热点。

## 1 外泌体的来源及基本生物学特性

### 1.1 外泌体的起源及分泌

“外泌体”一词首先由 Johnstone 等<sup>[4]</sup>在研究网织红细胞成熟过程中囊泡的形成时提出。随后的研究发现,除网织红细胞外,外泌体还可由包括干细胞、内皮细胞、上皮细胞、树突状细胞、B 淋巴细胞产生。除此之外,在多种体液如血液、尿液、精液/前列腺液、羊水和胸腔积液中也可分离提取外泌体<sup>[5]</sup>。外泌体分泌机制复杂,目前比较公认的机制为:早期的外泌体随着细胞膜内出芽过程的开始而形成,也称早期核内体(early endosomes, EE),接着早期核内体二次内出芽形成各种管腔内囊泡(intraluminal vesicles, ILVs),形成晚期核内体,包含腔内囊泡的晚期核内体称为多泡体(multivesicular bodies, MVBs),在胞外分泌过程中多泡体包含的腔内囊泡可以从多泡体的内腔释放到胞外环境中,所释放的腔内囊泡即为外泌体<sup>[6]</sup>。有研究显示外泌体的释放主要由 Rab 家族蛋白调节,其中 Rab27a 和 Rab27b 控制不同阶段外泌体分泌途径<sup>[7]</sup>;其次, Rab35 和 Rab11 通过与 10A-C 结合也能调节其分泌<sup>[8]</sup>。

### 1.2 外泌体的基本生物学特性

外泌体是在某些特殊生理或者病理状态下,细胞选择性地一部分蛋白以及遗传物质包裹进入囊泡继而释放到细胞外环境中的微泡结构。目前,主要依据微泡结构的直径大小将它们大致分为 3 类:微粒(microparticle,直径 100 μm~1 nm)、外泌体(直径 30~100 nm)和凋亡小体(apoptotic body,直径 1~4 μm)。外泌体内含有大量且种类繁多的蛋白质、mRNA 及 miRNA 等生物活性物质。目前已被识别的常见外泌体蛋白包括:转膜蛋白和融合蛋白(Rab GTPases、flotillin、膜联蛋白)、多泡体生成相关的蛋白(Alix、TSG101)、4 次跨膜蛋白(CD9、CD63、CD81、CD82)、热休克蛋白(HSP)(HSP70、HSP90)、脂质相关蛋白和磷脂酶以及与外泌体来源相关的细胞特异性蛋白<sup>[9]</sup>。有研究显示,通过质谱分析法检测骨髓间充质干细胞来源的外泌体稳定表达 154 种蛋白质,在这些蛋白质中,可能与治疗作用相关的包括表面受体(PDGFRB、EGFR、PLAUR)、信号分子(RRAS/NRAS、MAPK1、GNA13/GNG12、CDC42 和 VAV2)、黏附分子(FN1、EZR、IQGAP1、CD47、整合素、LGALS1/LGALS3)等<sup>[10]</sup>。这些蛋白质都与其发挥生物学功能密切相关。

### 1.3 外泌体的分离及鉴定

目前公认的比较严格且广泛使用的提取方法为蔗糖梯度离心法,首先将收集到的样品液以 100 000~110 000 g 的转速连续离心制成外泌体球团,重悬外泌体后以同样方法再次制作外泌体球团<sup>[11]</sup>。外泌体可在密度为 1.13~1.19 g/ml 时悬浮,因此,可在超净环境下使用蔗糖梯度对其进行分离。目前,新近出现了一些外泌体提取方法,譬如微流体元件、抗体涂成磁珠分选、化学沉淀法及过滤分选法等<sup>[12]</sup>,其分离效果有待进一步研究证实。

外泌体直径为 30~100 nm,用普通光学显微镜无法分辨。电子显微镜(electron microscopy analysis, ETM)是初步鉴定外泌体的基本手段。除此之外,动态光散射分析(dynamic light

scattering analysis, DLS)<sup>[13]</sup>,纳米离子跟踪分析(nanoparticle tracking analysis, NTA)<sup>[14]</sup>均可通过检测外泌体直径对其进行鉴定。其中,纳米离子跟踪分析还可检测外泌体浓度。外泌体进一步鉴定方法有蛋白印记及流式细胞术,质谱分析及成像技术等<sup>[15]</sup>。

### 1.4 外泌体介导的细胞信号传导

外泌体一旦释放,既可直接与周围环境中细胞相互作用,也可进入体循环乃至血脑屏障<sup>[16]</sup>发挥细胞间信息传递及免疫调节等生物学效应。目前,通过外泌体传递基因信息已成为表观遗传学调控的一个新领域。很多基于免疫荧光的方法证实,特定器官细胞来源的外泌体能够选择性绑定某种靶细胞并被其内化,发挥特定生物学功能。外泌体与受体细胞相互作用的具体机制还不是很清楚,目前比较公认的机制认为外泌体通过特异性受体与受体细胞膜绑定,受体细胞即可通过胞饮方式溶解外泌体囊泡膜使其特异性蛋白、脂质及 RNA 释放至细胞质,也可通过其独特的内吞作用将外泌体内化<sup>[17]</sup>。随后,外泌体通过转移蛋白质、mRNA 及 miRNA 调节局部及整体细胞间的信息交流,进而诱导受体细胞发生相应的生理改变。外泌体比较重要的功能有通过促血管生成作用加速肿瘤的进展、肿瘤转移<sup>[18]</sup>、抗原呈递及免疫应答、控制纤维化<sup>[19]</sup>及影响干细胞治疗活性等<sup>[20]</sup>。国外最新研究显示,表达 EGFRv III 的神经胶质瘤细胞能通过分泌外泌体把自身携带的 EGFRv III 转运给不表达 EGFRv III 的胶质瘤细胞并促进其恶性增殖。此外, Tomasoni 等<sup>[21]</sup>研究发现骨髓间充质干细胞源外泌体(BMSCs-exosomes)通过向受体细胞传递特异性 mRNA 促进细胞增殖。慢性粒细胞性白血病来源的外泌体可刺激 MSCs 释放白细胞介素-8(IL-8),进而加速白血病的进程<sup>[22]</sup>。因此,外泌体被认为是细胞间传递蛋白、mRNA 及 miRNA 的载体。

## 2 外泌体与心肌梗死

### 2.1 外泌体在心肌修复中的作用

外泌体早期研究中,目光多聚焦在外泌体与肿瘤发生、发展机制的研究。已有研究证实外泌体源性 miRNA 通过抑制其靶基因的转录,表现出具有诱导细胞迁移、调节免疫应答、促进血管发生从而发挥影响转移前微环境形成及促进转移等致瘤作用<sup>[23]</sup>。随着研究的深入,外泌体在心血管疾病发生、发展及治疗中的重要角色逐渐被发现。Barile 等<sup>[24]</sup>首次通过电镜在超微结构中发现了心肌祖细胞中外泌体的存在。Vrijssen 等<sup>[25]</sup>证实来源于心肌祖细胞的外泌体在体外抓伤实验中能够促进内皮细胞的迁移,提升内源性心肌再生能力。Tomasoni 等<sup>[21]</sup>研究证实外泌体在心肌细胞缺血性损伤时发挥保护作用,可能机制是通过传递某些保护性 miRNA,促进有利于心肌修复微环境的产生。这些研究为后续外泌体对缺血心肌修复机制相关研究奠定基石。

### 2.2 外泌体源性 miRNA 与心肌梗死

miRNA 是近年来发现的一组内源性高度保守的小分子非编码单链,约由 22 个核糖核苷酸组成,通过调控基因表达和蛋白质翻译过程,进而调节细胞和生物体内重要的生命活动。研究发现急性心肌梗死和心绞痛患者血浆外泌体中 miR-1 和 miR-133a 的表达水平较正常人显著升高<sup>[26]</sup>。另外,有研究证实,循环中与 P53 基因相关的多种 miRNA(miR-92、miR-194 以及 miR-34a)在急性心肌梗死后心力衰竭发生的早期阶



段明显上升,且 miR-194 以及 miR-34a 主要被包裹于外泌体中而被心肌细胞主动性地分泌至外周循环中。说明外泌体源性 miRNAs 在循环中的水平与心肌梗死后心力衰竭状态下左心室舒张末期容积相关性。因此这些外泌体相关的 miRNAs 可能成为心肌梗死后心力衰竭发生的早期诊断标志物。有实验还表明急性心肌梗死后 miR-150 在骨髓单核细胞的表达量下降,引起趋化因子受体 4 (CXCR4) 蛋白表达量升高,从而增加了 CXCR4 诱导骨髓干细胞迁移归巢到受损心肌处的作用。这提示心肌梗死后可以通过调控包含 miR-150 的外泌体含量来增加这一迁移作用,从而改善心肌的修复<sup>[27]</sup>。此外,研究发现胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)来源的外泌体可提高心肌梗死后新生血管的形成、促进心肌细胞存活及降低心脏纤维化。进一步体外研究发现胚胎干细胞源外泌体主要通过向受体心脏祖细胞(cardiac progenitor cells, CPCs)传递 miR-294,促进心脏祖细胞的存活及增殖<sup>[28]</sup>。Barile 等<sup>[29]</sup>研究发现心脏祖细胞来源的外泌体内 miR-210 及 miR-132 高表达,且 miR-210 通过下调其目标基因 ephrinA3 及 PTP1b,抑制心肌细胞凋亡;miR-132 可抑制目标基因 RasGAP-p120 表达,增强内皮细胞血管生成能力。向心肌梗死心脏注射心脏祖细胞源外泌体可抑制心肌细胞凋亡,促进新生血管形成,提高左心室射血分数。Tseliou 等<sup>[30]</sup>研究发现心球样细胞来源的外泌体作用于成纤维细胞可改变成纤维细胞表型及成纤维细胞内 miRNA 内容,促使其分泌更高水平的基质细胞衍生因子-1(SDF-1)及血管内皮细胞生长因子(VEGF),促进心肌梗死后心功能的恢复。此外,新近研究发现心肌内注射诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS)来源的外泌体可通过向心肌细胞传递心脏保护性 miR-21 及 miR-210,保护受损心肌免受缺血再灌注损伤<sup>[31]</sup>。

### 2.3 预处理外泌体在心肌梗死中的治疗效果

目前大量研究采取预处理的方式提高外泌体对心肌梗死的治疗效果。Vicencio 等<sup>[32]</sup>研究发现,缺血预处理大鼠血液来源的外泌体可通过高表达的 HSP70 激活 TLR4,进而激活 MERK/ERK1/2 通路致使 HSP27 磷酸化,对缺血后的心脏发挥保护作用。同样,Yamaguchi 等<sup>[33]</sup>研究发现,缺血预处理大鼠血液来源的外泌体内 miR-29a 及 IGF-1R 高表达,降低心肌梗死后氧化应激反应及心脏纤维化,改善心室重构。Gray 等<sup>[34]</sup>证实,与常氧组比较,缺氧预处理心脏祖细胞来源的外泌体显著增强内皮细胞血管生成能力,降低促纤维化基因转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 的表达,减少心肌梗死后心脏纤维化,改善心功能。此外,Yu 等<sup>[35]</sup>通过 Microma 矩阵分析证明过表达心肌转录因子 GATA-4 的间充质干细胞所提取的外泌体中 miR-192 和 miR-451 表达增高,外泌体通过向心脏祖细胞及心肌细胞传递高表达的 miRNA 发挥抗细胞凋亡、减少乳酸脱氢酶(LDH)释放的作用,从而改善心肌梗死后心脏功能。Ong 等<sup>[36]</sup>研究证实过表达缺氧诱导因子-1(HIF-1)的心脏祖细胞提取的外泌体内 miR-126 及 miR-210 含量更高,并可通过向受体心脏祖细胞传递心脏保护性 miR-126 及 miR-210,激活受体心脏祖细胞促存活激酶,降低代谢需求,提高缺氧环境下心脏祖细胞耐受能力,改善心肌梗死后心脏祖细胞移植的疗效。Kang 等<sup>[37]</sup>通过体外研究发现过表达 CXCR4 的间充质干细胞来源的外泌体可显著上调心肌细胞内胰岛素样生长因子-1 $\alpha$  (IGF-1 $\alpha$ ) 及磷酸化丝氨

酸/苏氨酸激酶(PAKT)水平,下调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (Caspase3) 表达,促进 VEGF 的表达及血管的生成。同时,体内研究证实过表达 CXCR4 的间充质干细胞来源的外泌体可促进心肌梗死后新生血管的形成,减少心肌梗死面积,改善心室重构,进而促进心肌梗死后心功能恢复。

### 3 展望

大量研究已证实,外泌体可作为细胞间信息交换,是传递信号分子以激活远隔器官的重要载体。外泌体的这些生物学功能与其携带的大分子遗传物质密切相关。其中,miRNA 在心肌梗死治疗中的疗效尤为突出,成为心肌梗死治疗领域的研究热点。近年来,外泌体来源的长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 在心血管研究领域中的角色逐渐受到重视。本课题组所承担的一项国家自然科学基金《心脏干细胞源外泌体 LncRNA 对急性心肌梗死后心肌修复的调控机制研究》中,重点研究外泌体来源的 LncRNA 对缺血缺氧环境下心脏的保护作用。尽管外泌体在心血管领域的研究还处于起步阶段,相信经过深入研究及不懈的努力,外泌体对心肌梗死后的心肌修复机制会得到深入了解。外泌体的发现将会为心肌梗死的患者带来福音。

### 参考文献

- [1] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2012, 125: 188-197.
- [2] 王艳,石蓓. 微小核糖核酸与干细胞移植治疗心肌梗死的研究进展. *中国循环杂志*, 2015, 30: 916-918.
- [3] Loyer X, Vion AC, Tedgui A, et al. Microvesicles as cell-cell messengers in cardiovascular diseases. *Circ Res*, 2014, 114: 345-353.
- [4] Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem*, 1987, 262: 9412-9420.
- [5] 黄楷森,刘微,黄德佳. 外泌体在心血管领域研究现状. *国际心血管病杂志*, 2014, 41: 223-226.
- [6] Babst M. A protein's final ESCRT. *Traffic*, 2005, 6: 2-9.
- [7] Ostrowski M, Carmo NB, Krumeich S, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat Cell Biol*, 2010, 123: 235-243.
- [8] Beach A, Zhang HG, Ratajczak MZ, et al. Exosomes: an overview of biogenesis, composition and role in ovarian cancer. *J Ovarian Res*, 2014, 7: 1-11.
- [9] Peinado H, Aleckovic M, Lavotshkin S, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med*, 2012, 18: 883-891.
- [10] Kim HS, Choi DY, Yun SJ, et al. Proteomic analysis of microvesicles derived from human mesenchymal stem cells. *J Proteome Res*, 2011, 11: 839-849.
- [11] Théry C, Amigorena S, Raposo G, et al. Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids. *Curr Protoc Cell Biol*, 2006, Chapter 3: Unit 3. 22.
- [12] Momen-Heravi F, Balaj L, Alian S, et al. Current methods for the isolation of extracellular vesicles. *Biol Chem*, 2013, 394: 1253-1262.
- [13] Sahoo S, Klychko E, Thorne T, et al. Exosomes from human CD34(+) stem cells mediate their proangiogenic paracrine activity. *Circ Res*,

- 2011, 109: 724–728.
- [14] van der Pol E, Coumans F, Varga Z, et al. Innovation in detection of microparticles and exosomes. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(suppl 1): 36–45.
- [15] Momen-Heravi F, Balaj L, Alian S, et al. Alternative methods for characterization of extracellular vesicles. *Front Physiol*, 2012, 3: 354.
- [16] Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nat Biotechnol*, 2011, 29: 341–345.
- [17] Montecalvo A, Larregina AT, Shufesky WJ, et al. Mechanism of transfer of functional microRNAs between mouse dendritic cells via exosomes. *Blood*, 2012, 119: 756–766.
- [18] Kahlert C, Kalluri R. Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91: 431–437.
- [19] Borges FT, Melo SA, Ozdemir BC, et al. Tgf- $\beta$ 1-containing exosomes from injured epithelial cells activate fibroblasts to initiate tissue regenerative responses and fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24: 385–392.
- [20] Lee C, Mitsialis SA, Aslam M, et al. Exosomes mediate the cytoprotective action of mesenchymal stromal cells on hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation*, 2012, 126: 2601–2611.
- [21] Tomasoni S, Longaretti L, Rota C, et al. Transfer of Growth Factor Receptor mRNA Via Exosomes Unravels the Regenerative Effect of Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Dev*, 2013, 22: 772–780.
- [22] Corrado C, Raimondo S, Saieva L, et al. Exosome-mediated crosstalk between chronic myelogenous leukemia cells and human bone marrow stromal cells triggers an interleukin 8-dependent survival of leukemia cells. *Cancer Lett*, 2014, 348: 71–76.
- [23] Rana S, Malinowska K, Zöller M. Exosomal tumor microRNA modulates premetastatic organ cells. *Neoplasia*, 2013, 15: 281–295.
- [24] Barile L, Gherghiceanu M, Popescu LM, et al. Ultrastructural evidence of exosome secretion by progenitor cells in adult mouse myocardium and adult human cardiospheres. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 354605.
- [25] Vrijse KR, Sluijter JP, Schuchardt MW, et al. Cardiomyocyte progenitor cell-derived exosomes stimulate migration of endothelial cells. *J Cell Mol Med*, 2010, 14: 1064–1070.
- [26] Kuwabara Y, Ono K, Horie T, et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4: 446–454.
- [27] Tano N, Kim HW, Ashraf M. MicroRNA-150 regulates mobilization and migration of bone marrow-derived mononuclear cells by targeting Cxcr4. *PLoS One*, 2011, 6: e23114.
- [28] Khan M, Nickoloff E, Abramova T, et al. Embryonic stem cell-derived exosomes promote endogenous repair mechanisms and enhance cardiac function following myocardial infarction. *Circ Res*, 2015, 117: 52–64.
- [29] Barile L, Lionetti V, Cervio E, et al. Extracellular vesicles from human cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*, 2014, 103: 530–541.
- [30] Tseliou E, Fouad J, Reich H, et al. Fibroblasts Rendered Antifibrotic, Antiapoptotic, and Angiogenic by Priming With Cardiosphere-Derived Extracellular Membrane Vesicles. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 599–611.
- [31] Wang Y, Zhang L, Li Y, et al. Exosomes/microvesicles from induced pluripotent stem cells deliver cardioprotective miRNAs and prevent cardiomyocyte apoptosis in the ischemic myocardium. *Int J Cardiol*, 2015, 192: 61–69.
- [32] Vicencio JM, Yellon DM, Sivaraman V, et al. Plasma exosomes protect the myocardium from ischemia-reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 1525–1536.
- [33] Yamaguchi T, Izumi Y, Nakamura Y, et al. Repeated remote ischemic conditioning attenuates left ventricular remodeling via exosome-mediated intercellular communication on chronic heart failure after myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2015, 178: 239–246.
- [34] Gray WD, French KM, Ghosh-Choudhary S, et al. Identification of therapeutic covariant microRNA clusters in hypoxia-treated cardiac progenitor cells. *Exosomes using systems biology*. *Circ Res*, 2015, 116: 255–263.
- [35] Yu B, Kim HW, Gong M, et al. Exosomes secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection. *Int J Cardiol*, 2015, 182: 349–360.
- [36] Ong SG, Lee WH, Huang M, et al. Cross talk of combined gene and cell therapy in ischemic heart disease: role of exosomal microRNA transfer. *Circulation*, 2014, 130(11 Suppl 1): S60–69.
- [37] Kang K, Ma R, Cai W, et al. Exosomes Secreted from CXCR4 Overexpressing Mesenchymal Stem Cells Promote Cardioprotection via Akt Signaling Pathway following Myocardial Infarction. *Stem Cells Int*, 2015, 10: 155–165.

(收稿日期: 2015-11-16)

(编辑: 漆利萍)

## 综述

## 冠状动脉微循环功能障碍的研究进展

马玉龙综述, 李树仁审校

**摘要** 冠状动脉微循环对血流代谢性调节发挥重要作用, 微血管通过收缩和舒张功能调节冠状动脉血流量, 影响心肌灌注。心外膜冠状动脉功能正常的情况下, 心绞痛的发作与冠状动脉微循环功能障碍密切相关, 可见微血管在调节心肌血流灌注中起关键作用。

**关键词** 综述; 冠状动脉疾病; 心肌病; 微循环

许多患者因胸痛症状行冠状动脉造影, 认为是心外膜冠状动脉阻塞病变所致, 但冠状动脉造影结果正常, 这可能与冠状动脉微循环功能障碍相关。某些情况下它可能是一种偶发现象, 但有时在心血管疾病及心肌病的发病机制中起主导作用, 成为治疗的靶点。冠状动脉微循环功能障碍主要分为五种类型<sup>[1]</sup>: (1) 原发性暨无结构性心脏病存在; (2) 存在心肌病变 (左心室肥厚、肥厚型心肌病、扩张型心肌病及心肌淀粉样变); (3) 合并有阻塞性冠心病; (4) 冠状动脉介入治疗后; (5) 心脏移植术后。

### 1 冠状动脉微循环功能障碍的临床表现

#### 1.1 阻塞性冠心病

**稳定性心绞痛**: 最近的一项研究指出约一半急性冠状动脉综合征 (ACS) 患者以冠状动脉疾病为病理基础, 行冠状动脉造影时发现多支血管病变<sup>[2]</sup>。这一研究结果表明, 阻塞性冠心病患者无明显症状是由于微血管功能正常, 更为重要的是即使存在阻塞性冠心病, 但足够的侧支循环可防止心绞痛的发作和缺血的发生。荟萃分析显示在相同的医疗背景下血运重建可改善相应的症状, 但 2~3 年后许多患者心绞痛的症状再次出现, 无法阻止其进展为心肌梗死甚至死亡<sup>[3]</sup>。然而, 这些研究不能否认血运重建对急性冠状动脉综合征的治疗效果, 它可阻止不良心血管事件的发生, 但能否视为阻塞性冠心病患者的最终治疗方案还有待证实。因此, 当稳定性心绞痛患者没有大面积心肌缺血的证据时, 应针对心外膜冠状动脉及冠状动脉微循环实施抗心绞痛治疗措施和危险因素的控制。

**急性冠状动脉综合征**: 目前, 我们仅仅关注心外膜冠状动脉, 然而许多研究证实冠状动脉微循环在调节冠状动脉血流量及心肌灌注中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。不良心血管事件的发生 (斑块糜烂或裂隙与血栓形成有关) 与微循环 (异常收缩) 之间具有时间关联性, 尚不能证实这两个事件具有因果关系。多数急性心肌梗死患者行冠状动脉血管成形术后心外膜冠状动脉血流可恢复正常, 但微血管阻塞及心肌坏死发生率仍很高。选择冠状动脉血管成形术患者围手术期心肌梗死发生率高达 20%, 这可能与远端斑块和血栓所致的微栓塞有关。冠状动脉造影正常的患者, 一部分表现出稳定性心绞痛的症状。这

些患者中大部分微血管功能异常, 特别是微血管最大舒张容量降低、收缩功能异常导致心肌缺血。WISE 研究纳入了 152 例冠状动脉造影正常而冠状动脉血流储备减低的女性患者, 发现 5 年后心源性死亡、卒中及新发生的心力衰竭发生率增加了 24%<sup>[5]</sup>。Spoladore 等<sup>[6]</sup> 研究发现冠状动脉微循环血流量变化, 特别是冠状动脉内皮功能障碍 (包括阻力血管和容量血管) 是导致心功能受损的主要原因。冠状动脉微循环功能异常作为心脏功能障碍的危险因素其发生的确切机制尚未明确。

**冠状动脉慢血流 (CSF)** 是冠状动脉微血管病变的一种特殊现象, 血浆内皮素-1 (ET-1) 水平升高、一氧化氮 (NO) 水平降低可能参与 CSF 的发病机制<sup>[7]</sup>。此外, Freed 等<sup>[8]</sup> 揭示了人类冠状动脉微循环中血流介导舒张功能生化介质的可塑性机制, 他们经过一系列实验发现神经酰胺及鞘脂在冠状动脉疾病患者中发挥重要作用, 它起初主要通过 NO 随后过渡为过氧化氢 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 调节血流介导的舒张功能。Ohanian 等<sup>[9]</sup> 发现羊微动脉中, 与年龄相关的血管壁增厚与重构和鞘磷脂酶活性增加、长链神经酰胺的积累密切相关。冠状动脉疾病患者短期内抑制神经酰胺酶、中性鞘磷脂酶, 恢复冠状动脉微血管中 NO 调节血流介导的舒张功能, 这为改善患者血管内皮功能指明了新的方向<sup>[10]</sup>。贫血与不良预后密切相关, 如冠状动脉微循环功能障碍、死亡率增加、慢性心力衰竭及急性心肌梗死<sup>[11]</sup>。最近一项研究发现: (1) ST 段抬高型心肌梗死患者行冠状动脉介入治疗术 (PCI), 发生贫血后可导致 ST 段未能回落至基线水平; (2) ST 段抬高型心肌梗死的贫血患者预后较差<sup>[12]</sup>。由于心电图 ST 段回落是心肌灌注重要指征, 因此 ST 段抬高型心肌梗死的贫血患者, 行 PCI 术后不仅应定期复查冠状动脉造影评估心外膜冠状动脉血流量, 也应观察心电图 ST 段是否回落。冠状动脉微循环功能障碍是心脏不良事件发生的重要危险因素, 因此我们应该使用药物和技术治疗患者的贫血。

#### 1.2 心肌病

**肥厚型心肌病**: 肥厚型心肌病患者, 血管内膜增生而致的微血管功能障碍可引起左心室扩张、心功能障碍甚至猝死。冠状动脉壁内小血管结构异常, 包括内侧肥厚、内膜增生及管腔面积减小与冠状动脉微血管功能障碍及肥厚型心肌病导

作者单位: 050017 河北省石家庄市, 河北医科大学 研究生学院 (马玉龙、李树仁); 河北省人民医院 心脏一科 (李树仁)

作者简介: 马玉龙 硕士研究生 主要从事心血管病临床与科研工作 Email: 15630450953@163.com 通讯作者: 李树仁 Email: lsr64@126.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0619-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.024



致的心肌缺血密切相关。心脏磁共振成像(CMR)可显示晚期钆增强是肥厚型心肌病心肌纤维化的特征性表现。最近一项荟萃分析纳入 1 000 余例肥厚型心肌病患者,平均随访 3 年,结果证实晚期钆增强与心力衰竭的进展、全因死亡率及心源性死亡密切相关,同时它也是猝死的重要预测因素<sup>[13]</sup>。

扩张型心肌病:冠状动脉微循环功能障碍是扩张型心肌病患者发生不良心血管事件的独立预测因素,它可导致心肌缺血、心脏收缩功能障碍、心室扩张及心力衰竭。有研究发现晚期钆增强可反映心肌纤维化区域,它继发于冠状动脉微循环功能障碍而存在,与扩张型心肌病的预后相关,但这一结果有待进一步证实。

心肌炎:细小病毒 B19 和人类疱疹病毒 6 是病毒性心肌炎最常见的病原体。当心肌感染细小病毒 B19 时主要表现为胸痛,但感染疱疹病毒 6 或二者同时感染时主要表现为心力衰竭症状。细小病毒 B19 相关的心肌炎症与血管内皮细胞炎症或冠状动脉微循环功能障碍相关。病毒感染诱发的心肌炎与人白细胞抗原系统和黏附分子在内皮细胞表达增加相关,从而导致血管内皮功能障碍。无冠状动脉疾病患者,细小病毒 B19 感染引发的心肌炎有明显的胸痛症状是由于冠状动脉痉挛所致(心肌炎可引起冠状动脉内皮功能障碍、内皮细胞或平滑肌细胞感染)。强烈的微血管收缩或痉挛致使部分患者 ST 段抬高,最终导致心外膜下心肌缺血或透壁性心肌缺血。

主动脉瓣狭窄:主动脉瓣狭窄患者冠状动脉血流储备降低的机制包括:(1)舒张期缩短使冠状动脉充盈受损;(2)左心室充盈压及舒张期心肌内压增大导致心内膜下心肌灌注损伤;(3)毛细血管密度降低;(4)冠状动脉灌注压较腔内压降低;(5)收缩期心肌内压力增加及收缩末期心肌舒张延迟,进一步降低冠状动脉充盈和灌注时间<sup>[4]</sup>。当心内膜下心肌灌注严重减少时,主动脉瓣区冠状动脉血流储备降低,舒张期灌注时间减少,左心室质量指数下降。

## 2 冠状动脉微循环功能障碍的检测方法

血管造影可作为常规检查,但其无法充分暴露微血管解剖结构。心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)血流分级是应用冠状动脉造影方法评价冠状动脉再灌注的标准,但其评估不精确,因为它采用半定量分析评估心肌血流,主要是鉴别“正常”(TIMI 3 级)和“异常”(TIMI 2 级或更少)血流灌注,对临床预后具有一定的预测意义。然而,一部分患者 TIMI 血流 3 级但微循环功能层次不齐,无法通过此分级标准充分体现。心肌灌注显像和 TIMI 血流帧数完善了对患者微循环功能的评价,但心肌灌注显像是一项复杂的技术,需要冠状动脉造影特性视图和采集时间。TIMI 血流帧采用全定量分析且具有重现性,但仍依赖于精确的图像采集和一帧一帧分析。冠状动脉血流储备评估微循环缺乏特异性,心外膜动脉和微血管都可引起血流变化,因此很难辨别血流障碍发生是哪个血管异常所致。此外,冠状动脉血流储备还受到基线血流动力学变化的影响。Miller 等<sup>[14]</sup>研究证实计算机断层扫描(CT)灌注成像可观察微循环血流的动态性变化,尤其是心肌病患者,其心肌血流量及心肌灌注的空间异质性发生明显改变。

微血管阻力指数(IMR)作为一种简单、强大及可重复的方法可准确评估冠状动脉微循环状态。它可预测前壁心肌梗死患者再灌注时的左心室重构。急性心肌梗死后冠状动脉微循环功能的状态不是静态的,而是动态的,它与心肌损伤后

恢复及心脏功能改善密切相关。随访 6 个月发现,急诊 PCI 术后微循环阻力指数下降、冠状动脉血流储备增加,24 小时后左心室射血分数升高<sup>[15]</sup>。Fearon 等<sup>[16]</sup>研究纳入了 253 例患者,随访 12 个月发现急诊 PCI 术后 IMR 增加了 40% 后,死亡率和心力衰竭再住院率显著增加(17.1 vs 6.6,  $P=0.027$ )。事实上,随访期间微循环阻力指数增加 40% 仅仅是死亡的独立预测因素( $HR=4.3$ ,  $P=0.02$ )。一项纳入 139 例稳定性心绞痛患者的研究,行冠状动脉造影时发现心外膜冠状动脉无明显狭窄,但约 21% 的患者 IMR 增高( $IMR \geq 25 U$ ),提示微血管病变导致心绞痛症状的发生<sup>[17]</sup>。同样,冠状动脉造影正常而踏车运动试验阳性或劳累型心绞痛患者,与对照组相比 IMR 值增加(33.1 U vs 18.8 U;  $P<0.001$ )<sup>[18]</sup>。ST 段抬高型心肌梗死患者行冠状动脉支架置入术后可改善患者微循环功能,降低 IMR。然而,三分之一患者在冠状动脉支架置入后血运重建过程中  $IMR > 40 U$ ,微循环功能发生障碍。然而,在另一个亚组分析中显示  $IMR > 40 U$  或冠状动脉支架置入后 IMR 值增加,与血栓体积增大密切相关<sup>[19]</sup>,再灌注时间与心肌缺血发生的关系是微血管功能障碍严重程度的重要标志<sup>[20]</sup>。

因此,ST 段抬高型心肌梗死患者,测量 IMR 可预测心肌梗死面积、心肌存活率及长期死亡率。稳定性冠状动脉疾病患者,其可预测围术期心肌梗死发生率。但 IMR 在其他冠状动脉疾病中的作用缺乏大量的研究证据,如在非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征中的潜在效用。尽管如此,IMR 在保护或挽救冠状动脉微循环的治疗中仍有巨大潜能。

## 3 冠状动脉微循环功能障碍的治疗措施

### 3.1 阻塞性冠心病

Niccoli 等<sup>[21]</sup>已经提出几种治疗方案包括硝普钠、腺苷、维拉帕米及其他血管扩张剂治疗冠状动脉血流量不足。Niccoli 等研究发现血管成形术前已经应用阿昔单抗的患者在血栓抽吸后静脉注射高剂量的腺苷(不是硝普钠)时,与安慰剂组相比其可显著降低微血管闭塞(MVO)的发生率,但该试验未进一步观察临床远期效果。而另一项研究指出随访 30 天后,血栓抽吸未能降低死亡率<sup>[22]</sup>。随访 6 个月发现,急诊 PCI 术前进行血栓抽吸可显著降低 PCI 术后 IMR 值,(23.5 U vs 34.2 U,  $P=0.018$ ),提高左心室射血分数及室壁运动指数<sup>[23]</sup>。广泛血栓形成的患者可从辅助治疗策略中受益,如进一步的血栓抽吸或应用血小板糖蛋白 IIb/IIIa(GP IIb/IIIa)拮抗剂。Kostic 等<sup>[24]</sup>研究证实急诊 PCI 术后 1 天应用尼可地尔可改善微循环功能,降低 IMR,增加冠状动脉血流储备,3 个月后通过计算室壁运动指数(WMSI)发现心功能得到显著改善,但该研究样本量较小,缺乏与可改善微循环功能的对照组或其他药物进行比较且 3 个月的随访时间较短。传统的硝酸酯类药物主要扩张大血管(心外膜血管),而尼可地尔也可影响小的阻力血管(小动脉),因此具有心脏保护作用。Ito 等<sup>[25]</sup>纳入 60 例行急诊 PCI 的 ST 段抬高型心肌梗死患者,采用交叉实验设计方法评价硝酸甘油及尼可地尔对微循环功能(通过 IMR 测量)的效果,结果发现急诊 PCI 术后应用尼可地尔更有效的降低了患者微循环功能障碍的发生率。

### 3.2 心肌病

肥厚型心肌病患者,无水酒精室间隔消融术可增加冠状动脉血流储备及心内膜向心外膜心肌血流量,而维拉帕米、丙吡胺及血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)未能改善心肌灌

注。扩张型心肌病患者,  $\beta$  受体阻滞剂对冠状动脉微血管功能障碍患者有益, 可改善其血流动力学障碍, 而别嘌呤醇对冠状动脉微血管功能障碍有显著作用。急性心肌炎患者冠状动脉微血管功能障碍更为严重, 然而, 迄今为止没有更好的措施可改善这些患者微血管功能障碍, 因此其治疗效果及临床意义仍不确定。主动脉瓣狭窄患者心室舒张期缩短导致冠状动脉血流储备降低、心绞痛发作。因此, 延长心室舒张期的药物如  $\beta$  受体阻滞剂可延迟这些患者心肌缺血及心绞痛的发作。如果有禁忌或不能耐受  $\beta$  受体阻滞剂, 可选用依法布雷定, 它可选择性减慢心率但对血压无影响。然而, 这些药物改善冠状动脉微血管灌注、心绞痛发作的临床效果缺乏大规模试验, 因此应进行前瞻性随机试验研究。

综上所述, 冠状动脉微循环功能在阻塞性冠心病及心肌病演变过程中具有重要意义。鉴于此, 临床上对胸痛患者进行冠状动脉微循环功能的评估势在必行, 尤其行冠状动脉造影显示正常或接近正常时, 这将有助于明确症状产生机制, 指导治疗、提高患者生活质量和改善预后。

#### 参考文献

- Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2771-2782.
- Niccoli GP, Giubilato S, Di Vito L, et al. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event: a diabetes paradox. *Eur Heart J*, 2013, 34: 729-741.
- Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012, 172: 312-319.
- Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*, 2014, 35: 1101-1111.
- Martínez GJ, Yong AS, Fearon WF, et al. The index of microcirculatory resistance in the physiologic assessment of the coronary microcirculation. *Coron Artery Dis*, 2015, 1: e15-26.
- Spoladore R, Fiscicaro A, Faccini A, et al. Coronary microvascular dysfunction in primary cardiomyopathies. *Heart*, 2014, 100: 806-813.
- Asanuma H, Sanada S, Asakura M, et al. Carperitide induces coronary vasodilation and limits infarct size in canine ischemic hearts: role of NO. *Hypertens Res*, 2014, 37: 716-723.
- Freed JK, Beyer AM, LoGiudice JA, et al. Ceramide changes the mediator of flow-induced vasodilation from nitric oxide to hydrogen peroxide in the human microcirculation. *Circ Res*, 2014, 115: 525-532.
- Ohanian J, Liao A, Forman SP, et al. Age-related remodeling of small arteries is accompanied by increased sphingomyelinase activity and accumulation of long-chain ceramides. *Physiol Rep*, 2014, 2: e12015.
- Weil BR, Canty JM Jr. Ceramide signaling in the coronary microcirculation a double-edged sword?. *Circ Res*, 2014, 115: 475-477.
- Shiraishi J, Kohno Y, Nakamura T, et al. Prognostic impact of chronic kidney disease and anemia at admission on in-hospital outcomes after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Int Heart J*, 2014, 55: 301-306.
- Uchida Y, Ichimiya S, Ishii H, et al. Impact of admission anemia on coronary microcirculation and clinical outcomes in patients with ST-Segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int Heart J*, 2015, 56: 381-388.
- Green JJ, Berger JS, Kramer CM, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5: 370-377.
- Miller WL, Behrenbeck TR, McCollough CH, et al. Coronary microcirculation changes in non-ischemic dilated cardiomyopathy identified by novel perfusion CT. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2015, 31: 881-888.
- Cuculi F, Dall' Armellina E, Manliot C, et al. Early change in invasive measures of microvascular function can predict myocardial recovery following PCI for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2014, 35: 1971-1980.
- Fearon WF, Low AF, Yong AS, et al. Prognostic value of the index of microcirculatory resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2013, 127: 2436-2441.
- Lee BK, Yong AC, Fearon WF, et al. Invasive evaluation of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries. *Circulation*, 2013, 128: A19113.
- Luo C, Long M, Hu X, et al. Thermodilution-derived coronary microvascular resistance and flow reserve in patients with cardiac syndrome X. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 43-48.
- De Maria GL, Cuculi F, Patel N, et al. How does coronary stent implantation impact on the status of the microcirculation during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction?. *Eur Heart J*, 2015, 36: 3165-3177.
- Wong CK, Bucciarelli-Ducci C. Q waves and failed ST resolution: will intra-myocardial haemorrhage be a concern in reperfusing 'late presenting' STEMIs?. *Int J Cardiol*, 2015, 182: 203-210.
- Niccoli G, Rigaztieri S, De Vita MR, et al. Open-label, randomized, placebo controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6: 580-589.
- Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1587-1597.
- Woo SI, Park SD, Kim DH, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for preserving the index of microcirculatory resistance: a randomised study. *EuroIntervention*, 2014, 9: 1057-1062.
- Kostic J, Djordjevic-Dikic A, Dobric M, et al. The effects of nicorandil on microvascular function in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *Cardiovasc Ultrasound*, 2015, 13: 26.
- Ito N, Nanto S, Doi Y, et al. Beneficial effects of intracoronary nicorandil on microvascular dysfunction after primary percutaneous coronary intervention: demonstration of its superiority to nitroglycerin in a cross-over study. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27: 279-287.

(收稿日期: 2015-11-11)

(编辑: 曹洪红)

## 综述

## 内皮细胞间质转化的信号调节和生物学意义

何光庭、吴洁综述, 黄巧冰审核

**摘要** 在内皮细胞间质转化(Endo-MT)过程中, 内皮细胞间连接丢失, 失去内皮细胞特异性标志物血小板-内皮细胞黏附因子(CD31)和VE-钙黏蛋白(VE-cadherin), 获得间质细胞特异性标志物 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)、波形蛋白和成纤维细胞特异性蛋白1(FSP1)等, 并获得间质细胞运动和收缩的特性, 由原来的鹅卵石样结构转变为细长梭形结构, 同时其侵袭力明显增强。转化生长因子- $\beta$ 、Notch 信号、Wnt 信号以及 MicroRNAs 等参与对内皮细胞间质转化的调节。Endo-MT 参与了各种疾病, 如肿瘤、心、肺、肾等重要器官纤维化的发生、发展。

**关键词** 综述; 内皮细胞; 信号; 肿瘤; 纤维化

内皮细胞间质转化(Endo-MT)是内皮细胞间连接丢失、细胞形态改变和迁移进入周围组织的生物学过程。Endo-MT 是上皮细胞间质转化(EMT)的一种, 是新近发现的一种细胞转化类型, 早期研究显示 Endo-MT 在胚胎期心内膜的发育中发挥了十分关键的作用<sup>[1]</sup>。然而, 近来研究显示 Endo-MT 与 EMT 一样, 也参与各种疾病的发生发展, 如肿瘤及心、肺、肾等重要器官的纤维化。

### 1 Endo-MT 的信号调节

Endo-MT 过程中, 内皮细胞失去特异性抗原, 如血小板-内皮细胞黏附因子(CD31)和VE-钙黏蛋白(VE-cadherin), 获得间质细胞抗原, 如 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)、波形蛋白和成纤维细胞特异性蛋白1(FSP1), 同时其功能发生明显改变, 并获得较强增殖或迁移能力。转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、Notch 信号、Wnt 信号以及 MicroRNAs 等参与对 Endo-MT 的调节。

#### 1.1 TGF- $\beta$ 信号通路

TGF- $\beta$  是转化生长因子- $\beta$  超家族蛋白中的一种, 属于多功能蛋白质, 可以影响细胞的生长、分化、凋亡等过程。另外, 它还参与体内各种疾病如癌症<sup>[2]</sup>、心血管疾病<sup>[3]</sup>和组织纤维化<sup>[4]</sup>的发生。TGF- $\beta$  包括三个亚型:TGF- $\beta$  1、TGF- $\beta$  2 和 TGF- $\beta$  3。TGF- $\beta$  可以结合到细胞表面的 TGF- $\beta$  受体(TGF- $\beta$  R)从而将其激活, TGF- $\beta$  R 通过 Smad 依赖信号通路调控细胞内复杂的信号反应。

TGF- $\beta$  和骨形态发生蛋白(BMPs)均是通过具有高亲和力的跨膜 I 型和 II 型丝氨酸/苏氨酸激酶受体的联合作用介导信号从膜表面传递到细胞核<sup>[5]</sup>。配体和 II 型受体结合形成异四聚体后, 磷酸化 I 型受体使其活化。磷酸化的 I 型受体继而通过磷酸化细胞质中一组被称为 Smads (TGF- $\beta$  信号通路的主要胞内中介)的蛋白质使信号传递下去。TGF- $\beta$  I 型受体使 Smad2 和 Smad3 磷酸化, 而 BMP I 型受体则引起 Smad1、Smad5 和 Smad8 磷酸化。Smad1,2,3,5,8 为受体

调节性 Smads, 它们磷酸化后与共同 Smad 即 Smad4 发生联系。这些杂聚体 Smad 复合体入核后通过与其他转录因子协同作用来调节特异基因的转录应答, 调控 Endo-MT 发生<sup>[6]</sup>。TGF- $\beta$  通过 Smad4 依赖的信号途径, 上调细胞内鸟嘌呤核苷酸交换因子 Arhgef5 的表达, 参与对 Endo-MT 的调控; 研究中特异性下调 Arhgef5 的表达水平,  $\alpha$ -SMA 的表达部分减少, 但并没有被完全抑制, 说明在这个过程中可能还有其他因子参与<sup>[7]</sup>。 $\alpha$ -SMA 启动子含有心肌相关转录因子(MRTF-A)的作用位点 CArG 盒[CC(AT)<sub>6</sub>GG], 当 TGF- $\beta$  诱导微血管内皮细胞发生 Endo-MT, MRTF-A 与血清应答因子(SRF)形成稳定的三元络合物结合到此位点, 诱导  $\alpha$ -SMA 表达, 间接参与调控 Endo-MT; 当这个位点发生突变, 间质细胞标志物表达亦受到抑制<sup>[8]</sup>。体内炎症因子<sup>[9]</sup>、血流高切应力<sup>[10]</sup>等也能够触发细胞内 TGF- $\beta$ /Smad 信号反应, 调节 Endo-MT。

除了 I 型和 II 型受体外, 参与 TGF- $\beta$  信号通路调控的还有辅助受体, 如 TGF- $\beta$  R III 和内皮糖蛋白(endoglin), 它们通过配合或增强配体和信号受体结合来调节 TGF- $\beta$  信号通路, 调节信号在细胞内的传递和定位, 参与调控 Endo-MT。

#### 1.2 Notch 信号通路

Notch 和 TGF- $\beta$  一样, 能够诱导体外培养的内皮细胞发生 Endo-MT。它通过调节转录因子 Snail、Slug 以及 ZEB1 的表达介导 Endo-MT。Notch 上调内皮细胞中 Snail 和 Slug 蛋白的表达<sup>[11]</sup>, Snail 和 Slug 是已知能抑制内皮细胞黏附分子 VE-cadherin 表达的转录因子, VE-cadherin 在维持内皮细胞间的稳定中发挥关键作用, 当它的表达受到抑制, 内皮细胞间黏附连接被破坏, 内皮细胞更容易发生表型转变。有研究表明<sup>[12]</sup>, 在房室管发育中, Notch 信号通路被激活, 诱导鸟苷酸环化酶异二聚体亚基 Gucy1a3 和 Gucy1b3 转录, Gucy1a3 和 Gucy1b3 构成 NO 受体, 同时促使内皮细胞分泌整合素 A, 进而激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3-kinase/

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81370226)

作者单位: 510515 广东省广州市, 南方医科大学第一临床医学院(何光庭、吴洁), 基础医学院(黄巧冰)

作者简介: 何光庭 在读本科 主要从事病理生理研究 Email: colin44@qq.com 通讯作者: 黄巧冰 Email: bing@smu.edu.cn

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0622-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.025



Akt) 通路使 eNOS 磷酸化释放 NO, NO 与受体 Gucy1a3 和 Gucy1b3 相互作用, 调控内皮细胞转化, 促使房室管发育成熟。此过程中, Notch 信号通过释放可溶性 Notch 基因胞内段功能结构域 (NICD), 上调细胞内 Smad3 mRNA, 并且稳定 Smad3 蛋白, 与 TGF- $\beta$  共同调控 Endo-MT。

### 1.3 Wnt 信号通路

Wnt 是一种富含半胱氨酸残基的分泌型糖蛋白, Wnt- $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 通路是目前最经典的,  $\beta$ -catenin 是 Wnt 信号通路中的关键蛋白<sup>[13]</sup>。Wnt 配体与细胞表面受体 Frizzled 家族或低密度脂蛋白受体相关蛋白家族 LRP5/LRP6 结合形成复合物, 受体复合物招募散乱蛋白 (Dishevelled), 使 LRP5/LRP6 胞内段磷酸化, 稳定  $\beta$ -catenin, 同时抑制支架蛋白 Axin, 减弱其对  $\beta$ -catenin 的破坏, 从而引起  $\beta$ -catenin 在胞内积累<sup>[14]</sup>。大量游离  $\beta$ -catenin 在胞质中聚集并进入胞核内与 TGF- $\beta$  转录因子结合, 激活 Wnt 靶基因, 诱导内皮间质转化, 参与胚胎期心瓣膜形成<sup>[15]</sup>。

### 1.4 MicroRNAs 在调节内皮细胞间质转化中的作用

近年来发现 miRNAs 参与调节心血管的重塑<sup>[16]</sup>、纤维化变性以及肿瘤的发生发展, 并调控其中的 Endo-MT 过程。

在 Endo-MT 期间, 特定的 miRNAs 如 miR-125b, miR-Let-7c, miR-Let-7g, miR-21, miR-30b 和 miR-195 的水平显著升高, 而 miR-122a, miR-127, miR-196 和 miR-375 的水平显著下降<sup>[17]</sup>。胞内 p53 是 miR-125 的主要作用分子, 它能抑制 TGF- $\beta$  引起的纤维化反应<sup>[18]</sup>。目前的研究结果表明在心脏内皮细胞的 Endo-MT 期间胞内 p53 的水平显著降低。这提示, 增多的 miR-125 可能下调 p53, 而缺乏 p53 导致纤维化信号水平升高引发 Endo-MT<sup>[19]</sup>。另外, Kumarswamy 等<sup>[20]</sup>发现 miRNA-21 是引起人脐静脉内皮细胞发生 Endo-MT 的原因之一。但是, 关于 miRNAs 具体的调控机制尚不清楚。

## 2 Endo-MT 的生物学意义

### 2.1 Endo-MT 与肿瘤

内皮细胞是肿瘤微环境的组成成分之一<sup>[21]</sup>。因为很多肿瘤存在大量 TGF- $\beta$ , 所以肿瘤内的内皮细胞可能在旁分泌的 TGF- $\beta$  影响下发生 Endo-MT。

癌症相关纤维母细胞 (CAF) 通过自 / 旁分泌多种细胞因子如表皮细胞生长因子 (EGF)、血管内皮生长因子 (VEGF) 来促进癌细胞的新陈代谢、生长和转移, 促进癌巢的新血管生成, 吸引骨髓源细胞和免疫细胞等致瘤炎症细胞<sup>[22]</sup>。CAFs 有直接的促转移作用<sup>[23]</sup>; 具有缓冲能力, 能够移除毒性代谢物, 缓冲癌症细胞产生的酸性, 展现出一种代谢性的致瘤效应<sup>[24]</sup>; 能影响恶性细胞对放化疗的敏感性<sup>[25]</sup>。而 CAF 可能来自 Endo-MT, 因为转化后的细胞同时表达内皮细胞和 CAF 的标志物 ( $\alpha$ -SMA 和 FSP1)<sup>[25]</sup>。因此, 抑制 Endo-MT 可能减少 CAF 的数量, 阻止肿瘤新血管的形成等, 抑制肿瘤的发展。

### 2.2 Endo-MT 与心脏等重要器官纤维化

心肌纤维化会导致心脏心室壁硬化程度增加, 这与细胞外基质过度沉积导致正常心肌结构被破坏有关。有人认为心脏纤维化的主要介导细胞是 (肌) 成纤维细胞, 血管内皮细胞间质化是其来源之一<sup>[6]</sup>。Zeisberg 等<sup>[26]</sup>利用内皮起源的所有细胞不可逆地表达  $\beta$ -半乳糖苷酶 (LacZ) 的 Tie2-Cre/R26R-lox-STOP-lox-lacZ 转基因小鼠, 证实了 Endo-MT 是心脏成纤维细胞的来源之一, 发现纤维化的心脏中接近 1/3 的间质

细胞源自内皮细胞。

口服 NO 合酶抑制剂长期抑制 NO 合成会导致心脏在血管紧张素 II 的 I 型受体依赖性通路中提早产生 TGF- $\beta$  和心脏纤维化<sup>[27]</sup>。说明 NO 可能通过促进 TGF- $\beta$  生成参与 Endo-MT。

TGF- $\beta$  介导的 Endo-MT 不只导致促纤维化的成纤维细胞的数量增多。由于 Endo-MT, 微血管内皮细胞减少, 这可能使毛细血管密度变小导致慢性缺氧<sup>[28]</sup>。这会上调间质成纤维细胞的 TGF- $\beta$  表达, 促进炎症细胞如巨噬细胞和 T 细胞的聚集, 加剧纤维化过程。

在肾脏纤维化中, Endo-MT 有利于活化的成纤维细胞和肌成纤维细胞的积累。在肾脏纤维化中, 约有 30%~50% 的成纤维细胞表达内皮细胞标志物 CD31, 同时表达成纤维细胞和肌成纤维细胞各自的特异标志物 FSP1 和  $\alpha$ -SMA<sup>[29]</sup>。Endo-MT 是引起糖尿病肾病纤维化发展的一条新通路, 利用 TGF- $\beta$  通路抑制物如特定的 Smad3 抑制物 SIS3 阻断 Endo-MT 可能阻碍糖尿病肾病和其他纤维化的进程<sup>[30]</sup>。

在博来霉素诱导的肺纤维化模型中, 肺内皮细胞能通过 Endo-MT 使活化的成纤维细胞数量大增<sup>[31]</sup>。用肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 激活剂和 TGF- $\beta$  联合处理后, 肺微血管内皮细胞特定标志物大量丢失, 同时诱导出明显的间质细胞表型——纤维连接蛋白表达提高 20 倍, 胶原 I 表达提高 10 倍, 无论是在体内还是体外, 去除 TGF- $\beta$  刺激后, 只用有活性的 Ras 刺激, 上述内皮细胞标志物表达变化的情况依旧, 说明这种表型改变是不可逆的<sup>[29]</sup>。

## 3 展望

Endo-MT 参与各种疾病的发生发展, 是心、肺、肾等重要器官纤维化的一个关键转变, 还与肿瘤的发展有关, 探索 Endo-MT 过程中重要信号通路及因子的作用机制, 可能为多种疾病的预防和治疗提供新的指导意见, 为抗纤维化及肿瘤治疗提供潜在的靶点。

### 参考文献

- [1] Xu X, Tan X, Tampe B, et al. Snail is a direct target of hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF1alpha) in hypoxia-induced endothelial to mesenchymal transition of human coronary endothelial cells. *J Biol Chem*, 2015, 290: 16653-16664.
- [2] Medici D, Kalluri R. Endothelial-mesenchymal transition and its contribution to the emergence of stem cell phenotype. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22: 379-384.
- [3] 李金, 项海燕, 唐燕华. 转化生长因子- $\beta$ /Smad 信号通路在胸主动脉瘤中的研究进展. *中国循环杂志*, 2014, 29: 957-960.
- [4] 程显禄, 黄琦磊, 张建成. 转化生长因子- $\beta$  1 和阿托伐他汀对人心房成纤维细胞 I 型胶原和 Smads 蛋白表达的影响. *中国循环杂志*, 2015, 30: 562-566.
- [5] Zeng Z, de Gorter DJ, Kowalski M, et al. Ter94/VCP is a novel component involved in BMP signaling. *PLoS One*, 2014, 9: e114475.
- [6] Kassem L, Deygas M, Fattet L, et al. TIF1gamma interferes with TGFbeta1/SMAD4 signaling to promote poor outcome in operable breast cancer patients. *BMC Cancer*, 2015, 15: 453.
- [7] Mihira H, Suzuki HI, Akatsu Y, et al. TGF-beta-induced mesenchymal transition of MS-1 endothelial cells requires Smad-dependent cooperative activation of Rho signals and MRTF-A. *J Biochem*, 2012, 151: 145-156.

- [8] Penke LR, Huang SK, White ES, et al. Prostaglandin E2 inhibits alpha-smooth muscle actin transcription during myofibroblast differentiation via distinct mechanisms of modulation of serum response factor and myocardin-related transcription factor-A. *J Biol Chem*, 2014, 289: 17151-17162.
- [9] Fleenor BS, Marshall KD, Rippe C, et al. Replicative aging induces endothelial to mesenchymal transition in human aortic endothelial cells: potential role of inflammation. *J Vasc Res*, 2012, 49: 59-64.
- [10] Ten DP, Egorova AD, Goumans MJ, et al. TGF-beta signaling in endothelial-to-mesenchymal transition: the role of shear stress and primary cilia. *Sci Signal*, 2012, 5: t2.
- [11] Zhang CC, Yan Z, Zong Q, et al. Synergistic effect of the gamma-secretase inhibitor PF-03084014 and docetaxel in breast cancer models. *Stem Cells Transl Med*, 2013, 2: 233-242.
- [12] Chang AC, Fu Y, Garside VC, et al. Notch initiates the endothelial-to-mesenchymal transition in the atrioventricular canal through autocrine activation of soluble guanylyl cyclase. *Dev Cell*, 2011, 21: 288-300.
- [13] Zhang RR, Gui YH, Wang X. Role of the canonical Wnt signaling pathway in heart valve development. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2015, 17: 757-762.
- [14] Verkaar F, Zaman GJ. New avenues to target Wnt/beta-catenin signaling. *Drug Discov Today*, 2011, 16: 35-41.
- [15] Balachandran K, Alford PW, Wylie-Sears J, et al. Cyclic strain induces dual-mode endothelial-mesenchymal transformation of the cardiac valve. *Proc Natl Acad Sci US A*, 2011, 108: 19943-19948.
- [16] Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis. *Circulation*, 2012, 126: S81-S90.
- [17] Ghosh AK, Nagpal V, Covington JW, et al. Molecular basis of cardiac endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT): differential expression of microRNAs during EndMT. *Cell Signal*, 2012, 24: 1031-1036.
- [18] Unal B, Alan S, Bassorgun CI, et al. The divergent roles of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in benign and malignant skin pathologies. *Arch Dermatol Res*, 2015, 307: 551-557.
- [19] Wang X, Ha T, Zou J, et al. MicroRNA-125b protects against myocardial ischaemia/reperfusion injury via targeting p53-mediated apoptotic signalling and TRAF6. *Cardiovasc Res*, 2014, 102: 385-395.
- [20] Kumarswamy R, Volkmann I, Jazbutyte V, et al. Transforming growth factor-beta-induced endothelial-to-mesenchymal transition is partly mediated by microRNA-21. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32: 361-369.
- [21] 慎浩鑫, 宋虎伟, 王林, 等. 肿瘤相关成纤维细胞研究进展. *中华实验外科杂志*, 2015, 32: 2612-2614.
- [22] Horie M, Saito A, Yamaguchi Y, et al. Three-dimensional Co-culture model for tumor-stromal interaction. *J Vis Exp*. 2015, 2. doi: 10.3791/52469.
- [23] Gonzalez-Zubeldia I, Dotor J, Redrado M, et al. Co-migration of colon cancer cells and CAFs induced by TGFbeta(1) enhances liver metastasis. *Cell Tissue Res*, 2015, 359: 829-839.
- [24] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Harris AL, et al. Comparison of metabolic pathways between cancer cells and stromal cells in colorectal carcinomas: a metabolic survival role for tumor-associated stroma. *Cancer Res*, 2006, 66: 632-637.
- [25] Zeisberg EM, Potenta S, Xie L, et al. Discovery of endothelial to mesenchymal transition as a source for carcinoma-associated fibroblasts. *Cancer Res*, 2007, 67: 10123-10128.
- [26] Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat Med*, 2007, 13: 952-961.
- [27] Tomita H, Egashira K, Ohara Y, et al. Early induction of transforming growth factor-beta via angiotensin II type 1 receptors contributes to cardiac fibrosis induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *Hypertension*, 1998, 32: 273-279.
- [28] Martinez L, Gomez C, Vazquez-Padron R I. Age-related changes in monocytes exacerbate neointimal hyperplasia after vascular injury. *Oncotarget*, 2015, 6: 17054-17064.
- [29] Piera-Velazquez S, Li Z, Jimenez SA. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. *Am J Pathol*, 2011, 179: 1074-1080.
- [30] Li J, Qu X, Yao J, et al. Blockade of endothelial-mesenchymal transition by a Smad3 inhibitor delays the early development of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2010, 59: 2612-2624.
- [31] Hashimoto N, Phan SH, Imaizumi K, et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 43: 161-172.

(收稿日期: 2015-09-29)

(编辑: 汪碧蓉)

CONTENTS OF ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Coronary Heart Disease Research

- Current Status and Clinical Effectiveness of Anticoagulant Therapy for In-hospital Patients With Acute Coronary Syndromes at County Hospitals of China**  
SUN Bo-ya, WU Yang-feng, SUN Yi-hong, et al. ( 536 )
- Changes of Peripheral Leukocyte's Telomere Length in Patients of Premature Coronary Artery Disease With Influencing Factors**  
TIAN Ran, ZHANG Lei-nan, ZHANG Ting-ting, et al. ( 541 )
- Clinical Observation of Cutting Balloon Combining Single Stent Cross-over Technique for Treating the Patients With Coronary Bifurcation Lesions**  
ZHAO Jie, WU Yong-jian, QIAN jie, et al. ( 546 )
- Effect and Safety of Pre-operative Loading Ticagrelor on Myocardium Reperfusion in Patients With Acute ST-elevation Myocardial Infarction During Primary Percutaneous Coronary Intervention**  
XIE Li-min, WANG Xiao-ming, YAN Rui, et al. ( 550 )
- Relationship Between Slow Coronary Flow and Coronary Microcirculatory Dysfunction in Relevant Patients**  
YIN Pei-ming, WANG Shu-guang, ZHANG Ai-yuan. ( 555 )
- Relationship Between Serum Levels of High Sensitivity Cardiac Troponin T and the Severity of Coronary Lesions in Patients With Stable Coronary Artery Disease**  
GU Ming-lin, YAO Xiao-ming, WANG Zhi-hua, et al. ( 559 )

Clinical Research

- Detection Rates and Influencing Factors of Atrial Septal Defect and Ventricular Septal Defect Among Live Births in Two Cities of East China**  
ZHAO Tian-ming, WANG Zeng-wu, ZHANG Lin-feng, et al. ( 564 )
- Analysis for the Occurrence Rate of Permanent Pacemaker Implantation With Relevant Risk Factors in Patients After Mechanical Heart Valve Replacement**  
ZHANG Jin-ping, JIANG Yong, WU Wei-chun, et al. ( 569 )
- Medium-long Term Outcomes of Ventricular Septal Myectomy for Treating the Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy-A Single Center Experience**  
LI Hao-jie, SONG Yun-hu, ZHU Xiao-dong, et al. ( 573 )
- Mid-term Outcomes of Surgical Effect in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Combining Mid Left Ventricular Obstruction**  
TANG Ya-jie, SONG Yun-hu, WANG Shui-yun, et al. ( 578 )
- Surgical Management of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy in Adolescent Patients**  
ZHU Chang-sheng, CHEN Hai-bo, WANG Shui-yun, et al. ( 583 )
- Relationship Between Thyroid Hormone Levels and Prolonged Recovery After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass in Congenital Heart Disease Children Younger Than 1 Year of Age**  
CHEN Si-xing, LI Xia, LU Zhong-yuan, et al. ( 588 )
- Necessity of Bone Wax Stanching Bleeding at Sternal Edge in Patients With Cardiac Surgery by Median Sternotomy**  
ZHANG Shi-ju, WANG Xiao-qi, YAN Peng, et al. ( 593 )
- Electrocardiographic Characteristics in Patients With Cardiac Amyloidosis**  
HUANG Jing-han, LU Min-jie, SUN Xing-guo, et al. ( 596 )
- Comparative Study of Conventional Vascular Ultrasound and Superb Micro Vascular Imaging for Diagnosing Carotid Artery Stenosis in Relevant Patients**  
YUAN Jia, YONG Qiang, ZHANG Lei, et al. ( 601 )
- Diagnostic Value of Saline Load Test in Patients With Primary Aldosteronism**  
WANG Li-xue, MU Yi-ming, BA Jian-ming, et al. ( 604 )
- Evaluation of Chemiluminescence Immunoassay for Detecting Blood Levels of Aldosterone and Renin With its Diagnostic Value of Primary Aldosteronism**  
WANG Fang, KANG Jin-suo, ZOU Yu-bao, et al. ( 606 )



# 阿乐<sup>®</sup> ALE

## 阿托伐他汀钙片

### Atorvastatin Calcium



## 降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C），预防动脉粥样硬化性心脑血管疾病

京药广审（文）第2015090400号·本广告仅供医学药学专业人士阅读

### 阿托伐他汀钙片 简明处方资料

- ▶【通用名称】阿托伐他汀钙片。
- ▶【适应症】高胆固醇血症，冠心病或冠心病等危症。
- ▶【用法用量】口服，常用的起始剂量为10mg，每日一次。最大剂量为80mg，每日一次。可在一日内的任何时间服用，并不受进餐影响。
- ▶【禁忌】1、活动性肝脏疾病，可包括原因不明的肝脏转氨酶持续升高 2、已知对本品中任何成分过敏。3、妊娠。本品禁止孕妇或可能受孕的育龄女性用药。孕妇服用本品时可能对胎儿造成损害。正常怀孕状态下体内血清胆固醇和甘油三酯水平升高，而胆固醇或胆固醇衍生物是胎儿发育的必要物质。动脉粥样硬化是慢性病变过程，因此原发性高胆固醇血症患者在怀孕期间停用降脂药物治疗对动脉粥样硬化疾病长期转归影响甚微。目前缺乏足够的有关孕妇服用阿托伐他汀的对照研究；但偶有报告观察到宫内暴露于他汀类药物时可能出现胎儿先天异常。大鼠与家兔繁殖研究未观察到阿托伐他汀具有致畸的证据。对于育龄期妇女，只有那些极不可能受孕而且已被告知潜在危害者可以被处方阿托伐他汀。患者用药期间受孕需立即停药，并考虑药物对胎儿的潜在危害（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。4、哺乳期妇女：阿托伐他汀能否从人类乳汁中分泌尚未知；但该类其他药物可少量分泌到乳汁中。因为他汀类药物可能对接受哺乳的新生儿具有潜在的严重不良反应，因此服用本品的女性禁止哺乳（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。
- ▶【不良反应】在不考虑因果关系的情况下，在安慰剂对照试验中阿托伐他汀（n=8755）最常见的（≥2%）且发生率高于安慰剂的不良反应依次为：鼻咽炎（8.3%）、关节痛（6.9%）、腹泻（6.8%）、四肢痛（6.0%）和泌尿道感染（5.7%）。  
在安慰剂对照研究中报告的其他不良反应包括：全身：身体不适、发热；消化系统：腹部不适、暖气、胃肠胀气、肝炎、胆汁淤积；肌肉骨骼系统：骨骼肌痛、肌肉疲劳、颈痛、关节肿胀；营养和代谢系统：转氨酶升高、肝功能检查异常、血碱性磷酸酶升高、肌酸磷酸激酶升高、高血糖；神经系统：梦魇；呼吸系统：鼻咽；皮肤及附属物：荨麻疹；特殊感觉：视物模糊、耳鸣；泌尿生殖系统：尿白细胞阳性。  
在不考虑因果关系的情况下，阿托伐他汀上市后未在上述列出的相关不良反应包括：过敏反应，血管神经性水肿，大疱疹（包括多形性红斑，Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解），横纹肌溶解，疲劳感，肌腱断裂，肝功能衰竭，头晕，记忆力减退，抑郁及外周神经病变。
- ▶【规格】（1）10mg；（2）20mg。
- ▶【包装】双铝泡罩包装，7片/板。
- ▶【有效期】36个月。
- ▶【批准文号】（1）国药准字H19990258；（2）国药准字H20093819。



地址：北京市朝阳区双桥东路 邮编：100121 电话：010-85392752 010-85392755 网址：www.jarlin.com.cn

ISSN 1000-3614 CN 11-2212/R 邮发代号：82-212 国内每期定价：15.00元