

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

中國循環雜誌



ZHONGGUO XUNHUAN ZAZHI

CHINESE CIRCULATION JOURNAL

2016年7月 第31卷 第7期（总第217期）

目次

指南解读

《2015年ESC室性心律失常处理和心脏性猝死预防指南》解读 华伟, 牛红霞 (625)

冠心病研究

冠心病患者血清血小板活化因子的表达及其与冠状动脉斑块性质的关系 付光学 (628)

中青年人群发生急性心肌梗死的危险因素分析 韩全乐, 毛瑞英, 郁静, 等 (632)

吸烟对急性冠状动脉综合征患者血清脂蛋白相关磷脂酶A2的

影响及意义 唐春男, 陶志刚 (636)

尿酸水平与冠心病发病关系的剂量-反应Meta分析 芦永斌, 程治远, 赵亚学, 等 (640)

阿司匹林抵抗与环氧合酶-1、环氧合酶-2及血栓烷A2受体

基因多态性相关性研究 许晶晶, 唐晓芳, 姚懿, 等 (644)

叶酸干预伴高同型半胱氨酸血症的冠心病心力衰竭患者的疗效观察 刘沙沙, 田祥, 李放, 等 (649)

临床研究

高血压家族史对隐形高血压发病及心脏损害的影响 李海明, 段森, 陈念, 等 (654)

中年人群体育锻炼与血脂水平关系的横断面研究 陈海燕, 李莹, 麦劲壮, 等 (659)

高敏C反应蛋白对持续性心房颤动患者射频消融术后复发的预测价值 段鹏, 刘晓静, 李洪, 等 (664)

肝功能Child-Turcotte-Pugh评分在住院心力衰竭患者

风险评估中的应用 赵雪梅, 张宇辉, 张荣成, 等 (668)

徒手心肺复苏与心肺复苏机在急诊科应用的疗效比较 王涛, 秦俭, 王长远, 等 (673)

肾动脉计算机断层摄影术成像意外检出自发性孤立性肠系膜上

动脉夹层12例分析 梁杉, 王熙谦, 贾崇富, 等 (676)

肥厚型心肌病合并左心室心尖部室壁瘤患者的临床特征 李华, 闫朝武, 徐仲英, 等 (679)

经皮肺动脉瓣植入术后患者心功能的变化8例分析 万俊义, 陆敏杰, 张戈军, 等 (683)

风湿性二尖瓣狭窄合并小左心室患者手术治疗的三年随访结果 王霖阳, 宋怡, 杨旭, 等 (687)

胸主动脉病变腔内修复术合并“烟囱”支架置入术后内漏情况分析 谢力民, 王晓明, 李晓召, 等 (692)

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%的不良反应，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

基础与实验研究

原花青素对缺血再灌注大鼠心肌细胞凋亡及凋亡

相关基因蛋白表达的影响 刘丹, 王高频, 常清华, 等 (696)

黄芩苷对再灌注心肌细胞保护作用及与心肌细胞自噬的相关性 王鹏, 马军军, 杜亚明 (701)

病例报告

食道电生理检查在三例可疑心律失常性晕厥患者中的应用 洪志斌, 问肃生, 雷晓亭, 等 (635)

放射性心肌损伤致心肌纤维化及急性心包炎一例 段雪晶, 李莉, 王红月, 等 (706)

急性心肌梗死合并肠系膜动脉栓塞一例 刘佳, 刘培培, 李小宁, 等 (707)

扩张型心肌病顽固性心力衰竭利尿剂抵抗一例 王玲, 黄至斌, 高修仁 (708)

难忘病例

谈医学生涯中部分难忘病例(五十七) 陈在嘉 (709)

综述

经导管主动脉瓣置换术的进展与未来 张昊, 吴永健 (711)

经导管主动脉瓣置换术前影像学评估 王墨扬, 吴永健 (715)

替格瑞洛引起肌酐升高机制的研究进展 张士庆, 朱永宏 (718)

心房颤动新型危险因素的研究进展 魏涛涛, 郭雪娅 (720)

新型降压药物 LCZ696 挑战传统心力衰竭治疗 李文鹏, 赵虹 (723)

体外膜氧合在高风险冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗中的应用 姚婧鑫, 龙村 (725)

读者·作者·编者

本刊已启用稿件管理系统 (648)

欢迎关注《中国循环杂志》微信和微博 (695)

《中国循环杂志》第五届编辑委员会编委名单 (710)

《中国循环杂志》第五届编辑委员会通讯编委名单 (710)

《中国循环杂志》稿约 (728)

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

本期执行编委	高润霖	陈纪林	陈在嘉	陈兰英	程显声	胡盛寿	唐朝枢	顾东风	王天佑
	柯元南	李建军	朱文玲	吴学思	陈曦	吴海英	赵连成	郑哲	张浩
	俞梦越	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	常文静	本期责任排版	彭中康	通联部	陈闻	新媒体部	卢芳
--------	-----	--------	-----	-----	----	------	----

中国循环杂志

ZHONGGUO XUNHUAN ZAZHI
CHINESE CIRCULATION JOURNAL

月刊 Monthly

1986年3月创刊
Established in March, 1986

主编 高润霖
Editor-in-Chief GAO Run-lin

副社长 杜玉环
Vice President DU Yu-huan

编辑部主任 宁田海
Managing Director NING Tian-hai

编辑部副主任 杨进刚
Vice Managing Director YANG Jin-gang

通联部主任 陈闻
Director, Liaison Department CHEN Wen

中国标准连续出版物号 ISSN 1000-3614
CN 11-2212/R

主管 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 Supervisor National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China

主办 中国医学科学院 100730, 北京市东单三条九号

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

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

印刷 博大时代(北京)印刷有限公司

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

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) 68331974 68331758
Email: zgxhzz@vip.163.com

订购 全国各地邮电局
邮发代号: 82-212

Sponsor Chinese Academy of Medical Sciences
9 Dong Dan San Tiao, Beijing 100730, China

Editing 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

Publishing Publishing House, Chinese Circulation Journal
167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China
Tel (Fax): 86-10-68331758

Printing Printshop Bodashidai Beijing

Overseas Distributor China International Book Trading Corporation
35 Che Gong Zhuang Xi Rd., Beijing 100048, China
Code No. BM 5982

Mail-Order Chinese Circulation Journal
167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China
Tel (Fax): 86-10-68331974, 68331758
Email: zgxhzz@vip.163.com

National Mail-Order
Code: 82-212

第31卷第7期(总第217期)2016年7月24日出版
Vol. 31 No. 7(Serial No. 217) Publication date: July 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) 68331974 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: 68331974 68331758

Email: zgxhzz@vip.163.com

指南解读

《2015 年 ESC 室性心律失常处理和心脏性猝死预防指南》解读

华伟, 牛红霞

摘要 《2015 年 ESC 室性心律失常处理和心脏性猝死预防指南》针对真实世界中不同临床状态合并的室性心律失常诊治及心脏性猝死防治策略给出了建议和指导。指南推荐基因分析作为猝死尤其年轻猝死患者尸检的基本内容。强调针对基础疾病个体化、优化药物治疗的同时, 提升了植入型心律转复除颤器和射频消融的应用级别, 并首次推荐可穿戴式除颤器和皮下除颤器。

关键词 室性心律失常; 心脏性猝死;

作为《2006 ACC/AHA/ESC 室性心律失常和心脏性猝死防治指南》的更新版, ESC 于 2015-09 公布了欧洲方面的室性心律失常和心脏性猝死防治指南, 即《2015 年 ESC 室性心律失常处理和心脏性猝死预防指南》。该指南参阅了 809 条参考文献, 经由 74 位专家审稿, 并参考了新近发布的室性心律失常防治等文件(如《2014 年 HRS/ACC/AHA 关于不符合或不完全符合指南所参考的临床试验纳入标准的患者进行植入型心律转复除颤器(ICD)治疗的专家共识》)。新指南强调基础疾病的治疗, 强调个体化治疗策略, 针对真实世界中不同临床状态出现的室性心律失常给出了治疗建议, 类似于室性心律失常的“百科全书”。指南的重量级更新点在于提高了基因检测在诊断和危险评估中的地位, 提升了器械和介入治疗的推荐级别。

1 丰富流行病学资料, 提高基因检测地位

指南丰富了 SCD 流行病学数据, 指出: 全世界每年约有 1 700 万例心血管疾病相关的死亡, 其中 25% 是心脏性猝死。心脏性猝死发生率通常是男性较女性高发, 并随年龄增长而增加。指南首次推荐将基因分析检测作为猝死尤其年轻猝死患者尸检的基本内容, 这有助于发现心脏病的遗传因素。指南指出: 分子生物学检测是标准尸检的有益补充, 其对离子通道病的诊断可解释 15%~25% 的心律失常性猝死。建议: (1) 推荐进行尸检以明确猝死原因, 判断心脏性猝死是继发于心律失常还是非心律失常(如主动脉窦破裂等)(I 类适应证, C 级证据); (2) 不论何时进行尸检, 都要进行标准的心脏组织学检查(I 类适应证, C 级证据); (3) 所有原因不明的心脏性猝死者均建议进行血液和体液分析其毒理学和分子病理学(I 类适应证, C 级证据); (4) 潜在致病基因的基因分析应该作为可疑罹患特定遗传性离子通道病或心肌病猝死者的尸检基本内容(II a 类适应证, C 级证据)。大约 50% 的心脏性猝死发生在无已知心脏病的患者, 但多数患有隐性缺血性心脏病。有意思的是, 指南如是描述: “猝死的易感性早就写在了基因”。指南强调应尽早诊断可能导致心脏性猝死的疾病, 并推荐在相关疾病患者或心脏性猝死患者亲属中进行相关筛查, 以便可以对亲属中罹患者进行早期诊断、干预和治疗。虽然目前基因数据尚未应用于临床, 但基因学可能将成为早期定量某些疾病如长 QT 综合征(LQTS)和扩张型心肌病猝死风险的可靠指标。

当然, 与以往指南类似, 本指南同样认为心电图(ECG)、动态 ECG、事件记录仪、植入性心电图记录仪、信号平均 ECG、超声心动图评估左心室功能, 均适用于已知或可疑患有室性心律失常者的无创评估。冠状动脉造影和电生理检查可作为有创评估手段。左心室射血分数(LVEF)是目前心脏性猝死唯一明确的预测因素。推荐对有心律失常相关症状的心肌梗死后患者、可疑心动过缓或心动过速心律失常导致的晕厥患者进行电生理检查。但需要注意的是, 电生理检查不能识别肥厚心肌病中的高危患者, 也不适用于 LQTS、儿茶酚胺敏感性室速和短 QT 综合征(SQTs)患者, 其在 Brugada 综合征的应用价值亦存在争议。

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 心律失常诊治中心
作者简介: 华伟 主任医师 博士 博士研究生导师 主要研究方向心电生理和起搏 Email: drhua@vip.sina.com 通讯作者: 华伟
中图分类号: R54 文献标识码: C 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0625-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.001

2 提升植入性心律转复除颤器和射频消融治疗级别

2.1 药物治疗

就室性心律失常的治疗,指南指出首先要治疗基础疾病。除 β 受体阻滞剂外,目前已知的抗心律失常药物都不能有效的预防心脏性猝死,仅适用于某些心律失常易患者的辅助治疗。指南就室性心动过速(VT)给出了药物治疗建议,包括胺碘酮、 β 受体阻滞剂等。同时亦指出,胺碘酮可减少室性心律失常再发。若植入 ICD 后的患者出现反复 ICD 电击,推荐联用胺碘酮和 β 受体阻滞剂。就室性心律失常的器械治疗而言,ICD 仍是心脏性猝死和 VT 二级预防的 I 类推荐,但如果无法植入 ICD 时,专家公认可选用的药物为胺碘酮。

2.2 植入型心律转复除颤器

指南重量级的更新点是提出了“心肌梗死 6~12 周后再评估 LVEF”。该适应证的制定有助于识别具有高猝死风险并可能从 ICD 治疗中获益的缺血性心脏病患者,也有助于避免没有必要的 ICD 植入,具有十分重要的临床意义。

该指南指出:(1)急性心肌梗死患者应进行早期(在出院前) LVEF 评估(I 类适应证, C 级证据);(2)心肌梗死后 6~12 周再次评估 LVEF,以确定是否需要植入 ICD 进行猝死的一级预防(I 类适应证, C 级推荐)。推荐:心肌梗死后 6 周以上者,若优化药物治疗后纽约心脏协会(NYHA)心功能 II~III 级、LVEF $\leq 35\%$ 的症状性心力衰竭,预期寿命 >1 年者,推荐植入 ICD 以一级预防猝死(I 类适应证, A 级证据)。当然,与既往指南一致,若系非缺血性心肌病患者,满足 NYHA 心功能分级 II~III 级、LVEF $\leq 35\%$ 者同样推荐植入 ICD 预防猝死(I 类适应证, B 级证据)。

在与急性冠脉综合征(ACS)有关的室性心律失常处理和猝死的预防中,指南强调了对此类患者进行规范化治疗,尤其是再灌注治疗,要积极进行冠状动脉造影,及时行左心室辅助。就心肌梗死后 40 天内的患者而言:(1)指南不推荐植入 ICD 以一级预防猝死(III 类适应证, A 级证据);(2)在部分患者(不完全再血管化、已存在 LVEF 下降、ACS 发病 48 h 后仍有心律失常、多形性 VT 或心室颤动),可考虑植入 ICD 或临时应用可穿戴式除颤器(II b 类适应证, C 级证据)。

2.3 射频消融

该指南显著提高了缺血性心肌病合并持续性室性心律失常的射频消融地位。表现为:(1)升级:升级了对于无休止性 VT 或电风暴患者的射频消融指征,指出对于瘢痕相关的心脏病,若呈现为无休止性 VT 或电风暴,推荐进行紧急导管消融(I 类适应证, B 级证据);(2)新指征:推出新的 II a 类指征,即:缺血性心肌病并植入 ICD 的患者,首次出现持续性 VT 事件即可考虑导管消融(II a 类适应证, B 级证据)。这一新适应证的特点在于将导管消融的应用条件放宽至出现“首次”持续性 VT 事件时,导管消融的推荐力度更为积极。当然,与以往指南一致,对于缺血性心脏病患者,若植入 ICD 后反复因持续性 VT 导致 ICD 电击,指南仍推荐进行导管消融(I 类适应证, B 级证据)。指南还指出,相对于非缺血性心脏病患者的 VT 而言,心肌梗死后瘢痕相关的 VT 射频消融效果更好。

需要注意的是,室性心律失常的射频消融团队和中心的经验将影响治疗效果,而目前现有的数据主要是来自经验丰富的中心,尚缺乏前瞻性、随机临床试验以明确其能否降低死亡率。

2.4 再同步治疗

关于再同步治疗适应证的规定与既往指南无明显变化,建议:对于窦性心律、优化药物治疗 ≥ 3 个月基础上 NYHA 心功能 III~IV 级, LVEF $\leq 35\%$ 且有左束支传导阻滞(LBBB)、QRS >120 ms、预期寿命 1 年以上者,建议心脏再同步化治疗(CRT)以降低全因死亡率(QRS 时限 >150 ms 者为 I 类适应证, A 级证据;QRS 时限 120~150ms 者为 I 类适应证, B 级证据);若满足上述条件但系非 LBBB,则为 II 类指征。其中,非 LBBB 但 QRS >150 ms 为 II a 类指征,非 LBBB 且 QRS 120~150 ms 为 II b 类指征。若满足上述条件但系心房颤动节律者,则为 II a 类指征。

窦性心律、优化药物治疗 ≥ 3 个月基础上 NYHA 心功能 II 级、LVEF $\leq 30\%$ 且有 LBBB、QRS 时限 ≥ 130 ms、预期存活 1 年以上者,建议心脏再同步化并植入心脏复律除颤器(CRTD)以降低全因死亡率(I 类适应证, A 级证据)。

3 首次推荐可穿戴式除颤器和皮下除颤器

3.1 可穿戴式除颤器

首次推荐可穿戴式除颤器的应用。可穿戴式除颤器可以应用于有心脏性猝死风险但不适合植入埋藏式

除颤器者。指南指出:左心室收缩功能低下的成年患者,在一段时期内有心律失常性猝死风险,但由于各种原因(移植前桥接、经静脉植入除颤器的桥接、围产期心肌病、急性心肌炎或心肌梗死后早期心律失常等)而不适合植入埋藏式除颤器者,可考虑可穿戴式除颤器(Ⅱb类适应证,C级证据)。不足之处在于目前尚未开展针对可穿戴式除颤器的前瞻性、随机临床试验。源于个案报道、病例分析或生产商开展的注册研究的资料表明,在有致命性室性心律失常风险的一小部分患者中,可成功应用可穿戴式除颤器。

3.2 皮下心律转复除颤器

皮下心律转复除颤器可有效预防猝死。但目前缺少长期耐受性和安全性的随访数据。由于此装置仅具有除颤功能,所以不适用于同时需要抗心动过缓起搏、再同步治疗者,也不适用于借助抗心动过速起搏即可终止的快速性心律失常。作为新推出的指征,指南指出两点:(1)若患者不具备心动过缓、心脏再同步、抗心动过速起搏的指征,仅仅需要除颤功能,可植入皮下除颤器以作为经静脉植入除颤器的替代治疗(Ⅱa类指征,C级证据);(2)对于静脉入路困难、因感染而移出经静脉植入的除颤器、或者需要长期除颤器治疗的年轻患者,也可考虑应用皮下除颤器以替代经静脉除颤器(Ⅱb类适应证,C级证据)。

3.3 公众除颤计划

指南推荐在心脏骤停高发地点(如学校、运动场馆、大型车站、娱乐场所、赌场)或者无法获取其它除颤方法的地点(如火车、大型油轮或者飞机)配备除颤器(Ⅰ类适应证,B级证据)。需要注意的是,指南虽然指出对于有心脏性猝死高风险患者的家庭可考虑对家庭成员进行基础生命支持教育(Ⅱb类适应证,C级证据),但同时也指出,大约70%的院外心脏骤停发生在家里,通常没有见证者,因此家庭为基础的除颤似乎用处不大。

4 其他

指南类似百科全书。如针对于致心律失常性右心室心肌病,强调避免竞技运动等生活方式调整、应用 β 受体阻滞剂以改善症状,合并致病性室性心律失常者推荐植入ICD以预防猝死(Ⅰ类适应证)。抗心律失常药物可选择胺碘酮,在部分有经验的中心,可尝试导管消融,但仅能减少恶性心律失常发作次数,是否能降低猝死、改善预后尚不明确(Ⅱa类适应证)。针对遗传性心律失常,如LQTS、SQTs、Brugada综合征、儿茶酚胺敏感性VT和早复极综合征以及儿童的室性心律失常都给出了治疗建议。其中,指南大胆提出了新建议,对目前证据不足但之后可能成为Ⅰ类推荐的意见单独列出。针对儿茶酚胺敏感性VT的患者,提出若出现反复晕厥或多形VT、正在接受 β 受体阻滞剂治疗且有ICD植入风险或禁忌时,可在 β 受体阻滞剂基础上合用氟卡胺(Ⅱa类适应证,C级证据)。

总之,新指南对各种真实世界中不同临床状态合并的室性心律失常诊治及心脏性猝死防治策略给出了建议和指导。更新点主要包括:(1)首次推荐将DNA分析检测作为猝死尤其年轻猝死患者尸检的基本内容,有助于发现心脏病的遗传因素;(2)提出心肌梗死6~12周后再评估LVEF,若优化药物治疗后NYHA心功能Ⅱ~Ⅲ级、LVEF \leq 35%的症状性心力衰竭,预期寿命 >1 年者,推荐植入ICD以一级预防猝死。该适应证可指导临床识别具有高猝死风险并可能从ICD治疗中获益的缺血性心脏病患者;(3)推荐瘢痕相关无休止性VT或电风暴患者行紧急导管消融,同时针对已植入ICD的缺血性心脏病患者,导管消融指征前移至出现“首次持续性VT事件”;(4)首次推荐在部分患者可应用可穿戴式除颤器和皮下心律转复除颤器。

(收稿日期:2016-04-06)

(编辑:常文静)

冠心病研究

冠心病患者血清血小板活化因子的表达及其与冠状动脉斑块性质的关系

付光学

摘要

目的: 探讨不同类型的冠心病患者血清血小板活化因子(PAF)的表达及其与冠状动脉(冠脉)斑块性质的关系。

方法: 选取 2013-01 至 2013-12 期间于胜利油田中心医院住院并行冠脉造影检查的患者 138 例, 依据冠脉造影结果和临床表现分为: 冠脉造影正常者为对照组 ($n=33$), 急性冠脉综合征(ACS)组 ($n=65$), 稳定性心绞痛(SAP)组 ($n=40$)。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 PAF 浓度, 比较三组患者血清 PAF 浓度的差异。采用血管内超声(IVUS)对 ACS 组和 SAP 组患者冠脉病变处进行检查, 比较不同性质斑块中血清 PAF 浓度的差异。

结果: SAP 组、ACS 组患者血清 PAF 浓度明显高于对照组 ($P<0.05$); ACS 组血清 PAF 浓度显著高于 SAP 组 ($P<0.05$)。SAP 组和 ACS 组 IVUS 检查结果显示, SAP 组患者冠脉病变以硬斑块为主 [30 例 (75.0%)], ACS 组患者冠脉病变斑块以软斑块为主 [44 例 (67.7%)], 与 SAP 组相比, ACS 组患者冠脉病变斑块以偏心斑块为主, 斑块破裂 (24.6% vs 7.5%) 和血栓形成发生率 (21.5% vs 0)、斑块正性重构发生率 (46.1% vs 25.0%)、偏心指数 [(0.70 ± 0.22) vs (0.30 ± 0.24)] 均较高 (均 $P<0.01$); 而外弹力膜面积两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。纤维斑块、钙化斑块、混合斑块中血清 PAF 浓度均低于软斑块 ($P<0.05$); 纤维斑块与钙化斑块、混合斑块三者之间比较, 血清 PAF 浓度差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

结论: (1) 血清 PAF 浓度参与粥样硬化斑块的形成, 在 ACS 的发病中起着重要作用, 斑块越不稳定, 血清中 PAF 的浓度越高。(2) 血清 PAF 浓度作为 ACS 相关因子, 为诊断 ACS 提供依据, 为临床检测、预防和治疗 ACS 提供新的思路。

关键词 冠状动脉疾病; 急性冠状动脉综合征; 超声心动描记术, 介入性; 血小板活化因子

Expression of Platelet Activating Factor and Its Correlation to the Property of Coronary Plaque in Patients With Coronary Artery Disease

FU Guang-xue.

Department of Cardiology, Shengli Oil Field Center Hospital, Dongying (257000), Shandong, China

Abstract

Objective: To explore the expression of serum levels of platelet activating factor (PAF) and its correlation to the property of coronary plaque in patients with different types of coronary artery disease (CAD).

Methods: A total of 138 patients received coronary angiography (CAG) in our hospital from 2013-01 to 2013-12 were studied. According to CAG and clinical presentation, the patients were divided into 3 groups: Control group, the subjects with normal coronary artery, $n=33$, ACS (acute coronary syndrome) group, $n=65$ and SAP (stable angina pectoris) group, $n=40$. Serum levels of PAF were detected by ELISA, coronary lesions were examined by intravascular ultrasound (IVUS), and the correlation between PAF levels and plaque properties were studied.

Results: ① Compared with Control group, ACS group and SAP group had increased serum levels of PAF; PAF level in ACS group was even higher than SAP group, both $P<0.05$. ② IVUS examination indicated that there were 30/40 (75.0%) patients with hard plaque in SAP group and 44/67 (67.7%) patients with soft plaque in ACS group. Compared with SAP group, ACS group were mainly having eccentric plaques and increased rates of plaque rupture (24.6% vs 7.50%), thrombus formation (21.5% vs 0%), plaque positive remodeling (46.1% vs 25.0%) and eccentric index (0.70 ± 0.22) vs (0.30 ± 0.24), all $P<0.01$;

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2011HW075)

作者单位: 257000 山东省东营市, 胜利油田中心医院 心血管内科

作者简介: 付光学 主治医师 硕士 主要从事心血管病介入研究 Email: fulei256400@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0628-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.002

the external elastic membrane area was similar between SAP group and ACS group, $P>0.05$. ③ PAF levels were similar in fibrous, calcified and mixed plaques, $P>0.05$; while they lower than that in soft plaque, $P<0.05$.

Conclusion: ① Serum PAF was involved in coronary plaque formation, unstable plaque usually had the higher PAF level.

② PAF level may provide a new reference for ACS diagnosis, treatment and prognosis.

Key words Coronary artery disease; Acute coronary syndrome; Echocardiography, interventional; Platelet activating factor
(Chinese Circulation Journal, 2016,31:628.)

急性冠状动脉(冠脉)综合征(ACS)是严重类型的冠心病,可能导致不良心血管事件甚至死亡。冠脉粥样硬化斑块破裂和血栓形成是 ACS 的主要发病机制,而斑块不稳定是这些环节的始动因素^[1, 2],血小板活化因子(PAF)是 1972 年 Benveniste 等^[3]首先发现且作用最强的脂质介质,由磷脂酶 A2 和乙酰基转移酶共同作用于细胞膜甘油磷酸胆碱而生成的一种生物活性磷碱,目前发现 PAF 可促进血小板聚集,诱导血栓形成。血管内超声(IVUS)可以根据回声强弱来识别易损斑块和破裂斑块,并可以对其进行定性分析和定量测定^[4],因此成为“高危病变”冠脉的主要检测手段。本研究通过酶联免疫吸附法(ELISA)检测不同冠心病类型患者中的 PAF 的浓度,并应用 IVUS 检测冠脉内粥样斑块的特征,观察血清 PAF 浓度与粥样斑块超声显像特征的关系,寻找与 ACS 斑块稳定性的相关因子,探讨血清 PAF 浓度在 ACS 中的作用及可能机制。

1 资料与方法

病例选择与分组:入选 2013-01 至 2013-12 间在胜利油田中心医院心内科住院的并行冠脉造影术者 138 例,其中男 70 例(50.7%),年龄 42~75 岁,平均年龄(57 ± 10)岁。依据冠心病的诊断标准^[5],将 138 例患者分为三组:对照组($n=33$):入选标准:有类似心绞痛症状,但发作时心电图正常,血清肌酸激酶同工酶及肌钙蛋白 T 水平正常,且都行冠脉造影示血管正常或者血管病变狭窄 <50% 排除冠心病诊断。急性冠脉综合征组($n=65$):入选标准:典型心绞痛症状;发作时心电图 ST 段暂时性压低 >1 mm 或抬高 >3 mm,缓解后迅速恢复正常或接近正常;心肌酶正常;距末次发作 24 h 以内;排除心肌梗死后心绞痛、瓣膜病、肥厚性心肌病、贫血等;或持续胸痛 30 min 以上;至少相邻两个导联 ST 段抬高超过 0.2 mV;血清肌酸激酶同工酶及肌钙蛋白 T 水平升高超过正常值水平上限 2 倍以上。稳定性心绞

痛(SAP)组($n=40$):入选标准:劳累性心绞痛,发作性质在 2 个月内无改变或运动试验阳性。所有患者均接受心电图、胸部 X 线、超声心动图、肝肾功能等检查。排除瓣膜性心脏病、心肌病、恶性肿瘤、急慢性感染性疾病、严重肝肾功能不全等疾病。完善吸烟史、饮酒史、高血压病史等相关信息。所有受试者未曾服用影响血清 PAF 浓度的药物。

冠脉造影和血管内超声检查:对 138 例患者采用飞利浦 FD-10 心血管数字减影机(荷兰飞利浦公司),进行冠脉造影检查以明确患者病变血管支数、血管病变部位的狭窄程度。对 ACS 组和 SAP 组患者病变冠脉血管直径减少 $\geq 50\%$ 的(由 2 名以上有经验的副主任医师分析完成),采用血管内超声仪(美国 Boston Scientific 公司, CLEARV IEW 型超声仪)对上述血管病变部位最严重处进行的检查,以血管外膜回声为参照,根据斑块回声的强弱,对病变血管斑块性质判定^[6]:(1)软斑块:高回声区或正常回声的斑块内有较弱的回声区或无回声区。(2)纤维性斑块:粥样硬化斑块的回声与血管外膜回声一致。(3)钙化性斑块:比血管外膜回声强并且后方有清楚的声影。(4)混合性斑块:具有以上几种斑块的回声特征。纤维性斑块、钙化性斑块和混合性斑块统称硬斑块。横截面积:总截面积[外弹力膜面积(EEL)]=管腔面积+斑块面积。面积狭窄率(%)为斑块面积/总截面积 $\times 100\%$ 。偏心指数为(EI)=斑块最小直径/斑块最大直径,其中 <0.5 时为偏心性斑块。重构指数等于病变处血管横截面积/平均参考血管面积,正性重构时重构指数 >1,中性/负性重构时重构指数 ≤ 1 。分析并记录斑块性质的判断、血栓形成的机率、正性重构、负性重构、无重构、病变处外弹力膜面积、病变处管腔面积、病变处斑块面积、偏心指数等。

ELISA 检测:138 例患者于次日清晨空腹选择肘正中静脉采集静脉血 5 ml,采用 ELISA 检测血清 PAF 浓度。(试剂盒为武汉伊莱瑞特生物科技有限公司产品)

结果计算:应用 Microsoft office、EXCEL2003,

以 OD 值为纵坐标, 以标准物的水平为横坐标, 绘制出标准曲线, 然后依据样品的 OD 值查出相应的血清 PAF 浓度, 即待测样品的实际浓度。

统计学分析: 采用 SPSS19.0 统计学软件包进行数据分析, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 采用 t 检验。计数资料用 χ^2 检验。各组间差异用单因素方差分析, 两个率之间比较用卡方检验, 多个率之间采用方差分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

三组患者一般资料的比较(表 1): ACS 组、SAP 组与对照组的吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 三组患者一般资料的比较 [例(%)]

项目	对照组 (n=33)	SAP 组 (n=40)	ACS 组 (n=65)
男性	18 (54.5)	21 (52.5)	36 (55.3)
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	56.7 \pm 4.1	57.1 \pm 2.1	57.2 \pm 3.2
高血压	10 (30.3)	23 (57.5)*	38 (58.4)*
高脂血症	14 (42.4)	27 (67.5)*	43 (66.1)*
糖尿病	5 (15.1)	13 (32.5)*	20 (30.7)*
家族史	12 (36.3)	14 (35.0)	24 (36.9)
吸烟史	9 (27.2)	18 (45.0)*	30 (46.1)*

注: SAP: 稳定性心绞痛; ACS: 急性冠状动脉综合征。与对照组相比 * $P < 0.05$

三组患者血清 PAF 浓度比较: 与对照组患者血清 PAF 浓度 [(6.77 \pm 0.48) $\mu\text{g/L}$] 比较, SAP 组 [(11.12 \pm 0.51) $\mu\text{g/L}$] 和 ACS 组 [(14.10 \pm 2.48) $\mu\text{g/L}$] 均较高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); SAP 组与 ACS 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

SAP 组与 ACS 组患者冠脉病变处 IVUS 检查结果比较 (表 2): SAP 组患者冠脉病变以硬斑块 [30 例 (75.0%)] 为主, ACS 组患者斑块以软斑块 [44 例 (67.7%)] 为主; ACS 组患者斑块破裂、血栓形成发生率、正性重构的发生率和斑块偏心指数高均构高于 SAP 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); ACS 组与 SAP 组相比, 外弹力膜面积差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

不同性质斑块中血清 PAF 浓度比较 (表 3): 105 例患者 (仅是 ACS 组和 SAP 组) 共有斑块 105 个, 纤维性斑块 (26 个)、钙化性斑块 (7 个)、混合性斑块 (18 个) 血清 PAF 浓度均低于软斑块 (54 个), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 纤维性斑块与钙化性斑块、混合性斑块三者间血清 PAF 浓度差异无统计学 ($P > 0.05$); 钙化性斑块与混合

性斑块相比血清 PAF 浓度亦差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组患者冠脉病变处 IVUS 检查结果比较 [例(%)]

项目	SAP 组 (n=40)	ACS 组 (n=65)
软斑块	10 (25.0)	44 (67.7)*
硬斑块	30 (75.0)	21 (33.3)*
纤维性斑块	16 (40.0)	10 (15.8)
钙化性斑块	3 (7.50)	4 (6.15)
混合性斑块	11 (27.5)	7 (10.7)
斑块破裂	3 (7.50)	16 (24.6)*
血栓形成	0	14 (21.5)*
正性重构	10 (25.0)	30 (46.1)*
负性重构	20 (50.0)	12 (18.4)
无重构	10 (25.0)	8 (12.3)
外弹力膜面积 (mm^2 , $\bar{x} \pm s$)	13.41 \pm 6.15	13.95 \pm 4.67
管腔面积 (mm^2 , $\bar{x} \pm s$)	6.98 \pm 3.21	6.79 \pm 2.39
斑块面积 (mm^2 , $\bar{x} \pm s$)	8.53 \pm 3.98	9.26 \pm 3.92
偏心指数 ($\bar{x} \pm s$)	0.30 \pm 0.24	0.70 \pm 0.22*

注: IVUS: 血管内超声; ACS: 急性冠状动脉综合征; SAP: 稳定性心绞痛。与 SAP 组比较 * $P < 0.05$

表 3 不同斑块性质血清 PAF 浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

斑块性质	斑块数目 (个)	血清 PAF ($\mu\text{g/L}$)
软斑块	54	14.26 \pm 0.47
纤维性斑块	26	11.28 \pm 0.36*
钙化性斑块	7	10.76 \pm 0.71*
混合性斑块	18	10.52 \pm 0.51*

注: PAF: 血小板活化因子。与软斑块比较 * $P < 0.05$

3 讨论

ACS 指由于冠脉急性变化, 血流突然减少, 引起不稳定性心绞痛、急性心肌梗死或猝死。通过临床表现及辅助检查, 确诊冠心病较易。但是冠心病的发病是多因素的复杂过程, 目前冠心病的确切发病机制还未明确, 当前有关动脉粥样硬化病变的发病理论与以往早期由 Dargel 等^[7]、Rokitansky 等^[8]提出的建议有关。Dargel 等^[7]认为轻度的血管壁损伤可导致炎性浸润, 继而增加动脉内膜的血浆成分转移和积聚。Rokitansky 等^[8]的观点则认为, 在动脉发生损伤的部位存在附壁血栓或凝结核, 它们借由平滑肌细胞进入而发生机化。1973 年损伤反应学说逐步得到修改, 日趋完善。“内皮细胞损伤反应学说”认为在危险因素的作用下, 动脉内膜发生损伤, 继而导致 ACS 的发生。损伤反应假说同样认为动脉粥样斑块的形成是动脉对内皮损伤的反应^[9]。内皮损伤可使内膜的渗透屏障作用和内皮表面抗血栓形成的特性发生破坏, 增加内膜的促凝血特性, 产生释放血管活性因子、脂解酶和生长因子等的效应。从而引起严重的细胞间相互作用, 并逐渐形成 ACS 病变。

PAF 是一种具有生物活性的内源性磷脂, 具有多种潜在生物学作用, 其化学本质为 1-0- 烷基 -2-乙酰基 - Sn- 甘油 -3- 磷脂胆碱。PAF 由中性粒细胞、血小板、肥大细胞、内皮细胞和巨噬细胞等分泌产生, 当上述细胞受到炎性因子、免疫复合物、自由基等刺激时合成分泌。PAF 由乙酰水解酶 (PAF-AH) 降解, 代谢产物为无生物活性的血清 PAF 前体。研究发现, PAF 主要通过两方面参与粥样硬化过程。一方面, PAF 可以诱导血小板的活化, PAF 是迄今发现的体内最强的血小板活化刺激因子, 可与分布在血小板质膜外表面的特异性受体 PAF 受体 (PAF receptor) 结合, 从而通过 G 蛋白介导的信号传导通路激活三磷酸鸟苷 (GTP) 酶和磷酸肌醇特异性的磷脂酶 C (PLC), 诱导血小板活化, 使其在冠脉内黏附、聚集、释放炎性递质, 通过炎性途径和免疫途径促进冠脉粥样硬化的发生、发展^[10-12]。

本研究结果显示, ACS 组患者血清 PAF 的浓度显著高于对照组和 SAP 组, 提示血清 PAF 浓度与 ACS 的发生和发展密切相关, 并在预测 ACS 的发生和发展中具有重要意义。急性心肌梗死在急性期和超急性期最危险, 当随着时间的推移其危险性和死亡率下降, 与其同时 PAF 的浓度逐渐降低, 这与本研究 ACS 组的血清 PAF 浓度高于 SAP 组相符合。

IVUS 即通过超声技术直观观察血管腔内情况, 并能实时、直观观察腔内情况等优点。通过 IVUS 把冠脉血管壁及血管内斑块特点并作进一步的图像分析处理, 通过对其图像的预处理, 降低图像的复杂度, 并使图像清晰, 然后采用 GVF-Snake 算法测算血管腔的面积、血管厚度, 并且可以识别早期冠脉粥样硬化斑块。可准确地显示冠脉管腔的大小和形态、管壁的解剖结构以及斑块的特征。使冠脉造影难以评价的图像, 如偏心斑块等的诊断成为可能, IVUS 的穿透特性提供了斑块的独特图像, 而不止是管腔的变化^[13]。本研究中通过血管内超声检测 ACS 组患者病变血管内斑块以软斑块为主, 其中软斑块 44 例 (67.7%), 硬斑块 21 例 (33.3%), 而 SAP 组患者病变血管内以硬斑块为主, 其中软斑块 10 例 (25.0%)、硬斑块 30 例 (75.0%)。与此同时我们检

测了不同斑块的血清的 PAF 浓度, 我们发现软斑块时 PAF 的浓度明显高于硬斑块时血清的 PAF 浓度。这说明, 斑块越不稳定 PAF 浓度越高。

总之, 血清 PAF 参与冠心病斑块的形成; 斑块越不稳定, PAF 浓度越高, 其在 ACS 的发病中起重要作用, 检测 PAF 的浓度有助于诊断和预测 ACS 的发生。血清 PAF 浓度可作为 ACS 相关因子为诊断 ACS 提供依据, 为临床检测、预防和治疗 ACS 提供新的思路。

参考文献

- [1] 张涛, 李自成. 冠心病易损斑块的研究进展. 临床心血管病杂志, 2004, 08: 509-512.
- [2] 丁艳辉, 柳青. 冠状动脉粥样硬化性心脏病易感基因的研究进展. 心血管病学进展, 2012, 01: 66-69.
- [3] Benveniste J. Platelet-activating factor (PAF-acether): Present status. Agents Actions. 1981, 1: 542-544.
- [4] 杨跃进, 赵杰. 血管内超声和光学相干断层成像在冠状动脉介入治疗中的应用价值. 中国循环杂志, 2011, 06: 401-403.
- [5] 胡大一. 全国专科医师培训规划教材—心血管内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2009, 28-336.
- [6] 刘传芬, 王伟民. 血管内超声在冠状动脉临界病变诊断和介入治疗中的应用. 中国循环杂志, 2011, 01: 15-18.
- [7] Dargel R. The lipid infiltration theory of atherosclerosis. Z Med Lab Diagn, 1989, 5: 251-255.
- [8] Rokitansky, Marinkovic N, Grskovic B, et al. C-reactive protein gene polymorphisms affect plasma CRP and homocysteine concentrations in subjects with and without angiographically confirmed coronary artery disease. Molecular Biology Reports, 2009, 4: 775-780.
- [9] Pasalić D, Marinković N, Grsković B, et al. C-reactive protein gene polymorphisms affect plasma CRP and homocysteine concentrations in subjects with and without angiographically confirmed coronary artery disease. Mol Biol Rep, 2009, 4: 775-780.
- [10] Reznichenko A, Korstanje R. The Role of Platelet-Activating Factor in Mesangial Pathophysiology. Am J Pathol, 2015, 4: 888-896.
- [11] Denizot Y. Platelet-activating factor and acute myelogenous leukemia. Exp Hematol, 2010, 6: 435.
- [12] Nitoda E, Mosechos MM, Mavragani CP, et al. Ocular actions of platelet-activating factor: clinical implications. Expert Opin Ther Targets, 2012, 10: 1027-1039.
- [13] 冯瑞, 马康华. 血管内超声在冠状动脉临界病变诊断及治疗中的应用. 心血管病学进展. 2012, 33: 139-142.

(收稿日期: 2015-10-19)

(编辑: 曹洪红)

冠心病研究

中青年人群发生急性心肌梗死的危险因素分析

韩全乐, 毛瑞英, 郁静, 吴寿岭, 高竞生, 张琦, 吴梅玲, 张庆华, 刘晓明, 尚小明, 刘晓堃

摘要

目的: 分析中青年人群发生急性心肌梗死(AMI)的相关危险因素。

方法: 应用前瞻性队列研究, 从 2012-06 至 2014-10 开滦研究中健康查体人群($n=110\ 100$ 名, 年龄 18-98 岁)中, 按男性 ≤ 53 岁, 女性 ≤ 63 岁的标准, 纳入中青年受试者 62 208 名, 随访 2 年, 以发生 AMI 为研究终点事件, 分析中青年人群发生 AMI 的危险因素。

结果: 随访期间, 有 56 名发生 AMI, 为 AMI 组, 62 152 名受试者未发生 AMI, 为正常组。AMI 组受试者的年龄、体重指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)水平高于正常组, AMI 组的糖尿病病史、服用降压药物的患者比例高于正常组(P 均 <0.05);Cox 比例风险回归分析得出: 年龄、男性、LDL-C、TG 为中青年人群发生 AMI 的危险因素[危险比(RR)=1.37、60.54、1.12、5.93, P 均 <0.05]。

结论: 年龄、男性、LDL-C、TG 为中青年人群发生 AMI 的危险因素。

关键词 急性心肌梗死; 危险因素; 中青年人群

Risk Factors Analysis for Prevalence of Acute Myocardial Infarction in Young and Middle-aged Population

HAN Quan-le, MAO Rui-ying, YU Jing, WU Shou-ling, GAO Jing-sheng, ZHANG Qi, WU Mei-ling, ZHANG Qing-hua, LIU Xiao-ming, SHANG Xiao-ming, LIU Xiao-kun.

Department of Cardiology, Tangshan Worker's Hospital, Tangshan (063000), Hebei, China

Corresponding Author: LIU Xiao-kun, Email: Lxiaokun@sohu.com

Abstract

Objective: To study the risk factors for prevalence of acute myocardial infarction (AMI) in young and middle-aged population.

Methods: A prospective cohort study was conducted in 110100 subjects at the age of (18-98) years who received physical examination in Kailuan Group from 2012-06 to 2014-10. Based on the limitations of male ≤ 53 years and female ≤ 63 years, a total of 62367 subjects were enrolled in our study. The subjects were followed-up for 2 years by the end point event of AMI to analyze the risk factors of AMI occurrence.

Results: According to AMI occurrence at the follow-up period, the subjects were divided into 2 groups: AMI group, $n=56$ and Control group, $n=62152$. Compared with Control group, AMI group had increased BMI, SBP, DBP and elevated blood levels of LDL-C, TG; AMI group also showed the higher ratios of subjects with the history of diabetes and taking anti-hypertension medication. Cox proportional hazard regression analysis indicated that age (RR=1.37), male (RR=60.54), LDL-C (RR=1.12), and TG (RR=5.93) were the risk factors for AMI occurrence in young and middle-aged population, all $P<0.05$.

Conclusion: Age, male gender, blood levels of LDL-C, and TG were the risk factors for AMI occurrence in young and middle-aged population.

Key words Acute myocardial infarction; Risk factors; Young and middle-aged population

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:632.)

作者单位:063000 河北省,唐山市工人医院 心内科(韩全乐、毛瑞英、张琦、刘晓明、张庆华、尚小明、刘晓堃),介入科(郁静);开滦总医院 心内科(吴寿岭、高竞生);中国人民解放军 66208 部队 卫生队(吴梅玲)
作者简介:韩全乐 主治医师 硕士 主要从事心血管病的诊疗 Email:hanquanle@126.com 通讯作者:刘晓堃 Email:Lxiaokun@sohu.com
中图分类号:R54 文献标识码:A 文章编号:1000-3614 (2016) 07-0632-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.003

急性心肌梗死(AMI)发病急、进展快、并发症多、致死致残率高^[1]。近年来,中青年 AMI 发病率呈上升趋势^[2],早发冠心病(男性 ≤ 55 岁,女性 ≤ 65 岁)是冠心病的一种比较特殊类型^[3,4],主要是其发病年龄早,病情重,引起了人们更多的重视。本研究利用开滦研究队列,分析中青年人群发生 AMI 的危险因素,为中青年 AMI 的一级预防和二级预防提供数据支持。

1 资料与方法

研究对象:应用前瞻性队列研究,选取 2012-06 至 2014-10 开滦集团健康查体人群($n=110\ 100$; 年龄 18~98 岁)。健康记录来自 11 个医院(开滦总医院、开滦林西医院、开滦赵各庄医院、开滦唐家庄医院、开滦范各庄医院、开滦吕家坨医院、开滦荆各庄医院、开滦林南仓医院、开滦钱家营医院、开滦马家沟医院、开滦分院)。入选标准:(1)男性 ≤ 53 岁,女性 ≤ 63 岁;(2)符合以下 AMI 诊断标准:胸痛持续时间 ≥ 30 min,心肌酶学标志物动态成倍升高,心电图出现缺血性动态改变;(3)同意参加此项研究并签署知情同意书。**排除标准:**(1)既往急性心肌梗死病史;(2)恶性肿瘤、严重肝肾疾病、风湿免疫系统性疾病;(3)不同意参加此项研究及相关资料不全者。最终纳入中青年受试者 62 208 名,随访 2 年,以 AMI 为终点事件,分析中青年人群 AMI 发生情况及其危险因素。

一般资料收集:设计调查表,由统一培训专业医师面对面问答后填写。详细记录患者的人口学一般资料包括:年龄、性别、婚姻、职业、文化程度,家族史,个人史(吸烟史、饮酒史、饮食习惯、身体锻炼情况),既往疾病史(高血压、冠心病、糖尿病、血脂异常、脑卒中),人体测量指标:体重(kg)、身高(m)、血压(mmHg)。

实验室检查指标:所有参与者晨起空腹状态下取肘前静脉血 5 ml 于乙二胺四乙酸(EDTA)管中,室温 30 min 内低速 3000 转/min 离心 10 min 后,取上层血清,4 h 内用 Au2700 型全自动分析仪(日本 OLYMPUS 公司)测量总胆固醇(TC)、尿酸(UA)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、空腹血糖(FBG)

等。

统计学处理:采用 SPSS13.0 软件包进行统计学分析。所有计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料用百分数(%)表示,组间比较采用方差分析,组间多重比较采用 LSD 法,计量资料采用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组的基线资料比较(表 1):随访期间,有 56 名受试者发生 AMI,为 AMI 组,62152 名受试者未发生 AMI,为正常组。AMI 组受试者的年龄、体重指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、LDL-C、TG 水平高于正常组,AMI 组的糖尿病病史、服用降压药物的患者比例高于正常组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。

Cox 比例风险回归结果(表 2):年龄、男性、LDL-C、TG 为中青年人群发生 AMI 的危险因素。

表 1 两组的基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

项目	正常组 ($n=62\ 152$)	急性心肌梗死组 ($n=56$)	χ^2/T	P 值
年龄(岁)	42.64 \pm 10.08	50.64 \pm 6.27	-5.54	<0.001
女性[例(%)]	19320(31.8)	14(25.0)	0.28	0.173
糖尿病[例(%)]	4328(7.0)	13(23.2)	22.76	<0.001
体重指数(kg/m ²)	24.91 \pm 3.52	26.32 \pm 3.73	-2.94	0.003
收缩压(mmHg)	123.69 \pm 16.51	134.2 \pm 18.03	-4.72	<0.001
舒张压(mmHg)	81.62 \pm 10.18	87.36 \pm 9.57	-4.18	<0.001
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.46 \pm 1.00	2.78 \pm 1.07	-2.32	0.020
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.38 \pm 0.62	1.31 \pm 0.32	0.90	0.369
甘油三酯*	0.13 \pm 0.29	0.24 \pm 0.3	-2.74	0.006
C 反应蛋白*	0.06 \pm 0.48	0.19 \pm 0.61	-1.67	0.093
吸烟[例(%)]	19 002(30.6)	21(37.5)	1.26	0.164
饮酒[例(%)]	19 944(32.1)	16(28.6)	0.32	0.337
服用降压药[例(%)]	3330(5.4)	11(19.6)	22.46	0.001
体育锻炼[例(%)]	4420(7.1)	5(8.9)	0.28	0.168

注: * 经对数转换后的数值; 1 mmHg=0.133 kPa

表 2 中青年发生急性心肌梗死的 Cox 比例风险回归分析

变量	β 值	SE	Wald	P 值	危险比(95%可信区间)
年龄	0.31	0.11	8.43	0.004	1.37(1.12~1.68)
男性	4.10	1.59	6.70	0.011	60.54(2.71~1352.68)
体重指数	0.09	0.08	1.23	0.267	1.09(0.93~1.28)
收缩压	0.02	0.02	1.23	0.268	1.02(0.98~1.07)
舒张压	0.01	0.04	0.06	0.801	1.01(0.94~1.09)
高密度脂蛋白胆固醇	0.02	0.43	0.00	0.952	1.03(0.44~2.4)
低密度脂蛋白胆固醇	0.11	0.07	3.19	0.049	1.12(0.99~1.27)
甘油三酯*	1.78	0.90	3.96	0.047	5.93(1.03~34.26)
C 反应蛋白*	-0.03	0.64	0.00	0.961	0.97(0.27~3.43)
服用降压药	-0.06	0.84	0.01	0.942	0.94(0.18~4.89)
饮酒	-0.58	0.66	0.76	0.384	0.56(0.15~2.06)
吸烟	1.25	0.73	2.99	0.084	3.50(0.85~14.48)
体育锻炼	0.50	0.84	0.35	0.600	1.56(0.3~8.12)
糖尿病	-1.16	1.11	1.10	0.294	0.31(0.04~2.75)

注: * 经对数转换后的数值

3 讨论

本研究以中青年人群为对象, 研究中青年 AMI 的危险因素, 结果显示: 年龄、男性、LDL-C、TG 为中青年 AMI 危险因素, 本研究是基于一般社区人群, 因为开滦集团以重工业为主, 所以人群中男性所占比重较大。但作为流行病学大样本数据研究, 其结果可为中青年 AMI 的一级预防提供帮助。

AMI 为冠脉粥样硬化斑块破裂, 冠脉内急性血栓形成, 致心肌急性、大面积缺血, 预后差, 病死率高^[5]。冠心病是内在不可控危险因素^[6-8]: 年龄、性别、遗传; 与外在可控的危险因素^[9-11]: 吸烟、血脂异常、糖尿病、高血压病、肥胖等共同作用的结果。本研究得出中青年 AMI 的危险因素与以往研究得出冠心病危险因素存在部分差异^[3,4,6-14], 年龄、男性、LDL-C、TG 在青中年 AMI 患者中表现为更加明显, 因为本研究以急性心肌梗死为终点事件, 可能从侧面提示我们上述四种危险因素参与形成不稳定斑块, 导致冠脉内急性血栓形成, 而 BMI、收缩压、舒张压、HDL-C、吸烟、糖尿病为公认的冠心病危险因素, 但在本研究中青年 AMI 的危险因素中表现的不明显。这可能提示我们对于中青年人群 AMI 应该有更针对性的预防措施。

近年来, 研究表明冠心病发病年龄更趋年轻化且有逐年增加趋势^[12,13], 由于中青年冠心病具有自身一些特点^[14], 我们将其定义为早发冠心病。Williams 等^[15] 研究发现, 动脉粥样硬化在儿童及青少年时期已经开始并发展, 并且证明男性、高脂血症等与其有直接关系, 这些因素可加速冠状动脉粥样硬化进程, 这些与本研究的结果是一致的。早发冠心病患者中, 男性冠心病发生率远高于女性^[16,17], 这由于男性自身的生理特点有关, 与本研究结果一致。国内外普遍研究认为吸烟(包括被动吸烟)是早发冠心病主要危险因素, 并且可部分解释男性早发冠心病多于女性, 是因为其有更多的吸烟暴露^[18]。但本研究未显示吸烟为中青年人群发生 AMI 危险因素, 这可能与本研究中青年 AMI 病例数量少有关。

通过本研究我们可以看出, 一方面, 与正常人群相比, 中青年 AMI 在年龄、男性、LDL-C、TG 方面存在差异, 在除外年龄、性别等不可控因素外, LDL-C、TG 等血脂异常问题凸显, 这可能也是目前冠心病的一级预防和二级预防中他汀类药物作为一线基础治疗原因, 关于他汀类药物稳定斑块及逆转

斑块, 降低炎症反应, 抑制血管重构及血管内皮过度增生^[19], 可能归根结底的作用是降低 LDL-C。另一方面, 中青年 AMI 是可防可控的, 我们可以通过积极控制 LDL-C、TG 等以减少中青年 AMI 发病率, 推迟心血管事件发病年龄, 提高人民生活质量, 延长人均寿命。

由于本研究为前瞻性研究, 中青年 AMI 病例数较少, 所得数据可能存在偏颇, 但开滦人群属于一般社区人群, 数据量较大, 可能对于中青年人群有一定代表性, 所得结果可为中青年 AMI 的一级预防和二级预防做一定的参考, 希望今后进行随访时间更长, 病例数量更多的流行病学研究, 使科研更好的服务于临床。

参考文献

- [1] Hu ZP, Wang BN, Qian HY, et al. Fixed-dose telmisartan/hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in decreasing serum hepatocyte growth factor and improving endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Int Heart J*, 2010, 51: 252-258.
- [2] Wichmann J, Sjöberg K, Tang L, et al. The effect of secondary inorganic aerosols, soot and the geographical origin of air mass on acute myocardial infarction hospitalisations in Gothenburg, Sweden during 1985-2010: a case-crossover study. *Environ Health*, 2014, 13: 61.
- [3] Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *J Am Med Assoc*, 2003, 290: 898-904.
- [4] 吴蕊, 杨志明. 国人早发冠心病危险因素 Meta 分析结论. *中华心血管病杂志*, 2008, 6: 27.
- [5] Gupta A, Wang Y, Spertus JA, et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 337-345.
- [6] Xie J, Wu EQ, Zheng ZJ, et al. Patient-reported health status in coronary heart disease in the United States: age, sex, racial, and ethnic differences. *Circulation*, 2008, 118: 491-497.
- [7] 高晓津, 杨进刚, 杨跃进, 等. 中国急性心肌梗死患者心血管危险因素分析. *中国循环杂志*, 2015, 30: 206-210.
- [8] Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 1998, 97: 1837-1847.
- [9] Tolstrup JS, Hvidtfeldt UA, Flachs EM, et al. Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *Am J Public Health*. 2014, 104: 96-102.
- [10] Capewell S, Hayes DK, Ford ES, et al. Life-years gained among US adults from modern treatments and changes in the prevalence of 6 coronary heart disease risk factors between 1980 and 2000. *Am J Epidemiol*, 2009, 170: 229-236.
- [11] Kataoka Y, Shao M, Wolski K, et al. Multiple risk factor intervention and progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J prev cardiol*, 2013, 20: 209-217.
- [12] Ford ES. Trends in Predicted 10-Year Risk of Coronary Heart Disease and Cardiovascular Disease among US Adults from 1999 to 2010. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 2249-2252.
- [13] Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee

- Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's Strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*, 2010, 121: 586-613.
- [14] 杨伟宪, 杨铮, 窦克非, 等. 217 例青年冠心病患者特点分析. *中国循环杂志*, 2014, 29: 339-342.
- [15] Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, et al. Cardiovascular Health in Childhood A Statement for Health Professionals From the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*, 2002, 106: 143-160.
- [16] Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, et al. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am J cardiol*, 1991, 67: 1185-1189.
- [17] Giampaoli S, Palmieri L, Panico S, et al. Favorable cardiovascular risk profile (low risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings from 12 Italian population studies. *Am J Epidemiol*, 2006, 163: 893-902.
- [18] Neaton JD, Wentworth D. Serum Cholesterol, Blood Pressure, Cigarette Smoking, and Death From Coronary Heart Disease Overall Findings and Differences by Age for 316099 White Men. *Arc intern med*, 1992, 152: 56.
- [19] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 390-419.

(收稿日期: 2015-10-23)
(编辑: 许菁)

病例报告

食道电生理检查在三例可疑心律失常性晕厥患者中的应用

洪志斌, 闫肃生, 雷晓亭, 刘培君

1 临床资料

病例 1: 女性, 48 岁, 因“间断性头晕、心悸 1 年, 加重伴晕厥 10 天”入院。患者 1 年前无明显诱因出现间断性头晕、心悸, 9 个月前上述症状逐渐加重, 伴一过性黑矇, 在外院多次行动态心电图提示频发房性早搏、短阵房速、10 天前上述症状再次加重, 并出现晕厥 1 次。既往于 10 年前曾因贫血行输血治疗(具体不详), 否认高血压、糖尿病病史。入院查体: 心率 52 次/min, 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。余无明显阳性体征。入院后再次行动态心电图提示偶见室性早搏、频发房性早搏、短阵房性心动过速、结性逸搏, 超声心动图及颈部血管超声无明显异常, 后行食道电生理检查, 行 S1S1 分级递增刺激, 测定窦房结恢复时间 2100 ms/min, 出现结性逸搏、间断性 III 度房室传导阻滞。诊断为心律失常、病窦综合征、结性逸搏、阵发性房颤、间断性 III 度房室传导阻滞; 心源性晕厥。后行永久性双腔起搏器植入术, 病情稳定出院。

病例 2: 女性, 64 岁, 因“发作性晕厥 5 天”入院。患者入院前 5 天, 无明显诱因出现一过性黑矇, 晕厥 1 次, 当时摔倒致下颌部挫伤, 在我院门诊行心电图提示不完全性右束支阻滞, 动态心电图提示偶见房性早搏、室性早搏、心率变异性减低, 头颅核磁共振(MRI)提示轻度脑白质稀疏症, 脑萎缩, 核磁共振血管造影(MRA)提示右侧大脑前动脉水平段及双侧大脑后动脉起始段变细, 信号减低, 未予以特殊处理。入院前 1 天晨起锻炼时再次出现晕厥 1 次, 数分钟后意识自行恢复, 再至我院, 门诊行食道电生理检查 S1S1 分级递增刺激时诱发 III 度房室传导阻滞, 遂以心源性晕厥收入院。既往有高血压病史 2 年余, 血压最高 150/100 mmHg (1 mmHg=0.133

kPa), 间断服用尼群地平 20 mg/次, 美托洛尔 12.5 mg/次, 血压控制情况不详。入院查体: 血压 140/80 mmHg。双肺呼吸音清, 心率 79 次/min, 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。诊断为心律失常、间断性 III 度房室传导阻滞; 心源性晕厥。住院后行永久性双腔起搏器植入术后病情稳定出院。

病例 3, 男性, 61 岁, 因“间歇性头晕伴黑矇 1 个月”入院, 患者 1 个月前无明显诱因出现间歇性头晕, 偶有一过性黑矇, 无头痛、恶心, 无胸痛、胸闷等症状。既往无高血压、糖尿病。入院查体无明显阳性体征。入院后查心脏彩超、颈部血管超声、头颅 MRI 及 MRA 无明显异常, 2 次行动态心电图提示偶发房性早搏, 心率变异性减低, 后行食道电生理检查, 在行 S1S1 分级递增刺激至 150 次/min 时出现结性逸搏, 窦房结恢复时间 2 400 ms。诊断考虑病态窦房结综合征、窦性停搏, 后行永久性双腔起搏器植入术, 病情稳定出院。

2 讨论

食道电生理检查是电生理检查的一种基本方法, 它可以测定窦房结、房室结功能, 在心律失常的诊断和鉴别诊断中有较高的价值。以上三例患者临床怀疑心律失常性晕厥可能, 行食道电生理检查诱发窦性停搏及 III 度房室传导阻滞, 明确了晕厥的病因, 及时行起搏器植入术。虽然电生理检查的敏感性和特异性不高。但对于可疑心动过缓、束支阻滞或心动过速的患者, 电生理检查有一定的诊断价值, 食道电生理检查较心内电生理检查, 安全无创, 临床应用广泛, 不失为一种及时、简单的有效诊断方法。

(收稿日期: 2015-10-26)
(编辑: 许菁)

作者单位: 741000 甘肃省, 天水市第一人民医院 心血管内二科
作者简介: 洪志斌 副主任医师 硕士 主要从事冠心病及心律失常的介入诊治 Email: hongzbin@163.com 通讯作者: 洪志斌
中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0635-01

冠心病研究

吸烟对急性冠状动脉综合征患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 的影响及意义

唐春男, 陶志刚

摘要

目的: 探讨吸烟急性冠状动脉综合征(ACS)患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(LP-PLA2)的变化, 进一步阐明吸烟对该物质的影响及与冠心病的关系。

方法: 入选 170 例于 2015-01 至 2015-12 因胸痛在我院行冠状动脉造影患者, 依据临床表现、冠状动脉造影结果及吸烟史分为:(1)对照组(70 例), 包括吸烟对照亚组(31 例)及非吸烟对照亚组(39 例);(2)ACS 组(100 例), 包括吸烟 ACS 亚组(50 例)及非吸烟 ACS 亚组(50 例)。检测血清 LP-PLA2、C 反应蛋白(CRP)水平。

结果: 吸烟对照亚组血清 LP-PLA2 水平高于非吸烟对照亚组($P=0.018$), 吸烟 ACS 亚组血清 LP-PLA2 水平高于非吸烟 ACS 亚组($P=0.027$), ACS 组血清 LP-PLA2 水平显著高于对照组($P=0.000$)。血清 LP-PLA2 水平与 CRP 呈正相关($r=0.724$, $P<0.01$)。

结论: ACS 患者血清 LP-PLA2、CRP 水平较无冠心病者明显升高, 提示二者可能直接参与了冠心病的发生、发展, 且吸烟者 LP-PLA2 水平更高, 这可能是吸烟者更易罹患冠心病并加重病情进展的原因之一。

关键词 急性冠状动脉综合征; 吸烟; 脂蛋白相关磷脂酶 A2

Impact and Significance of Smoking on Serum Lipoprotein Associated Phospholipase A2 in Patients With Acute Coronary Syndrome.

TANG Chun-nan, TAO Zhi-gang.

Department of Cardiology, Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University Medical College, Yantai (264000), Shandong, China

Corresponding Author: TAO Zhi-gang, Email: tzg-2009@163.com

Abstract

Objective: To explore serum levels of lipoprotein associated phospholipase A2 (LP-PLA2) in patients with acute coronary syndrome (ACS) who is smoking, to further clarify the impact of smoking on LP-PLA2 and the relationship with coronary artery disease (CAD).

Methods: A total of 170 patients who received coronary angiography (CAG) because of chest pain in our hospital from 2015-01 to 2015-12 were enrolled. According to CAG results and smoking history, the patients were divided into 2 groups: Control group, $n=70$ healthy subjects including 2 subgroups as Smoking control subgroup, $n=31$ and Non-smoking control subgroup, $n=39$; ACS group, $n=100$ patients including 2 subgroups as Smoking ACS and Non-smoking ACS subgroups, $n=50$ in each subgroup. Blood levels of LP-PLA2 and C-reactive protein (CRP) were detected and compared among different groups.

Results: Serum levels of LP-PLA2 in Smoking control subgroup was higher than Non-smoking control subgroup, $P=0.018$; LP-PLA2 level in Smoking ACS subgroup was higher than Non-smoking ACS subgroup, $P=0.027$; LP-PLA2 level in ACS group was higher than Control group, $P=0.000$. Serum levels of LP-PLA2 was positively related to CRP ($r=0.724$, $P<0.01$).

Conclusion: Blood levels of LP-PLA2 and CRP were increased in ACS patients suggesting both of them might be involved in CAD occurrence; LP-PLA2 level was even higher in smokers implying this is could be one of the reasons for smokers were more likely to suffer from CAD and aggravate CAD progress.

Key words Acute coronary syndrome; Smoking; Lipoprotein associated phospholipase A2

(Chinese Circulation Journal, 2016, 31:636.)

作者单位: 264000 山东省烟台市, 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院 心内科

作者简介: 唐春男 硕士研究生 主要从事冠心病临床研究 Email: 964779115@qq.com 通讯作者: 陶志刚 Email: tzg-2009@163.com

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0636-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.004

动脉粥样硬化的本质是炎症,炎症参与了粥样斑块的形成和进展到最终破裂,是急性冠状动脉综合征(ACS)发生的重要机制^[1]。吸烟是 ACS 重要的独立危险因素,其具体致病机理并不清楚,近年来,炎症—氧化应激及其对多种炎症介质表达的调节成为了研究热点^[2,3]。脂蛋白相关磷脂酶 A2(LP-PLA2)是动脉粥样硬化特异的炎症标记物,通过炎症反应加速粥样病变进展,可预测不良心血管事件的发生^[4]。诸多研究表明^[2,5,6],吸烟可上调健康人及早期冠心病患者血 LP-PLA2 水平,但在 ACS 患者中吸烟对 LP-PLA2 水平的影响及关系国内外尚少见报道。故本文检测吸烟 ACS 患者和非吸烟 ACS 患者血清 LP-PLA2、C 反应蛋白(CRP)水平,旨在进一步阐明吸烟对血清 LP-PLA2 等炎症介质的影响及与冠心病(尤其是 ACS)的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 170 例因胸痛于 2015-01 至 2015-12 在我院行冠状动脉造影的患者,依据中华医学会心血管病学分会相关指南^[7,8]、冠状动脉造影结果及吸烟史分为:(1)对照组(冠状动脉完全正常,70 例),包括吸烟对照亚组(31 例)及非吸烟对照亚组(39 例);(2)ACS 组(冠状动脉造影证实至少一支主要冠状动脉分支管腔直径狭窄 $\geq 50\%$,100 例),包括吸烟 ACS 亚组(50 例)及非吸烟 ACS 亚组(50 例)。吸烟标准为:吸烟年限 ≥ 10 年,每日吸烟 ≥ 20 支,且入院前半年仍在吸烟。入院前已服用他汀类药物者为服药。排除严重肝、肾、心功能不全者,各种急慢性感染性疾病,其他器质性心脏病,既往脑梗死病史及周围血管栓塞性疾病患者。

1.2 方法

观察指标的检测:入组患者均于入院次日清晨造影前抽取空腹肘静脉血 3 ml,离心并收集血清,置于 -80°C 冰箱中保存,酶联免疫吸附法测定 LP-PLA2、免疫散射比浊法测定 CRP。LP-PLA2 试剂盒由天津康尔克生物科技有限公司提供,CRP 试剂盒由德国西门子生物科技有限公司提供,同时由本院检验科检测常规生化指标。

冠状动脉造影及冠状动脉病变支数判定:由经

验丰富的两位心内科介入组医生完成。采用标准 Judkins 法,每一血管至少 3 个以上的多体位投照。以冠状动脉主要分支(左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉)管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ 为阳性标准,累及左前降支、左回旋支、右冠状动脉记单支,累及 2 支或左主干记双支,3 支或左主干加单支记三支。

1.3 统计学方法

应用统计软件 SPSS 17.0 进行分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间均数比较用独立样本 t 检验,计量资料的显著性检验用 χ^2 检验,变量间的相关性用 Pearson 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料比较(表 1)

各组在年龄、性别、基础疾病、血脂水平、冠状动脉病变支数等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),均衡可比。

表 1 各组临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组		ACS 组	
	非吸烟对照亚组 (n=39)	吸烟对照亚组 (n=31)	非吸烟 ACS 亚组 (n=50)	吸烟 ACS 亚组 (n=50)
年龄(岁)	60.74 \pm 6.39	59.71 \pm 9.61	61.68 \pm 8.53	60.16 \pm 10.18
男性[%(例)]	79.40(31)	83.87(26)	84.00(42)	88.00(44)
高血压[%(例)]	48.72(19)	38.71(12)	44.00(22)	42.00(21)
糖尿病[%(例)]	23.07(9)	22.58(7)	26.00(13)	24.00(12)
TC(mmol/L)	4.82 \pm 0.66	4.79 \pm 0.58	4.63 \pm 0.93	4.49 \pm 0.88
TG(mmol/L)	1.35 \pm 0.39	1.52 \pm 0.68	1.36 \pm 0.51	1.53 \pm 0.59
LDL-C(mmol/L)	3.05 \pm 0.71	2.88 \pm 0.82	3.03 \pm 0.89	2.81 \pm 0.93
HDL-C(mmol/L)	1.23 \pm 0.23	1.21 \pm 0.29	1.16 \pm 0.32	1.15 \pm 0.29
AMI[%(例)]	-	-	36.00(18)	36.00(18)
服用他汀类药[%(例)]	-	-	42.00(21)	40.00(20)
单支病变[%(例)]	-	-	46.00(23)	48.00(24)
双支病变[%(例)]	-	-	22.00(11)	26.00(13)
三支病变[%(例)]	-	-	32.00(16)	26.00(13)

注:ACS:急性冠状动脉综合征;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;AMI:急性心肌梗死。-:无

2.2 各组检测指标水平比较(表 2)

吸烟对照亚组血清 LP-PLA2、CRP 水平高于非吸烟对照亚组($P<0.05$);吸烟 ACS 亚组血清 LP-PLA2 水平高于非吸烟 ACS 亚组($P<0.05$),CRP 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。吸烟 ACS 亚组血清 LP-PLA2、CRP 水平显著高于吸烟对照亚组($P<0.01$),非吸烟 ACS 亚组血清 LP-PLA2、CRP 水平显著高于非吸烟对照亚组($P<0.01$)。LP-PLA2 与 CRP 呈正相关($r=0.724$, $P=0.000$)。

表 2 各亚组间检测指标结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LP-PLA2 (ng/ml)	CRP ($\mu\text{g/ml}$)
非吸烟对照亚组	39	101.04 \pm 24.01	4.06 \pm 2.02
吸烟对照亚组	31	114.08 \pm 20.01*	5.79 \pm 3.29*
非吸烟 ACS 亚组	50	126.72 \pm 38.68**	13.01 \pm 7.31**
吸烟 ACS 亚组	50	143.58 \pm 35.74 ^{△△}	13.59 \pm 7.76 [△]

注: ACS: 急性冠状动脉综合征; LP-PLA2: 脂蛋白相关磷脂酶 A2; CRP: C 反应蛋白。与非吸烟对照亚组比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与非吸烟 ACS 亚组比较[△] $P < 0.05$; 与吸烟对照亚组比较^{△△} $P < 0.01$

2.3 急性心肌梗死患者与不稳定性心绞痛患者检测指标比较(表 3)

将 ACS 各亚组进一步分为急性心肌梗死患者及不稳定性心绞痛患者, 发现无论吸烟与否, 急性心肌梗死患者血清 LP-PLA2、CRP 水平均高于不稳定性心绞痛患者 ($P < 0.01$)。吸烟不稳定性心绞痛患者血清 LP-PLA2、CRP 水平均高于非吸烟不稳定性心绞痛患者, 吸烟急性心肌梗死患者血清 LP-PLA2、CRP 水平均高于非吸烟急性心肌梗死患者, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 急性心肌梗死患者与不稳定性心绞痛患者检测指标比较结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LP-PLA2 (ng/ml)	CRP ($\mu\text{g/ml}$)
非吸烟 AMI 患者	18	142.27 \pm 44.68*	17.64 \pm 7.53*
非吸烟 UAP 患者	32	117.34 \pm 32.49	10.41 \pm 5.83
吸烟 AMI 患者	18	164.16 \pm 36.53 [△]	18.74 \pm 7.71 [△]
吸烟 UAP 患者	32	132.04 \pm 29.35	10.61 \pm 6.04

注: LP-PLA2: 脂蛋白相关磷脂酶 A2; CRP: C 反应蛋白。AMI: 急性心肌梗死; UAP: 不稳定性心绞痛。与非吸烟 UAP 患者比较 * $P < 0.01$; 与吸烟 UAP 患者比较[△] $P < 0.01$

3 讨论

ACS 起病危急、病情危重, 严重威胁患者生命健康, 冠状动脉粥样硬化是主要病理基础, 研究表明动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病^[9], 任何诱发加重炎症的危险因素均可诱发 ACS, 吸烟加重氧化应激、炎症可能是其重要的致病机理, 但仍需进一步探究及阐明。

LP-PLA2 属磷脂酶超家族成员, 主要由循环中成熟的巨噬细胞和淋巴细胞合成和分泌^[10]。循环中的 LP-PLA2 2/3 与低密度脂蛋白 (LDL) 结合^[11], LP-PLA2 降解氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 表面的氧化磷脂二位 (sn-2) 酰基酯键生成两种强促炎因子溶血卵磷脂和氧化型非酯化脂肪酸, 溶解渗入血管损伤的区段, 激活多种炎症细胞诱导炎症因子和氧化应激的产生及细胞凋亡, 加速动脉粥样硬化的发展^[11]。家兔及人的动脉粥样硬化病变均检出高浓度

的 LP-PLA2^[12, 13], 另一项研究表明, 将因冠状动脉病变猝死的患者冠状动脉按照病变形态分类, 发现 LP-PLA2 在稳定的斑块中含量很少, 相反在薄纤维帽、大的坏死脂质核、破裂斑块及病变中的巨噬细胞中大量表达^[12], LP-PLA2 与易损斑块、斑块破裂、急性冠状动脉事件的发生直接相关, 对 ACS 可能有诊断性价值^[14, 15]。本研究中亦表明非吸烟 ACS 亚组血清 LP-PLA2、CRP 水平显著高于非吸烟对照亚组 ($P < 0.01$), 吸烟 ACS 亚组血清 LP-PLA2、CRP 水平显著高于吸烟对照亚组 ($P < 0.01$), 急性心肌梗死患者血清 LP-PLA2、CRP 水平高于不稳定性心绞痛患者 ($P < 0.01$), 提示 LP-PLA2、CRP 等炎症介质在 ACS 的发生、发展中起着重要的作用, 而且可以在一定程度上反映冠状动脉病变的严重程度, 与研究一致^[16, 17]。

本研究结果还表明吸烟对照亚组血清 LP-PLA2、CRP 水平明显高于非吸烟对照亚组 ($P < 0.05$), 吸烟 ACS 亚组血清 LP-PLA2 水平明显高于非吸烟 ACS 亚组 ($P < 0.05$), 吸烟 ACS 亚组血清 CRP 水平高于非吸烟 ACS 亚组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), LP-PLA2 与 CRP 呈正相关, 提示吸烟与 LP-PLA2、CRP 等炎症介质的表达相关, 与文献报道一致^[2, 5], 考虑可能机制如下: (1) 加重血脂代谢紊乱: 一项荟萃分析表明^[18], 吸烟者有着较高的总胆固醇 (TC) (3.0%)、甘油三酯 (TG) (9.1%)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) (1.7%) 水平, 较低的高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) (-5.7%) 水平, 且与吸烟呈剂量依赖关系, 本研究亦显示吸烟者有着较高水平的 TG, 脂质沉积损伤内膜并刺激单核-巨噬细胞聚集增加了 LP-PLA2 的合成场所, 可能与 LP-PLA2 升高有关。(2) 增强炎症反应: 烟雾中的焦油物质 (氢醌类、奎宁、酮类等) 可促使多种细胞表达促炎细胞因子及导致氧化应激^[19]: ① NAD(P)H 氧化酶活性增强, 导致大量活性氧 (ROS) 生成加速炎症反应^[19]; ② ROS 激活转录因子 (NF- κ B) 调控肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 等多种促炎因子表达^[20]; ③ 持续吸烟者白细胞介素-1 (IL-1)、IL-6、TNF- α 、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)、CRP 等多种炎症介质表达增强^[21, 22], 可促使巨噬细胞游走、聚集。LP-PLA2 受多种炎症介质调节, 吸烟者该物质浓度较高可能与某种炎症介质的调节有关, 具体受何种介质上调还需进一步基础研究证实。(3) 氧化应激^[23]: 一阵烟雾中大约含有 10^{15} 个自

由基,加之活性氧大量生成,氧化应激可直接导致内皮细胞功能受损,活性氧(过氧化氢、超氧阴离子、羟自由基等)可灭活抗氧化酶加速 LDL 的氧化生成 ox-LDL^[19], ox-LDL 是公认的动脉粥样硬化危险因素。国内基础研究表明^[24], ox-LDL 可激活磷脂酰肌醇 3 激酶和丝裂原活化蛋白激酶 p38 信号通路,介导促进 LP-PLA2 在人单核细胞中的表达,而 ox-LDL 表面的未被水解的氧化磷脂是最主要的刺激表达的物质。国外亦有研究表明^[5],吸烟者有着较高水平的 ox-LDL、LP-PLA2、溶血卵磷脂,且 ox-LDL 与 LP-PLA2 呈正相关,并进一步行体外实验证明了 ox-LDL 能够上调 LP-PLA2、溶血卵磷脂在单核细胞中的表达,并提出这可能是 LP-PLA2 的主要来源。

总之,无论在无冠心病者或是 ACS 患者中,吸烟者血清 LP-PLA2 水平均较非吸烟者高,这可能是吸烟者易于罹患冠心病并加重病情进展的原因之一。因此,检测 LP-PLA2 等炎症介质可有助于冠心病患者急性心血管事件的危险性的评估,为临床诊治提供依据。

参考文献

- Toth PP, McCullough PA, Weqner MS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: role in atherosclerosis and utility as a cardiovascular biomarker. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8: 425-438.
- Kleber ME, Siekmeier R, Delgado G, et al. C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2 in smokers and nonsmokers of the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 832: 15-23.
- Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33: 1460-1467.
- Cai A, Zheng D, Qiu R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA(2)): a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment. *Dis Markers*, 2013, 34: 323-331.
- Fratta Pasini A, Stranieri C, Pasini A, et al. Lysophosphatidylcholine and carotid intima-media thickness in young smokers: a role for oxidized LDL-induced expression of PBMC lipoprotein-associated phospholipase A2?. *PLoS One*, 2013, 8: e83092.
- Lavi S, Prasad A, Yang EH, et al. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation*, 2007, 115: 2621-2627.
- 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. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 1-14.
- 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*, 2010, 38: 675-690.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, 340: 115-126.
- Packard CJ, O' Reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 2000, 343: 1148-1155.
- Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A (2), platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2000, 150: 413-419.
- Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human Coronary Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 2523-2529.
- Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A (2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet*, 2010, 375: 1536-1544.
- Liu CF, Qin L, Ren JY, et al. Elevated plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with plaque rupture in patients with coronary artery disease. *Chin Med J (Enl)*, 2011, 124: 2469-2473.
- Chung H, Kwon HM, Kim JY, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ is related to plaque stability and is a potential biomarker for acute coronary syndrome. *Yonsei Med J*, 2014, 55: 1507-1515.
- 何晨, 唐晓芳, 袁晋青. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠状动脉病变的关系. *中国循环杂志*, 2011, 26: 355-358.
- 刘海波, 高润霖, 陈纪林. C-反应蛋白与冠心病患者冠状动脉斑块形态的关系. *中国循环杂志*, 2002, 17: 130-132.
- Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ*, 1989, 298: 784-788.
- Siasos G, Tsigkou V, Kokkou E, et al. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Current Medicinal Chemistry*, 2014, 21: 3936-3948.
- Collart MA, Baeuerle P, Vassalli P. Regulation of tumor necrosis factor alpha transcription in macrophages: involvement of four kappa B-like motifs and of constitutive and inducible forms of NF-kappaB. *Mol Cell Biol*, 1990, 10: 1498-1506.
- McEvoy JW, Nasir K, DeFilippis AP, et al. Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35: 1002-1010.
- Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 1731-1737.
- Kim JY, Hyun YJ, Jang Y, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with coronary artery disease and markers of oxidative stress: a case-control study. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88: 630-637.
- Wang WY, Li J, Yang D, et al. OxLDL stimulates lipoprotein-associated phospholipase A2 expression in THP-1 monocytes via PI3K and p38 MAPK pathways. *Cardiovasc Res*, 2010, 385: 845-852.

(收稿日期:2015-10-30)

(编辑:漆利萍)

冠心病研究

血尿酸水平与冠心病发病关系的剂量 - 反应 Meta 分析

芦永斌, 程治远, 赵亚学, 常晓宇, 程宁

摘要

目的: 用 Meta 分析方法评价血尿酸水平与冠心病发病间的剂量 - 反应关系。

方法: 通过数据库 (PubMed, Elsevier 和 Web of Science) 检索已经公开发表的国外关于血尿酸水平与冠心病发病的队列研究。利用 Stata 软件对其进行综合分析。

结果: 纳入 11 项队列研究, 463 918 例研究对象。在男性和女性中, 血尿酸水平增高均是冠心病发病的危险因素, 其相对危险度 (RR) 及其 95% 可信区间 (95% CI) 分别为: 1.11 (1.00~1.24) 和 1.24 (1.15~1.34)。剂量 - 反应 Meta 分析: 随着血尿酸水平的增加, 冠心病发病风险也在逐步增加; 血尿酸水平每增加 1mg/dl, 在男性和女性中冠心病发病风险分别增加 4.8% 和 12.4%, 且女性明显高于男性。

结论: 血尿酸水平与冠心病发病存在密切相关。

关键词 尿酸; 冠状动脉疾病

Meta Analysis for the Relationship Between the Levels of Serum Uric Acid and Prevalence of Coronary Artery Disease

LU Yong-bin, CHENG Zhi-yuan, ZHAO Ya-xue, CHANG Xiao-yu, CHENG Ning.

Institute of Epidemiology and Statistics, School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou (730000), Gansu, China

Corresponding Author: CHENG Ning, Email: chengn@lzu.edu.cn

Abstract

Objective: To evaluate the relationship between the levels of serum uric acid (SUA) and prevalence of coronary artery disease (CAD) by Meta analysis.

Methods: We searched the databases of Pub Med, Elsevier and Web of Science for internationally published cohort study for the relationship between SUA levels and CAD prevalence and conducted a general analysis by using Stata software.

Results: A total of 11 cohort study including 463,918 subjects were enrolled in this study. For both male and female genders, increase SUA level was the risk factor for CAD occurrence (RR=1.11, 95% CI 1.00-1.24) and (RR=1.24, 95% CI 1.15-1.34). Dose-response Meta-analysis indicated that by 1 mg/dl SUA elevation, the risk of CAD occurrence would increase 4.8% in male and 12.4% in female, the risk in female gender was higher than male.

Conclusion: SUA level has been closely related to CAD prevalence.

Key words Uric acid; Coronary artery disease

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:640.)

随着人们生活水平提高, 膳食结构也发生了改变。近年来, 我国冠心病发病率迅速增长, 已经严重危害国民健康^[1]。自 Gertler 等^[2]提出血尿酸与

心血管疾病之间可能存在相互作用以来, 国内外学者展开了大量相关方面研究。有研究表明, 尿酸对冠心病发病起一定促进作用^[3], 但对于它们之间的

作者单位: 730000 甘肃省兰州市, 兰州大学 公共卫生学院 (芦永斌、赵亚学、常晓宇), 基础医学院 (程治远、程宁)

作者简介: 芦永斌 硕士研究生 主要从事流行病学与卫生统计学研究 Email: luyb14@lzu.edu.cn 通讯作者: 程宁 Email: chengn14@lzu.edu.cn

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0640-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.005

剂量-反应关系, 没进行相关评价。我们深入分析已经发表的血尿酸水平与冠心病发病关系的队列研究, 通过评价血尿酸水平与冠心病发病之间的剂量-反应关系, 以确定尿酸水平与冠心病发病的风险。

1 资料与方法

1.1 文献检索

主要检索的数据库有 PubMed, Elsevier 和 Web of Science (1950-01 至 2015-04)。使用的主题词包括: [uric acid 或 hyperuricemia] 和 [coronary disease 或 myocardial infarction 或 coronary artery disease 或 angina pectoris 或 unstable angina 或 cardiovascular disease 或 coronary heart disease 或 acute coronary syndrome]。

1.2 纳入标准

文献纳入必须同时满足: (1) 研究类型是队列研究; (2) 至少可以提供血尿酸水平与冠心病发病的相对危险度 (RR) 及其 95% 可信区间 (95%CI), 或提供的原始数据可以进行上述指标计算。对重复发表的文献予以剔除, 如果是相同队列不同时间点上的研究, 则仅选取最新研究。

1.3 质量评价与数据提取

按照纽卡斯尔-渥太华量表对纳入文献进行质量评价。该量表主要从研究对象选择、组间可比性及结局测量 3 个方面评价纳入 Meta 分析文献质量, 每方面 3 分, 满分 9 分。该研究中, 评分 ≥ 7 分被定义为高质量文献。文献筛选和数据提取均有 2 位作者完成, 结果相矛盾的地方由二人讨论后达成一致。具体要提取的数据资料如下: (1) 研究作者、发表年份; (2) 纳入研究的研究对象总人数; (3) 血尿酸的不同剂量及界限值 (一个研究至少包括三个剂量组, 一般取原始暴露剂量区间的中位数); (4) 结局事件及其发生的病例数 (各暴

露剂量组间的病例数)、总数 (各暴露剂量区间的随访人年数)、效应量 (各暴露区间相对于各对照组的相对危险度的对数值) 和效应量的标准误 (各暴露剂量区间效应量的标准误, 若只提供 RR 值和 95%CI 也可) [14]。

1.4 统计学方法

该研究采用 Stata 11 及其 glst 命令完成, 用 Q 值进行异质性检验, 以 I^2 值来评估纳入研究的异质性的程度; 当 $I^2 < 50\%$, 采用固定效应模型, 反之则采用随机效应模型, 即将随机误差纳入考虑范围, 必要时进行亚组分析和 Meta 回归来排除异质性来源。剂量-反应 Meta 分析是基于广义最小二乘法, 即通过 “glst” 命令实现, 采用 “两步法” 进行分析 [14]。先建立回归模型并计算出每个研究对象各单位尿酸与冠心病发病风险的关系, 再在随机效应模型下合并上一步计算出的每项研究的发病风险, 应用 Wald 检验是否存在线性相关 [15], 当 $P > 0.05$ 时, 呈线性相关, 反之亦然, 并拟合图形。采用 Begg 和 Egger 法对潜在的发表偏倚进行检验 [16]。

2 结果

2.1 文献筛选结果

该研究收集的文献总量为 1 294 篇, 全为英文文献。根据题目、摘要以及重复发表等原因剔除 1 211 篇文献后, 对 83 篇研究进行进一步的评估, 根据纳入标准及剔除标准, 剔除不合格的文章 72 篇 (研究类型不符 31 篇, 研究结果不符 36 篇, 无法提取结果 4 篇, 低质量文献 1 篇)。最终有 11 篇, 463918 例研究对象纳入研究, 男 246 735 例, 女 217 183 例。11 篇文献纳入研究的基本特征见表 1。采用 Begg 和 Egger 法对潜在的发表偏倚进行检验, 结果发表偏倚的可能性较小 ($P > 0.05$)。

表 1 11 篇纳入研究的文献资料基本特征

研究对象	发表时间 (年)	地区	随访 (年)	总人数 (例)	冠心病患者 (例)	混杂因素控制	质量评价 (分)
Okura 等 [7]	2009	日本	3.0	8832	1232	高血压、肥胖、吸烟等	8
Sinan 等 [8]	2010	土耳其	2.0	1012	689	年龄、糖尿病、高血压、吸烟、体质指数、总胆固醇等	7
Zhang 等 [9]	2014	中国	3.5	607	369	年龄、甘油三酯、糖尿病、高血压、吸烟、体质指数、总胆固醇、家族史等	7
Moriarty 等 [10]	2000	美国	8.0	13504	507	饮酒年龄、总胆固醇、甘油三酯、糖尿病、运动指数、体重指数等	9
Bos 等 [11]	2006	荷兰	8.4	4385	709	年龄	9
Holme 等 [12]	2009	挪威	11.8	417734	17174	年龄、总胆固醇、甘油三酯、高血压、糖尿病等	9
Onat 等 [13]	2013	土耳其	4.9	1011	137	年龄、吸烟、饮酒、高血压、C 反应蛋白等	9
Liese 等 [14]	1999	德国	8.0	1044	60	年龄、饮酒、总胆固醇、体重指数、吸烟等	9
Culleton 等 [15]	1999	美国	17.0	6764	617	年龄、饮酒、总胆固醇、体重指数、吸烟、高血压、糖尿病等	9
Freedman 等 [16]	1995	美国	13.5	5421	689	年龄、种族、总胆固醇、吸烟、饮酒、高血压等	9
Meisinger 等 [17]	2008	德国	11.7	3604	297	年龄、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、体重指数等	9

2.2 血尿酸水平与冠心病发病的关系

血尿酸水平与冠心病发病风险的关系^[7-17](表 2): 在男性和女性中, 血尿酸水平增高均是冠心病发病的危险因素, 男性 RR (95% CI): 1.11 (1.00~1.24); 女性 RR (95% CI): 1.24 (1.15~1.34)。将男性血尿酸水平分为 4 组: ≤ 4.7 、4.8~5.7、5.8~6.7 和 ≥ 6.8 mg/dl 组, 冠心病发病风险 RR (95% CI) 分别为: 1.00 (1.00)、0.94 (0.81~1.06)、1.00 (0.84~1.19) 和 1.10 (0.90~1.36)。将女性血尿酸水平分为 3 组: ≤ 4.7 、4.8~5.7 和 ≥ 5.8 mg/dl 组, 冠心病发病风险 RR (95% CI) 分别为: 1.00 (1.00)、1.37 (1.06~1.77) 和 2.42 (1.45~4.06), 女性血尿酸水平与冠心病发病呈正相关。

2.3 血尿酸水平与冠心病发病的剂量 - 反应 Meta 分析

在男性中, 4 个研究^[10,12,14,17]无明显异质性 ($I^2=23.46\%$), 用固定效应模型合理。显著性检验 $\chi^2=638.13$, $P<0.001$, 建立的固定效应非线性回归模型有意义。进一步进行统计学检验 $\chi^2=34.39$, $P<0.001$, 存在非线性剂量 - 反应关系 (图 1A)。

RR (95% CI): 1.0479

(1.0440~1.0519), 即在

最低血尿酸水平 (0 mg/dl) 的基础上, 每增加 1 mg/dl, 发生冠心病的危险增加 4.8%。血尿酸水平为 4、5、6、7 和 8 mg/dl 时, 冠心病发病风险 RR (95%CI) 分别为: 1.04 (0.99~1.10)、1.11 (1.05~1.16)、1.22 (1.16~1.28)、1.34 (1.26~1.42) 和 1.41 (1.34~1.49)。随着血尿酸水平的增加, 冠心病发病风险也在逐步增加。

在女性中, 4 个研究^[9, 10, 15, 16]存在异质性 ($I^2=67.70\%$), 用随机效应模型。显著性检验 $\chi^2=8.62$, $P<0.001$, 建立的随机效应非线性回归模型有意义。进一步进行统计学检验 $\chi^2=34.39$, $P<0.01$, 存在非线性剂量 - 反应关系 (图 1B)。RR (95%CI): 1.1241 (1.0396~1.2154), 即在最低尿酸水平 (0 mg/dl) 的基础上, 每增加 1 mg/dl, 发生冠心病的危险增加 12.4%。血尿酸水平为 4、5、6、7 和 8 mg/dl 时, 冠心病发病风险 RR (95%CI) 分别为: 1.07 (0.92~1.25)、1.37 (1.20~1.58)、1.71 (1.46~1.99)、

1.87 (1.60~2.19) 和 1.95 (1.68~2.26)。随着血尿酸水平的增加, 冠心病发病风险也在逐步增加, 且女性增加速度高于男性。

表 2 血尿酸水平与冠心病发病风险的关系

研究对象	相对危险度 (95% 可信区间)	
	男性	女性
Okura 等 ^[7]	1.05 (0.92~1.17)	1.31 (0.83~1.79)
Sinan 等 ^[8]	1.48 (1.24~1.76)	1.29 (1.15~1.45)
Zhang 等 ^[9]	-	1.51 (1.11~2.53)
Moriarty 等 ^[10]	0.95 (0.73~1.16)	1.06 (0.63~1.49)
Bos 等 ^[11]	1.25 (1.03~1.48)	1.54 (1.12~1.97)
Holme 等 ^[12]	1.08 (1.01~1.15)	1.23 (1.01~1.45)
Onat 等 ^[13]	2.39 (1.06~5.42)	1.07 (0.58~1.97)
Liese 等 ^[14]	1.59 (1.31~2.41)	-
Culleton 等 ^[15]	0.88 (0.74~1.03)	1.08 (0.80~1.37)
Freedman 等 ^[16]	0.78 (0.59~0.97)	1.07 (0.87~1.28)
Meisinger 等 ^[17]	1.14 (1.08~1.37)	-
合并效应量	1.11 (1.00~1.24)	1.24 (1.15~1.34)

注: - : 无

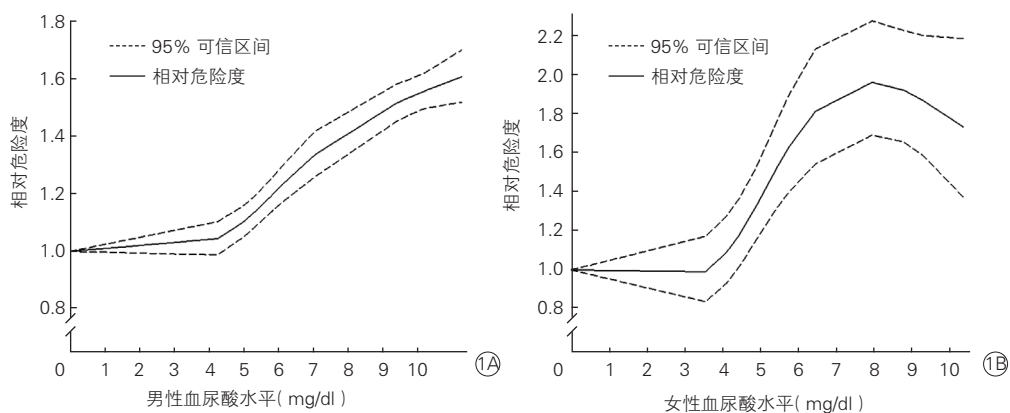


图 1 血尿酸水平与冠心病发病风险的剂量 - 反应关系

3 讨论

目前, 有很多尿酸水平与冠心病研究, 但不能很好的解释随着尿酸水平增加冠心病发病风险也在增加, 更不能分析尿酸水平与冠心病发病风险间的剂量 - 反应关系。剂量 - 反应评价的本质就是回归分析, 来定量评价效应量与暴露剂量的关系, 因此我们深入分析已经发表的尿酸与冠心病的队列研究, 通过评价血尿酸水平与冠心病发病风险间的剂量 - 反应关系, 以确定血尿酸水平与冠心病发病风险。本文纳入的队列研究, 信息完整可靠, 可减少偏倚, 因果论证科学性强。

Wheeler 等^[18]首次对尿酸与冠心病进行了荟萃分析, 纳入 16 项病例对照研究, 认为尿酸水平与冠心病发生没有相关性。Kim 等^[19]发现, 尿酸增加了冠心病发病风险, 是冠心病的独立危险因素, 其

RR (95%CI):1.09 (1.03~1.16), 但在其亚组分析中, 只在女性中, 血尿酸水平与冠心病发病有关。而本研究发现: 在男性和女性中, 血尿酸水平增高均是冠心病发病的危险因素, 其 RR (95%CI) 分别为: 1.11 (1.00~1.24) 和 1.24 (1.15~1.34)。在剂量-反应 Meta 分析中发现: 随着血尿酸水平的增加, 冠心病发病风险也在逐步增加; 血尿酸水平每增加 1 mg/dl, 在男性和女性中冠心病发病风险分别增加 4.8% 和 12.4%, 且女性明显高于男性。与 Kim 研究相比, 本文纳入了最近几年新发表的文献 [8, 9, 13], 并应用 Meta 分析方法评价尿酸水平与冠心病发病风险的剂量-反应关系: 随着尿酸水平的增加, 冠心病发病风险也在逐步增加。一些研究得出尿酸与心血管事件的发生存在相关性^[17, 20], 并且女性高于男性, 这也与本研究结论一致。对于冠心病发病的风险, 为什么女性高于男性? Holme 等^[21] 发现原因有: (1) 高尿酸血症在女性中较男性常见; (2) 具有高尿酸血症的女性年龄通常大于男性; (3) 高尿酸血症与高血压、糖尿病和 C 反应蛋白等心血管疾病因素有很强的关联, 但女性中含量高于男性; (4) 高尿酸血症对女性的肾损伤强于男性。遗憾的是在男性尿酸水平亚组分析中未能发现尿酸水平与冠心病发病存在相关性, 原因可能是分层过导致各层间样本量流失, 使得整体统计效能降低^[21], 其具体原因有待进一步研究。

本研究的优点: (1) 纳入的研究为队列研究, 尽可能的增强精度, 减小异质性; (2) 对血尿酸水平进行了明确的分组并进行了亚组分析; (3) 运用不同的方法对剂量-反应关系进行了分析, 结果更加可靠。

展望: (1) 不同血尿酸水平存在异质性, 应引起相关研究重视; (2) 高尿酸血症的界限值尚存在争议, 有待进一步研究。

参考文献

- [1] 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: 339-342.
- [2] Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med*, 1951, 34: 1421-1431.
- [3] 郭志平, 林金秀, 刘慧兰, 等. 原发性高血压患者血尿酸与冠心病关系的研究. 中国循环杂志, 2010, 25: 188-191.
- [4] Luo ML, Lin XJ, Liu RC, et al. Dose-response relationship of Meta-analysis in the Stata software implementation. *JEBM*, 2014, 13: 182-187.
- [5] Orsini N, Bellocco R, Greenland S. Generalized least squares for trend estimation of summarized dose-response data. *Stata J*, 2006, 6: 44-57.
- [6] Sterne J, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis:

- guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*, 2001, 54: 1046-1055.
- [7] Okura T, Higaki J, Kurata M, et al. Elevated serum uric acid is an independent predictor for cardiovascular events in patients with severe coronary artery stenosis subanalysis of the Japanese coronary artery disease (JCAD) study. *Circulation*, 2009, 73: 885-891.
- [8] Sinan Devenci O, Kabakci G, Okutucu S, et al. The association between serum uric acid level and coronary artery disease. *Int J Clin Pract*, 2010, 64: 900-907.
- [9] Zhang J, He L, Cao S, et al. Association of serum uric acid and coronary artery disease in premenopausal women. *Plos One*, 2014, 9: 106.
- [10] Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, et al. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol*, 2000, 10: 136-143.
- [11] Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke the Rotterdam study. *Stroke*, 2006, 37: 1503-1507.
- [12] Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417 734 men and women in the Apolipoprotein Mortality Risk study (AMORIS). *J Intern Med*, 2009, 266: 558-570.
- [13] Onat A, Can G, Örnek E, et al. Elevated serum uric acid in nondiabetic people mark pro-inflammatory state and HDL dysfunction and independently predicts coronary disease. *Clinical rheumatology*, 2013, 32: 1767-1775.
- [14] Liese AD, Hense HW, Löwel H, et al. Association of Serum Uric Acid with All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality and Incident Myocardial Infarction in the MONICA Augsburg Cohort. *Epidemiology*, 1999, 10: 391-397.
- [15] Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, 1999, 131: 7-13.
- [16] Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol*, 1995, 141: 637-644.
- [17] Meisinger C, Koenig W, Baumert J, et al. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population the MONICA/KORA cohort study. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 2008, 28: 1186-1192.
- [18] Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9, 458 incident cases and 155, 084 controls: prospective study and meta-analysis. *Plos Med*, 2005, 2: 236.
- [19] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*, 2010, 62: 170-180.
- [20] Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *Jama*, 2000, 283: 2404-2410.
- [21] Royston P, Ambler G, Sauerbrei W. The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology. *Int J Epidemiol*, 1999, 28: 964-974.

(收稿日期: 2016-01-20)

(编辑: 王宝茹)

冠心病研究

阿司匹林抵抗与环氧化酶 -1、环氧化酶 -2 及血栓烷 A2 受体基因多态性相关性研究

许晶晶, 唐晓芳, 姚懿, 徐娜, 张佳慧, 马元良, 宋莹, 袁晋青

摘要

目的: 探讨冠心病二级预防中的阿司匹林抵抗现象, 及其与环氧化酶 -1 (COX1)、环氧化酶 -2 (COX2)、血栓烷 A2 受体 (TBXA2R) 基因多态性之间相关性。

方法: 选取连续服用阿司匹林 100 mg 大于 7 天的冠心病患者 2 881 例, 选择符合阿司匹林抵抗标准的患者作为阿司匹林抵抗组 (AR 组), 共 166 例; 阿司匹林敏感的患者 200 例作为对照组。应用花生四烯酸 (AA) 作诱导剂测定服药后的血小板聚集功能。并采用聚合酶链反应 - 限制性核酸内切法 (PCR-RFLP) 检测 COX1、COX2、TBXA2R 的基因多态性。

结果: 阿司匹林抵抗的发生率约为 5.76% (166/2 881)。三个基因共 8 个 tagSNPs 位点 [COX1 (rs3842788、rs4273915、rs7866582); COX2 (rs3218625); TBXA2R (rs2238630、rs2238631、rs2238633、rs3786989)] 野生型、杂合子及纯合子的基因型频率在两组之间差异无统计学意义。

结论: 规律服药的冠心病患者阿司匹林抵抗的发生率并不高。COX1、COX2 以及 TBXA2R 基因单核苷酸多态性与阿司匹林抵抗的发生无明显关系。

关键词 阿司匹林抵抗; 多态性, 单核苷酸; 基因

Correlation Study Between Aspirin Resistance and COX1, COX2, TBXA2R Gene Polymorphisms in Patients With Coronary Artery Disease

XU Jing-jing, TANG Xiao-fang, YAO Yi, XU Na, ZHANG Jia-hui, MA Yuan-liang, SONG Ying, YUAN Jin-qing.

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

Corresponding Author: YUAN Jin-qing, Email: jqyuanfw@126.com

Abstract

Objective: To explore aspirin resistance (AR) phenomenon in patients with coronary artery disease (CAD) for secondary prevention and to study the relationships between AR and COX1, COX2, TBXA2R gene polymorphisms.

Methods: A total of 2881 CAD patients taken aspirin (100 mg/day) in 7 consecutive days were enrolled. Among them, 2 groups were established as AR group, $n=166$ and Control group, $n=200$ aspirin sensitive patients. Platelet aggregation function was induced by arachidonic acid (AA), COX1, COX2 and TBXA2R gene polymorphisms were examined by polymerase chain reaction-restricted fragment length polymorphisms (PCR-RFLP) method.

Results: The occurrence rate of AR was 5.76% (166/2881). There were 8 tagSNPs locus in 3 genes as in COX1: (rs3842788), (rs4273915), (rs7866582); in COX2 (rs3218625); in TBXA2R: (rs2238630), (rs2238631), (rs2238633), (rs3786989). The frequencies of wild type, heterozygous genotype and homozygous genotype were similar between 2 groups.

Conclusion: The incidence rate of AR is not high in CHD patients with regular aspirin medication; single nucleotide gene polymorphisms of COX1, COX2 and TBXA2R have no obvious correlation to AR.

Key words Aspirin resistance; Polymorphism, single nucleotide; Gene

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:644.)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81470486)

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 心内科

作者简介: 许晶晶 主治医师 博士 主要研究方向为冠心病的抗栓治疗 Email: jxu1984@aliyun.com 通讯作者: 袁晋青 Email: jqyuanfw@126.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0644-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.006

冠状动脉粥样硬化性心脏病作为我国居民致残、致死的主要病因, 每年大约造成 70 万人死亡, 约占全部死亡的四分之一。抗栓治疗能显著降低因急性心血管事件造成的死亡, 在冠心病的治疗中起着至关重要的作用^[1]。其中阿司匹林是冠心病二级预防中最重要的抗血小板药物, 其主要作用机制是通过不可逆抑制环氧化酶-1 (COX1), 阻断花生四烯酸生成血栓烷 A2 (TXA2), 从而抑制血小板聚集。心血管疾病高危患者长期应用阿司匹林能够明显降低心肌梗死、卒中、冠状动脉旁路移植术及其他心血管事件的发生率。但是, 部分患者虽规律服用阿司匹林, 未产生应有的抗血小板效果, 也不能保护患者免于血栓并发症。实验室检测发现: 不能使出血时间延长, 也未能在体外抑制血小板聚集或抑制血小板 TXA2 的形成, 人们将此现象称为“阿司匹林抵抗 (AR)”。导致 AR 的原因和确切机制尚不十分明了, 相关研究表明: AR 可能与临床因素, 细胞因素和遗传因素等有关。尤其是遗传因素为近几年 AR 发生机制中的研究热点。然而, 遗传因素在 AR 发生发展过程中的具体作用尚存争议。本研究拟通过检测阿司匹林作用通路上的 COX1、环氧化酶-2 (COX2) 及血栓烷 A2 受体 (TBXA2R) 的基因多态性, 研究其与 AR 之间的关系, 探讨遗传因素在 AR 中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选标准: 本研究入选 2011-12 至 2015-02 期间, 在我院心内科住院的冠心病患者 2881 例, 冠心病的诊断符合 2012 年美国心脏病学会 (ACC) / 美国心脏协会 (AHA) 发布的稳定型缺血性心脏病诊断标准^[2], 所有患者均经冠状动脉造影明确至少有一支冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 。所有患者均坚持服用阿司匹林 100 mg/d ≥ 7 d。并收集患者临床资料, 包括年龄、性别、糖尿病、高血压病、高脂血症、吸烟等病史, 血小板计数、血红蛋白值以及用药情况。

排除标准: 有家族血液病史或明显出血倾向; 入院前 1 周有重大手术史; 血小板计数 $>450 \times 10^9/L$ 或 $<100 \times 10^9/L$; 血红蛋白 <80 g/L; 骨髓增生异常综合征、异性蛋白血症患者; 近 1 周使用盐酸噻氯匹定、双嘧达莫及其他非甾体抗炎药, 以及注射肝素或低分子肝素、应用华法林等药物者; 对阿司匹林过敏

者。所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

血小板功能检测: 抽取清晨空腹静脉血 2 ml, 应用 3.2% 柠檬酸钠抗凝, 应用血栓弹力图仪进行血小板功能检测(美国 Haemonetics 公司生产的 HAEMONETICS TEG[®] 5000 Thrombelastograph[®] Hemostasis Analyzer System)。分别以二磷酸腺苷 (ADP)、花生四烯酸 (AA) 为诱导剂测定血小板抑制率, 血小板功能通过血小板聚集的百分数表示, 判定 AA 诱导的血小板抑制率 $\geq 70\%$ 为阿司匹林敏感, $\leq 50\%$ 为 AR。以上操作在 2 h 之内完成。

基因多态性检测: 抽取患者外周静脉血 2~4 ml, 应用依地酸 (EDTA)-K3 抗凝, -20°C 冷冻保存, 提取外周血白细胞基因组 DNA, -80°C 保存 DNA 样本 (由北京华叶生物工程有限公司进行协助完成), 随后进行基因多态性检测。应用聚合酶链反应-限制性核酸内切法 (PCR-RFLP) 确定基因型, 检测 3 个基因 (COX1、COX2、TBXA2R) 共 8 个 tagSNP 位点: rs3842788、rs4273915、rs7866582; rs3218625; rs2238630、rs2238631、rs2238633、rs3786989 (由上海天昊生物科技有限公司协助完成)。

1.3 分组

在 2881 例冠心病患者中选择符合 AR 标准的患者作为 AR 组共 166 例, 选择阿司匹林敏感的患者 200 例作为对照组。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析, 临床资料计量资料以均数 \pm 标准差表示, 采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验; 不同组间基因型频率的比较采用 χ^2 检验; 回归分析采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料对比(表 1)

两组间年龄、高脂血症史、血小板计数及糖化血红蛋白差异存在统计学意义 (P 均 < 0.05), 其余基线资料差异无统计学意义。

2.2 AR 发生率

2881 例冠心病患者中, 存在 AR 的患者共 166 例, AR 发生率为 5.76%。

2.3 相关性分析

将 AR 与基线资料中的各统计指标进行 Logistic

回归分析, 显示高脂血症病史是发生 AR 的影响因素 ($P=0.003$), 且高脂血症病史是 AR 的保护因素 ($OR=0.391$, 95% 可信区间: 0.212~0.724)。其余基线资料各统计指标与 AR 之间并未发现明显相关性。

表 1 两组患者基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	AR 组 (n=166)	对照组 (n=200)	P 值
年龄 (岁)	58.59 ± 11.35	57.29 ± 9.86	0.017
女性 [例 (%)]	40 (24.1)	36 (18.0)	0.097
收缩压 (mmHg)	127.56 ± 19.22	121.59 ± 18.81	0.841
舒张压 (mmHg)	77.59 ± 11.73	73.54 ± 11.06	0.601
心率 (次/min)	73.30 ± 12.21	71.93 ± 12.19	0.922
体重指数 (kg/m ²)	26.25 ± 3.19	26.23 ± 3.15	0.869
高血压史 [例 (%)]	103 (62.4)	112 (56.0)	0.128
糖尿病史 [例 (%)]	55 (33.3)	57 (28.5)	0.189
高脂血症史 [例 (%)]	118 (71.5)	173 (86.5)	<0.001
卒中史 [例 (%)]	18 (10.9)	16 (7.9)	0.172
吸烟史 [例 (%)]	112 (67.3)	144 (72.0)	0.814
家族史 [例 (%)]	34 (20.7)	46 (23.0)	0.561
血小板计数 ($\times 10^9/L$)	228.87 ± 73.78	200.36 ± 56.00	0.044
血红蛋白 (g/L)	140.63 ± 16.27	142.53 ± 15.53	0.237
糖化血红蛋白 (%)	6.47 ± 1.36	6.37 ± 1.19	0.027

注: AR: 阿司匹林抵抗。1 mmHg=0.133 kPa

2.4 基因多态性分析(表 2)

表 2 两组 8 个 tagSNP 基因型频率比较

基因 tagSNP	H-W 平衡	基因型	分组		P 值	等位基因频率 (%)
			AR 组 (%) (n=166)	对照组 (%) (n=200)		
COX1						
rs3842788	0.4746	G/G	84.4	83.3	0.687	G91.5 A8.5
		G/A	15.6	16.2		
		A/A	0.0	0.5		
rs4273915	0.6520	G/G	87.4	86.9	0.991	G93.1 C6.9
		G/C	12.0	13.1		
		C/C	0.6	0.0		
rs7866582	0.6939	A/A	85.0	87.9	0.534	A92.6 C7.4
		A/C	14.4	11.1		
		C/C	0.6	1.0%		
COX2						
rs3218625	1.0000	C/C	97.6	94.9	0.148	C97.8 T2.2
		C/T	2.5	5.1		
		T/T	0.0	0.0		
TBXA2R						
rs2238630	0.8143	T/T	64.7	62.2	0.584	T80.8 C19.2
		C/T	31.1	31.3		
		C/C	4.2	2.5		
rs2238631	1.0000	C/C	68.3	63.1	0.240	C80.8 T19.2
		C/T	29.3	32.8		
		T/T	2.4	4.0		
rs2238633	0.4186	A/A	32.9	27.3	0.239	A53.5 C46.5
		A/C	46.1	48.5		
		C/C	21.0	24.2		
rs3786989	0.0953	G/G	84.3	83.8	0.507	G91.5 C8.5
		G/C	15.7	16.2		
		C/C	0.0	0.0		

共检测 3 个基因的 8 个 tagSNP 位点, COX1 (rs3842788、rs4273915、rs7866582); COX2 (rs3218625); TBXA2R (rs2238630、rs2238631、rs2238633、rs3786989)。各位点在人群中的分布

符合 H-W 平衡。8 个 tagSNP 等位基因频率分别为: rs3842788 (G 91.5%, A 8.5%)、rs4273915 (G 93.1%, C 6.9%)、rs7866582 (A 92.6%, C 7.4%)、rs3218625 (C 97.8%, T 2.2%)、rs2238630 (T 80.8%, C 19.2%)、rs2238631 (C 80.8%, T 19.2%)、rs2238633 (A 53.5%, C 46.5%)、rs3786989 (G 91.5%, C 8.5%), 与对照组相比, AR 组 8 个 tagSNP 位点野生型、杂合子及纯合子的基因型频率在两组之间差异均无统计学意义。

3 讨论

阿司匹林应用于临床已有 100 余年的历史, 由于其能够抑制血小板聚集和抑制血栓形成, 而成为心脑血管疾病预防和治疗的常用药物, 尤其在冠心病的治疗中必不可少。然而, 临床应用阿司匹林的过程中发现: 不同患者应用阿司匹林后所产生的血小板抑制作用并不相同, 存在明显的个体差异。部分患者即使规律服用适当剂量的阿司匹林, 仍不能避免血栓并发症及缺血事件的发生, 实验室检测显示: 不能使出血时间延长, 也未能在体外抑制血小板聚集或抑制血小板 TXA₂ 的形成, 临床上将应用阿司匹林后未能产生应有的抗血小板效果的现象定义为 AR^[3]。

AR 的发生率在不同研究中差异较大, 国内外研究者曾报道^[4-6], AR 发生率从 5.0%~61.0% 之间不等。本研究中, AR 的发生率仅为 5.76%, 与既往研究结果类似, 考虑在规律服用阿司匹林的患者中, 确有少数患者出现 AR, 但发生率不高, 这可能与各项研究的样本量、选择的患者群体以及服药时间、依从性不同等因素相关。

AR 的发生机制较为复杂, 目前的研究显示可能与下列因素相关: (1) 细胞因素: 阿司匹林通过抑制 COX1 减少 TXA₂ 生成, 从而抑制血小板聚集, 且阿司匹林对 COX1 的抑制作用较 COX2 高 170 倍。虽然小剂量阿司匹林能够阻断血小板 COX1, 但有核细胞产生的 COX2 为前列腺素 H₂ 的产生提供了另一条血小板激活替代途径, 而对于 COX2 过度表达的患者, 阿司匹林的抗血小板聚集作用将受到显著影响^[7]; 此外, 血小板内不依赖 COX 的前列腺素合成增加也可能与 AR 有关; (2) 临床因素: 药物吸收不良, 药物间相互作用, 如与非甾体类抗炎药联用可降低阿司匹林的作用甚至导致 AR; 有研究认为

阿司匹林的抗血栓作用与剂量相关,但这一观点未得到广泛认同^[8]。此外其他因素,如年龄、性别、高脂血症、儿茶酚胺水平增加等都被认为与 AR 的发生相关;(3)遗传因素:如环氧化酶基因多态性等。

多项研究显示:AR 的发生与基因多态性相关^[9,10]。COX1 及 TAX2 是阿司匹林产生血小板抑制作用的直接通路,COX2 也与阿司匹林抵抗的发生密切相关,故本研究选择 COX1、COX2 及 TBXA2R 3 个基因作为阿司匹林抵抗基因相关研究的靶基因。COX1 基因位于 9q32-9q33.3 上,包含 11 个外显子共编码 576 个氨基酸,COX1 基因单核苷酸多态性可引起碱基替换及启动子连接部位的变化,改变 COX 构象,影响内含子及外显子的功能。Weng 等^[11]通过 Meta 分析发现,COX1 中 rs3842787 位点突变与 AR 风险增加相关。本研究通过 Hapmap 国际人类基因组单体型图计划数据库,筛选出 COX1 基因中国人携带频率大于 5% 的 tagSNP 共 3 个,分别为 rs3842788、rs4273915、rs7866582。通过对这 3 个 tagSNP 野生型、杂合子突变及纯合子突变情况进行检测发现:3 个 tagSNP 无论在 AR 组,还是在对照组,发生纯合子突变的频率都很低甚至为 0,提示在中国冠心病人群中,COX1 基因的上述 3 个位点发生基因突变的情况较为少见,并且上述 3 个位点的单核苷酸多态性可能并未参与中国冠心病人群 AR 的发生。

COX2 基因定位于染色体 1q25.2~q25.3 区,包含 10 个外显子和 9 个内含子,血管内皮细胞中的 COX2 可以将花生四烯酸转化为组织胺 2,组织胺 2 转运至血小板内,可增加 TXA2 生成。COX2 表达上调,被认为与 AR 相关。COX2 的 SNP 位点 rs20417 被认为可能增加 AR 的发生风险^[11]。本研究筛选 COX2 基因中国人群携带频率大于 5% 的 tagSNP 1 个,为 rs3218625。通过对 rs3218625 进行基因多态性检测发现,T 等位基因的携带频率仅为 2.2%;AR 组及对照组,TT 纯合子发生率均为 0。提示 rs3218625 这一位点在中国冠心病人群中发生基因突变的几率十分微小,该基因突变可能与患者 AR 的发生无关。

TBXA2R 属于 G 蛋白耦联受体,具有七次跨膜特征,内生配体为血栓素 A2 和前列腺素 H2。人类 TBXA2R 有两种亚型:TP α 和 TP β ,分别由 343 个和 407 个氨基酸组成。TBXA2R 基因位于第 19 号染色体,目前也有学者认为其基因多态性可以对血小板功能产生影响^[12]。本研究对 TBXA2R 基

因的 4 个 tagSNP 位点进行检测,包括 rs2238630、rs2238631、rs2238633 及 rs3786989。发现 rs3786989 的 C 等位基因携带频率较低;rs2238630 C 等位基因、rs2238631 T 等位基因,虽然携带频率较高,但纯合突变的发生率并不高;而 rs2238633 的 C 等位基因携带频率达 46.5%,纯合突变的发生率在 AR 组可达 21%,但在 AR 组与对照组,各基因型频率间并未发现差异有统计学意义。本研究未发现中国冠心病人群 TBXA2R 基因上述 4 个 tagSNP 位点的单核苷酸多态性与 AR 的发生之间存在关联。

目前,国内外虽有部分研究发现 COX1、COX2 基因突变与 AR 的发生存在一定相关性^[11]。但由于多数研究的样本量少,研究结果并不一致,而 TBXA2R 的基因多态性与 AR 之间的关系,目前报道较少。AR 受遗传因素影响的作用机制尚未完全明确。本研究结果显示:COX1、COX2 及 TBXA2R 基因多态性与 AR 的发生并无明确相关性。这一结果与部分学者的研究结果存在差别。其原因可能与本研究入组的冠心病患者 AR 的发生率较低,符合 AR 标准的样本量较少有一定关系;本研究选择的 SNP 位点为人类基因组计划筛选出的上述 3 个基因的 tagSNP,与既往研究选择的基因位点并不完全一致;此外,入选的样本为中国汉族冠心病患者,研究对象也与既往研究存在不同,故研究结果存在一定差异,未来仍需进一步开展大规模的前瞻性研究来探究 AR 发生的遗传机制。

以往血小板功能检测法光学比浊法准备过程复杂,检验过程耗时,可重复性差。本研究使用新型更易于操作的血栓弹力图检测血小板功能,该技术在血小板功能检测方面具有独特优势,可测定血栓形成和溶解的动力学特性,可定量测定 AA 抑制率和 ADP 激活的血小板聚集对血凝块形成的作用。2013 年 JACC 更新关于服药后血小板高反应性定义的共识,加入了血栓弹力图这项技术。目前血栓弹力图在临床实际中应用已较为广泛,但其相关研究证据还很少,尤其在 AR 方面更少。

本研究的局限性:本研究入选的存在 AR 的患者样本量还较小,对研究结果可能产生一定影响;另外,本研究应用的血小板功能检测方法与以往的部分研究存在差异,未来尚需扩大样本量,对本研究的结果进行进一步验证。

结语:阿司匹林是一种广泛应用于临床的抗血小板药物,在冠心病二级预防中起到重要作用,然而临床实际中存在的 AR 现象不容忽视。引起 AR

的机制十分复杂,如药物剂量剂型、患者依从性、药物之间相互作用等均参与了 AR 的发生。本研究发现中国汉族冠心病人群中,AR 的发生率并不高,并且提供了关于 COX1、COX2、TBXA2R 基因单核苷酸多态性与 AR 之间未发现明确关系的证据。但尚需进一步作大规模、多中心的临床研究,以了解 AR 与基因多态性之间的确切关系。

参考文献

- [1] 刘健,郭静莹.抗血小板治疗的争议与共识.中国循环杂志,2013,28:483-485.
- [2] 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.
- [3] 李佳蓓,黄岚.阿司匹林抵抗的研究进展.中国循环杂志,2008,23:314-316.
- [4] Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24: 1980-1987.
- [5] Sanderson S, Emery J, Baglin T, et al. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med*, 2005, 142: 370-380.
- [6] 侯靓亮,魏立.阿司匹林抵抗相关研究进展.心血管病学进展,2010,31:595-598.
- [7] HankeyGJ, EikelboomJW. Aspirin resistance. *Lancet*, 2006; 367: 606-617.
- [8] Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JCP, et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J*, 2007, 153: 175-181.
- [9] Floyd CN, Ferro A. The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa in relation to efficacy of antiplatelet drugs: a systematic review and meta-analysis. *BrJ Clin Pharmacol*, 2014, 77: 446-457.
- [10] AryaV, Mahajan P, Saraf A, et al. Association of CYP2C19, CYP3A5 and GPIIb/IIIa gene polymorphisms with aspirin and clopidogrel resistance in a cohort of Indian patients with coronary artery disease. *Int J Lab Hematol*.2015, 37: 809-818.
- [11] Weng Z, Li X, Li Y, et al. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin in sensitivity: a meta-analysis. *PLoS One*, 2013, 8: e78093.
- [12] Shao J, Fu Y, Yang W, et al. Thromboxane A2 receptor polymorphism in association with cerebral infarction and its regulation on platelet function. *Curr Neurovasc Res*, 2015;12: 15-24.

(收稿日期:2016-02-15)

(编辑:常文静)

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

冠心病研究

叶酸干预伴高同型半胱氨酸血症的冠心病心力衰竭患者的疗效观察

刘沙沙, 田祥, 李放, 王伟, 齐强, 邸书华, 耿巍

摘要

目的: 通过口服叶酸治疗伴高同型半胱氨酸血症(HHcy)的冠心病心力衰竭(心衰)患者, 观察血同型半胱氨酸(Hcy)与心衰的关系及血 Hcy 水平变化对心功能的影响。

方法: 入选 126 例血 Hcy 水平增高(Hcy>15 μmol/L)的冠心病心衰患者, 随机分为常规治疗组(63 例, 仅服用抗血小板聚集类药物、他汀类药物、β 受体阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂等基础药物)和叶酸治疗组(63 例, 在服用上述基础药物的同时, 加用叶酸 5 mg, 1 次/d)。所有观察对象分别在治疗前及治疗后 3 个月检测空腹血 Hcy 水平、B 型利钠肽(BNP)水平、左心室舒张末期内径(LVEDD)及左心室射血分数(LVEF)、6 min 步行试验(6MWT)。

结果:(1)随着心功能分级增加, 心功能 II、III、IV 级冠心病心衰患者的血 Hcy、BNP 水平逐渐升高, LVEDD 逐渐增大, LVEF 逐渐降低, 6MWT 逐渐缩短, 各级患者之间的差异均有统计学意义($P<0.05$);(2)冠心病心衰患者血 Hcy 水平与血 BNP 水平($r=0.733$, $P<0.001$)、LVEDD ($r=0.511$, $P<0.001$) 呈直线正相关关系, 与 LVEF ($r=-0.382$, $P<0.001$)、6MWT ($r=-0.410$, $P<0.001$) 呈直线负相关关系;(3)治疗 3 个月后, 叶酸治疗组与常规治疗组患者血 Hcy 水平分别降低(8.43 ± 1.87) μmol/L 和 (3.29 ± 1.68) μmol/L, 血 BNP 水平分别降低 (891.84 ± 456.10) pg/ml 和 (682.24 ± 463.79) pg/ml, LVEDD 分别缩小 (4.33 ± 1.231) mm 和 (2.06 ± 1.73) mm, LVEF 分别增加 (6.59 ± 2.28) % 和 (2.52 ± 2.37) %, 6MWT 分别增加 (142.97 ± 55.15) m 和 (86.35 ± 59.06) m, 组间差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。

结论: 血 Hcy 水平升高是心衰的危险因素, 叶酸可治疗 HHcy, 并且可进一步改善心衰患者的心脏结构及功能。

关键词 叶酸; 高同种半胱氨酸血症; 心力衰竭

Clinical Efficacy of Folic Acid Intervene in Hyper-homocysteinemia Patients Combining Coronary Artery Disease and Heart Failure

LIU Sha-sha, TIAN Xiang, LI Fang, WANG Wei, QI Qiang, DI Shu-hua, GENG Wei.

Department of Cardiology, The First Central Hospital of Baoding, Baoding (071000), Hebei, China

Corresponding Author: TIAN Xiang, Email: 15903126523@163.com

Abstract

Objective: To observe clinical efficacy of oral folic acid (FA) intervene in hyper-homocysteinemia (HHcy) patients combining coronary artery disease (CAD) and heart failure (HF), to study the effect of blood level of Hcy on cardiac function.

Methods: A total of 126 relevant patients with blood level of Hcy>15 μmol/L were randomly divided into 2 groups: Routine group, the patients received anti-platelet therapy, statins, beta-blockers, diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin II receptor antagonist and FA group, in addition to above mentioned therapies, the patients also received FA 5 mg/day. $n=63$ in each group and all patients were treated for 3 months. Fasting blood levels of Hcy, BNP and left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), 6-minute walk test (6MWT) were compared between 2 groups at pre- and 3 months post-treatment.

Results: ① Based on NYHA classification, the patients with cardiac function at II, III, IV had accordingly increased blood levels of Hcy, BNP and LVEDD, while decreased LVEF and 6MWT, all $P<0.05$. ② Blood levels of Hcy were positively related to BNP ($r=0.733$, $P<0.001$) and LVEDD ($r=0.511$, $P<0.001$), negatively related to LVEF ($r=-0.382$, $P<0.001$) and

作者单位: 071000 河北省, 保定市第一中心医院 心内科

作者简介: 刘沙沙 硕士研究生 研究方向为心血管内科 Email:18330268106@163.com 通讯作者: 田祥 Email:15903126523@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0649-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.007

6MWT ($r=-0.410$, $P<0.001$). ③ With 3 months treatment, FA group and Routine group showed decreased Hcy level as (8.43 ± 1.87) $\mu\text{mol/L}$ vs (3.29 ± 1.68) $\mu\text{mol/L}$ and BNP (891.84 ± 456.10) pg/ml vs (682.24 ± 463.79) pg/ml , reduced LVEDD (4.33 ± 1.231) mm vs (2.06 ± 1.73) mm , while elevated LVEF (6.59 ± 2.28) % vs (2.52 ± 2.37) % and 6MWT (142.97 ± 55.15) m vs (86.35 ± 59.06) m , all $P<0.05$.

Conclusion: Increased blood level of Hcy is risky for HF occurrence, FA may treat HHcy and further improve the cardiac structure and function in HF patients.

Key words Folic acid; Hyper-homocysteinemia; Heart failure

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:649.)

慢性心力衰竭(心衰)是危害人类健康的主要问题之一。随着社会的发展,心衰的发病率和死亡率逐年升高。目前全球心衰患者约有 2 600 万,患病率为 1%~2%。欧美国家 70 岁以上人群心衰患病率 $\geq 10\%$ 。我国居民心衰患病率为 0.9%,且随年龄升高,心衰患病率明显升高^[1]。有研究显示,83%的心衰患者至少住院 1 次,43%的心衰患者至少住院 4 次^[2]。我国研究显示,心衰患者 1 年内的累积再住院/死亡率为 34.3%^[3]。晚期心衰患者预后比部分实体肿瘤和心肌梗死患者更差,严重心衰患者 5 年存活率不足 20%。心衰同时为社会带来巨大的经济负担,有调查显示,在美国,每年心衰的治疗总费用超过 400 亿美元,其住院费用超过所有疾病住院总费用的一半以上^[4]。有研究显示,预计至 2030 年,美国心衰患者的治疗总费用将增加 120%,将从 2013 年的 320 亿美元增加到 700 亿美元^[5]。

国外研究显示,血同型半胱氨酸(Hcy)是心血管疾病的危险因素^[6];有研究表明,血 Hcy 水平升高可导致并加重心衰,且其作用机制与冠心病无关,是对心肌的直接损害,是导致并加重心衰的独立危险因素^[7]。关于降低血 Hcy 水平以及控制危险因素是否可以延缓心衰患者病情进展并改善心功能,目前国内研究仍存在争议。本研究探讨血 Hcy 水平与冠心病心衰的关系,并观察用叶酸治疗冠心病心衰患者 3 个月后血 Hcy 水平及心功能的变化情况。

1 资料与方法

研究对象:入选 2014-12 至 2015-08 于保定市第一中心医院住院、患冠心病心衰且伴高同型半胱氨酸血症(HHcy,即血 Hcy $>15 \mu\text{mol/L}$)的患者 126 例,年龄 38~90 岁,其中男性 79 例,女性 47 例,根据 Framingham 心衰诊断标准以及患者的病史、症状、体征、心电图、超声心动图、胸部 X 线片等进行诊断,

心功能分级依据美国纽约心脏协会(NYHA)心功能分级方案。排除标准:(1)严重的肝、肾功能不全;(2)心肌炎、心包炎、心肌病、风湿性心脏病、心脏瓣膜病及先天性心脏病以及由慢性阻塞性肺气肿、高血压等疾病引起的心衰,严重的恶性心律失常;(3)血液系统疾病、免疫系统疾病、甲状腺疾病、严重感染及肿瘤等疾病;(4)1 个月内急性心肌梗死。本研究经我院伦理委员会批准,并经患者签字同意。

分组:入选的 126 例冠心病心衰患者随机分为两组:常规治疗组($n=63$)接受抗血小板聚集类药物、他汀类药物、利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)等抗心衰治疗;叶酸治疗组($n=63$)在上述常规抗心衰治疗的基础上加用叶酸 5 mg, 1 次/d。

观察指标:于治疗前及治疗 3 个月后抽取空腹肘静脉血,测定血 Hcy 和 B 型利钠肽(BNP)水平,超声心动图测定左心室舒张末期腔内径(LVEDD)及左心室射血分数(LVEF),记录患者 6 min 步行距离即 6 min 步行试验(6MWT)。

统计学方法:采用 SPSS 20.0 版软件进行统计学分析。计数资料采用百分率表示,组间计数资料间的比较采用 χ^2 检验;计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,同一变量自身对照采用配对样本 t 检验,两样本的均数比较采用两样本 t 检验,多个样本均数比较采用单因素方差分析(ANOVA),两变量的相关性分析应用 Pearson 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者一般临床资料比较(表 1):叶酸治疗组与常规治疗组患者在年龄、性别、心功能分级、糖尿病、高血压、肾功能、血脂、吸烟、饮酒等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患者一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

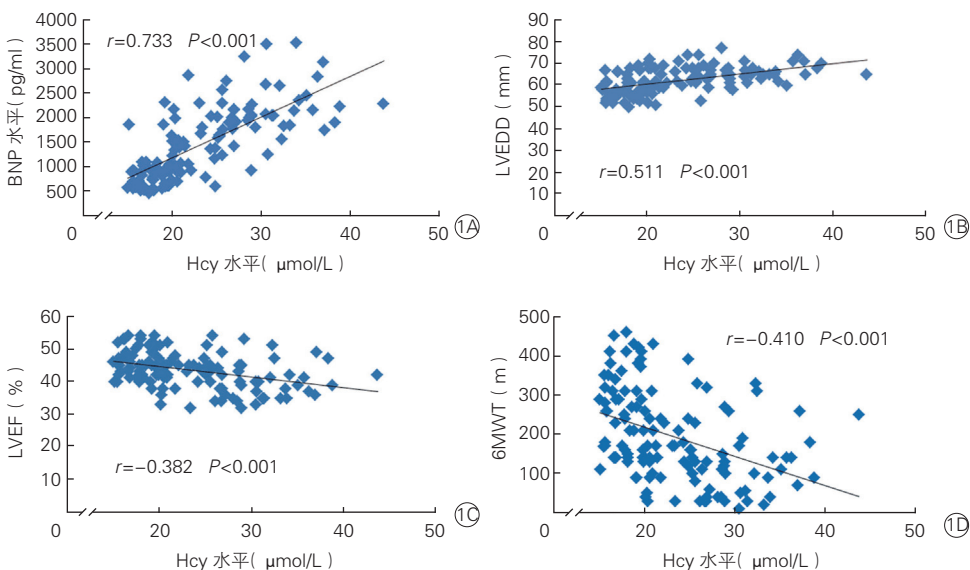
项目	叶酸治疗组 (n=63)	常规治疗组 (n=63)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	68.11 ± 10.97	69.46 ± 10.78	-0.696	0.487
性别(男/女,例)	42/21	37/26	0.848*	0.357
心功能分级[例(%)]			2.037*	0.361
II级	15 (23.81)	19 (30.16)		
III级	34 (53.97)	26 (41.27)		
IV级	14 (22.22)	18 (28.57)		
糖尿病[例(%)]	25 (39.68)	34 (53.97)	2.582*	0.108
高血压病[例(%)]	38 (60.32)	32 (50.79)	1.157*	0.282
总胆固醇(mmol/L)	4.18 ± 1.14	4.30 ± 1.01	-0.620	0.536
甘油三酯(mmol/L)	1.34 ± 0.71	1.25 ± 0.53	0.861	0.391
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.10 ± 0.35	1.18 ± 0.54	-0.908	0.366
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.45 ± 0.85	2.51 ± 0.76	-0.433	0.666
糖化血红蛋白(%)	6.30 ± 1.21	6.58 ± 1.45	-1.184	0.239
血肌酐(μmol/L)	94.03 ± 23.71	91.66 ± 23.68	0.561	0.576
饮酒[例(%)]	22 (34.92)	32 (50.79)	3.241*	0.072
吸烟[例(%)]	30 (47.62)	36 (57.14)	1.145*	0.285

注:*为 χ^2 值

表 2 治疗前不同心功能级别患者血 Hcy、BNP 水平及 LVEDD、LVEF 和 6MWT 比较($\bar{x} \pm s$)

患者心功能分级	例数(例)	Hcy(μmol/L)	BNP(pg/ml)	LVEDD(mm)	LVEF(%)	6MWT(m)
II级	34	19.98 ± 4.92	896.68 ± 432.31	57.32 ± 4.11	49.68 ± 3.02	335.29 ± 72.25
III级	60	22.50 ± 5.42*	1296.27 ± 480.66*	62.45 ± 5.03*	43.28 ± 2.87*	174.88 ± 64.74*
IV级	32	28.41 ± 6.34* [△]	2344.69 ± 501.71* [△]	66.91 ± 4.34* [△]	37.44 ± 3.31* [△]	77.50 ± 54.77* [△]
F 值		20.336	83.421	35.527	135.291	136.185
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:Hcy:同型半胱氨酸;BNP:B型利钠肽;LVEDD:左心室舒张末期内经;LVEF:左心室射血分数;6MWT:6 min 步行试验。与心功能 II 级患者比较 *P<0.05;与心功能 III 级患者比较[△]P<0.05



注:1A:血 Hcy 与 BNP 水平的相关性;1B:血 Hcy 与 LVEDD 的相关性;1C:血 Hcy 与 LVEF 的相关性;1D:血 Hcy 与 6MWT 的相关性;Hcy:同型半胱氨酸;BNP:B型利钠肽;LVEDD:左心室舒张末期内经;LVEF:左心室射血分数;6MWT:6 分钟步行试验

图 1 冠心病心力衰竭患者血 Hcy 水平与血 BNP 水平、LVEDD、LVEF、6MWT 的相关性分析

两组患者治疗 3 个月前后血 Hcy、BNP 水平以及 LVEDD、LVEF、6MWT 比较(表 3):治疗前,叶酸治疗组与常规治疗组患者血 Hcy、BNP 水平及 LVEDD、LVEF、6MWT 之间的差异均无统计学意义

治疗前不同心功能级别冠心病心衰患者血 Hcy、BNP 水平以及 LVEDD、LVEF 和 6MWT 比较(表 2):随着心功能分级增加,心功能 II、III、IV 级冠心病心衰患者的血 Hcy 和 BNP 水平逐渐升高,LVEDD 逐渐增大,LVEF 逐渐降低,6MWT 逐渐缩短,各级患者间的差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。

冠心病心衰患者血 Hcy 水平与血 BNP 水平、LVEDD、LVEF、6MWT 的相关性分析(图 1):冠心病心衰患者的血 Hcy 水平与 BNP 水平(r=0.733, P<0.001)、LVEDD (r=0.511, P<0.001) 呈直线正相关关系,血 Hcy 水平与 LVEF (r=-0.382, P<0.001)、6MWT (r=-0.410, P<0.001) 呈直线负相关关系。

(P 均 >0.05)。与治疗前相比,治疗 3 个月后叶酸治疗组和常规治疗组患者血 Hcy 水平[分别降低(8.43 ± 1.87) μmol/L 和 (3.29 ± 1.68) μmol/L]、血 BNP 水平[分别降低(891.84 ± 456.10) pg/ml 和 (682.24 ± 463.79) pg/ml] 均显著降低,LVEDD 明显缩小[分别缩小(4.33 ± 1.231) mm 和 (2.06 ± 1.73) mm],LVEF 显著增加[分别增加(6.59 ± 2.28) % 和 (2.52 ± 2.37) %],6MWT 明显增加[分别增加(142.97 ± 55.15) m 和 (86.35 ± 59.06) m],差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。

治疗后,叶酸治疗组和常规治疗组患者血 Hcy、BNP 水平及 LVEDD、LVEF、6MWT 之间的差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。

表 3 两组患者治疗前后血 Hcy、BNP 水平以及 LVEDD、LVEF、6MWT 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	BNP (pg/ml)	LVEDD (mm)	LVEF (%)	6MWT (m)
叶酸治疗组					
治疗前	23.80 \pm 6.33	1482.65 \pm 734.34	62.30 \pm 5.44	42.98 \pm 4.71	187.67 \pm 15.44
治疗后	15.37 \pm 5.03 [△]	590.81 \pm 472.89 [△]	57.97 \pm 5.03 [△]	49.57 \pm 4.73 [△]	330.63 \pm 126.50 [△]
常规治疗组					
治疗前	22.84 \pm 6.37 [*]	1426.76 \pm 712.89 [*]	62.10 \pm 6.11 [*]	44.06 \pm 5.94 [*]	199.21 \pm 124.05 [*]
治疗后	19.56 \pm 5.63 ^{△▲}	744.52 \pm 557.81 ^{△▲}	60.03 \pm 5.86 ^{△▲}	46.59 \pm 5.29 ^{△▲}	285.56 \pm 138.08 ^{△▲}

注: Hcy: 同型半胱氨酸; BNP: B 型利钠肽; LVEDD: 左心室舒张末期径; LVEF: 左心室射血分数; 6MWT: 6 分钟步行试验; 与叶酸治疗组治疗前比^{*} $P > 0.05$; 与同组治疗前比[△] $P < 0.05$; 与叶酸治疗组治疗后相比[▲] $P < 0.05$

3 讨论

心衰是由于任何心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的一组复杂临床综合征^[8], 是各种病因导致心脏疾病的严重和最终阶段, 发病率及死亡率较高, 因此识别并治疗导致和加重心衰的危险因素尤为重要。

大量研究证实, 血 Hcy 水平与心血管疾病密切相关^[6, 7, 9]。本研究结果显示, 血 Hcy 水平与心脏结构和功能密切相关, 与以往的研究结果大致相同。Framingham 心脏研究显示, 血 Hcy 水平与左心室指数、左心室壁厚度、LVEF 呈正相关^[10]; Blacher 等^[11]的研究显示, 血 Hcy 水平与心脏质量指数成正相关关系, 与 LVEDD、左心室后壁与室间隔厚度及直径相关; 曹立平等^[12]的研究显示, 血 Hcy 水平与左心室肥厚相关。Agoston-Coldea 等^[13]发现, 血 Hcy 水平随 NYHA 心功能分级增加而增加, 相关性分析显示, 血 Hcy 水平与 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP)、LVEDD 呈正相关关系, 与 6MWT、最大摄氧量、LVEF 呈负相关关系。本研究结果显示, 血 Hcy 水平随心功能分级增加而逐渐升高, 相关性分析显示, 血 Hcy 水平与血 BNP 水平、LVEDD 呈直线正相关关系, 与 LVEF、6MWT 呈直线负相关关系, 与国外研究结果一致。这进一步表明, 血 Hcy 水平与心衰的严重程度相关。

研究显示, 血 Hcy 水平与心血管疾病的预后密切相关: Fu 等^[14]的研究显示, 血 Hcy 水平是急性冠状动脉综合征患者长期死亡率和主要心血管事件的独立预测因子。Karim 等^[15]的研究显示, 血 Hcy 水平与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的预后有关。Tekin 等^[16]的研究结果显示, 血 Hcy 水平 $> 17.45 \mu\text{mol/L}$ 预测心衰患者 1 年死亡率的特异性为 71.4%, 敏感性为 67.9%, 作者认为血 Hcy 水平是预测心衰患者生存率的唯一指标。大量研究表明, 血 Hcy 水平与心血管疾病的严重程度及预后密切相关, 所以

降低血 Hcy 水平是治疗心血管疾病的一个新的方向。

叶酸与 Hcy 的代谢过程紧密相关。国内外研究均显示, 补充叶酸 (包括或不包括维生素 B₆、维生素 B₁₂) 可以降低血

Hcy 水平^[17, 18]; 本研究结果表明, 补充叶酸可促使血 Hcy 水平降幅达 35.4%; 国外有研究显示降幅达 25%^[19]。叶酸是细胞分化过程中的重要组成部分, 叶酸缺乏不但可影响 Hcy 代谢, 亦有一些小型研究表明可能增加肿瘤发生率; 荟萃分析显示, 应用叶酸治疗不增加肿瘤发病率及死亡率, 所以补充叶酸治疗是安全的^[19]; 大量临床试验证明, 小剂量叶酸治疗即可达到降低血 Hcy 水平的最大效果, 所以应用叶酸应当遵循适量原则, 以减少副作用。

应用叶酸降低血 Hcy 水平后, 心血管疾病是否能够好转仍存在争议。实验室数据表明, 补充叶酸可改善心脏结构并改善心功能: Qipshidze 等^[20]开展雄性 C57BL/J 小鼠实验观察到, 心肌梗死后补充叶酸可明显降低血 Hcy 水平并改善心肌结构和心功能; Muthuramu 等^[21]和王会芹等^[22]的研究结果显示, 降低血 Hcy 水平可以改善心肌肥厚和心肌基质纤维化, 并可以改善心室重构, 为本研究提供理论依据。国外临床试验表明, 补充叶酸可以改善心衰患者的心功能: Witte 等^[23]给予心衰患者补充微量元素 (包括叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂) 9 个月后发现, 患者 LVEF 增加 (5.3 \pm 1.4) %, 左心室容积减小 13.1%, 生活质量提高 9.5%; Herrmann 等^[24]发现, 健康受试者补充叶酸 2 个月后血 NT-proBNP 和 Hcy 水平均降低。本研究仅补充叶酸治疗 3 个月后, 与常规治疗组相比, 叶酸治疗组患者 LVEDD、LVEF、6MWT 均有所改善, 而血 Hcy、BNP 水平均降低, 与国外研究结果一致, 进一步表明补充叶酸治疗可以降低血 Hcy 水平并可以改善心功能。但国内外研究显示, 补充叶酸对心血管事件无明显有益影响^[17, 25, 26]。但从 1998 年开始, 美国食品药品监督管理局强制要求所有的谷物产品都添加叶酸^[27]。

本研究结果表明, 补充叶酸治疗可以降低冠心病心衰患者的血 Hcy 水平, 并可进一步改善心脏结构及心功能, 为心衰的治疗提供了一条新的思路。但由于样本量小, 随访时间较短, 本研究存在一定的局限性和不足, 仍需要大规模临床试验来验证。

参考文献

- [1] 顾东风, 黄广勇, 吴锡桂, 等. 中国心力衰竭流行病学调查及其患病率. 中华心血管病杂志, 2003, 31: 6-9.
- [2] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2012, 125: e22-e220.
- [3] 孙路路, 吕蓉, 梁涛, 等. 心力衰竭患者出院后 1 年内预后状况及影响因素分析. 中国循环杂志, 2013, 28: 125-128.
- [4] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 2013, 128: 1810-1852.
- [5] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2014, 129: e28-e292.
- [6] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*, 2002, 325: 1202.
- [7] Vasani RS, Beiser A, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA*, 2003, 289: 1251-1257.
- [8] 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014. 中华心血管病杂志, 2014, 42: 98-122.
- [9] Maurer M, Burri S, de Marchi S, et al. Plasma homocysteine and cardiovascular risk in heart failure with and without cardiorenal syndrome. *Int J Cardiol*, 2010, 141: 32-38.
- [10] Sundstrom J, Sullivan L, Selhub J, et al. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*, 2004, 25: 523-530.
- [11] Blacher J, Demuth K, Guerin AP, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and cardiac hypertrophy in end-stage renal disease. *J Nephrol*, 1999, 12: 248-255.
- [12] 曹立平, 徐青, 洪丽萍, 等. 原发性高血压患者同型半胱氨酸水平与动脉病变及左心室肥厚关系的临床研究. 中国循环杂志, 2015, 30: 133-135.
- [13] Agoston-Coldea L, Mocan T, Gafosse M, et al. Plasma homocysteine and the severity of heart failure in patients with previous myocardial infarction. *Cardiol J*, 2011, 18: 55-62.
- [14] Fu Z, Qian G, Xue H, et al. Hyperhomocysteinemia is an independent predictor of long-term clinical outcomes in Chinese octogenarians with acute coronary syndrome. *Clin Interv Aging*, 2015, 10: 1467-1474.
- [15] Karim MA, Majumder AA, Islam KQ, et al. Risk factors and in-hospital outcome of acute ST segment elevation myocardial infarction in young Bangladeshi adults. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15: 73.
- [16] Tekin AS, Sengul C, Kilicaslan B, et al. The value of serum homocysteine in predicting one-year survival in patients with severe systolic heart failure. *Turk Kardiyol Dem Ars*, 2012, 40: 699-705.
- [17] 李俊, 李彬, 齐娟飞, 等. 联用叶酸、维生素 B₆ 和维生素 B₁₂ 降低同型半胱氨酸水平影响心血管疾病风险的荟萃分析. 中华心血管病杂志, 2015, 43: 554-561.
- [18] Zappacosta B, Mastroiacovo P, Persichilli S, et al. Homocysteine lowering by folate-rich diet or pharmacological supplementations in subjects with moderate hyperhomocysteinemia. *Nutrients*, 2013, 5: 1531-1543.
- [19] Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med*, 2010, 170: 1622-1631.
- [20] Qipshidze N, Tyagi N, Sen U, et al. Folic acid mitigated cardiac dysfunction by normalizing the levels of tissue inhibitor of metalloproteinase and homocysteine-metabolizing enzymes postmyocardial infarction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299: H1484-1493.
- [21] Muthuramu I, Singh N, Amin R, et al. Selective homocysteine-lowering gene transfer attenuates pressure overload-induced cardiomyopathy via reduced oxidative stress. *J Mol Med (Berl)*, 2015, 93: 609-618.
- [22] 王会芹, 郭宏, 赵慧. 叶酸、维生素 B₆ 和维生素 B₁₂ 对高同型半胱氨酸血症大鼠心室重构的影响. 中国全科医学, 2013, 16: 275-279.
- [23] Witte KK, Nikitin NP, Parker AC, et al. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2005, 26: 2238-2244.
- [24] Herrmann M, Stanger O, Paulweber B, et al. Effect of folate supplementation on N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol*, 2007, 118: 267-269.
- [25] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1567-1577.
- [26] Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1578-1588.
- [27] Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med*, 1999, 340: 1449-1454.

(收稿日期: 2015-10-14)

(编辑: 朱柳媛)

临床研究

高血压家族史对隐形高血压发病及心脏损害的影响

李海明, 段森, 陈念, 张源波, 金婧茹, 汪晓芬, 尚晓东, 和渝斌

摘要

目的: 探讨高血压家族史对隐形高血压发病及其造成的心脏损害的影响。

方法: 连续入选 2010-01 至 2015-04 间于我院心血管内科就诊的隐形高血压患者 250 例进入隐形高血压组; 原发性高血压患者 250 例进入高血压组; 正常血压者 250 例进入正常血压组。观察高血压家族史及一般资料, 常规生化及超声心动图等检查结果。

结果: (1) 隐形高血压组高血压家族史阳性 70 例, 所占比例 28%; 高血压组 87 例, 所占比例 34.8%; 正常血压组 26 例, 所占比例 10.4%。隐形高血压组高血压家族史者阳性所占比例较正常血压组明显增高 ($P < 0.001$), 与高血压组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对三组受试者的临床资料进行 Logistic 多因素回归分析, 可见高血压家族史阳性及体重指数与隐形高血压 ($r = 1.468, r = 0.173$) 及高血压发生 ($r = 1.195, r = 0.086$) 呈正相关, 提示高血压家族史阳性及体重指数是隐形高血压及高血压发生的危险因素。(2) 隐形高血压组较正常血压组左心室质量指数 [$(85.64 \pm 17.7) \text{ g/m}^2$ 比 $(80.50 \pm 15.53) \text{ g/m}^2$]、主动脉瓣口最大血流速度 [$(115.74 \pm 16.54) \text{ cm/s}$ 比 $(112.40 \pm 14.21) \text{ cm/s}$] 增高 ($P < 0.05$); 隐形高血压组中高血压家族史阳性患者左心室质量指数 [$(89.22 \pm 19.08) \text{ g/m}^2$ 比 $(84.25 \pm 16.99) \text{ g/m}^2$]、主动脉瓣口最大血流速度 [$(119.19 \pm 14.97) \text{ cm/s}$ 比 $(114.39 \pm 16.96) \text{ cm/s}$] 高于高血压家族史阴性患者 ($P < 0.05$), 差异有统计学意义。

结论: 有高血压家族史的人群患隐形高血压的危险性增加, 且心脏损害程度更大。

关键词 高血压; 高血压家族史; 心脏

Impact for Family History of Hypertension on Masked Hypertension Morbidity With Relevant Cardiac Damage

LI Hai-ming, DUAN Miao, CHEN Nian, ZHANG Yuan-bo, JIN Jing-ru, WANG Xiao-fen, SHANG Xiao-dong, HE Yu-bin.
Department of Cardiology, Army General Hospital, Beijing (100700), China
Corresponding Author: HE Yu-bin, Email: yuhe603@yahoo.com

Abstract

Objective: To investigate the impact for family history of hypertension on masked hypertension (MH) morbidity with relevant cardiac damage.

Methods: Our research included in 3 groups: MH group, $n=250$ consecutive patients treated in our hospital from 2010-01 to 2015-04, Hypertension group, $n=250$ and Control group, $n=250$ subjects with normal blood pressure. The family history of hypertension, general clinical information, routine biochemical indexes and the findings of echocardiography were studied and compared among different groups.

Results: ① There were 70 (28%) patients with family history of hypertension in MH group, 87 (34.8%) in Hypertension group and 26 (10.4%) in Control group. The ratio of family history of hypertension in MH group was higher than Control group, $P < 0.001$, while it was similar between MH group and Hypertension group, $P > 0.05$. Logistic regression analysis presented that family history of hypertension and body mass index were positively related to the morbidities of MH ($r = 1.468, r = 0.173$) and hypertension ($r = 1.195, r = 0.086$). ② Compared with Control group, MH group had increased left ventricular mass index $(85.64 \pm 17.7) \text{ g/m}^2$ vs $(80.50 \pm 15.53) \text{ g/m}^2$ and the maximum blood flow velocity of aortic valve $(115.74 \pm 16.54) \text{ cm/s}$ vs $(112.40 \pm 14.21) \text{ cm/s}$, all $P < 0.05$. In MH group, compared with those without family history of hypertension, the patients with

作者单位: 100700 北京市, 中国人民解放军陆军总医院 心内科(李海明、陈念、金婧茹、汪晓芬、尚晓东、和渝斌), 病案室(段森), 急诊科(张源波)

作者简介: 李海明 住院医师 硕士 主要研究方向为隐形高血压相关因素研究 Email: lbjzyxlm@163.com 通讯作者: 和渝斌
Email: yuhe603@yahoo.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0654-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.008

family history had the higher left ventricular mass index (89.22 ± 19.08) g/m^2 vs (84.25 ± 16.99) g/m^2 and the maximum blood flow velocity of aortic valve (119.19 ± 14.97) g/m^2 vs (114.39 ± 16.96) g/m^2 , all $P < 0.05$.

Conclusion: The subjects with family history of hypertension had the higher risk of MH morbidity with more severe cardiac damage.

Key words Hypertension; Family history of hypertension; Heart

(Chinese Circulation Journal, 2016, 31:654.)

隐形高血压 (masked hypertension, MH) 是一种特殊类型的高血压, 1999 年 Liu 等^[1] 首先描述了这一临床现象, 2002 年 Pickering 等^[2] 将其命名为 MH。目前普遍采用的诊断标准是: 患者诊室内血压 $< 140/90$ mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$), 家庭自测血压 $> 135/85$ mmHg, 或动态血压监测日间平均血压 $> 135/85$ mmHg 及 (或) 24 h 平均血压 $> 130/80$ mmHg^[3, 4]。有研究发现在非糖尿病患者中未经降压治疗的人群 MH 检出率为 18.8%^[5]。Bobrie 等^[6] 对 6 个队列研究进行了荟萃分析, 显示一般人群中 MH 的检出率是 8%~20%。临床研究发现 MH 会造成多种靶器官损害^[7, 8]。多项研究也证实 MH 由多种因素导致, 但是对于遗传因素对 MH 的影响少有文章报道^[9-11]。假如发现两者间关系, 就可以针对有高血压家族史的人群进行动态血压监测, 这将会提高 MH 的检出率, 从而实现对 MH 患者的早期预防、诊断及治疗, 达到保护靶器官之目的。本文旨在研究成年 MH 人群中高血压家族史情况, 从而发现家族遗传对 MH 的发病及其造成的心脏损害的影响。

1 资料与方法

对象在 2010-01 至 2015-04 于我院心血管内科因血压异常而就诊的 10 040 例 18~65 岁患者中, 诊室血压 $< 140/90$ mmHg 的患者共 3 404 例, 2 763 例患者因患有其他疾病或已经服用了降压药物被排除, 剩余 641 例患者中有 250 例未服用降压药物且血压值符合 MH 诊断标准, 故将其纳入 MH 组。为与 MH 组患者数量匹配, 连续选取临床诊断为原发性高血压的患者 250 例入高血压组, 正常血压者 250 例入正常血压组, 两组分别入满 250 例时停止入组。排除标准: 继发性高血压、脑卒中、心肌梗死、心功能不全 [纽约心脏协会 (NYHA) 分级]、冠心病、糖尿病、多器官功能衰竭、糖尿病、内分泌代谢性疾病、风湿性疾病、近期感染、妊娠和哺乳期妇女、近半年内服用避孕药、酗酒者。

方法 一般资料收集: 一般资料收集均由受过专业培训的工作人员进行, 记录研究对象的一般临床资料, 包括年龄、性别、吸烟酗酒史、高血压家族史、病史、身高、体重等信息, 并计算体重指数 (BMI)。父母一方患有原发性高血压即认为有高血压家族史且父母发病年龄分别小于 55 岁及 65 岁。

血压测量: 采用标准汞柱血压计, (1) 测血压前, 受试者应至少坐位安静休息 5 min, 30 min 内禁止吸烟、饮咖啡和茶, 排空膀胱; (2) 受试者取坐位, 最好坐靠背椅, 裸露上臂, 上臂与心脏处在同一水平; (3) 将袖带紧贴缚在被测者的上臂, 袖带的下缘应在肘弯上 2.5 cm。将听诊器探头置于肱动脉搏动处; (4) 测血压时, 快速充气, 使气囊内压力达到桡动脉搏动消失后, 再升高 30 mmHg, 然后以恒定的速率 ($2 \sim 6$ mmHg/s) 缓慢放气。心率缓慢者, 放气速率应更慢些。获得舒张压读数后, 快速放气至零; (5) 在放气过程中仔细听取柯氏音, 观察柯氏音第 I 时相 (第 1 音) 和第 V 时相 (消失音) 水银柱凸面的垂直高度。收缩压读数取柯氏音第 I 时相, 舒张压读数取柯氏音第 V 时相。连续测量左上臂坐位血压 3 次, 每次间隔 1 min, 取 3 次测量的平均值^[12]。

24 h 动态血压监测 (ABPM): 采用 (AM R-4 型, 美国 Welchallyn 制造) 动态血压监护仪, 袖带缚于受试者左上臂, 间断自动充气进行 24 h 动态血压监测, 日间 (6:00~22:00) 及夜间 (22:00~次日 6:00) 分别间隔 30 min、1 h 测量血压, 血压监测时长共 24 h。监测期间仍从事日常活动, 血压监测所得数据包括: 24 h 平均收缩压、白昼及夜间收缩压; 24 h 平均舒张压、白昼及夜间舒张压^[12]。

血压诊断标准: 高血压诊断标准: 不同日测量 3 次血压均 $\geq 140/90$ mmHg 或既往服用降压药物者^[13]; MH 诊断标准: 诊室内血压 $< 140/90$ mmHg, 家庭自测血压 $> 135/85$ mmHg, 动态血压监测日间平均血压 $> 135/85$ mmHg 及 (或) 24 h 平均血压 $> 130/80$ mmHg^[4, 14]; 正常血压标准: 诊室内血压 $< 140/90$ mmHg, 动态血压监测日间平均血压 $< 135/85$ mmHg 且 24 h 平均血压 $< 130/80$ mmHg。

超声心动图检查: 采用(IE33 型, 美国 GE 公司生产)彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率 3~11 Hz, 测量心室壁厚度、左心房内径及主动脉瓣口最大血流速度, 并计算左心室质量指数。计算公式: 左心室质量指数 = 左心室质量 / 体表面积, 左心室质量 = $1.04 \times [(左心室舒张末期内径 + 舒张末期室间隔厚度 + 舒张末期左心室后壁厚度)^3 - 左心室舒张末期内径^3] - 13.6$ (各心脏检测指标单位为 cm), 体表面积 = $0.0061 \times$ 身高(cm) - $0.0128 \times$ 体重(kg) - 0.1529 。

实验室检查: 取空腹 12 h 后的静脉血 5 ml, 应用日立 7170 型全自动生化仪检测血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、尿酸。

统计学方法 采用 SPSS21 软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 3 组间资料比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 检验; 计数资料采用卡方检验及秩和检验进行显著性分析; MH 的患病率与其他变量的关系采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

受试者一般情况及生化指标检测结果比较(表 1): MH 组中高血压家族史阳性的患者比例高于正常血压组($P < 0.001$); 而高血压组间差异无统计学意义。MH 组尿酸、血糖、总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇水平高于正常血压组; MH 组血糖水平低于高血压组, 其他指标差异无统计学意义。

表 1 三组受试者一般情况及生化指标检测结果比较 ($\bar{x} \pm s, n=250$)

项目	正常血压组	高血压组	隐形高血压组
男性 [例 (%)]	134 (53.60)	164 (65.60)	177 (70.80) [△]
吸烟 [例 (%)]	75 (30.00)	77 (30.80)	92 (36.80)
饮酒 [例 (%)]	37 (14.80)	42 (16.80)	55 (22.00) [△]
年龄 (岁)	49.3 ± 11.1	47.7 ± 10.2	47.1 ± 10.2
体重指数 (kg/m ²)	24.9 ± 3.4	27.0 ± 3.7	26.1 ± 3.1 [△]
高血压家族史阳性 [例 (%)]	26 (10.40)	87 (34.80)	70 (28.00) [△]
尿酸 (μmol/L)	304.9 ± 75.5	343.7 ± 104.1	340.2 ± 101.0 [△]
血糖 (mmol/L)	5.0 ± 0.9	6.3 ± 0.9	5.2 ± 1.1 [△]
总胆固醇 (mmol/L)	4.3 ± 0.9	4.6 ± 1.1	4.5 ± 1.0 [△]
甘油三酯 (mmol/L)	1.5 ± 0.8	2.0 ± 1.3	1.9 ± 1.5 [△]
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	1.2 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.8 ± 0.9	3.0 ± 0.9	2.9 ± 0.9 [△]

注: 与正常血压组比较 [△] $P < 0.05$; 与高血压组比较 [△] $P < 0.05$

三组受试者血压情况比较(表 2): MH 组诊室血

压较高血压组(包含使用过降压药物患者)及正常血压组升高; MH 组中高血压家族史阳性患者 24 h 平均收缩压高于高血压家族史阴性患者。

表 2 三组受试者血压情况比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	24 h 平均收缩压	24 h 平均舒张压	诊室收缩压	诊室舒张压
正常血压组	250	116.67 ± 9.63	71.78 ± 5.17	120.60 ± 9.63	74.38 ± 8.24
高血压组	250	143.81 ± 16.85	91.30 ± 9.14	154.70 ± 19.32	93.30 ± 9.14
隐形高血压组	250	137.30 ± 6.55 [△]	87.49 ± 6.05 [△]	129.40 ± 7.10 [△]	79.23 ± 7.35 [△]
高血压家族史阳性	70	140.46 ± 6.00	89.36 ± 5.65	132.51 ± 7.01	81.42 ± 6.52
高血压家族史阴性	180	136.07 ± 6.35	86.76 ± 6.06	127.93 ± 7.34	78.13 ± 7.87

注: 1 mmHg=0.133 kPa。与正常血压组比较 [△] $P < 0.05$; 与高血压组比较 [△] $P < 0.05$

三组超声心动图检查结果比较(表 3): MH 组左心室质量指数、主动脉瓣口最大血流速度均较正常血压组增高($P < 0.05$); MH 组中高血压家族史阳性患者左心室质量指数及主动脉瓣口最大血流速度高于高血压家族史阴性患者。

表 3 三组超声心动图检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	左心室质量指数 (g/m ²)	主动脉瓣口最大血流速度 (cm/s)	左心房内径 (mm)
正常血压组	250	80.50 ± 15.53	112.40 ± 14.21	30.00 ± 3.57
高血压组	250	95.32 ± 25.25	120.04 ± 20.09	33.00 ± 4.35
隐形高血压组	250	85.64 ± 17.70 [△]	115.74 ± 16.54 [△]	32.22 ± 4.37
高血压家族史阳性	70	89.22 ± 19.08	119.19 ± 14.97	114.39 ± 16.96
高血压家族史阴性	180	84.25 ± 16.99	31.77 ± 5.00	32.39 ± 4.10

注: 与正常血压组比较 [△] $P < 0.05$; 与高血压组比较 [△] $P < 0.05$

以正常血压为参考基线, 对三组受试者的临床资料进行 Logistic 多因素回归分析。MH 组中体重指数及高血压家族史阳性两种因素具有统计学意义, 且均与 MH 发生呈正相关。高血压组中体重指数、男性及高血压家族史阳性三种因素具有统计学意义, 且均与高血压的发生呈正相关。(表 4、5)

表 4 隐形高血压组 Logistic 多因素回归分析结果

自变量	回归系数	标准误	Wald	df	P 值	OR 值 (95% 可信区间)
年龄	-0.007	0.010	0.518	1	0.472	0.993 (0.975~1.012)
体重指数	0.173	0.031	31.520	1	0.000	1.189 (1.119~1.263)
男性	0.391	0.240	2.652	1	0.103	1.478 (0.924~2.366)
吸烟	-0.299	0.247	1.470	1	0.225	0.742 (0.457~1.202)
饮酒	-0.095	0.288	0.109	1	0.741	0.909 (0.517~1.599)
高血压家族史阳性	1.468	0.252	33.884	1	0.000	4.342 (2.648~7.119)

表 5 高血压组 Logistic 多因素回归分析结果

自变量	回归系数	标准误	Wald	df	P 值	OR 值 (95% 可信区间)
年龄	-0.012	0.009	1.858	1	0.173	0.988 (0.970~1.005)
体重指数	0.086	0.030	8.243	1	0.004	1.090 (1.028~1.157)
男性	0.559	0.239	5.485	1	0.019	1.749 (1.095~2.791)
吸烟	-0.133	0.238	0.313	1	0.576	0.876 (0.550~1.395)
饮酒	0.202	0.271	0.557	1	0.455	1.224 (0.720~2.080)
高血压家族史阳性	1.195	0.255	22.045	1	0.000	3.304 (2.006~5.442)

3 讨论

MH 是一种由多因素导致的特殊类型高血压, 吸烟、过量饮酒、不良生活方式及血管炎症等都是其发生的危险因素^[9-11]。对于 MH 的发病机制目前尚不十分清楚, 有人认为 MH 患者偶测血压正常但是动态血压升高, 其原因是偶测血压是在患者休息 5 min 后测量的坐位血压, 而在日常活动中伴随的体位变化等导致的“体位反射”可引起直立性的血压升高, 进而引起 MH 的发生^[15]。而对于其他发病机制, 目前尚无统一定论, 仍需后续临床及基础研究。

目前已明确证实高血压是一种遗传性疾病, 具有明显的家族聚集倾向^[16, 17]。而对于 MH 与家族遗传性间的关系, 仅 Lurbe 等^[18]进行了研究, 且研究对象为青少年 MH 患者。他们发现青少年 MH 患者中有高血压家族史人数较正常血压组明显增多。但上述研究中仅对 45 例青少年 MH 患者中高血压家族史进行了调查, 对于成年人中的发病情况未做研究。本研究首次探讨了成人中 MH 患者的家族史情况, 分别调查了 250 例成年 MH、高血压、正常血压受试者, 对比有高血压家族史者的构成比例, 结果显示 MH 患者中高血压家族史阳性人数较正常血压组明显增多, 与高血压组比较差异无统计学意义, 并且与 Chien 等^[19]关于高血压遗传性的研究结果相符。对三组受试者的临床资料进行 Logistic 多因素回归分析, 可见高血压家族史阳性及体重指数与 MH 的发生呈正相关, 这证实了体重指数的增高是 MH 发生的危险因素, 同时也说明有高血压家族史的人群患 MH 的危险性增加, 高血压家族史是 MH 发病的危险因素。至于其发病机制, Allemann 等^[20]、Lopes 等^[21]研究表明有高血压家族史者有更高的血压水平, 这一现象常常与交感神经系统对精神压力的过度反应相关, 本研究也证实 MH 组中高血压家族史阳性患者 24 h 平均收缩压高于高血压家族史阴性患者, 因此上述因素可能促使了在有高血压家族史人群中 MH 的发生。此外, 本研究发现 MH 患者中血清尿酸、血糖等较血压正常人群增高, 这与之前的研究结果相符^[22]。

1999 年 Liu 等^[23]研究发现诊室血压正常而动态血压增高这一情况与靶器官损害相关性的问题, 他们发现这部分人群左心室质量指数及颈动脉损伤程度比正常血压者更大。此后 Cuspidi 等^[24]分析了

1993 至 2011 年研究 MH 和左心室肥大关系的文献, 其中包含了对 966 例 MH 的研究, 显示 MH 与左心室质量指数的增加及左心室肥厚明显相关, 并且 MH 会诱发亚临床靶器官损害, 增加心脏受损风险。在本研究中同样看到 MH 组左心室质量指数较正常血压组增加, 这与之前的研究结果相符。此外, 本研究同样发现 MH 组主动脉瓣口最大血流速度较正常血压组增高, 发生原因可能是 MH 患者血流动力学的改变以及较高的血压水平造成血管内皮损伤, 进而引发动脉硬化的发生尤其是动脉硬化, 从而造成动脉弹性减弱, 最终引起主动脉瓣口最大血流速度增高^[25, 26]。另一方面, 本研究观察到 MH 组中高血压家族史阳性患者左心室质量指数及主动脉瓣口最大血流速度高于高血压家族史阴性患者, 这说明高血压家族史会增加 MH 对患者心脏损害的程度。国外有研究显示有高血压家族史的正常血压人群左心室质量增加, 有学者推测其原因可能与高血压家族史阳性的人群自主神经功能障碍导致血压水平的升高, 进而引起靶器官损害相关^[27, 28]。上述机制可能是高血压家族史阳性的 MH 患者心脏损害加重的原因, 但这仅是一种推测, 具体原因尚需进一步调查研究。

Trudel 等^[29]研究证实有三分之一的 MH 随着时间推移会发展成为高血压病, 且二者间具有相似危险因素、靶器官受损情况及与家族遗传间的关系, 故在一定程度上可以将 MH 视为高血压的前期阶段, 因此对 MH 应给予同等重视。

本研究具有一定局限性, 体现在采用了单中心研究, 且观察对象为医院就诊患者, 为进一步证实研究结论的客观性, 今后还需扩大样本观察在一般人群中的情况, 以及联合多中心共同合作研究。

综上所述, 有高血压家族史的人群患 MH 的危险性增加, 并会加重 MH 患者心脏损害。家族遗传因素会影响 MH 发病及其造成的心脏损害。

参考文献

- [1] Liu JE, Roman MJ, Pini R, et al. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med*, 1999, 131: 564-572.
- [2] Pickering TG, Davidson K, Gerin W, et al. Masked hypertension. *Hypertension*, 2002, 40: 795-796.
- [3] Viera AJ, Hinderliter AL, Kshirsagar AV, et al. Reproducibility of masked hypertension in adults with untreated borderline office blood pressure: comparison of ambulatory and home monitoring. *Am J Hypertens*, 2010, 23: 1190-1197.
- [4] Imai Y, Kario K, Shimada K, et al. The Japanese society of hypertension guidelines for self-monitoring of blood pressure at home

- (second edition). *Hypertens Res*, 2012, 35: 777-795.
- [5] Franklin SS, Thijs L, Li Y, et al. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice. *Hypertension*, 2013, 61: 964-971.
- [6] Bobrie G, Clerson P, Menard J, et al. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*, 2008, 26: 1715-1725.
- [7] Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, et al. White-coat and masked hypertension are associated with carotid atherosclerosis in a general population: the hisayama study. *Stroke*, 2013, 44: 1512-1517.
- [8] Sharman JE, Hare JL, Thomas S, et al. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. *Am J Hypertens*, 2011, 24: 898-903.
- [9] Hämmänen MA, Niiranen TJ, Puukka PJ, et al. Determinants of masked hypertension in the general population. *J Hypertension*, 2011, 29: 1880-1888.
- [10] Ohta Y, Tsuchihashi T, Kiyohara K. Consequence of masked hypertension in treated hypertensive outpatients: 1-year follow-up study. *Clin Exp Hypertens*, 2011, 33: 270-274.
- [11] Veerabhadrapa P, Diaz KM, Fearheller DL, et al. Endothelial-dependent flow-mediated dilation in African Americans with masked-hypertension. *Am J Hypertens*, 2011, 24: 1102-1107.
- [12] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010. 中华高血压杂志, 2011, 19: 701-743.
- [13] 刘力生, 王文, 姚崇华. 中国高血压防治指南(2009 年基层版). 中华高血压杂志, 2010, 18: 11-30.
- [14] Viera AJ, Hinderliter AL, Kshirsagar AV, et al. Reproducibility of masked hypertension in adults with untreated borderline office blood pressure: comparison of ambulatory and home monitoring. *Am J Hypertens*, 2010, 23: 1190-1197.
- [15] Palatini P, Winnicki M, Santonastaso M, et al. Prevalence and clinical significance of isolated ambulatory hypertension in young subjects screened for stage 1 hypertension. *Hypertension*, 2004, 44: 170-174.
- [16] 宋卫华, 惠汝太. 高血压分子遗传学研究现状. 中国循环杂志, 2012, 27: 155.
- [17] 朱鼎良. 遗传因素在原发性高血压发病中的新进展. 中国循环杂志, 2012, 27: 81-82.
- [18] Lurbe E, Torro I, Alvarez V, et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension*, 2005, 45: 493-498.
- [19] Chien KL, Hsu HC, Su TC, et al. Prediction models for the risk of new-onset hypertension in ethnic Chinese in Taiwan. *J Hum Hypertens*, 2011, 25: 294-303.
- [20] Allemann Y, Weidmann P. Cardiovascular, metabolic and hormonal dysregulations in normotensive offspring of essential hypertensive parents. *J Hypertens*, 1995, 13: 163-173.
- [21] Lopes HF, Silva HB, Consolim-Colombo FM, et al. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive parents. *Braz J Med Biol Res*, 2000, 33: 51-54.
- [22] Caliskan M, Guven A, Ciftci O, et al. Serum uric acid and carotid artery intima media thickness in patients with masked hypertension. *Acta Cardiol*, 2014, 69: 417-423.
- [23] Liu JE, Roman MJ, Pini R, et al. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med*, 1999, 131: 564-572.
- [24] Cuspidi C, Facchetti R, Sala C, et al. Normal values of left-ventricular mass. *J Hypertension*, 2012, 30: 997-1003.
- [25] Caliskan M, Ciftci O, Gullu H, et al. Effect of masked, white-coat, and sustained hypertension on coronary flow reserve and peripheral endothelial functions. *Clin Exp Hypertens*, 2013, 35: 183-191.
- [26] Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*, 2007, 116: 1832-1844.
- [27] Giannattasio C, Cattaneo BM, Mangoni AA, et al. Cardiac and vascular structural changes in normotensive subjects with parental hypertension. *J Hypertens*, 1995, 13: 259-264.
- [28] Davrath LR, Goren Y, Pinhas I, et al. Early autonomic malfunction in normotensive individuals with a genetic predisposition to essential hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285: H1697-H1704.
- [29] Trudel X, Milot A, Brisson C. Persistence and progression of masked hypertension: a 5-year prospective study. *Int J Hypertens*, 2013, 2013: 836387.

(收稿日期:2015-10-22)

(编辑:漆利萍)

临床研究

中年人群体育锻炼与血脂水平关系的横断面研究

陈海燕, 李莹, 麦劲壮, 郭敏, 高向民, 赵连成, 吴勇, 刘小清, 武阳丰

摘要

目的: 了解我国中年人群体育锻炼(Exercise)与血脂水平的关系。

方法: 利用中国心血管流行病学多中心协作研究数据, 选择北京、广州城乡人群 3 482 人, 年龄 35~59 岁。分性别将体育锻炼情况分为 3 组, 即无锻炼组、体育锻炼日均耗能(EE_{exer})中位数以下组即锻炼较少组和中位数以上组即锻炼较多组。采用调查问卷法收集平时体育锻炼的种类及持续时间, 计算平时每日体育锻炼能量消耗(EE_{exer})。利用协方差分析评估体育锻炼能耗与血脂水平的关系。

结果: 在男、女性人群中, 分别有 47.1% (807/1712) 和 41.1% (727/1770) 有体育锻炼。在控制年龄、城乡、受教育水平、吸烟、饮酒、体重指数及除体育锻炼以外的体力活动水平(EE_{PA})后, 女性总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、甘油三酯(TG)随活动分组增高呈降低趋势, 其中 LDL-C 及 non-HDL-C 水平组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与无体育锻炼组比, 女性体育锻炼日均耗能中位数(EE_{exer}) > 2.62 (MET·h)/d 以上组 LDL-C 及 non-HDL-C 水平降低约 0.14 mmol/L ($P = 0.0063$)、0.14 mmol/L ($P = 0.0155$); 男性中在调整上述因素后, TC、LDL-C、non-HDL-C、TG 随着分组水平增高而呈降低的趋势, 但差异无统计学意义。高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)在男/女性中, 组间差别均无统计学意义。

结论: 研究显示社区女性中年人群中体育锻炼能耗较高组 LDL-C、non-HDL-C 水平显著低于无体育锻炼组, 该作用独立于工作中及其他体力活动。

关键词 体育运动; 血脂; 横断面研究; 流行病学

A Cross-sectional Study for the Relationship Between Exercise and Serum Lipid Level in Middle-aged Population

CHEN Hai-yan, LI Ying, MAI Jin-zhuang, GUO Min, GAO Xiang-min, ZHAO Lian-cheng, WU Yong, LIU Xiao-qing, WU Yang-feng.

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

Co-corresponding Authors: LI Ying, Email: yinglifw@263.net and Liu Xiao-qing, Email: drxqliu@21cn.com

Abstract

Objective: To investigate the relationship between exercise and serum lipid level in middle-aged population.

Methods: Based on "multicenter collaborative study of cardiovascular epidemiology" research, a total of 3482 subjects at the age of (35-59) years from urban and rural areas of Beijing and Guangzhou were enrolled in this study. According to daily energy expenditure of exercise (EE_{exer}), the participants were divided into 3 groups: No exercise group, (daily) EE_{exer} below median group and (daily) EE_{exer} above median group. The type and duration of exercise were collected by the questionnaire, daily EE_{exer} was calculated and the relationship between exercise and serum lipid level was estimated by covariance analysis.

Results: There were 47.1% (807/1712) male and 41.1% (727/1770) female participants having exercise. With controlled

基金项目: 国家“九五”科技攻关计划(96-906-02-01)

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(陈海燕、李莹、郭敏、赵连成); 广东省心血管病研究所 广东省人民医院 广东省医学科学院 流行病学研究室(麦劲壮、高向民、吴勇、刘小清); 北京大学公共卫生学院(武阳丰)

作者简介: 陈海燕 硕士研究生 主要从事心血管流行病学研究 Email: hichhy@sina.com 共同通讯作者: 李莹 Email: yinglifw@263.net; 刘小清 Email: drxqliu@21cn.com

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0659-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.009

age, area, education level, smoking, drinking, BMI and energy expenditure of physical activity outside of exercise (EE_{PA}), serum levels of TC, LDL-C, non-HDL-C and TG were decreased in women by elevated EEexer groups accordingly, and among them, there were significant differences in LDL-C and non-HDL-C levels between groups, $P < 0.05$; compared with No exercise group, in female daily EEexer above median group, LDL-C and non-HDL-C levels decreased about 0.14 mmol/L, $P = 0.0063$ and 0.14 mmol/L, $P = 0.0155$ respectively; while in men, TC, LDL-C, non-HDL-C and TG levels showed a decreasing trends by elevated EEexer groups but with no statistical significance. No association was found for HDL-C in men and women.

Conclusion: Serum levels of LDL-C and non-HDL-C were lower in female daily EEexer above median group than No exercise group, the effects were independent from working and other physical activities.

Key words Exercise; Blood lipids; Cross-sectional study; Epidemiology

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:659.)

大量研究表明, 体力活动对心血管病和血脂异常等危险因素有保护作用^[1-4]。目前随机对照临床试验证据显示一定量的有氧运动能够降低血清低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、非高密度脂蛋白胆固醇 (non-HDL-C) 水平, 但是对甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 的作用尚不一致^[2]。目前有关指南推荐将每周大约 150 min 中-重度有氧运动作为成年人降低 LDL-C 或 non-HDL-C 的预防和治疗措施^[2]。目前关于社区人群多样化体育锻炼对血脂影响的研究证据较少。以往一些观察性研究结果尚不一致, 且多数来自西方人群研究报道, 国内的研究报道尚少。本研究在我国南北方城乡中年人群中探讨体育锻炼与血脂水平的关系。

1 资料与方法

研究对象: 本课题研究数据来自于中国心血管流行病学多中心协作研究项目。1998 年该项目在全国 14 个地区, 分别整群抽取 35~59 岁 1 000 人, 进行了心血管病危险因素调查, 并收集体力活动资料, 具体方法见参考文献 [5, 6]。本研究选择其中血脂测定参加美国疾病控制和预防中心 (CDC) 血脂标准化计划的北京石景山区农民、北京首钢工人、广州造船厂工人及广州番禺县农民 4 组人群, 即中美心血管病流行病学合作研究第 4 次调查人群, 共 3 644 人。排除资料不完整或缺失的研究对象 58 人。剔除调查时有脑卒中、冠心病、糖尿病及恶性肿瘤病史的 104 人, 共有 3 482 人作为本次分析对象, 其中男性 1 712 人, 女性 1 770 人。所有研究对象均签署知情同意书。

问卷调查: 采用标准调查问卷收集一般人口学特征、吸烟、饮酒、体育锻炼及工作中体力活动强

度情况及疾病史等资料。由经过统一培训且考核合格的调查员通过询问研究对象收集资料, 并进行质量控制, 保证收集资料的真实性及可信性。

体力活动水平收集方法与计算: 采用调查问卷, 收集体力活动情况, 包括通常情况下, 平均每天在工作中、上下班途中、下班后各种类型体力活动、散步及其他类型体育运动、不活动或少活动时间, 具体方法见参考文献 [7]。计算每天各种体力活动的时间总和, 对于总时间 >26 h 或 <22 h 者不纳入分析^[8]。

体育锻炼能量消耗 (Energy expenditure of exercise, EEexer) 的估计: 研究中体育锻炼包括闲暇时间散步及其他类型运动, 包括健身操、扭秧歌、慢跑、游泳、球类、田径、武术、登山、跳舞等。收集研究对象平时 (有工作者分别收集工作日及周末) 平均每天散步和其他类型运动时间。体育锻炼强度采用代谢当量值 (MET) 进行估计。根据 Ainsworth 等^[9] 提出的 MET 值概要, 本研究中体育运动 MET 值 4.5, 散步 MET 值为 2; 并根据以下公式计算体育锻炼 (包括散步及其他类型运动) 能耗: $EE_{\text{exer}} = \sum MET_n \times h_n$ 。其中 MET_n 为某项体育锻炼的代谢当量值, h_n 为参与该项活动平均每天所需的时间。

体育锻炼以外体力活动水平 (Energy expenditure of physical activity outside of exercise, EE_{PA}) 计算方法: 收集研究对象平时每天体育锻炼以外体力活动 (包括工作中、上下班途中和下班后除体育锻炼外其他所有类型身体活动和不活动或少活动) 时间, 根据上述 Ainsworth 等^[9] 提出的 MET 值概要, 对 17 项体力活动类型分别赋予相应的 MET 值: 其中工作中极轻、轻、中、重度体力活动为 1.5、2.5、4、8, 家务劳动为 2.5 等。计算体育锻炼以外体力活动水平, $EE_{PA} = \sum MET_n \times h_n$ 。其中 MET_n 为某项体力活动的代谢当量值, h_n 为参与该

项活动平均每天所需的时间。

体格检查:按标准方法测量身高、体重、腰围(WC)。测量身高时,要求脱去鞋帽;测量体重时要求研究对象只穿单衣;测量 WC 时,嘱研究对象直立,平静呼吸,不要收腹或屏气,用皮尺测量肋弓下缘与髂骨嵴之中点水平周径。身高、WC 以及体重的最小记录单位分别为 1 cm 和 0.5 kg。体重指数(BMI)以体重(kg)除以身高(m)的平方计算。

实验室检查:采集空腹静脉血;总胆固醇(TC)采用胆固醇氧化酶法(BMD 试剂盒)测定;HDL-C 采用硫酸葡聚糖(分子量 50 000)镁沉淀分离后,用胆固醇氧化酶法测定上清中的胆固醇;TG 采用磷酸甘油氧化酶法(Technicon 试剂盒)分别测定总甘油和游离甘油,以总甘油减去游离甘油后得到 TG;LDL-C、non-HDL-C 依据所测量血脂指标计算获得(non-HDL-C=TC-HDL-C;LDL-C mmol/L=TC-HDL-C-TG/2.2, Friedewald 公式^[10])。承担血脂测定的实验室均参加美国疾病控制和预防中心(CDC)血脂测定标准化计划。

统计学处理:应用 SAS 9.3 统计软件对数据进行统计分析。按性别分层,根据是否有体育锻炼和每日体育锻炼日均能耗(EE_{exer})将人群分为 3 组,即无锻炼组、体育锻炼日均能耗(EE_{exer})中位数以下组即锻炼较少组和在中位数以上组即锻炼较多组。进行 3 组间基本情况比较,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,以单因素方差分析进行组间差异比较。计数资料以率或构成比表示,组间比较采用卡方检验。利用协方差分析比较不同体育锻炼组别血脂水平。采用下列 3 种模型进行分析,模型 1 调整人口统计学因素,包括年龄、城乡、文化程度等;模型 2 在模型 1 基础上调整吸烟、饮酒、BMI;模型 3 在模型 2 基础上进一步调整体育锻炼以外的体力活动水平(EE_{PA})。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。组间血脂水平差异的两两比较需校正检验水准,即以 P 值 $< \alpha = 0.05/3$ (0.0167) 为差异具有统计学意义。

2 结果

研究人群中报告无相应体育锻炼习惯的 1 948 人,有散步和(或)其它类型运动习惯的 1 534 人,其中平时仅散步的有 698 人,仅体育运动(包括健身操、扭秧歌、慢跑、游泳、球类、田径、武术、登山、跳舞等) 367 人,两种运动类型均有的 469 人。

体育锻炼人群中平均每天运动能耗 EE_{exer} 中位数为 2.54 (MET·h)/d, 男性为 2.43 (MET·h)/d, 女性为 2.62 (MET·h)/d。

不同体育锻炼组间基本特征比较(表 1):按性别分层后,比较无锻炼组、锻炼较少组和锻炼较多组基本情况。与无锻炼组比,男性中,其他两个锻炼组平均年龄、高中以上教育水平比例, BMI、血清 LDL-C、non-HDL-C 水平均较高 ($P < 0.05$), 而现吸烟比例、血清 HDL-C 水平较低 ($P < 0.05$); 3 组间饮酒比例、血清 TC、LogTG 均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。女性中, 3 组间吸烟比例及饮酒比例差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 与无锻炼组相比, 其它两锻炼组血清 TC、LogTG 较高 ($P < 0.05$)。除此以外, 女性中其他指标组间分布情况与男性相似。

表 1 不同体育锻炼组基本特征比较

基线特征	体育锻炼			P 值
	无锻炼组	锻炼较少组	锻炼较多组	
男性				
人数(例)	905	403	404	-
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	45.6 \pm 6.7	46.3 \pm 6.9	47.5 \pm 7.4	<.0001
城市人口[例(%)]	413 (45.6)	286 (71.0)	285 (70.5)	<.0001
文化程度[例(%)]				<.0001
小学及以下	275 (30.4)	55 (13.7)	41 (10.2)	
初中	349 (38.6)	158 (39.2)	175 (43.3)	
高中及以上	281 (31.1)	190 (47.2)	188 (46.5)	
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.2 \pm 3.4	24.1 \pm 3.7	24.5 \pm 3.1	<.0001
WC (cm, $\bar{x} \pm s$)	80.2 \pm 9.7	82.9 \pm 10.2	83.7 \pm 9.1	<.0001
EE _{PA} [(MET·h)/d, $\bar{x} \pm s$]	42.3 \pm 13.7	36.9 \pm 9.8	34.8 \pm 9.5	<.0001
现吸烟[例(%)]	593 (65.5)	276 (68.5)	231 (57.2)	0.0020
饮酒[例(%)]	419 (46.3)	177 (43.9)	199 (49.3)	0.3130
TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.85 \pm 0.93	4.91 \pm 0.89	4.93 \pm 1.00	0.2910
LDL-C* (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.86 \pm 0.80	2.95 \pm 0.77	2.97 \pm 0.82	0.0417
non-HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.60 \pm 0.97	3.72 \pm 0.91	3.75 \pm 1.01	0.0143
HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.25 \pm 0.35	1.18 \pm 0.30	1.19 \pm 0.30	0.0002
Log [△] TG ($\bar{x} \pm s$)	0.35 \pm 0.59	0.42 \pm 0.60	0.40 \pm 0.60	0.1221
女性				
人数(例)	1043	363	364	-
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	45.4 \pm 6.7	45.2 \pm 6.7	48.5 \pm 7.1	<.0001
城市[例(%)]	394 (37.8)	245 (67.5)	267 (73.4)	<.0001
文化程度[例(%)]				<.0001
小学及以下	458 (43.9)	60 (16.5)	77 (21.2)	
初中	279 (26.8)	128 (35.3)	121 (33.2)	
高中及以上	306 (29.4)	175 (48.2)	166 (45.6)	
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.7 \pm 3.7	24.5 \pm 3.5	24.7 \pm 3.7	<.0001
WC (cm, $\bar{x} \pm s$)	75.7 \pm 8.8	76.8 \pm 8.8	77.5 \pm 9.0	0.0016
EE _{PA} [(MET·h)/d, $\bar{x} \pm s$]	43.2 \pm 13.5	35.2 \pm 5.6	32.5 \pm 5.3	<.0001
现吸烟[例(%)]	27 (2.6)	16 (4.4)	12 (3.3)	0.2220
饮酒[例(%)]	54 (5.2)	28 (7.7)	16 (4.4)	0.1080
TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.73 \pm 0.93	4.79 \pm 0.97	4.92 \pm 0.99	0.0046
LDL-C* (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.81 \pm 0.82	2.81 \pm 0.84	2.92 \pm 0.86	0.0699
non-HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.40 \pm 0.91	3.45 \pm 0.98	3.59 \pm 1.02	0.0045
HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.33 \pm 0.31	1.34 \pm 0.29	1.33 \pm 0.31	0.8407
Log [△] TG ($\bar{x} \pm s$)	0.16 \pm 0.47	0.18 \pm 0.52	0.25 \pm 0.53	0.0065

注:EE_{PA}:体育锻炼以外的体力活动水平;BMI:体重指数;WC:腰围;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;non-HDL-C:非高密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;TG:甘油三酯。*LDL-C 利用 Friedewald 公式计算获得,因而剔除了 TG ≥ 4.52 mmol/L(400mg/dl),共 92 人(男性 76 人,女性 16 人);[△]表示 TG (mmol/L)取对数。-:无

不同体育锻炼组血脂水平差异的协方差分析(表 2): 采用下列 3 种模型进行协方差分析。模型 1: 调整年龄、城乡、文化程度后, 男性和女性 TC、LDL-C、non-HDL-C、LogTG 及 HDL-C 调整均值 3 组间无显著差异 ($P>0.05$)。模型 2: 在模型 1 基础上调整吸烟、饮酒及 BMI, 男性和女性体育锻炼组 TC、LDL-C、non-HDL-C 调整均值均较低, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 男性体育锻炼组 LogTG 调整均值较低, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 男性和女性中体育锻炼组 HDL-C 均值与无锻炼组接近, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。模型 3: 在模型 2 上调整体育锻炼以外的体力活动水平 (EE_{PA}), 女性体育锻炼组 LDL-C、non-HDL-C 调整均值较低, 组间比较差异有统计学意义 (P 值均 <0.05)。男性 TC、LDL-C、non-HDL-C 调整均值较低, 但差异仍无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 2 不同体育锻炼组血脂水平差异的协方差分析 (调整均值 \bar{x} , mmol/L)

项目	男性			女性				
	例数	模型 1	模型 2	模型 3	例数	模型 1	模型 2	模型 3
TC								
无锻炼组	905	4.89	4.91	4.92	1043	4.79	4.80	4.82
锻炼较少组	403	4.87	4.85	4.85	363	4.79	4.77	4.76
锻炼较多组	404	4.88	4.84	4.83	364	4.73	4.72	4.69
P 值	-	0.9500	0.3765	0.1856	-	0.5287	0.3131	0.0943
HDL-C								
无锻炼组	905	1.24	1.23	1.22	1043	1.34	1.33	1.32
锻炼较少组	403	1.20	1.21	1.22	363	1.32	1.34	1.34
锻炼较多组	404	1.19	1.21	1.22	364	1.31	1.33	1.34
P 值	-	0.0204	0.4148	0.9101	-	0.3675	0.8308	0.5643
Log^ATG								
无锻炼组	905	0.36	0.39	0.40	1043	0.17	0.19	0.19
锻炼较少组	403	0.40	0.37	0.37	363	0.20	0.18	0.17
锻炼较多组	404	0.39	0.34	0.32	364	0.21	0.19	0.18
P 值	-	0.4859	0.3219	0.0710	-	0.2695	0.9270	0.7386
LDL-C								
无锻炼组	868	2.90	2.92	2.93	1034	2.86	2.87	2.88
锻炼较少组	383	2.91	2.89	2.89	361	2.82	2.80	2.79
锻炼较多组	385	2.92	2.90	2.88	359	2.77	2.76	2.74
P 值	-	0.9429	0.8699	0.5406	-	0.2652	0.1061	0.0166
non-HDL-C								
无锻炼组	905	3.65	3.69	3.70	1043	3.45	3.48	3.49
锻炼较少组	403	3.67	3.64	3.63	363	3.47	3.43	3.42
锻炼较多组	404	3.69	3.64	3.61	364	3.42	3.39	3.35
P 值	-	0.7879	0.6130	0.2327	-	0.7438	0.2884	0.0454

注: 模型 1: 调整年龄、城乡、文化程度; 模型 2: 在模型 1 的基础上调整吸烟、饮酒、BMI; 模型 3: 在模型 2 的基础上调整体育锻炼以外的体力活动量。表中 LDL-C 的协方差分析分析剔除了 TG ≥ 4.52 mmol/L(400 mg/dl) 人群。TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C 低密度脂蛋白胆固醇; non-HDL-C: 非高密度脂蛋白胆固醇; ^A: TG (mmol/L) 取对数。-: 无

女性不同体育锻炼组血脂水平的差异(表 3): 以无锻炼组作为参考, 对女性血清 LDL-C、non-HDL-C 水平做进一步组间差异比较。在调整年龄、城乡、文化程度、吸烟、饮酒、BMI 及 EE_{PA} 后, 女

性锻炼组较多组血清 LDL-C 及 non-HDL-C 水平降低了 0.14 mmol/L (5.41 mg/dl)、0.14 mmol/L (5.41 mg/dl), P 值分别为 0.0063, 0.0155。

表 3 女性不同体育锻炼组血脂水平的差异

组别	LDL-C (mmol/L)			non-HDL-C (mmol/L)		
	Mean [*]	差值	P 值	Mean [*]	差值	P 值
无锻炼组	2.88	Ref	-	3.49	Ref	-
锻炼较少组	2.79	-0.09	0.0812	3.42	-0.08	0.1692
锻炼较多组	2.74	-0.14	0.0063	3.35	-0.14	0.0155

注: 此表在表 2 的模型三基础上进一步比较不同体育锻炼组与无锻炼组血脂水平的差异。^{*}: 调整均值, 即调整年龄、城乡、文化程度、吸烟、饮酒、BMI、及 EE_{PA} ; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; non-HDL-C: 非高密度脂蛋白胆固醇; Mean: 平均值。表中 LDL-C 的协方差分析剔除了 TG ≥ 4.52 mmol/L(400 mg/dl) 人群。组间均值两两比较, 以 P 小于校正显著水准 (即 $\alpha=0.05/3=0.0167$) 为差异具有统计学意义。-: 无

3 讨论

2013 美国心脏协会 / 美国心脏病学会 (AHA/ACC) 发布的关于生活方式管理降低心血管病风险指南推荐^[2], 成年人每周应进行 3~4 次中-重强度有氧锻炼, 每次持续 40 min。根据 1995 年美国疾病预防控制中心和美国运动医学院推荐^[11], 中等强度身体活动相当于 MET 值为 3~5.9, 重度身体活动为 ≥ 6 。如为每日中等强度体育锻炼 40 min, 日均能耗为 2~4 (MET·h) /d, 重度体育锻炼 40 min, 日均能耗为 ≥ 4 (MET·h) /d。在本研究人群中, 体育锻炼包括散步和(或)其他运动。男性中有体育锻炼的有 807 人(47.14%), 每日锻炼耗能中位数切点为 2.43 (MET·h) /d, 女性中有体育锻炼的有 727 人(41.07%), 每日锻炼耗能中位切点为 2.62 (MET·h) /d, 均在上述指南推荐的中等强度锻炼每日能耗范围内。

本研究控制年龄、城乡等协方差分析结果显示, 女性 LDL-C、non-HDL-C 随着体育锻炼分组组别的升高(无锻炼组、锻炼较少组及锻炼较多组)逐渐降低 (P 值均 <0.05)。与无锻炼组相比, 女性锻炼较多组 LDL-C、non-HDL-C 分别降低了 0.14 mmol/L (5.41 mg/dl)、0.14 mmol/L (5.41 mg/dl), P 值均 <0.05 。男性体育锻炼组人群 TC、LDL-C、non-HDL-C 水平仅能观察到有降低趋势, 但差异无统计学意义 (P 值均 >0.05)。此外本研究未观察到体育锻炼对 TG、HDL-C 有显著水平的影响 (P 均 >0.05)。

多数随机对照试验证据显示一定量的有氧运动能降低血清 LDL-C、non-HDL-C 水平, 而对 TG、HDL-C 的作用不一致。美国一项 Meta 分析^[12], 纳入 41 篇随机对照试验, 分析显示有氧运动使女性

TC、LDL-C、TG 分别降低 2%、3%、5%，HDL-C 升高 3% (P 值均 <0.05)。Kelley 等^[13] 纳入 25 项随机对照试验的 Meta 分析也报道了中年人群走路 (64.9% 最大耗氧量 [VO_{2max}]; 38 min/次; 5 次/周; 干预时间平均约 22.5 周) 与 non-HDL-C 之间关系, 显示干预组 non-HDL-C 降低了 4% ($P<0.05$)。但另一项 Meta 分析^[14] 则未观察到中年人群走路 (64.2% VO_{2max} ; 38 min/次; 5 次/周; 持续平均约 23 周) 与 TC、HDL-C、TG 的显著影响 ($P>0.05$), 但干预组 LDL-C、TC/HDL-C 水平明显降低 ($P<0.05$)。

一些观察性研究评价了一般社区人群业余体力活动与血脂的关系。英国 Whitehall II 研究指出中年政府职员 11 年间业余时间中 - 重度体力活动时间增加者 LDL-C 水平要低于活动时间不变者 (-0.10 mmol/L, $P=0.005$)^[15]; ARIC 研究报道了中年人群业余体力活动能耗与 9 年不同阶段 HDL-C 平均变化量正相关 ($P<0.05$), 与女性 LDL-C 平均变化量负相关 ($P<0.05$)^[16]; 而 CARDIA 研究则未观察到青年人群 7 年间业余体力活动改变量与 TC、LDL-C、TG 的相关性 ($P>0.05$), 但在白人女性中与 HDL-C 呈正相关 ($r=0.1$, $P<0.05$)^[17]。我国一项横断面研究^[18], 报告社区中年人群体育锻炼能耗较高组, TC、LDL-C 显著高于锻炼能耗较低组 ($P<0.05$), 而 TG、HDL-C 未见显著组间差异。总之, 关于社区人群业余体力活动与各血脂指标的观察性研究结果不完全一致, 这可能与不同研究中体力活动衡量指标不一以及调整的影响因素不同有关; 同时, 也与研究对象性别、年龄、体重状况以及从事的运动类型和强度有关。

本研究样本量相对较大, 质控严格, 数据质量可靠, 另外采用协方差分析, 控制了年龄、文化程度、BMI 及 EE_{PA} 等因素的影响, 结果仍显示女性体育锻炼对血脂水平有保护作用。但本研究也有一些不足: (1) 虽然 1998 年我国人群中调脂药物使用人数较少, 但不能排除研究人群中有使用调脂药物的情况; (2) 体育锻炼水平的测量指标仅有散步及其他类型运动的平均活动时间, 缺少不同运动类型 (包括健身操、扭秧歌、游泳等) 的详细信息; (3) 分析时未能控制膳食因素。这些因素可能对研究结果产生影响。因此, 有关体育锻炼与血脂水平之间的关系需进一步研究验证。

参考文献

- [1] Warburton DE, Charlesworth S, Ivey A, et al. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2010, 7: 39.
- [2] Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2960-2984.
- [3] Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise, lipids, and lipoproteins in older adults: a meta-analysis. *Prev Cardiol*, 2005, 8: 206-214.
- [4] 寇文谔. 血脂异常的非药物治疗 (续 4). *中国循环杂志*, 2010, 25: 153.
- [5] 武阳丰, 周北凡, 李莹, 等. 我国中年人群心血管病主要危险因素流行现状及从 80 年代初至 90 年代末的变化趋势. *中华心血管病杂志*, 2001, 02: 13-18.
- [6] 武阳丰, 谢高强, 李莹, 等. 中国部分中年人群糖尿病患病率、知晓率、治疗率及控制率现状调查. *中华流行病学杂志*, 2005, 08: 564-568.
- [7] 张兴, 谢高强, 张林峰, 等. 基线体力活动强度与缺血性心血管病的关系. *中华流行病学杂志*, 2006, 11: 930-933.
- [8] 谢高强, 麦劲壮, 赵连成, 等. 北京、广州城乡人群工作时体力活动现状及其 10 年间变化情况. *卫生研究*, 2008, 01: 33-36.
- [9] Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*, 2000, 32: S498-504.
- [10] 李向平. 血脂异常的概念及类型 (续 1). *中国循环杂志*, 2009, 24: 394-395.
- [11] Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*, 1995, 273: 402-407.
- [12] Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health (Larchmt)*, 2004, 13: 1148-1164.
- [13] Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Walking and Non-HDL-C in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Cardiol*, 2005, 8: 102-107.
- [14] Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Walking, lipids, and lipoproteins: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med*, 2004, 38: 651-661.
- [15] Bouillon K, Singh-Manoux A, Jokela M, et al. Decline in low-density lipoprotein cholesterol concentration: lipid-lowering drugs, diet, or physical activity? Evidence from the Whitehall II study. *Heart*, 2011, 97: 923-930.
- [16] Monda KL, Ballantyne CM, North KE. Longitudinal impact of physical activity on lipid profiles in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Lipid Res*, 2009, 50: 1685-1691.
- [17] Sternfeld B, Sidney S, Jacobs DR, Jr., et al. Seven-year changes in physical fitness, physical activity, and lipid profile in the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Ann Epidemiol*, 1999, 9: 25-33.
- [18] 黄莉莉, 罗小铭, 谈晔, 等. 中年人群体力活动能耗与血脂水平关系的研究. *热带医学杂志*, 2012, 10: 1264-1267.

(收稿日期: 2016-02-28)

(编辑: 梅平)

临床研究

高敏 C 反应蛋白对持续性心房颤动患者射频消融术后复发的预测价值

段鹏, 刘晓静, 李决, 朱庆磊

摘要

目的: 探讨高敏 C 反应蛋白对持续性心房颤动患者射频消融术后复发的预测价值。

方法: 筛选出我院以持续性心房颤动为第一诊断, 并第一次进行射频消融手术的患者 77 例, 根据随访时是否复发心房颤动分为复发组 27 例和未复发组 50 例。统计两组患者临床基线资料, 进行 Cox 风险模型分析, 筛选促使心房颤动复发的独立危险因素, 并对高敏 C 反应蛋白水平进行受试者工作曲线(ROC 曲线)绘制, 评价其对心房颤动复发的预测价值。

结果: 心房颤动复发与年龄(风险比=1.126, 95% 可信区间:1.044~1.215, $P=0.002$)、体重指数(风险比=1.297, 95% 可信区间:1.077~1.563, $P=0.006$)、高血压的分级(2 级, 风险比=4.142, 95% 可信区间:1.047~16.390, $P=0.043$; 3 级, 风险比=8.595, 95% 可信区间:1.913~38.610, $P=0.005$)、左心房前后径(风险比=1.438, 95% 可信区间:1.212~1.707, $P=0.000$)以及高敏 C 反应蛋白水平(风险比=2.026, 95% 可信区间:1.010~4.061, $P=0.047$)相关。高敏 C 反应蛋白水平 ROC 曲线下面积为 0.693 ($P=0.005$), 界值为 0.355 mg/dl。

结论: 持续性心房颤动消融术后复发与患者术前炎症活动状态相关, 积极控制术前基础状态, 可能会降低心房颤动复发, 改善预后, 减少不良心血管事件发生。

关键词 C 反应蛋白质; 心房颤动; 导管消融术

Predictive Value of hs-CRP Level in Patients With Persistent Atrial Fibrillation Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation

DUAN Peng, LIU Xiao-jing, LI Yang, ZHU Qing-lei.

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

Corresponding Author: ZHU Qing-lei, Email: qlzhu02@163.com

Abstract

Objective: To explore the predictive value of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels in patients with persistent atrial fibrillation (AF) recurrence after radiofrequency catheter ablation (RFCA).

Methods: A total of 77 patients of persistent AF as the first diagnosis with initial RFCA in our hospital were studied. The patients were divided into 2 groups: Recurrent group, $n=27$ and Non recurrent group, $n=50$. Basic clinical conditions were studied by Cox model analysis to screen the risk factors for AF recurrence, receiver operating characteristic (ROC) curve was conducted to assess the predictive value of hs-CRP level on AF recurrence.

Results: AF recurrence was related to the age (HR=1.126, 95% CI 1.044-1.215, $P=0.002$), body mass index (HR=1.297, 95% CI 1.077-1.563, $P=0.006$), hypertension at stage II (HR=4.142, 95% CI 1.047-16.390, $P=0.043$), hypertension at stage III (HR=8.595, 95% CI 1.913-38.610, $P=0.005$), left atrial size (HR=1.438, 95% CI 1.212-1.707, $P=0.000$) and hs-CRP (HR=2.026, 95% CI 1.010-4.061, $P=0.047$). The area under ROC curve of hs-CRP level was 0.693, $P=0.005$ with the cut-off point at 0.355 mg/dl.

Conclusion: Persistent AF recurrence after RFCA was related to pre-operative inflammatory status; actively control pre-operative condition may reduce AF recurrence, improve prognosis and decrease adverse cardiovascular event in relevant patients.

Key words C-reactive protein; Atrial fibrillation; Catheter ablation

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:664.)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81570349)

作者单位: 100853 北京市, 中国人民解放军总医院 心血管内科

作者简介: 段鹏 住院医师 硕士 主要从事心律失常研究 Email: dp_2004_tmmu@163.com 通讯作者: 朱庆磊 Email: qlzhu02@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0664-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.010

心房颤动是成年人最常见的心律失常,危害性大,其不仅与我们熟知的卒中风险密切相关,而且与长期快速性心律失常所导致的心动过速性心肌病,以及心力衰竭的发生也有密切关系^[1]。因此,近些年国内外学者均将注意力集中在心房颤动的预防和治疗上。如近几年出现的新型抗心律失常药物:Ikur 抑制剂,维纳卡兰^[2],还有各种心房颤动标测技术及磁导航应用,均大大提高了心房颤动药物治疗、消融治疗成功率^[3]。新型药物的出现以及消融技术上的革新势必对心房颤动治疗产生巨大推动作用,然而最近的一些研究发现,对于持续性心房颤动消融治疗,简单的肺静脉电隔离与标测后的电隔离加碎裂电位以及峡部联合消融似乎对心房颤动的复发没有产生差异^[4]。治疗与复发之间既然关系不大,那么是否消融术前患者一些基础问题会对心房颤动复发产生影响呢?本课题组通过前期研究以及文献查阅发现,在心房颤动动物模型中,循环中炎症标志物增加与心房颤动反复发作相关,并且持续时间长,可控性差^[5-7]。积极抗炎治疗可以减少心房颤动反复发作,而射频消融手术本身就会造成无菌性炎症,如果患者术前存在加重手术炎症损伤的一些因素,如高敏 C 反应蛋白水平过高,是否会导致消融术后心房颤动复发率增高呢?这也就为本文假设提供了依据。

1 资料与方法

研究对象:筛选出 2013-01 至 2014-12 间以持续性心房颤动为第一诊断,并在本院第一次进行射频消融手术的患者 77 例,男 58 例,女 19 例,平均年龄(55.06 ± 8.84)岁。根据随访时是否复发心房颤动分为复发组 27 例,未复发组 50 例。

纳入标准:(1)第一诊断为持续性心房颤动,定义为每次心房颤动发作持续时间在 48 h 以上,不能自行恢复,需要通过药物或电复律才能恢复窦律的患者;(2)第一次进行射频消融手术,均由同一术者手术,手术方式均为双侧环肺静脉电隔离以及补点消融,最终以不能测到肺静脉电位为消融成功的征象,未进行左心房碎裂电位和峡部线性消融,手术后成功恢复窦律。排除标准:(1)有冠状动脉旁路移植术、瓣膜置换以及其他心脏外科手术病史;(2)有风湿性心脏瓣膜病以及遗传性心律失常病史;(3)有恶性病,如肿瘤、需要透析的终末期肾脏病以及重

度心功能不全;(4)存在自身免疫性疾病或近期有感染性疾病、急性心脑血管事件发生;(5)动态心电图提示心室长间歇,以及慢快综合征需要起搏器植入的患者;(6)术前 24 h 经食道心脏超声检查提示左心房血栓形成;(7)消融失败;(8)未在我院进行长期随访,不能获得有效资料的患者。

术前、术后服药情况:术前对于口服抗心律失常药物的患者,如胺碘酮、β 受体阻滞剂、心律平药物,则停用约 5 个半衰期;对于既往口服抗凝药物,如华法林,则在保证患者术前国际标准化比值在 2~3 之间情况下,进行消融手术;口服抗血小板药物患者,如阿司匹林,则停用 7 天,期间为避免血栓事件的发生,则根据 CHADS₂ 评分,在 2 分及 2 分以上的患者给予华法林替代,而在 2 分以下的则给予低分子肝素桥接,术前 12~24 h 停用。所有类型患者均在术前 24 h 行食道超声检查,排除左心房血栓。术后患者均给予 3 个月的胺碘酮和华法林治疗,对于华法林是否持续给予,则根据患者 CHADS₂ 评分,若在 2 分及以上,则长期口服。

研究方法:入选病例观察时间为 1 年,均进行门诊或住院随访。复发定义为随访时 24 h 动态心电图或常规心电图提示有心房颤动发作,以当时发作时间或无症状发作但有心电图证据记录时间为患者复发时间。术前基本情况包括性别、年龄、体重指数、低密度脂蛋白胆固醇水平、术前服用他汀类药物比例、高血压分级、糖尿病病史、冠心病病史、心脏超声中左心房前后径、左心室射血分数、高敏 C 反应蛋白水平和术前心房颤动病史中位时间。对组间数据进行统计学分析,筛选影响心房颤动复发的独立危险因素,并对高敏 C 反应蛋白的诊断价值进行评价。

统计学方法:使用 SPSS 17.0 进行统计分析。定量资料使用均数 ± 标准差表示,比较时符合正态分布、方差齐时使用两独立样本 *t* 检验,否则使用非参数秩和检验。定性资料使用数值表示,比较时使用卡方检验。用 Cox 比例风险模型进行单因素、多因素分析。以高敏 C 反应蛋白为研究指标绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算其在 ROC 曲线上的面积和高敏 C 反应蛋白的界值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者临床基本情况比较(表 1):两组在

年龄、体重指数、高血压各分级比例、左心房前后径、高敏 C 反应蛋白方面, 差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。

表 1 两组患者临床基本情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	复发组 (n=27)	未复发组 (n=50)	P 值
男性 [例 (%)]	21 (77.8)	37 (74.0)	0.714
年龄 (岁)	60.56 ± 8.22	52.10 ± 7.72	0.001
体重指数 (kg/m ²)	28.50 ± 2.50	24.86 ± 1.84	0.001
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.61 ± 0.78	2.46 ± 0.70	0.377
他汀类药物 [例 (%)]	12 (44.4)	19 (38.0)	0.582
高血压分级 [例 (%)]			0.001
无高血压	5 (18.5)	37 (74.0)	
1 级	5 (18.5)	8 (16.0)	
2 级	8 (29.6)	5 (10.0)	
3 级	9 (33.3)	0 (0)	
冠心病 [例 (%)]	6 (22.2)	16 (32.0)	0.365
2 型糖尿病 [例 (%)]	4 (14.8)	5 (10)	0.530
左心房前后径 (mm)	43.30 ± 2.64	36.90 ± 4.23	0.001
左心室射血分数 (%)	57.85 ± 7.93	60.68 ± 5.50	0.070
高敏 C 反应蛋白 (mg/dl)	0.56 ± 0.57	0.22 ± 0.06	0.005
病史 (月)	37.3 (16.4, 60.5)	39.9 (18.3, 61.2)	0.629

注: 病史时间为偏态分布, 用中位数 (P_{25}, P_{75}) 表示

心房颤动复发 Cox 比例风险模型 (表 2): Cox 单因素分析结果提示心房颤动复发与年龄、体重指数、高血压分级、左心房前后径、高敏 C 反应蛋白水平相关 ($P < 0.05$)。将 5 个相关因素纳入多因素 Cox 比例风险模型中进行分析, 得出心房颤动复发与年龄、体重指数、高血压分级、左心房前后径以及高敏 C 反应蛋白水平独立相关 ($P < 0.05$)。

表 2 心房颤动复发 Cox 比例风险模型

变量	Cox 单因素分析		Cox 多因素分析	
	风险比 (95% 可信区间)	P 值	风险比 (95% 可信区间)	P 值
男性	1.188 (0.336~4.202)	0.789	-	-
年龄 (岁)	1.117 (1.033~1.208)	0.005	1.126 (1.044~1.215)	0.002
体重指数 (kg/m ²)	1.230 (1.006~1.503)	0.043	1.297 (1.077~1.563)	0.006
高血压分级		0.046		0.042
1 级	3.353 (0.614~18.316)	0.163	3.427 (0.742~15.822)	0.115
2 级	5.090 (1.147~22.588)	0.032	4.142 (1.047~16.390)	0.043
3 级	16.725 (2.280~122.68)	0.006	8.595 (1.913~38.610)	0.005
冠心病	1.573 (0.421~5.873)	0.501	-	-
2 型糖尿病	1.071 (0.234~4.902)	0.930	-	-
左心房前后径 (mm)	1.501 (1.241~1.816)	0.000	1.438 (1.212~1.707)	0.000
左心室射血分数 (%)	1.046 (0.972~1.125)	0.234	-	-
高敏 C 反应蛋白 (mg/dl)	2.443 (1.135~5.258)	0.022	2.026 (1.010~4.061)	0.047
病史 (月)	1.008 (0.995~1.020)	0.230	-	-

注: 高血压 1、2、3 级分别与无高血压比较。-: 未测

以高敏 C 反应蛋白为研究指标进行 ROC 曲线绘制 (图 1): 曲线下面积为 0.693 ($P=0.005$), 界值为 0.355 mg/dl, 敏感性为 45%, 特异性为 96%, 约登指数为 0.41。

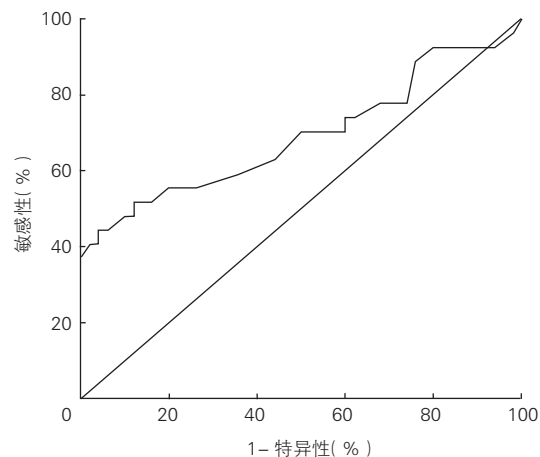


图 1 以高敏 C 反应蛋白为研究指标绘制受试者工作特征曲线

3 讨论

随着年龄的增长, 心房肌的纤维化以及电、结构的重构均会增加心房颤动的发生^[8,9], 而高血压、体重指数在既往的研究中已经发现与心房颤动的发生有明显的相关性^[10,11], 左心房前后径也是一个心房颤动发生的高危因素^[12], 内径的增加会导致心房肌纤维之间的连接出现异常, 不应期的不均一性增加, 这也可在心电图各导联 P 波的离散度中体现^[13], 增加了单向阻滞与传导延缓的发生, 也就是增加了微折返发生的可能性, 最终导致心房颤动的发生, 既往在预激综合征病例中的研究发现, 通过彻底消融

旁道, 避免室上性心动过速的发生, 经过长期随访, 发现患者原来增大的左心房内径明显减小了, 与射频消融术前相比差异有统计学意义^[14]。本研究从 Cox 比例风险模型得出, 心房颤动复发与年龄、体重指数、高血压的分级、左心房前后径以及高敏 C 反应蛋白指标相关, 这与上述理论分析以及既往的研究相符。对于高敏 C 反应蛋白的临床价值, 目前多用于感染以及炎症活动状态的评估, 在心血管领域中的应用则主要集中在冠心病以及 ACS 中。前期发表在 AHJ 的研究发现^[15], 新兴指标高敏 C 反应蛋白与心血管疾病以及恶性不良事件的发生明显相关, 高敏 C 反应蛋白在 0.3~1.0 mg/dl 之间增加冠心病患者恶性心血管事件发生的危险。对于其与心律失常发生之间的关系, 如: 心房颤动等疾病的研究较少。本研究发现, 高敏 C 反应蛋白是持续性心房颤动患者消融术后复发的独立危险因素, 风险比 = 2.026, 95%

可信区间:1.010~4.061, $P=0.047$, 而根据高敏 C 反应蛋白的实际值构建的 ROC 曲线, 我们发现当高敏 C 反应蛋白在 0.355 mg/dl 时, 判断患者发生心房颤动复发的敏感度为 45%, 特异度为 96%, 约登指数为 0.41, 虽然敏感度不高, 但特异度在 90% 以上, 因此可以作为一个较好的指标去筛选心房颤动消融术后复发的低危者, 也有一定的临床应用价值。对于反应炎症状态的指标在心房颤动消融后复发的预测价值目前所进行的研究较少^[16,17], 该文假设如果患者术前处于一个炎症反应或是高强度应激状态时, 体内的一些反应炎症状态指标会明显增高。对于射频消融手术, 其本身就是一个有创的手术, 过高的术前炎症状态, 必然会对术后消融部位的无菌性炎症、水肿以及消融部位损伤情况产生明显影响, 阻碍了术后心肌修复, 导致复发率增高。本文中同时也发现对于术后复发人群, 其主要集中在术后 3 个月以内, 而术后 3 个月患者常规都会服用抗心律失常药物, 如胺碘酮, 如若在抗心律失常药物的保驾护航下仍然发生了心房颤动复发, 那么这不仅仅与手术本身消融损伤有关, 可能与患者术前炎症状态也密切相关。因此做好术前基本状态评估至关重要, 如若患者高敏 C 反应蛋白处于较高水平, 可以暂缓手术, 给予适当的抗炎治疗, 如使用一些非甾体抗炎药或他汀类药物^[18], 或者督促患者避免情绪波动, 避免焦虑, 调整生活方式, 改善患者内环境, 达到一个最佳的术前状态, 可能就会对降低心房颤动消融术后复发产生作用。

局限性: 本文属于历史性队列研究, 并不是前瞻性随机对照试验研究, 因此在证据水平上并不高, 而部分患者复发具体时间是根据患者此次复发再次住院并回忆之前的心前区不适, 通过心电图确定为心房颤动, 再计入复发组, 对于一些我们所说的无症状性心房颤动病例, 可能会忽略掉这部分患者, 或者说在未复发组中也存在这样的患者, 因此, 会对研究结果产生影响。另外, 心房颤动病史中位时间比较无统计学意义, 这与既往的研究有相悖之处, 主要是患者的主观症状, 或者说真正可以确定患者心房颤动发生的时间并不能准确的从病历中进行提取, 因此尚需要在后期的研究中继续改进。再者, 由于本研究样本数量有限, 部分相关影响因素没有一起纳入, 如: 术前口服血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂类药物, 这些均为本研究的缺陷, 也成为了下一步研究所要解决的问题。

综上所述, 通过数据分析, 我们认为持续性心房颤动消融术前的炎症状态, 尤其是高敏 C 反应蛋

白水平是患者术后复发的独立危险因素, 通过必要的预防措施, 改善患者的炎症反应状态, 可能会降低心房颤动消融术后复发率, 从而改善患者预后, 降低不良心血管事件发生。

参考文献

- [1] Munger TM, Wu LQ, Shen WK. Atrial fibrillation. *J Biomed Res*, 2014, 28: 11-17.
- [2] Woods CE, Olgin J. Atrial fibrillation therapy now and in the future: drugs, biological, and ablation. *Circ Res*, 2014, 114: 1532-1546.
- [3] Choi MS, Oh YS, Jang SW. Comparison of magnetic navigation system and conventional method in catheter ablation of atrial fibrillation: is magnetic navigation system is more effective and safer than conventional method?. *Korean Circ J*, 2011, 41: 248-252.
- [4] Oral H, Chugh A, Yoshida K, et al. A randomized assessment of the incremental role of ablation of complex fractionated atrial electrograms after antral pulmonary vein isolation for long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53: 782-789.
- [5] Zhang Y, Wang YT, Shan ZL, et al. Role of inflammation in the initiation and maintenance of atrial fibrillation and the protective effect of atorvastatin in a goat model of aseptic pericarditis. *Mol Med Rep*, 2015, 11: 2615-2623.
- [6] Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12: 230-243.
- [7] 祁玉绿, 郭雪娅. 心房颤动生物学标记物的研究进展. *中国循环杂志*, 2015, 30: 816-819.
- [8] Franken RA, Rosa RF, Santos SC. Atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol*, 2012, 9: 91-100.
- [9] Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*, 2014, 311: 498-506.
- [10] Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, et al. Association of body mass index, diabetes, hypertension, and blood pressure levels with risk of permanent atrial fibrillation. *J Gen Intern Med*. 2013, 28: 247-253.
- [11] Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, et al. Interaction of Blood Pressure and Body Mass Index With Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study. *Am J Hypertens*. 2015, 28: 1355-1361.
- [12] McCready JW, Smedley T, Lambiase PD, et al. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace*, 2011, 13: 355-361.
- [13] 郑黎晖, 姚焰, 吴灵敏, 等. 孤立性阵发性心房颤动患者高敏 C 反应蛋白与 P 波离散度的关系. *中国循环杂志*, 2015, 29: 983-986.
- [14] Majewski J, Lelakowski J, Jędrzejowski D. The effects of radiofrequency ablation on left atrial systolic function in patients with atrioventricular nodal reentrant and atrioventricular reentrant tachycardias. *Kardiol Pol*, 2011, 69: 116-122.
- [15] Parrinello CM, Lutsey PL, Ballantyne CM, et al. Six-year change in high-sensitivity C-reactive protein and risk of diabetes, cardiovascular disease, and mortality. *Am Heart J*. 2015, 170: 380-389.
- [16] Lim HS, Schultz C, Dang J, et al. Time course of inflammation, myocardial injury, and prothrombotic response after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7: 83-89.
- [17] Wu N, Xu B, Xiang Y, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2013, 169: 62-72.
- [18] Shi MY, Xue FH, Teng SC, et al. Effect of atorvastatin on serum levels of total cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein in high-risk patients with atrial fibrillation in asia. *Clin Ther*. 2015, 37: 1740-1750.

(收稿日期: 2015-12-23)

(编辑: 王宝茹)

临床研究

肝功能 Child-Turcotte-Pugh 评分在住院心力衰竭患者风险评估中的应用

赵雪梅, 张宇辉, 张荣成, 黄燕, 胡奕然, 刘小宁, 翟玫, 王运红, 安涛, 甘天翊, 张健

摘要

目的: 心力衰竭(心衰)患者常伴有肝功能损害, Child-Turcotte-Pugh (CTP) 评分可用于评估肝脏功能, 但其在心衰患者的应用尚不清楚。本研究旨在评估 CTP 评分在预测住院心衰患者死亡的价值。

方法: 连续入选 1180 例因心衰住院的患者, 根据患者入院时肝功能情况进行 CTP 评分并按照 CTP 评分由小到大将患者分为 3 组: CTP A 级组($n=951$)、CTP B 级组($n=206$)及 CTP C 级组($n=23$), 终点事件为全因死亡。

结果: 随访 1 年后, 有 180 例患者发生死亡, CTP A、B、C 级心衰患者住院死亡率及 1 年死亡率均随着 CTP 等级的升高而增加(住院死亡率 0.8%, 11.7%, 56.5%, $P<0.001$; 1 年死亡率 9.6%, 34.5%, 78.3%, $P<0.001$)。多因素 Cox 回归分析显示 CTP 等级越高患者住院及 1 年死亡风险越高。CTP 评分对住院死亡及 1 年全死亡判断的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.88 与 0.74。Kaplan-Meier 生存曲线显示出院时由 CTP B 或 C 级改善为 CTP A 级的患者 1 年生存率明显高于未改善的患者($P=0.028$)。

结论: CTP 评分可以独立预测住院心衰患者的死亡风险, 其住院期间的变化可用于评估患者住院期间的治疗效果。

关键词 心力衰竭; 死亡; Child-Turcotte-Pugh 评分

Application of Child-Turcotte-Pugh Scores in Predicting the Risk of Death for In-hospital Heart Failure Patients

ZHAO Xue-mei, ZHANG Yu-hui, ZHANG Rong-cheng, HUANG Yan, HU Yi-ran, LIU Xiao-ning, ZHAI Mei, WANG Yun-hong, AN Tao, GAN Tian-yi, ZHANG Jian.

Heart Failure Center, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: ZHANG Yu-hui, Email: yuhuizhangjoy@163.com

Abstract

Objective: Heart failure (HF) patients are usually associated with liver function impairment, Child-Turcotte-Pugh (CTP) scores can evaluate liver function, but its effect in HF patients has been unclear. We want to study the application of CTP scores in predicting the risk of death for in-hospital HF patients.

Methods: A total of 1180 consecutive in-hospital HF patients were enrolled. According to CTP scores evaluated liver function at admission, the patients were divided into 3 groups: CTP grade A group, $n=951$, CTP grade B group, $n=206$ and CTP grade C group, $n=23$. The endpoint of this study was all-cause death.

Results: There were 180 patients died at 1 year follow-up period, the in-hospital and 1 year mortalities were increased with the elevated CTP grades accordingly: for in-hospital mortalities in CTP grade A, B and C groups were (0.8%, 11.7% and 56.5%) respectively, $P<0.001$; for 1 year mortalities were (9.6%, 34.5% and 78.3%) respectively, $P<0.001$. Multivariable Cox regression analyses indicated that the higher CTP grades, the higher risk of in-hospital and 1 year mortalities in HF patients. The area under curve for CTP scores in predicting the in-hospital and 1 year mortalities were 0.88 and 0.74 respectively. Kaplan-Meier survival analysis presented that the patients with improved CTP scores from grade B or C to grade A at discharge had the higher 1 year survival rate than those without improvement, $P=0.028$.

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划重大项目心力衰竭项目(2011BA111B02)

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 心力衰竭中心

作者简介:赵雪梅 硕士研究生 主要研究方向为心力衰竭 Email:abby121811@126.com 共同通讯作者:张宇辉 Email:yuhuizhangjoy@163.com

黄燕 Email:peace_0625@163.com

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2016)07-0668-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.011

Conclusion: CTP scores may independently predict the risk of death for in-hospital HF patients, the levels of CTP scores might be used for evaluating the efficacy of in-hospital treatment.

Key words Heart failure; Death; Child-Turcotte-Pugh scores

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:668.)

心力衰竭(心衰)是一种复杂的临床综合征,其住院死亡率可达 5.3%^[1]。心衰患者在血流动力学严重紊乱时,肝脏和肾脏这两类脏器受损最为明显。尽管在心肾综合征方面的研究已经相当透彻,但心脏、肝脏相互作用的研究却明显匮乏^[2]。目前评估肝功能受损需要联合多项生化指标,如肝酶、胆红素、白蛋白以及凝血酶原时间^[3],这些指标在评估心衰患者预后方面存在较大差异,这可能说明单纯一项生化指标并不能完全反映肝功能情况,而需要一种全面反映肝功能的评分系统^[4, 5]。Child-Turcotte-Pugh (CTP) 评分依据胆红素、白蛋白、凝血酶原时间、腹水程度以及肝性脑病进行评分,已被美国食品药品监督管理局推荐用于评价肝功能受损程度^[6, 7]。CTP 分级可以很好的预测肝硬化患者的死亡率,但其在心衰患者方面的作用尚不明确。本研究通过对住院心衰患者 CTP 评分进行分析,探索其在预测心衰患者风险中的价值。

1 资料与方法

研究对象:研究入选了北京阜外医院心衰中心 2009-03 到 2013-04 以心衰主要原因住院的患者 1 180 例,平均年龄(56.5 ± 16.1)岁。心衰诊断标准参照我国心衰指南^[8, 9],由 2 名心脏专科医师确诊。入选标准:(1)具有呼吸困难、运动耐力明显下降和(或)水肿等症状,结合查体、超声心动图及胸片明确诊断为心衰的患者。(2)性别不限,年龄 >18 岁。患者心衰病因包括冠心病、心肌病及瓣膜性心脏病。排除标准:(1)急性冠脉综合征、肿瘤以及急性肺栓塞。(2)有潜在的肝脏疾病、可能影响肝功能的全身系统性疾病、诊断为药物或酒精性肝损害住院、入院前 7 天内口服抗凝治疗以及接受过其他任何可能影响 CTP 评分临床治疗的患者同样排除在外。

CTP 的评分判定:CTP 的分级根据胆红素升高水平(<2 mg/dl=1 分;2~3 mg/dl=2 分;>3 mg/dl=3 分)、血清白蛋白下降水平(>3.5 g/dl=1 分;2.8~3.5 g/dl=2 分;<2.8 mg/dl=3 分)、凝血酶原时间

延长范围(<4 s=1 分;4~6 s=2 分;>6 s=3 分)、腹水严重程度(无=1 分;轻度=2 分;中度或重度=3 分),轻度腹水判定为腹水 300~500 ml,中重度腹水判定为腹水大于 500 ml,由于晚期心衰患者中枢神经系统紊乱并不少见,尤其合并低血压或长期存在慢性心衰,因此肝功能不全所致脑病的严重程度在临床上很难判断,故将心衰患者存在肝性脑病统一定为 1 分。按照 CTP 评分由小到大将患者分为 3 个等级:CTP A 级(5~6 分),CTP B 级(7~9 分),CTP C 级(≥ 10 分)。

研究方法:于入院时记录所有入选患者的人口学特点、纽约心脏协会(NYHA)心功能分级、心衰病因、伴随疾病、实验室检查指标及用药等情况。所有患者均根据指南给予标准治疗。入院 48 h 内对患者行超声心动图检查评价心脏结构及左心室功能。终点事件设定为住院期间死亡及 1 年全因死亡。血清可溶性 ST2 及 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)的检测方法参照既往研究^[10]。

统计学方法:采用 SPSS19.0 数据统计包进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料采用中位数及范围表示,计数资料采用频率或率。CTP A、B、C 级 3 个组比较符合正态分布的采用方差分析,不符合正态分布采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。多因素 Cox 回归用于分析 CTP 分级与死亡的关系,分析中有非正态分布的参数进行自然对数的 log 转换,受试者工作特征(ROC)曲线下面积用于判定 CTP 评分对死亡的预测能力。Kaplane Meier 生存曲线用于判定不同 CTP 分级患者治疗前后的变化与死亡的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

住院心衰患者按照 CTP 评分系统的基线特征:1 180 例住院心衰患者中男性占 70.3%,有 62.5% 患者既往有心衰病史, NYHA III / IV 级患者占 73.6%,患者平均左心室射血分数(LVEF)为 40.0%, LVEF $\leq 40\%$ 的患者占 49.8%。住院心衰患者 CTP 评分在 5~12 分之间,平均评分为(5.73 ± 1.18)

分, CTP A、B、C 级组患者所占比例分别为 80.6% (951 例)、17.5% (206 例) 及 1.9% (23 例)。CTP B 或 C 级组患者在 LVEF \leq 40% 所占比例明显高于 LVEF > 40% 患者 (22.2% vs. 15.8%, $P < 0.001$)。各组

CTP 评分患者临床特点组间比较如表 1 所示。CTP 评分较高的患者 (CTP 为 B、C 级) 血压、体重指数、LVEF、血钠水平均低于 CTP 评分较低的患者 (CTP 为 A 级), 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。

表 1 住院心力衰竭患者按照 CTP 评分系统的基线特征

项目	总患者 (n=1180)	CTP 评分			P 值
		CTP A 级组 (n=951)	CTP B 级组 (n=206)	CTP C 级组 (n=23)	
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	56.5 \pm 16.1	57.5 \pm 15.6	53.6 \pm 16.5	40.0 \pm 20.9	<0.001
男性 [例 (%)]	829 (70.3)	663 (69.7)	150 (72.8)	16 (69.6)	0.676
冠心病 [例 (%)]	500 (42.4)	448 (47.1)	50 (24.3)	2 (8.7)	<0.001
高血压 [例 (%)]	548 (46.4)	484 (50.9)	61 (29.6)	3 (13.0)	<0.001
糖尿病 [例 (%)]	288 (24.4)	253 (26.6)	34 (16.5)	1 (4.3)	<0.001
扩张型心肌病 [例 (%)]	325 (27.5)	236 (24.8)	79 (38.3)	10 (43.5)	<0.001
瓣膜病 [例 (%)]	172 (14.6)	126 (13.2)	44 (21.4)	2 (8.7)	0.008
既往心力衰竭病史	737 (62.5)	569 (59.8)	150 (72.8)	18 (78.3)	0.001
收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	119 \pm 20	121 \pm 20	111 \pm 18	101 \pm 15	<0.001
体重指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.2 \pm 4.3	24.4 \pm 4.3	23.3 \pm 4.2	21.9 \pm 3.2	<0.001
NYHA 心功能分级 [例 (%)]					<0.001
II 级	312 (26.4)	288 (30.3)	24 (11.7)	0 (0)	
III 级	520 (44.1)	439 (46.2)	79 (38.3)	2 (8.7)	
IV 级	348 (29.5)	224 (23.6)	103 (50.0)	21 (91.3)	
左心室射血分数 (%)	40 (29~55)	40 (30~55)	35 (25~52)	30 (25~45)	<0.001
左心室射血分数 \leq 40% [例 (%)]	588 (49.8)	455 (47.8)	117 (56.8)	16 (69.6)	0.011
药物治疗 [例 (%)]					
利尿剂	836 (70.8)	640 (67.3)	179 (86.9)	17 (73.9)	<0.001
ACEI/ARB	622 (52.7)	526 (55.3)	89 (43.2)	7 (30.4)	0.001
β 受体阻滞剂	902 (76.4)	738 (77.6)	151 (73.3)	13 (56.5)	0.032
醛固酮受体拮抗	763 (64.7)	595 (62.6)	153 (74.3)	15 (65.2)	0.006
实验室检查					
血红蛋白 (g/dl, $\bar{x} \pm s$)	135 \pm 22	135 \pm 21	136 \pm 27	135 \pm 26	0.806
血钠 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	139.4 \pm 3.5	139.7 \pm 3.3	138.4 \pm 3.7	136.9 \pm 7.0	<0.001
肾小球滤过率 (ml/(min \cdot 1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$)	76.8 \pm 25.9	76.0 \pm 25.2	78.9 \pm 27.2	90.43 \pm 37.3	0.014
可溶性 ST2 (ng/ml)	36.4 (25.3~54.5)	33.5 (24.1~46.5)	55.2 (35.9~85.5)	147.1 (106.8~267.1)	<0.001
NT-proBNP (pg/ml)	1565 (766~3266)	1372 (700~2787)	2928 (1305~4906)	6000 (3814~7181)	<0.001

注: CTP: Child-Turcotte-Pugh 评分; NYHA: 纽约心脏协会; ACEI/ARB: 血管紧张素转化酶抑制剂 / 血管紧张素 II 受体抑制剂; NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原。1 mmHg=0.133 kPa

CTP 评分对死亡的预测价值: 所有患者随访 1 年后发现, 共有 180 例心衰患者死亡, 其中住院死亡患者为 45 例。住院期间死亡率和 1 年死亡率随着 CTP 等级 (A、B、C 级) 的提高而增加 (住院死亡 A、B、C 级组分别为: 0.8%, 11.7%, 56.5%, $P < 0.001$; 1 年死亡分别为: 9.6%, 34.5%, 78.3%, $P < 0.001$)。Kaplan-Meier 曲线显示 CTP 评分等级越高患者住院生存率 (图 1A) 及 1 年生存率越低 (图 1B)。采用多因素 Cox 回归模型分析, 在调整年龄、性别、糖尿病、冠心病、收缩期血压、纽约心功能分级、LVEF、血红蛋白、血钠、肾小球滤过率、入院前是否应用血管紧张素转化酶抑制剂 / 血管紧张素 II 受体抑制剂和 β 受体阻滞剂、可溶性 ST2 及 NT-proBNP 后, CTP 评分每增加 1 分, 心衰患者住院死亡率增加 1.84 倍, 1 年死亡率增加 1.42 倍。根据 CTP 评分进行分类

后分析显示 CTP B、C 级患者住院死亡率较 CTP A 级患者增加 4.68 倍及 5.90 倍, 1 年死亡率增加 2.16 倍及 4.52 倍 (表 2)。以连续性变量做 CTP 评分对住院死亡及 1 年死亡判定的 ROC 曲线, 曲线下面积分别为 0.88 (0.82~0.94) 及 0.74 (0.70~0.79)。

CTP 评分变化与心衰患者死亡的关系: 对住院存活患者评估其入院及出院 CTP 分级的变化与 1 年死亡的关系。排除住院期间死亡 (45 例)、接受抗凝药物治疗 (75 例) 以及出院无法提供 CTP 分级数据 (均为 CTP 评分为 5 分的患者, 211 例), 共 849 例患者纳入分析。Kaplan-Meier 生存分析结果显示入院时 CTP A 级患者出院时分级没有改变其 1 年生存率最高, 其次为住院期间 CTP 分级由 B 或 C 级提高至 A 级的患者, 而出院分级仍为 B 或 C 级的患者 1 年生存率最低 (图 2)。

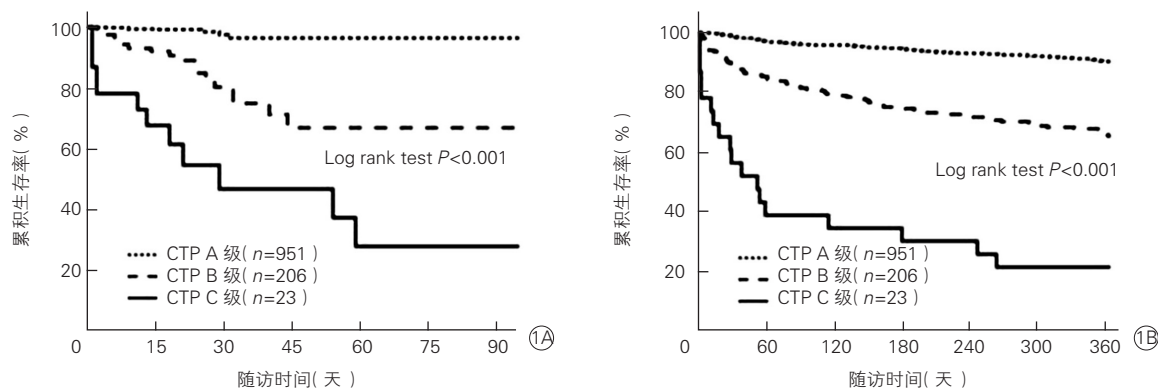


图 1 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 评分分级预测住院生存率(1A)和 1 年生存率(1B)的 Kaplan-Meier 曲线

表 2 CTP 评分和分级预测住院死亡和 1 年死亡的危险比结果

CTP 评分系统	住院死亡		1 年死亡	
	HR (95% 可信区间)	P 值	HR (95% 可信区间)	P 值
CTP (每增加 1 分)	1.84 (1.41~2.40)	<0.001	1.42 (1.28~1.58)	<0.001
CTP A 级	参考值	-	参考值	-
CTP B 级	4.68 (2.01~10.9)	<0.001	2.16 (1.55~3.02)	<0.001
CTP C 级	5.90 (1.83~19.0)	0.003	4.52 (2.44~8.39)	<0.001

注:CTP:Child-Turcotte-Pugh 评分;HR:危险比。-:无

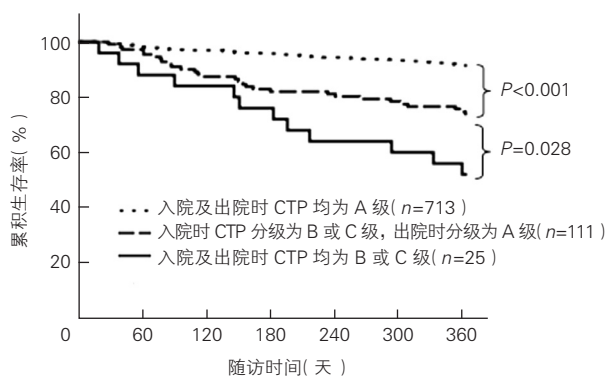


图 2 出院心衰患者 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 评分分级变化预测 1 年生存率的 Kaplan-Meier 曲线

3 讨论

心衰进展到一定程度由于组织灌注不足及淤血常常导致多脏器损害,肝功能异常在心衰患者中普遍存在,不但见于慢性失代偿心衰患者,还存在于一些新发心衰的患者,国外研究结果显示约有 39%~70% 心衰合并肝损害患者有慢性心衰病史^[11-13],正因如此心衰引起的肝功能异常近年来越来越被人们所重视。过去认为,急性心原性肝损伤是由于心衰患者进展到严重的心原性休克阶段,导致心输出量不能满足肝细胞正常代谢所致^[14]。然而

Seeto 等^[15]研究发现单独低血压并不能导致急性心原性肝损伤,升高的右心室或静脉充盈压在心衰患者肝损伤发生发展过程中扮演着重要的角色。心衰引起肝损害的主要因素有肝静脉压力的升高、肝血流灌注的减少以及动脉血氧饱和度的降低^[16],另外治疗心衰的药物也易造成肝功能的损害。

肝脏功能的评估较为复杂,包括物质代谢、凝血因子合成、毒素清除等,需要多项生化指标共同判断。CTP 评分可以全面反应患者肝功能的储备,通常用于评价肝硬化患者肝功能受损程度,本研究借助该评分来评估既往无肝脏疾病心衰患者肝功能的状况,因为心衰患者肝功能受损可能存在与肝硬化患者相似的病理生理机制包括肝脏充血引起的胆红素的升高、长期血流动力学紊乱可能引起的纤维化增生及转氨酶升高、肝细胞功能受损所引起的凝血因子及白蛋白合成减少等^[17]。本研究发现有 19.4% 的心衰患者入院时处于 CTP 高分级(B 或 C 级),提示约有 1/5 住院心衰患者存在明显肝脏功能损害,且在 LVEF>40% 心衰患者中仍占有较高比例(15.8%),这提示临床医生需高度关注心衰患者肝功能的异常状况。既往多项研究均指明肝脏生化指标与心衰患者的预后密切关系,CHARM 研究证实,总胆红素是心衰恶化、心血管死亡和全因死亡的强有力的独立预测因子^[18];SURVIVE 研究显示,升高的血浆肝酶能够预测 1 个月死亡,ALB 和总胆红素的基线水平及住院期间发生变化能够为预后评估提供额外的价值^[4]。与以上研究相似,本研究首先通过组间比较发现 CTP 评分增高与临床常见危险因素如血压、体重指数、LVEF 及血钠水平密切相关,进一步将 CTP 评分及分级变量分别纳入多因素分析发现,CTP 评分或分级越高心衰患者住院死亡及 1

年全因死亡率越高。

通过比较入院及出院心衰患者 CTP 变化,我们还发现 CTP 评分可能在评估住院心衰患者治疗效果方面还存在一定价值。Kaplan-Meier 生存分析显示入院时 CTP 评分为 B 或 C 级的患者经治疗出院后评估为 CTP A 级,其一年生存率明显高于出院后未明显改善的患者,这要求临床医师在评估心衰患者治疗效果时不但要注意心衰患者症状及心脏功能相关指标的变化,还需要全面评估其他脏器如肝功能情况,进一步采取措施,提高患者的生存率。本研究还存在一定的局限性,由于心原性引起肝硬化脑病的患者并不多见且在临床中与心衰症状难以鉴别,所以本研究将所有患者 CTP 肝性脑病评分定为 1 分,这在一定程度影响了 CTP 的总体评分;其次,本研究未长期观察患者 CTP 的动态变化,在观察出入院患者 CTP 评分变化时,有 211 例出院患者未纳入分析,这在一定程度上可能影响了整体结果,但未纳入分析患者入院时肝功能指标均正常且出院后未复查,本研究发现入院时 CTP 评分低的患者出院时 CTP 评分未见变化。最后,本研究未对死亡原因如心衰或猝死进行更详细分析,不同的死因可能对结果有一定影响,我们将在今后研究中进行分析。

总之,肝功能受损在心衰患者中并不少见,CTP 评分可用于评估住院心衰患者肝功能的损伤程度且与患者短期及长期死亡显著相关,其住院期间的变化可用于评估心衰患者的治疗效果。

参考文献

- [1] 张健,张宇辉,代表中国心力衰竭注册登记协作组.多中心、前瞻性中国心力衰竭注册登记研究——病因、临床特点和治疗情况初步分析.中国循环杂志,2015,30:413-416.
- [2] Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 1527-1539.
- [3] Samsky MD, Patel CB, Dewald TA, et al. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 2397-2405.
- [4] Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J*, 2013, 34: 742-749.
- [5] Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14: 302-311.
- [6] FDA, CDER, CBER. Guidance for industry pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. [EB/OL]. <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>, 2003-5/2011-3.
- [7] Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 1973, 60: 646-649.
- [8] 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.慢性心力衰竭诊断治疗指南.中华心血管病学杂志,2007,12:1076-1095.
- [9] 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.急性心力衰竭诊断和治疗指南.中华心血管病学杂志,2010,3:195-208.
- [10] 张荣成,张宇辉,张健,等.多种标记物变化在晚期心衰患者预测中的初步分析,中国循环杂志,2015,30:428-432.
- [11] Henrion J, Schapira M, Luwaert R, et al. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)*, 2003, 82: 392-406.
- [12] Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 2009, 35: 1397-1405.
- [13] Raurich JM, Llopart-Pou JA, Ferreruela M, et al. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: incidence, etiology and risk factors for mortality. *J Anesth*, 2011, 25: 50-56.
- [14] Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int*, 2012, 32: 1039-1052.
- [15] Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med*, 2000, 109: 109-113.
- [16] Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis*, 2002, 6: 947-967.
- [17] Auer J. What does the liver tell us about the failing heart?. *Eur Heart J*, 2013, 34: 711-714.
- [18] Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11: 170-177.

(收稿日期:2016-04-02)

(编辑:梅平)

临床研究

徒手心肺复苏与心肺复苏机在急诊科应用的疗效比较

王涛, 秦俭, 王长远, 王征

摘要

目的: 观察对比徒手心肺复苏与心肺复苏机在急诊科心肺复苏时的疗效。

方法: 选择 2013-01 至 2015-10 于我院急诊科行心肺复苏的患者 185 例, 将患者分为徒手复苏组 101 例和机械复苏组 84 例, 同时将每组患者的复苏时间以 30 min 为界分为短时间复苏和长时间复苏, 所有患者均给予高质量心肺复苏, 分别比较短时间复苏患者和长时间复苏患者在徒手复苏组和机械复苏组的复苏成功率、复苏时间和复苏后血乳酸值。

结果: 对于短时间复苏患者, 徒手复苏组与机械复苏组在复苏成功率、复苏时间及复苏后乳酸值上差异无统计学意义; 对于长时间复苏患者, 两组在复苏成功率及复苏时间上差异无统计学意义, 在复苏后血乳酸方面, 机械复苏组(6.88 ± 1.82) mmol/L 低于徒手复苏组(9.39 ± 2.39) mmol/L, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 徒手心肺复苏与心肺复苏机在临床抢救过程中复苏成功率差异无统计学意义, 两者同样有效, 但心肺复苏机有利于节省人力, 特别是对于急诊科人员不足的情况下进行长时间复苏患者, 有益于获得更好的代谢疗效, 值得临床推广使用。

关键词 心肺复苏术; 疗效

Comparative Study for Effects of Bare-handed Cardiopulmonary Resuscitation and Cardiopulmonary Resuscitator in Emergency Treatment

WANG Tao, QIN Jian, WANG Chang-yuan, WANG Zheng.

Department of Emergency, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing (100053), China

Corresponding Author: WANG Tao, Email: tommywt@sohu.com

Abstract

Objective: To compare the effects of bare-handed cardiopulmonary resuscitation (CPR) and cardiopulmonary resuscitator in emergency treatment.

Methods: A total of 185 patients received CPR in our hospital from 2013-01 to 2015-10 were enrolled. The patients were divided into 2 groups: Bare-handed CPR (Bare-handed) group, $n=101$ and Cardiopulmonary resuscitator (Mechanical) group, $n=84$; meanwhile, taking 30 min as border time, each group was further divided as short time CPR subgroup and long time CPR subgroup. High quality CPR was conducted in all patients. The success rates, time and blood levels of lactic acid after CPR were compared among short time subgroup, long time subgroup between Bare-handed group and Mechanical group respectively.

Results: For short time CPR patients, the success rates, time and blood levels of lactic acid after CPR were similar between Bare-handed group and Mechanical group; for long term CPR patients, the success rates and time were similar between Bare-handed group and Mechanical group, while blood levels of lactic acid after CPR in Mechanical group (6.88 ± 1.82) mmol/L was lower than Bare-handed group (9.39 ± 2.39) mmol/L, $P < 0.05$.

Conclusion: The success rates of bare-handed CPR and mechanical CPR were similar for emergency treatment, both methods were effective; while mechanical CPR may save the manual labor, achieve better metabolic result which should be recommended in clinical practice.

Key words Cardiopulmonary resuscitation; Effect

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:673.)

作者单位: 100053 北京市, 首都医科大学附属宣武医院 急诊科

作者简介: 王涛 主治医师 硕士 研究方向为急诊医学 Email: tommywt@sohu.com 通讯作者: 王涛

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0673-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.012

心肺复苏在急诊科是一项常见操作, 临床指南不断强调高质量心肺复苏的重要性, 目前心肺复苏过程中徒手复苏最为常用, 操作者的熟练程度, 按压频率、位置、程度等都直接影响着心肺复苏是否成功^[1]。然而在我国大型医院的急诊科, 人力资源明显不足, 长时间进行高质量的心肺复苏可能性不大, 心肺复苏机的出现有效的解决了这一问题。国际上采用自动心肺复苏机行心肺复苏已 30 多年, 并在实践中证明能提高心肺复苏的质量^[2]。现将近 3 年在我院急诊科进行心肺复苏的 185 例患者进行对照研究, 比较徒手心肺复苏与心肺复苏机的复苏效果。

1 资料与方法

临床资料: 选择 2013-01 至 2015-10 于我院急诊科进行心肺复苏的患者 185 例, 除外晚期肿瘤、各种疾病终末期、孕妇。将符合入选条件的患者分为机械复苏组 ($n=84$) 和徒手复苏组 ($n=101$)。其中男 117 例, 女 68 例, 年龄 (65.55 ± 13.97) 岁; 其中导致心脏骤停的原因为心原性 126 例, 非心原性 59 例。两组患者性别、年龄、导致心脏骤停的原因, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 有可比性; 表 1。

表 1 两组患者一般情况比较(例)

组别	例数	性别		年龄(岁)	引起心脏骤停的原因	
		男	女		心原性	非心原性
徒手复苏组	101	66	35	65.39 ± 14.53	70	31
机械复苏组	84	51	33	65.74 ± 13.35	56	28

治疗方法: 徒手复苏组采用徒手心肺复苏, 机械复苏组采用萨勃 1007 型心肺复苏机进行复苏, 所有进行心肺复苏的医务人员均经过系统规范的培训。两组患者均给予高质量心肺复苏, 按压深度大于 5 cm, 频率大于 100 次/min, 同时均给予高级生命支持, 配合电除颤、气管插管、药物抢救并同时积极治疗原发病, 均按照 2010 年心肺复苏指南进行。

观察指标: 患者出现自主循环恢复的所需时间, 出现可触及的脉搏或可测得的血压, 持续时间 >30 s^[3]。以复苏时间是否超过 30 min 为界, 分为短时间复苏患者和长时间复苏患者, 分别比较短时间复苏患者和长时间复苏患者在徒手复苏组和机械复苏组的复苏成功率、复苏时间和复苏后即刻乳酸值。

统计学分析: 采用 SPSS17.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间的计量资料比较采用独立样本 t 检验, 两组之间成功率比较采用

χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

对于短时间复苏患者, 徒手复苏组和机械复苏组在复苏成功率、复苏时间及复苏后乳酸值方面差异无统计学意义; 对于长时间复苏患者, 徒手复苏组和机械复苏组在复苏成功率及复苏时间方面差异无统计学意义, 但机械复苏组复苏后乳酸值明显低于徒手复苏组, 差异有统计学意义(表 2)。

表 2 两组患者复苏各项指标的比较

组别	例数	成功(例)	成功率(%)	复苏时间(min, $\bar{x} \pm s$)	乳酸(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
徒手复苏组					
短时间复苏患者	46	28	60.9	10.25 ± 5.60	7.05 ± 2.40
长时间复苏患者	65	10	15.4	38.40 ± 5.93	9.39 ± 2.39
机械复苏组					
短时间复苏患者	36	15	47.2	9.93 ± 6.72	5.87 ± 2.37
长时间复苏患者	48	11	22.9	39.27 ± 5.02	$6.88 \pm 1.82^*$

注: 与徒手复苏组长时间复苏患者比较 $^*P<0.05$

3 讨论

国外已有多项研究表明心搏、呼吸骤停患者的年龄在不断增长, 说明发生此类疾病的老年患者逐渐增多^[4]。2005 版心肺复苏指南建议心肺复苏持续进行超过 30 min 患者若无反应可终止复苏, 而在临床实践中患者家属对心肺复苏有很高的期望, 常常提出延长复苏持续时间的要求^[5]。

在实际操作中, 由于徒手心肺复苏操作者容易疲劳, 往往需要 2 名以上医务人员合作, 这就不可避免地会中断按压, 降低了复苏效果^[6], 此外心肺复苏容易受操作人员熟练程度等人为因素的影响, 也使标准心肺复苏的有效性受到了一定的影响^[7], 降低了复苏效果。即使是受过专业培训的急救人员, 其实际操作和心肺复苏指南的要求也存在一定的差异, 按压的频率和深度与理论要求相差甚远^[8]。医护人员徒手操作难以保证长时间按压的有效性与一致性、按压深度深浅不一、按压频繁中断、轮换时间间隔太长、对患者进行除颤或给药时往往会打断复苏的持续进行等问题^[9]。

2010 年心肺复苏指南解读, 着重强调了“立即压、使劲压、不断压”^[10], 将胸外按压置于心肺复苏急救步骤的首位。随着医疗水平的逐步提高, 心肺复苏的质量和成功率得到了提高, 但仍然存在以

下问题,心脏骤停的存活率仍然较低,胸外按压的质量也需要进一步提高^[11],不同地区心脏骤停的存活率相差较大^[12]。但持续高质量的胸外按压不可能完全由人工完成,而机械装置辅助的胸外按压是解决这一问题的有效办法^[13]。2015 年心肺复苏指南显示,在进行高质量人工按压比较困难或特殊条件下(如施救者有限、长时间心肺复苏、低温心脏骤停时进行心肺复苏、在移动的救护车内进行心肺复苏、在血管造影室内进行心肺复苏、以及在准备体外心肺复苏期间进行心肺复苏),机械活塞装置可以作为传统心肺复苏的替代品^[14]。

国外研究发现^[15],医务人员在 24%~49% 的心肺复苏的时间内没有进行有效的胸外按压,机械式心肺复苏机应运而生。心肺复苏机根据胸泵原理,采用机械按压克服徒手按压的不足,可以提供持续高质量的心肺复苏,有效提高心输出量,改善血流动力学,增加心肺脑的血流灌注,减轻缺血性损伤,提高复苏的成功率,提高短期生存率^[13]。有研究表明^[16],采用心肺复苏机进行心脏按压比徒手按压的复苏至心跳恢复的时间明显缩短,并具有更高的心脏复苏和脑复苏成功率。同时可有效提高循环支持效率,增加超长心肺复苏的有效率以及出院率,值得临床推广应用^[17]。目前国内大多医院心肺复苏时采用徒手胸外按压方式,使用心肺复苏机持续机械胸外心脏按压模式也逐步进入临床实践^[18]。通过心肺复苏机的使用,解放了双手,使得医务人员能够给予患者充分的高级生命支持,提高效率。

此外,动脉血气分析是了解心肺功能以及组织氧供与耗氧的重要指标^[19]。而血乳酸则是反应组织灌注的一项重要指标,本研究显示,对于长时间复苏患者,机械复苏组复苏成功后血乳酸显著低于徒手复苏组,提示心肺复苏机对于保持恒定有效的按压、维持血液循环这方面,比徒手按压更为有效,考虑可能与徒手长时间按压后,按压效率逐渐减低有关。对于短时间复苏患者,本研究显示,两组患者复苏成功率略有差别,但无明显统计学意义,考虑可能与早期连接复苏机需要耽误一点时间引起。今后可进一步增加样本量做更深入的研究。

综上所述,在复苏成功率方面,徒手心肺复苏和心肺复苏机两者同样有效,但心肺复苏机在急诊科人力资源紧张,患者数量多时,可以有效的节约人力,与徒手心肺复苏比较,在复苏成功率及复苏时间上差异无明显统计学意义,特别是对于长时间复苏患者,可以更加有效的改善循环,

获得更好的代谢效果,降低血乳酸浓度,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] Atruhlar P, Hejna L, Zatopkova L, et al. Concerns about safety of the auto pulse use in treatment of pulmonary embolism. *Resuscitation*, 2012, 8: 133-134.
- [2] 胡晓璐,王占科,陈自力,等. THUMPER 心肺复苏机与徒手心肺复苏对血气分析的影响比较. *南昌大学学报*, 2002, 52: 75-80.
- [3] Jacobs L, Nadkarni V, Bahr J, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the ustein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the international liasion committee on resuscitation. *Circulation*, 2004, 110: 3385-3397.
- [4] Robinson S, Swain AH, Hoyle SR, et al. Survival from out of hospital cardiac arrest in New Zealand following the 2005 resuscitation guidelines changes. *Resuscitation*, 2010, 81: 1648-1651.
- [5] 李春盛. 对 2010 年美国心脏协会心肺复苏与心血管急救指南的解读. *中国危重病急救医学*, 2010, 22: 641-644.
- [6] 张秋,周湘桂,黄亮. 当前急诊医学研究的热点方向及其进展. *中国急救医学*, 2010, 30: 212-215.
- [7] Hu X, Ramadeen A, Laurent G, et al. The effects of an automatic, low pressure and constant flow ventilation device versus manual ventilation during cardiovascular resuscitation in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation*, 2013, 84: 1150-1155.
- [8] Hansen CM, Wissenberg M, Weeke P, et al. Automated external defibrillators inaccessible to more than half of nearby cardiac arrests in public locations during evening, nighttime, and weekends. *Circulation*, 2013, 128: 2224-2231.
- [9] 刘汉立,郑宏,郑炜,等. 萨勃心肺复苏机在心脏骤停治疗中的效果分析. *华夏医学*, 2015, 28: 5-8.
- [10] 余湛,张利远. 2010 年心肺复苏指南解读. *实用医学杂志*, 2012, 28: 1225-1226.
- [11] Callaway C W, Schmicker R, Kampmeyer M, et al. Receiving hospital characteristics associated with survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 2010, 81: 524-529.
- [12] Patrick Mohnle, Volker Hüge, Jan Polasek, et al. Survival after cardiac arrest and changing task profile of the cardiac arrest team in a tertiary care center. *The Scientific World Journal*, 2012, 2012: 1100-1108.
- [13] 路小光,康新,宫殿博. 1007 型萨勃心肺复苏机在急诊心肺复苏应用中的前瞻性对照研究. *中国危重病急救医学*, 2010, 22: 496-497.
- [14] 王增武,董颖. 2015 年《AHA 心肺复苏与心血管急救指南》解读. *中国循环杂志*, 2015, 30: 8-22.
- [15] Perkins GD, Brace S, Gates S. Mechanical chest-compression devices: current and future roles. *Curr Opin Care*, 2011, 16: 203-210.
- [16] 孙晓莉,郑雪冰,杨海玲. 叠加通气模式联合心肺复苏机对心肺脑复苏的影响. *中华急诊医学杂志*, 2009, 18: 526-528.
- [17] 李小燕. 心肺复苏机用于超长心肺复苏的效果观察. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20: 1076-1077.
- [18] 朱有胜,褚俊,韩永生,等. 不同胸外按压方式对老年患者心肺复苏效果的影响. *中国临床保健杂志*, 2014, 17: 472-474.
- [19] 胡宏强,沈七襄,张正迪,等. 中心静脉血、肘静脉血与混合静脉血血气分析指标值相关性研究. *中国军医杂志*, 2011, 39: 212-214.

(收稿日期: 2015-11-05)

(编辑: 汪碧蓉)

临床研究

肾动脉计算机断层摄影术成像意外检出自发性孤立性肠系膜上动脉夹层 12 例分析

梁杉, 王照谦, 贾崇富, 杨志强, 孙喜霞, 王浩, 贾学燕, 陈爱军

摘要

目的: 探讨高血压患者肾动脉双源计算机断层摄影术(CT)图像上意外检出自发性孤立性肠系膜上动脉夹层(SISMAD)的特征, 提高对该病的认识。

方法: 2010-03 至 2015-04 临床怀疑继发性高血压并接受肾动脉双源 CT 检查的 4 107 例患者, 意外检出 SISMAD 12 例, 其中 3 例有轻微腹痛, 余患者无明显腹部症状, 记录夹层的位置、累及范围、真假双腔、剥离内膜片、分支是否受累和肠壁是否增厚、水肿及肠梗阻等。

结果: 12 例 SISMAD 患者均为 CT 意外发现, 约占 0.3%。肾动脉双源 CT 轴位图像结合后处理技术均可清晰显示 SISMAD 内膜破口、真假双腔、剥离内膜片、分支均起自真腔。根据 Sakamoto 分型, 12 例患者均属于 I 型, 假腔近端及远端各有一处破裂口, 假腔内无充盈缺损。夹层破口位置与腹主动脉开口的距离为 (26.7 ± 11.3) mm, 累及范围为 (35.1 ± 11.7) mm。夹层动脉瘤样扩张 10 例, 扩张血管内径 (11.9 ± 2.5) mm。

结论: 肾动脉 CT 图像上 SISMAD 的意外检出率为 0.3%, 每一个影像医师都应该利用常规肾动脉 CT 图像评价患者是否存在肠系膜上动脉夹层。

关键词 肠系膜上动脉; 夹层; 体层摄影术, X 线计算机; 高血压

Unexpected Detection of Spontaneous Isolated Superior Mesenteric Artery Dissection by Renal Artery CT Imaging in 12 Hypertension Patients

LIANG Shan, WANG Zhao-qian, JIA Chong-fu, YANG Zhi-qiang, SUN Xi-xia, WANG Hao, JIA Xue-yan, CHEN Ai-jun.
Department of Cardiac Imaging, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian (116011), Liaoning, China
Corresponding Author: JIA Chong-fu, Email: wzx1128@163.com

Abstract

Objective: To study the features of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection (SISMAD) by unexpected detection of renal artery dual-source CT (DSCT) imaging in hypertension patients.

Methods: A total of 4107 patients with suspected secondary hypertension received renal artery DSCT examination in our hospital from 2010-03 to 2015-04 were studied and SISMAD was unexpectedly found in 12 patients. There were 3 patients with mild abdominal pain and the rest without obvious abdominal symptoms. The position and length, true and false lumens, detached tunica intimal flap and branch involvement of dissection, intestinal wall edema and ileus were recorded.

Results: SISMAD in all 12 (0.3%) patients were found unexpectedly. Axial CT with post-processing technique clearly displayed the ruptured tunica intimal orifice, true and false lumens, detached intimal flap; the branches were all originated from true lumen. According to Sakamoto classification, all 12 patients were belong to Type I as the true and false lumens were with an entry and re-entry respectively, no filling defect in false lumen. The distance from orifice of dissection to root of abdominal aorta was (26.7 ± 11.3) mm and the length of dissection was (35.1 ± 11.7) mm. There were 10 patients with aneurysmal expansion with the diameter of (11.9 ± 2.5) mm.

Conclusion: Unexpected detection of SISMAD by renal artery CT imaging was about 0.3%, radiologist should pay special attention to find superior mesenteric artery dissection in hypertension patients.

Key words Superior mesenteric artery; Dissection; Tomography, X-ray computed; Hypertension

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:676.)

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
作者简介: 梁杉 硕士研究生 研究方向为心血管影像诊断 Email: 974407017@qq.com 通讯作者: 贾崇富 Email: wzx1128@163.com
中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0676-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.013

自发性孤立性肠系膜上动脉夹层(SISMAD)是指单独出现不合并主动脉夹层的非损伤性肠系膜上动脉夹层,较为少见^[1],其临床表现无特异性,易漏诊、误诊,但可引起肠梗阻、肠缺血甚至坏死或夹层动脉瘤样扩张破裂导致大出血而严重威胁患者生命,因此早期诊断对下一步治疗方案的制定、降低死亡率具有重要意义。本文初步回顾性分析 12 例意外检出的 SISMAD 的影像学特征及原因,以期引起影像及临床医师的高度重视。

1 资料与方法

研究对象: 我院 2010-03 至 2015-04, 临床怀疑继发性高血压并接受肾动脉双源计算机断层摄影术(CT)检查的患者 4 107 例, 意外检出 SISMAD 患者 12 例, 其中男 10 例, 女 2 例, 年龄 31~81 岁, 平均(58.5±19.7)岁。追问病史 3 例有轻微腹痛, 余 9 例无明显腹痛症状, 12 例均有高血压病史, 高血压病程为 1.5~30 年, 平均病程为(15.5±12.7)年, 其中 3 例有糖尿病病史。

扫描技术: 使用德国西门子第二代炫速双源 CT 扫描范围: 自膈顶至髂嵴水平; 扫描方向: 头→足。扫描参数: 管电压 120 KV, 管电流 300 mA, 螺距 0.5, 扫描速度 0.33 ms/r, 准直器宽度 0.6 mm×128 mm, 重建层厚 1 mm。使用高压注射器, 以 5.0 ml/s 的流速注射 80 ml 碘造影剂, 然后以同样流速注射 30 ml 生理盐水。在主动脉弓层面选择感兴趣区, 采用对比剂示踪法, 当感兴趣区内达到设定的阈值 100 Hu 时, 延迟 6 s 启动扫描。

图像后处理和观察指标: 应用多平面重组、最大密度投影、曲面重组及容积再现多种后处理技术多角度显示病变。记录夹层的位置、累及范围、真假双腔、剥离内膜片、分支是否受累、假腔内有无血栓、夹层动脉是否瘤样扩张、肠壁有无增厚、水肿及肠梗阻征象。

根据 Sakamoto 分型^[2], 将 SISMAD 分为 4 型: Sakamoto I 型, 假腔近端及远端各有一处破裂口, 真假腔内均无血栓, 血流通畅; Sakamoto II 型, 假腔仅近端有破口; Sakamoto III 型, 可见溃疡样龛影突入假腔, 假腔内血栓形成; Sakamoto IV 型, 假腔内完全由血栓充填。

2 结果

临床怀疑继发性高血压并行肾动脉双源 CT 检查的 4 107 例患者中, 意外检出 SISMAD 12 例, 约占 0.3%。12 例患者 CT 图像均清晰显示肠系膜上动脉夹层的内膜破口、真假双腔、剥脱内膜片及其分支血管(图 1A~1D)。



注:1A: 轴位图像; 1B: 曲面重组图像; 1C: 最大密度投影图像; 1D: 容积再现图像。计算机断层摄影术显示肠系膜上动脉夹层近端及远端破裂口, 真腔(如图粗箭头所示), 假腔(如图细箭头所示), 累及范围, 低密度内膜片, 肠系膜上动脉主干瘤样扩张及其分支血管均起自真腔

图 1 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层计算机断层摄影术征象

12 例患者均属于 Sakamoto I 型。近端夹层破口距腹主动脉开口的距离为 9.5~47.5 mm, 平均为(26.7±11.3)mm, 累及范围为 12.8~57.6 mm, 平均(35.1±11.7)mm。夹层动脉瘤样扩张 10 例, 扩张血管内径为 8.6~16.5 cm, 平均(11.9±2.5)mm。肠系膜上动脉各分支均起自真腔, 无狭窄及扩张征象。

12 例患者均无肠壁增厚、水肿及肠梗阻征象。

3 讨论

肾动脉 CT 成像为继发性高血压原因筛查的首选检查方法。常规肾动脉 CT 扫描范围是从膈顶至髂嵴水平, 在显示肾动脉的同时相应层面内肠系膜

上动脉亦可清晰显示。在肾动脉 CT 图像的判读过程中,除观察肾动脉病变外,还应该仔细观察扫描层面内肠系膜上动脉的情况,尤其注意是否存在临床漏、误诊的肠系膜上动脉夹层。少数肠系膜上动脉夹层表现为急性腹痛,部分患者可伴有恶心、呕吐症状,可能由夹层本身引起或夹层继发肠缺血引起,但大多数肠系膜上动脉夹层的临床表现不典型,可无明确症状,不具特征性,易被临床漏、误诊而延误了患者的诊治。文献报道,尸检意外发现 SISMAD 的发生率为 0.06%^[3]。本组 4 107 例患者中,意外检出 SISMAD 12 例,约占 0.3%,高于尸检报道,可能与本组患者有长期高血压病史有关。所以在临床无任何提示 SISMAD 的情况下,利用常规肾动脉双源 CT 图像意外检出 SISMAD,不仅提高了 SISMAD 的早期检出率,而且对其临床诊断、鉴别诊断及治疗方案的选择具有重要的意义。

SISMAD 临床上较少见,由 Bauersfeld 在 1947 年首次报道^[4],最早期诊断主要依赖尸检,国内外文献报道病例有限,且多为个案报道。分析本组 12 例 SISMAD 的影像学征象,总结如下:(1) 12 例患者均属于 Sakamoto I 型,假腔近端及远端各有一处破裂口。理论上 I 型患者的血流动力学尚无改变,假腔血流也相对稳定,这可能是其临床表现较隐匿且预后相对较好的原因之一。(2) 肠系膜上动脉各分支均起自真腔且无狭窄及扩张征象,这可能也是本组患者无肠梗阻和肠管缺血甚至坏死的一个重要原因。(3) 夹层累及范围局限,平均累及长度约为 (35.1 ± 11.7) mm。但随着病情的进展,若肠系膜上动脉夹层累及范围增加、假腔内血栓形成和真腔变窄则可能发生肠梗阻及肠管缺血坏死甚至夹层瘤样扩张破裂而导致腹腔大出血,因此在保守治疗过程中密切随诊观察夹层变化至关重要。Takayama 等^[5]观察发现大多数 SISMAD 患者给予胃肠道休息、严格控制血压、抗凝、抗血小板及严密观察的保守治疗后症状可得到满意消失。Satokawa 等^[1]报道了 11 例 SISMAD 患者经保守治疗后夹层累及范围从 (38.0 ± 15.1) mm 减少至 (20.7 ± 15.7) mm,且均无消化系统并发症。Zerbib 等^[6]认为 Sakamoto II、III 和 IV 型患者如果出现血管扩张至 2 cm 及其以上、真腔狭窄达 70% 或者对于保守治疗效果不理想的患者,多数研究者推荐首选腔内支架置入治疗,而有肠坏死或夹层破裂迹象的患者,才推荐外科手术,包括主动脉—肠系膜上动脉旁路、髂动脉—肠系膜

上动脉人工血管旁路及取栓内膜剥脱补片成形术。本组患者 10 例夹层管腔呈瘤样扩张,扩张血管平均内径为 (11.9 ± 2.5) mm,但均未达 2 cm,真腔无明显狭窄,且假腔内无血栓形成,可能与假腔同时存在入口和出口有关,因此临床建议采用保守治疗。

本病的发病机制尚有待继续研究,可能与肠系膜上动脉的解剖结构相关,有学者指出夹层破口通常距离腹主动脉约 1.5~3 cm,该位置恰好是由固定段至活动段的移行部位,部分患者走行弯曲,由于血管壁外部应力及血流动力学剪切力的急剧变化而造成内膜撕裂形成夹层,本组患者肠系膜上动脉夹层破口距腹主动脉的平均距离为 (26.7 ± 11.3) mm,与文献报道相符合。Mousa 等^[7]认为 SISMAD 好发于男性患者,且可能与高血压、动脉粥样硬化、内膜纤维发育不良、中膜坏死、血管性介入、腹部探查或腹部外伤等有关,本组患者平均年龄 58.5 岁,且 10/12 例为男性,全部患者均有高血压病史。

综上所述,肾动脉 CT 图像上 SISMAD 的意外检出率为 0.3%,常规肾动脉 CT 图像上可清晰显示扫描层面内的肠系膜上动脉,且患者无需接受额外的 X 线辐射。尤其对于有长期高血压病史的中老年患者,每一个影像医师都应该利用常规肾动脉 CT 图像评价是否存在肠系膜上动脉夹层,避免漏、误诊,为临床制定下一步治疗方案提供依据。

参考文献

- [1] Satokawa H, Takase S, Seto Y, et al. Management strategy of isolated spontaneous dissection of the superior mesenteric artery. *Ann Vasc Dis*, 2014, 7: 232-238.
- [2] Sakamoto I, Ogawa Y, Sueyoshi E, et al. Imaging appearances and management of isolated spontaneous dissection of the superior mesenteric artery. *Eur J Radiol*, 2007, 64: 103-110.
- [3] 陈跃鑫,刘昌伟,刘暴.孤立性肠系膜上动脉夹层的病例荟萃分析. *中华外科杂志*, 2008, 88: 3345-3348.
- [4] Casella IB, Bosch MA, Sousa WO Jr. Isolated spontaneous dissection of the superior mesenteric artery treated by percutaneous stent placement: case report. *J Vasc Surg*, 2008, 47: 197-200.
- [5] Takayama T, Miyata T, Shirakawa M, et al. Isolated spontaneous dissection of the splanchnic arteries. *J Vasc Surg*, 2008, 48: 329-333.
- [6] Zerbib P, Perot C, Lambert M, et al. Management of isolated spontaneous dissection of superior mesenteric artery. *Langenbecks Arch Surg*, 2010, 395: 437-443.
- [7] Mousa AY, Coyle BW, Affuso J, et al. Nonoperative management of isolated celiac and superior mesenteric artery dissection: case report and review of the literature. *Vascular*, 2009, 17: 359-364.

(收稿日期:2015-12-08)

(编辑:漆利萍)

临床研究

肥厚型心肌病合并左心室心尖部室壁瘤患者的临床特征

李华, 闫朝武, 徐仲英, 李建荣, 孟红, 王浩, 孙洁静, 吕建华, 刘琼

摘要

目的: 分析总结肥厚型心肌病合并左心室心尖部室壁瘤患者的临床特征。

方法: 2007-01 至 2013-01 共 1 194 例肥厚型心肌病患者在北京同仁医院接受检查, 其中 23 例(1.94%) 合并左心室心尖部室壁瘤, 男 19 例, 女 4 例。所有患者均除外冠心病, 并接受超声心动图和心血管造影检查。

结果: 23 例患者中, 左心导管检查证实其中 21 例患者左心室中部存在梗阻, 其中 7 例患者同时合并左心室流出道梗阻。21 例左心室梗阻患者收缩期压差为 (56.8 ± 12.9) mmHg ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$); 另外 2 例患者为心尖肥厚型心肌病。患者的左心室室壁最大厚度为 (21.8 ± 6.3) mm, 左心室横径 (39.4 ± 5.2) mm。心电图检查提示, 3 例患者合并阵发性室性心动过速。心血管造影检查发现, 6 例患者合并冠状动脉肌桥, 并且均位于冠状动脉前降支。 (2.7 ± 1.3) 年随访过程中, 5 例患者发生心血管不良事件, 其中 2 例患者充血性心力衰竭加重, 3 例患者发生室性心动过速。

结论: 肥厚型心肌病伴发左心室心尖部室壁瘤最常见于左心室中部肥厚型梗阻性心肌病患者, 其中部分患者同时合并左心室流出道梗阻。这些患者心血管不良事件发生率高, 早期准确诊断对指导临床治疗至关重要。

关键词 心肌病, 肥厚性; 心脏室壁瘤; 疾病特征

Clinical Features in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Combining Left Ventricular Apical Aneurysm

LI Hua, YAN Chao-wu, XU Zhong-ying, LI Jian-rong, MENG Hong, WANG Hao, SUN Jie-jing, LV Jian-hua, LIU Qiong. Cardiovascular Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing (100730), China
Corresponding Author: LI Hua, Email: 1015216589@qq.com

Abstract

Objective: To analyze the clinical features in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) combining left ventricular apical aneurysm (LVAA).

Methods: A total of 1194 HCM patients treated in our hospital from 2007-01 to 2013-01 were studied. There were 23 (1.93%) patients combining with LVAA including 19 male and 4 female; coronary artery disease (CAD) was excluded and the patients received echocardiography and coronary angiography (CAG) examinations.

Results: There were 21/23 LVAA patients having left mid-ventricular obstruction and 7 of them combining simultaneous left ventricular outflow obstruction. The average pressure gradient in those 21 patients was (56.8 ± 12.9) mmHg and the rest 2 patients suffered from apical hypertrophic cardiomyopathy. The mean maximum thickness of left ventricular wall was (21.8 ± 6.3) mm and the dimension of left ventricle was (39.4 ± 5.2) mm. Electrocardiography showed that 3 patients had paroxysmal ventricular tachycardia; CAG indicated that 6 patients combined with coronary artery muscular bridge at left anterior descending (LAD) artery. The patients were followed-up for (2.7 ± 1.3) years and adverse cardiovascular events occurred in 5 patients during that period.

Conclusion: HCM combining LVAA was most frequently happened in patients with left mid-ventricular hypertrophic cardiomyopathy, some of them combining simultaneous left ventricular outflow obstruction and had the higher occurrence rate of adverse cardiovascular events. Early and accurate diagnosis is very important for guiding clinical treatment.

Key words Cardiomyopathy, hypertrophic; Heart aneurysm; Disease attributes

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:679.)

基金项目: 北京市自然科学基金(7162160); 国家自然科学基金(81341045)
作者单位: 100730 北京市, 首都医科大学附属北京同仁医院 心血管疾病诊疗中心(李华、孙洁静); 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 放射科(闫朝武、徐仲英、吕建华、刘琼), 超声科(李建荣、孟红、王浩)
作者简介: 李华 硕士研究生 研究方向为冠心病和心肌病的诊断与治疗 Email: 1015216589@qq.com 通讯作者: 李华
中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0679-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.014

肥厚型心肌病 (HCM) 伴左心室心尖部室壁瘤 (LVAA) 在临床上罕见, 属于 HCM 的特殊类型^[1-12]。这类患者冠状动脉通常无有意义的病变, 因此难以用心肌梗死所致室壁瘤解释, 到目前为止, 其发生机理仍然不清。近年来的研究认为, 合并 LVAA 的 HCM 患者预后较差, 其不良心血管事件发生率高^[1]。因此, 早期准确诊断这类患者具有重要临床意义, 可以为临床治疗提供指导。本研究总结 23 例合并 LVAA 的 HCM 患者临床资料, 分析其临床特征。

1 资料与方法

研究对象: 2007-01 至 2013-01, 共 1 194 例 HCM 患者在北京同仁医院接受检查, 其中 23 例 (1.94%) 合并 LVAA 的 HCM 患者纳入本研究, 男 19 例, 女 4 例, 诊断 LVAA 时平均年龄为 (56.8 ± 12.9) 岁, 诊断 HCM 时平均年龄为 (31.9 ± 5.9) 岁。所有患者均有完整的临床资料, 包括心电图、超声心动图、X 线胸片等检查结果, 均接受左心导管检查并接受冠状动脉造影, 以排除冠心病。HCM 和 LVAA 的诊断主要依据超声心动图和左心室造影检查。

诊断标准: (1) HCM 诊断^[13]: 左心室壁肥厚, 舒张末期最大室壁厚度 ≥ 15 mm (或有明确家族史患者室壁厚度 ≥ 13 mm), 同时排除能够引起室壁肥厚的其他心血管疾病或者全身疾患 (高血压、主动脉瓣狭窄、心肌淀粉样变性等); 左心室中部肥厚梗阻型, 即超声心动图提示左心室中部收缩期梗阻, 左心室心尖部至左心室基底部存在压力阶差 ≥ 30 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa, 超声心动图) 或 ≥ 20 mmHg (左心导管检查)^[2]; 心尖肥厚型心肌病, 即左心室乳头肌附着点以远舒张末期最大室壁厚度 ≥ 15 mm (或有明确家族史患者室壁厚度 ≥ 13 mm)。(2) LVAA 诊断^[14]: 左心室心尖部室壁菲薄但连续性完整, 收缩期心尖局限性膨出, 室壁无运动或矛盾运动, 远端心尖部籍宽大交通口与近端心腔相通。(3) 心血管不良事件^[13, 15]: 包括心源性猝死, 持续或非持续性室性心动过速 (包括心室扑动和心室颤动), 充血性心力衰竭新发或加重 (纽约心脏协会心功能分级增加 ≥ 1 级) 以及血栓栓塞。

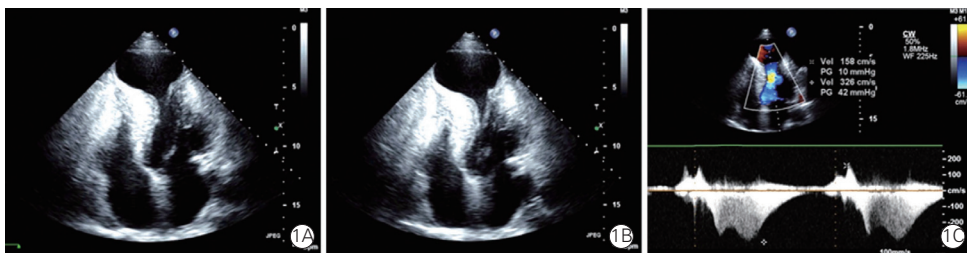
左心导管及造影检查: 局部麻醉下, 穿刺右侧股动脉或右侧桡动脉, 送入 5F 多功能导管 (Outlook

血管造影用导管, 日本 TERUMO 公司) 或 6FJL、JR 导管 (美国强生 Cordis 公司), 行左心导管检查及选择性左、右冠状动脉造影检查。随后交换 5F/6F 猪尾导管 (日本 TERUMO 公司) 行左心室造影。左心室收缩压差的测量: 导管自左心室心尖部 - 左心室中部 - 左心室流出道 - 升主动脉连续测压, 计算收缩期压力阶差。

统计学方法: 本研究采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均值 ± 标准差表示。

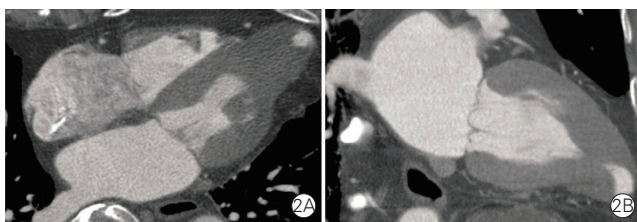
2 结果

23 例患者 (男 19 例, 女 4 例) 平均年龄为 (56.8 ± 12.9) 岁 (19~75 岁), 平均病程为 (25.0 ± 9.8) 年。其中 14 例患者仅存在左心室中部肥厚梗阻 (图 1), 7 例患者左心室中部及流出道均存在梗阻, 另外 2 例患者无梗阻, 为心尖肥厚型 HCM (图 2)。所有患者均无急性胸痛病史, 其中 16 例患者存在活动后胸闷不适, 6 例患者有晕厥病史, 8 例患者有明确的 HCM 家族史。纽约心脏协会心功能 I 级 13 例, II 级 6 例, III 级 2 例, IV 级 2 例。心电图检查提示, 3 例患者存在室性心动过速。超声心动图检查发现, 患者的 LVAA 大小平均为 (41.0 ± 20.7) mm; 左心房前后径为 (50.6 ± 5.3) mm; 左心室横径为 (39.4 ± 5.2) mm; 左心室室壁最大厚度为 (21.8 ± 6.3) mm; 左心室射血分数为 (63.8 ± 11.4) %, 其中终末期 HCM 患者 2 例 (左心室射血分数 < 50%)。二尖瓣中 - 重度关闭不全 8 例, 另外 3 例患者 LVAA 内可见附壁血栓形成, 1 例患者合并少量心包积液。左心导管检查提示, 21 例左心室梗阻患者收缩期压差为 (56.8 ± 12.9) mmHg (同时存在左心室中部和流出道梗阻的患者, 计算其压差总和)。选择性冠状动脉造影发现, 6 例患者存在冠状动脉肌桥, 并且均位于前降支。(2.7 ± 1.3) 年随访过程中, 无患者死亡, 5 例患者发生心血管不良事件, 其中 2 例患者充血性心力衰竭加重, 3 例患者发生室性心动过速。1 例患者在急诊出现心室颤动, 遂植入埋藏式心脏复律除颤器; 5 例患者接受外科手术 (改良 Morrow 手术, 术前均接受药物治疗) 治疗, 术后无死亡病例; 其余 17 例患者接受药物治疗, 其中 2 例接受利尿剂治疗, 13 例接受 β 受体阻滞剂 (琥珀酸美托洛尔) 治疗, 6 例患者接受钙拮抗剂 (盐酸地尔硫草) 治疗。



注: 心尖四腔心切面(1A 为舒张期, 1B 为收缩期), 可见左心室中部室壁明显肥厚, 收缩期左心室中部梗阻; 另外, 左心室远段心尖部室壁变薄, 无运动, 形成巨大室壁瘤(大小约 53 mm×37 mm)。1C: 多普勒成像, 进一步证实左心室中部存在梗阻

图 1 左心室中部肥厚型心肌病合并心尖部室壁瘤形成患者的超声心动图结果



注: 2A: 收缩末期四腔心切面; 2B: 收缩末期两腔心切面, 可见左心室心尖部室壁增厚, 伴远段心尖部小室壁瘤形成(大小约 14 mm×12 mm)。患者超声心动图检查为心尖肥厚型心肌病(最厚处约 16 mm)伴心尖远段局限性膨出, 形成心尖部小室壁瘤, 瘤壁无运动

图 2 心尖肥厚型心肌病合并左心室心尖部室壁瘤形成患者多层螺旋计算机断层摄影重建图

3 讨论

HCM 合并 LVAA 是一种少见的 HCM 亚型, 其发生率很低, 相关研究多数以个案报道为主。本研究是目前国际上最大样本组, 因此具有良好的代表性。我们的研究发现, HCM 合并 LVAA 占 HCM 患者的 1.94%, 这与欧美统计的数据接近(2%)^[1]。值得注意的是, 合并 LVAA 的 HCM 患者预后不良, 其不良心血管事件发生率高, 是需要特殊处理的高危人群。本研究的结果也证实了这一观点: 大约 20% 的患者随访过程中出现不良心血管病事件。因此, 对这类患者的早期准确诊断至关重要, 可以为临床提供有效指导。

本组 21 例 LVAA 患者左心室中部存在肥厚梗阻, 另外 2 例患者继发于左心室心尖肥厚型 HCM。目前大多数研究认为, LVAA 好发于左心室中部肥厚型梗阻性 HCM 和心尖肥厚型 HCM 这两个亚型, 其他 HCM 亚型出现 LVAA 非常罕见。本研究也支持这一观点。但是上述两个亚型的 HCM 患者发生 LVAA 的机理目前尚不清楚。对左心室中部肥

厚型梗阻性 HCM 所致的 LVAA, 目前认为多种因素都可能导致其形成, 包括左心室中部梗阻造成左心室心尖部压力负荷及室壁张力增加、冠状动脉灌注压力减低、冠状动脉血流储备降低造成微小血管病变、冠状动脉痉挛等^[1]。对于左心室心尖部 HCM 患者, LVAA 形成的机理

显然不同于左心室中部肥厚型梗阻性 HCM, 因为不存在压力阶差; 目前有学者提出“Burning off”理论, 认为肥厚的心尖部心肌耗竭其代偿能力后, 由肥厚转而变薄扩张, 继而发展为 LVAA。

本研究中, 经导管连续测压证实, 7 例患者同时合并左心室中部和流出道梗阻。虽然 HCM 根据梗阻部位分为左心室流出道梗阻和左心室中部梗阻两种, 但二者并非完全独立, 一些患者可以同时存在^[2, 16]。在出现 LVAA 的梗阻性 HCM 患者中, 大多数研究主要关注左心室中部的梗阻征象, 对可能合并的左心室流出道梗阻关注很少。到目前为止, 关于左心室流出道和中部梗阻同时存在的报道很少^[16]。当然, 这很大程度上是因为 HCM 患者中 LVAA 的发生率很低, 而接受左心导管检查的患者就更少, 因此可能低估了两处梗阻合并存在的发生率。本研究中左心导管检查发现, 二者共存并不少见, 其比例达 1/3。因此, 在这些 LVAA 患者的临床诊断中, 需要密切关注左心室流出道和中部两处梗阻同时存在的情况, 防止出现漏诊。

本研究中, 虽然 70% 的患者存在胸闷、气短症状, 但所有患者均无急性心肌梗死病史, 因此我们认为这些 LVAA 形成与冠心病所致室壁瘤不同, 不是急性心肌梗死所致。目前, 继发于 HCM 的 LVAA 形成属急性还是慢性过程尚无定论。虽然近年来的研究倾向于后者, 但也存在一些支持急性缺血造成 HCM 患者形成 LVAA 的证据^[17]。我们的结果支持继发于 HCM 的 LVAA 形成属于慢性过程, 而非急性。

本组患者中, 虽然冠心病均被排除, 但 6 例患者存在冠状动脉肌桥。在 HCM 患者中, 冠状动脉肌桥的发生率远高于普通人群, 这一点已经被临床证实^[18]。关键的问题是, 冠状动脉肌桥是否可以造成 LVAA, 这方面目前还不清楚。因为在 HCM 患者中, 冠状动脉肌桥的发生率高而 LVAA 的发生率

却很低, 因此很难完全用冠状动脉肌桥来解释 HCM 合并 LVAA 形成。另外, 目前冠状动脉肌桥与 HCM 患者的预后是否相关还存在争议。

本研究对合并 LVAA 的 HCM 患者的临床诊断主要通过超声心动图和心血管造影检查完成。超声心动图检查是临床上最常用的筛查方法, 操作简单方便, 但易受声窗和操作者经验等影响。而心血管造影不仅可以明确诊断, 而且可以准确获得血液动力学资料, 但其有创性限制了临床应用^[19, 20]。对于合并 LVAA 的 HCM 患者, 多层螺旋计算机断层摄影和心脏磁共振检查也是重要的补充方法, 其诊断效率高, 但价格昂贵等因素限制了其临床大规模普及^[13]。就临床角度而言, 认识合并 LVAA 的 HCM, 熟悉其临床征象至关重要。对于合并 LVAA 的 HCM 患者, 其临床最重要的鉴别诊断是冠心病心肌梗死所致 LVAA, 因为对于成人 HCM 患者而言, 合并冠心病并非少见。有研究认为, 高达 20% 的成人 HCM 患者伴发冠心病。最近有研究显示, 伴发冠心病的成人 HCM 患者死亡率明显升高^[21]。因为冠心病和 HCM 均可以形成 LVAA, 但是治疗方法大不相同, 因此对继发于 HCM 的 LVAA 和伴发冠心病 HCM 形成的 LVAA 鉴别诊断至关重要, 目前冠状动脉造影是鉴别诊断的主要方法。

综上所述, HCM 伴发 LVAA 的患者预后不良, LVAA 主要发生在左心室中部肥厚梗阻型 HCM 患者。同时合并左心室中部和流出道梗阻的 HCM 患者并非少见。对于 HCM 伴发 LVAA 的患者, 早期准确诊断至关重要, 能够及时指导临床治疗。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 闫朝武, 赵世华, 李华, 等. 左心室中部肥厚梗阻型心肌病临床及造影特征分析. *中华心血管病杂志*, 2010, 38: 1089-1092.
- [3] Gao XJ, Kang LM, Zhang J, et al. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm and sustained ventricular tachycardia: a case report and literature review. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124: 1754-1757.
- [4] Shenoy C, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm in brothers. *Am J Cardiol*, 2011, 108: 612-613.
- [5] Hsieh BP, Tauras J, Taub C. Continuous apex to left ventricle blood flow pattern in hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm and midventricular obstruction. *Echocardiography*, 2012, 29: E131-133.
- [6] Dahiya A, Thavendiranathan P, Thomas JD, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy with and without aneurysm. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 1709.
- [7] Song PS, Seol SH, Kim DI, et al. Apical aneurysm in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and midventricular obstruction. *Intern Med*, 2013, 52: 1653-1655.
- [8] Spina R, Granger E, Walker B, et al. Ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm successfully treated with left ventricular aneurysmectomy and cryoablation. *Eur Heart J*, 2013, 34: 3631.
- [9] Fujino N, Konno T, Yamagishi M, et al. Left ventricular apical aneurysm and systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*, 2014, 64: 253-255.
- [10] Shah DK, Schaff HV, Abel MD, et al. Ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91: 1263-1265.
- [11] Holloway CJ, Betts TR, Neubauer S, et al. Hypertrophic cardiomyopathy complicated by large apical aneurysm and thrombus, presenting as ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56: 1961.
- [12] Kobayashi K, Ohata T, Ueda H, et al. Recurrent sustained ventricular tachycardia, hypertrophic cardiomyopathy, and apical aneurysm: electroanatomic map-guided surgical ablation and left ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146: 983-985.
- [13] Chaowu Y, Shihua Z, Jian L, et al. Cardiovascular magnetic resonance characteristics in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*, 2013, 6: 1013-1020.
- [14] 闫朝武, 李华, 赵世华, 等. 磁共振鉴别心肌梗死后左室室壁瘤中的应用. *中华心血管病杂志*, 2011, 39: 45-48.
- [15] 闫朝武, 赵世华, 李华, 等. 肥厚型心肌病患者临床特征及肥厚节段分析. *中华心血管病杂志*, 2010, 38: 781-785.
- [16] Cianciulli TF, Saccheri MC, Konopka IV, et al. Subaortic and mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy with an apical aneurysm: a case report. *Cardiovasc Ultrasound*, 2006, 4: 15.
- [17] Sato Y, Matsumoto N, Matsuo S, et al. Mid-ventricular hypertrophic obstructive cardiomyopathy presenting with acute myocardial infarction. *Tex Heart Inst J*, 2007, 34: 475-478.
- [18] Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*, 2002, 287: 1308-1320.
- [19] 王妍, 何继强, 高阅春, 等. 711 例肥厚型心肌病患者临床特征分析. *中国循环杂志*, 2011, 26: 434-437.
- [20] 安硕研, 赵世华, 段福建, 等. 65 例左心室中部肥厚梗阻型心肌病的临床特点及预后. *中国循环杂志*, 2015, 30: 1053-1057.
- [21] Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation*, 2003, 108: 2342-2348.

(收稿日期: 2015-07-18)

(编辑: 朱柳媛)

临床研究

经皮肺动脉瓣植入术后患者心功能的变化 8 例分析

万俊义, 陆敏杰, 张戈军, 蒋世良, 徐仲英, 赵世华, 金敬琳, 宋会军, 潘湘斌

摘要

目的: 评价经皮肺动脉瓣植入术(PPVI)后患者左、右心室功能的变化。

方法: 对 2014-05-27 至 2015-03-25 在阜外医院成功行 PPVI 的 8 例患者进行研究。所有患者入院后进行临床症状、血浆 B 型利钠肽水平、心电图表现、X 线胸片、超声心动图检查、计算机断层摄影术及心脏磁共振成像等检查, 术后 6 个月复查, 以评估 PPVI 前后心室功能变化。

结果: 8 例患者年龄 14~42 (25.4±8.1) 岁, 其中 7 例法洛四联症矫治术后, 1 例肺动脉瓣狭窄成形术后 24 年; 超声心动图检查发现, 肺动脉瓣中-大量反流 3 例, 肺动脉瓣大量反流 5 例。与术前相比, 8 例患者 PPVI 后 6 个月右心室舒张末期前后径 [(44.0±4.8) mm vs (33.6±7.1) mm]、右心室舒张末期容积指数 [(150.1±25.7) ml/m² vs (111.4±39.1) ml/m²]、右心室收缩末期容积指数 [(107.8±21.5) ml/m² vs (80.7±22.2) ml/m²] 及右心室心排量 [(6.8±1.3) L/min vs (4.9±0.8) L/min] 均显著减小 (P 均 <0.05), 而右心室射血分数无明显改变 [(40.5±6.2) % vs (39.5±9.9) %, $P>0.05$]。与术前相比, 8 例患者 PPVI 后 6 个月左心室舒张末期前后径明显增大 [(42.9±4.4) mm vs (46.1±3.0) mm, $P<0.05$], 但手术前后左心室舒张末期容积指数 [(61.8±15.0) ml/m² vs (72.4±17.6) ml/m²]、左心室收缩末期容积指数 [(47.8±12.4) ml/m² vs (41.0±10.4) ml/m²]、左心室射血分数 [(50.9±5.5) % vs (52.8±6.7) %] 及左心室心排量 [(3.7±1.0) L/min vs (4.2±1.0) L/min] 差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。

结论: PPVI 可减轻患者右心室的容量负荷并促进右心室逆重塑, 同时将右心室收缩功能维持在正常水平, 其对左心室功能和几何构型的影响尚需进一步研究。

关键词 肺动脉瓣闭锁不全; 心脏导管插入术; 磁共振成像; 心室功能

Cardiac Functional Changes in 8 Patients After Percutaneous Pulmonary Valve Implantation

WAN Jun-yi, LU Min-jie, ZHANG Ge-jun, JIANG Shi-liang, XU Zhong-ying, ZHAO Shi-hua, JIN Jing-lin, SONG Hui-jun, PAN Xiang-bin.

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

Corresponding Author: ZHANG Ge-jun, Email: gjzhang212@163.com

Abstract

Objective: To evaluate the changes of left and right ventricular function in patients after percutaneous pulmonary valve implantation (PPVI).

Methods: A total of 8 patients with successful PPVI in our hospital from 2014-05-27 to 2015-03-25 were studied. The patients received pre-operative evaluation including clinical symptoms, plasma BNP levels, ECG, chest X-ray, echocardiography, CT and MRI examinations. Post-operative follow-up study was conducted at 6 months after PPVI to compare the ventricular functional changes.

Results: The average age in 8 patients was 14-42 (25.4±8.1) years including 7 with tetralogy of Fallot correction and 1 with pulmonary stenosis plasty for 24 years. Echocardiography found that 3 patients with mid to large pulmonary regurgitation and 5 with large regurgitation. Compared with pre-operation, at 6 months after PPVI, all patients had decreased right ventricular end-diastolic diameter (RVEDD) as (44.0±4.8) mm vs (33.6±7.1) mm, right ventricular end-diastolic volume index (RVEDVI) (150.1±25.7) ml/m² vs (111.4±39.1) ml/m², RVESVI (107.8±21.5) ml/m² vs (80.7±22.2) ml/m² and right ventricular cardiac output (RV-CO) (6.8±1.3) L/min vs (4.9±0.8) L/min, but right ventricular ejection fraction (RVEF) was similar (40.5±6.2) % vs (39.5±9.9) %, $P>0.05$; while

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 放射科(万俊义、陆敏杰、张戈军、蒋世良、徐仲英、赵世华、金敬琳、宋会军), 心外科(潘湘斌)

作者简介: 万俊义 主治医师 硕士 主要从事心血管影像诊断与介入治疗工作 Email: wanjunyi911@aliyun.com 通讯作者: 张戈军 Email: gjzhang212@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0683-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.015

increased LVEDD (42.9±4.4) mm vs (46.1±3.0) mm, $P<0.05$, but LVEDVI (61.8±15.0) ml/m² vs (72.4±17.6) ml/m², LVESVI (47.8±12.4) ml/m² vs (41.0±10.4) ml/m², LVEF (50.9±5.5) % vs (52.8±6.7) % and LV-CO (3.7±1.0) L/min vs (4.2±1.0) L/min were similar, all $P>0.05$.

Conclusion: PPVI may decrease right ventricular preload, improve its reverse remodeling and maintain systolic function at normal level in relevant patients; while the impacts on left ventricular function and geometry should be further studied.

Key words Pulmonary valve insufficiency; Heart catheterization; Magnetic resonance imaging; Ventricular function

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:683.)

肺动脉瓣反流少见, 医源性因素目前是临床上最常见、最具临床意义的病因, 最常见于法洛四联症等有右心室流出道狭窄患者术后, 也是目前经皮肺动脉瓣植入术 (PPVI) 最主要的适合人群。肺动脉瓣反流会引起右心室容量过度负荷和右心室壁肥厚, 肺动脉瓣反流的患者早期常无症状, 长期、慢性的肺动脉瓣反流会引起严重的右心室功能不全, 增加致死性心律失常和猝死的风险。

PPVI 是治疗肺动脉瓣反流的新技术, 具有创伤小、术后恢复快等优点, 也有良好的近、中期疗效。PPVI 纠正了肺动脉瓣反流, 必将会对心脏血液动力学及心功能产生影响。本研究以患者临床症状、心功能分级、血浆 B 型利钠肽 (BNP) 水平、超声心动图检查和磁共振检查综合分析 PPVI 术后心功能的变化。

1 资料与方法

研究对象: 选择 2014-05-27 至 2015-03-25 于我院成功施行 PPVI 的 8 例患者进行研究, 其中男 3 例, 女 5 例; 年龄 14~42 (25.4±8.1) 岁; 身高 155~173 (162.5±5.1) cm; 体质量 50.0~64.5 (56.3±4.3) kg。所有患者入院后进行全面的临床评估, 包括临床症状、血浆 BNP 水平、心电图表现、X 线胸片、超声心动图检查、计算机断层摄影检查及心脏磁共振检查。所有患者术前经心脏磁共振检查确诊为肺动脉瓣中度或重度关闭不全。术后 1 个月和 3 个月时复查心电图、X 线胸片及超声心动图检查, 术后 6 个月复查血浆 BNP 水平、心电图、X 线胸片及超声心动图、心脏磁共振及计算机断层摄影检查。8 例患者均置入国产杭州启明公司肺动脉带瓣支架。本临床试验已通过伦理委员会申请, 所有患者或其法定代理人术前签署知情同意书。

PPVI 实施过程:(1) 8 例患者均采用气管插管、全身麻醉下进行手术;(2) 瓣膜植入前行常规右心导

管检查, 测量血液动力学参数;(3) 静脉内注射普通肝素 (100 IU/kg);(4) 使用超硬导丝经右股静脉一下腔静脉—右心房—右心室—肺动脉以达左肺动脉分支远端 (建立轨道);(5) 经导丝送入测量球囊导管至右心室流出道—主肺动脉部位, 并植入 5 Fr 猪尾导管至升主动脉窦部行同步肺动脉测量球囊与冠状动脉造影;(6) 以 22 F 皮肤扩张器扩张股静脉, 送入已装置瓣膜的输送系统 (杭州启明公司, 中国) 至主肺动脉, 行造影检查以确定瓣膜处于正确位置, 而后退出输送系统外鞘, 释放带瓣膜支架。(7) 术中连续使用造影评价临床和血液动力学结果。行基线和瓣膜植入后肺动脉和右心室血管造影检查以评估瓣膜位置、瓣膜功能及有无瓣周漏。(8) 术后检测血液动力学参数, 行肺动脉血管造影检查以评估瓣膜是否有反流。7 例患者术后 6 个月内口服阿司匹林 100 mg/d 抗血小板治疗, 1 例伴心房扑动的患者术后服用华法林进行抗凝治疗。

磁共振成像检查及图像分析: 采用 1.5 T 超导磁共振成像仪 (德国 Siemens Magnetom Avanto 1.5 T), 最大梯度 45 mT/m, 最大梯度切换率 200 mT/(m·ms)。应用 8 通道心脏线圈和 6 通道脊柱线圈, 心电图门控采用磁共振兼容的无线矢量心电图门控板。检查时 2D 黑血半傅利叶采集单次激发自旋回波 (HASTE) 以及常规自旋回波序列 (TSE) 包括 T1WI、T2WI 联合应用, 轴、矢和冠状位成像。磁共振成像电影序列采用心脏长轴切面 (四腔心) 及心底至心尖左心室短轴切面, 一般 7~8 层, 层厚 6 mm, 间距 3~4 mm。胸腔内径测量方法: 选择电影序列舒张期左心室短轴中段切面测量左心室舒张末期内径, 选择舒张期四腔心切面沿室间隔作垂线来测量右心室舒张末期内径。心功能测量方法: 采用 Argus 心脏功能软件对所得电影图像进行测量与分析评估, 手工描记结合半自动软件描记短轴位舒张末期和收缩末期左、右心室心内和外膜轮廓, 不包括左、右心室流出道层面, 乳头肌算入心室血池内。对勾画的轮廓进行容积分析, 计算左、右心室舒张末期容积指数、收缩

末期容积指数、心排量和射血分数。

统计学处理:采用 SPSS 16.0 统计软件包进行配对资料 *t* 检验及一般统计量处理。计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

患者基线临床资料:8 例患者中男 3 例,女 5 例,年龄 14 ~ 42 (25.4 ± 8.1) 岁;7 例法洛三联症矫治术后,1 例肺动脉瓣狭窄成形术后 24 年;4 例患者活动后胸闷,其中 1 例伴有胸痛,1 例伴有双下肢浮肿,1 例发作性头晕;6 例患者纽约心脏协会(NYHA)心功能 II 级,2 例患者 NYHA 心功能 III 级。2 例患者服用利尿剂,1 例服用酒石酸美托洛尔,1 例服用地高辛。术前患者的平均血浆 BNP 水平为 (404.7 ± 624.0) pg/ml [(42.0~1 891.0) pg/ml]。心电图检查显示,5 例患者存在完全性右束支阻滞,1 例心房扑动,1 例交界区逸搏心律,1 例室性期前收缩;超声心动图检查显示,患者术前平均左心室射血分数为 (53.3 ± 18.8) %,肺动脉瓣中-大量反流 3 例,肺动脉瓣大量反流 5 例,三尖瓣轻或轻-中度反流 7 例。

随访:术后随访 6 个月,4 例伴胸闷、胸痛及双下肢浮肿的患者症状缓解。8 例患者 NYHA 心功能均为 I 级。2 例需长期服用利尿剂的患者术后 2 周停用利尿剂;1 例患者术后即出现心前区异物感,3 个月后症状消失,1 例患者术后出现臂丛神经损伤。患者的平均血浆 BNP 水平降至 (235.8 ± 330.7) pg/ml [(40.0~1 031.0) pg/ml]。心电图检查未出现新发生的心律失常和传导阻滞;经胸超声心动图检查显示,患者的右心房和右心室较术前减小,平均左心室射血分数为 (61.1 ± 4.0) %;所有患者生物瓣功能良好,无明确反流;1 例患者右肺动脉开口部分被支架遮挡,流速轻度加快 (2.5 m/s),1 例患者肺动脉瓣口流速稍快 (1.6 m/s)。

患者 PPVI 前后磁共振成像心室功能的变化(表 1):与术前相比,8 例患者 PPVI 后 6 个月右心室舒张末期前后径、右心室舒张末期容积指数、右心室收缩末期容积指数及右心室心排量均显著减小 (P 均 < 0.05),而右心室射血分数无明显改变 ($P > 0.05$)。与术前相比,8 例患者 PPVI 后 6 个月左心室舒张末期前后径明显增大 ($P < 0.05$),但手术前后左心室舒张末期容积指数、左心室收缩末期容

积指数、左心室射血分数及左心室心排量差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

表 1 8 例患者肺动脉瓣植入术前后磁共振成像心室功能的改变 ($\bar{x} \pm s$)

项目	术前	术后 6 个月	<i>P</i> 值
RVEDD (mm)	44.0 ± 4.8	33.6 ± 7.1	<0.05
RVEDV 指数 (ml/m ²)	150.1 ± 25.7	111.4 ± 39.1	<0.05
RVESV 指数 (ml/m ²)	107.8 ± 21.5	80.7 ± 22.2	<0.05
RV-CO (L/min)	6.8 ± 1.3	4.9 ± 0.8	<0.05
RVEF (%)	40.5 ± 6.2	39.5 ± 9.9	>0.05
LVEDD (mm)	42.9 ± 4.4	46.1 ± 3.0	<0.05
LVEDV 指数 (ml/m ²)	61.8 ± 15.0	72.4 ± 17.6	>0.05
LVESV 指数 (ml/m ²)	47.8 ± 12.4	41.0 ± 10.4	>0.05
LVEF (%)	50.9 ± 5.5	52.8 ± 6.7	>0.05
LV-CO (L/min)	3.7 ± 1.0	4.2 ± 1.0	>0.05

注:RVEDD:右心室舒张末期前后径;RVEDV:右心室舒张末期容积;RVESV:右心室收缩末期容积;RV-CO:右心室心排量;RVEF:右心室射血分数;LVEDD:左心室舒张末期前后径;LVEDV:左心室舒张末期容积;LVESV:左心室收缩末期容积;LVEF:左心室射血分数;LV-CO:左心室心排量

3 讨论

法洛三联症等有右心室流出道狭窄的患者行外科矫治过程中普遍行右心室流出道跨环补片,以解除右心室流出道及肺动脉狭窄,会使肺动脉瓣环扩大,导致明显的肺动脉瓣反流。肺动脉瓣反流患者早期常无症状,长期肺动脉瓣反流可导致右心负荷增加、右心扩大,继而引起右心衰、心律失常(包括室性期前收缩、室性心动过速、心室颤动、心房扑动、心房颤动)甚至猝死^[1],同时右心室扩张和室间隔协同右心室运动,会影响左心室的收缩功能和几何构型,导致左心功能不全,进一步恶化患者的临床状态。持续性室性心动过速及猝死是肺动脉瓣反流患者最严重的不良事件,法洛三联症修复术后患者 10 年内猝死发生率为 0.06%/年,但 10 年之后达 0.20%/年,猝死危险因素包括右心室流出道补片、男性、NYHA 分级较高及心电图 QRS 波宽度 > 180 ms^[2]。

Bonhoeffer 等^[3]2000 年首次报道了应用于临床的 PPVI,目前全球已成功实施约 4 000 例患者。总体来看,PPVI 是安全、可行和有效的^[4, 5]。PPVI 后患者右心室压力明显下降,运动耐量显著提高。PPVI 不仅可有效终止肺动脉瓣反流,改善肺组织血液循环与右心室功能达到治疗目的,还可避免再次开胸手术。周达新等^[6]在 2013 年首先使用杭州启明公司 Venus P 瓣膜支架成功为 2 例法洛三联症术后合并重度肺动脉瓣反流的患者实施 PPVI。目前 Venus P 瓣膜已经在我国多个中心进行临床试验。

肺动脉瓣反流可导致右心高容量负荷,为缓解右心室舒张末期容积的过久和过度改变,右心室收缩末期容积和右心室射血分数将增加,从而使右心室处于高动力循环状态;此外, Meyer 等^[7]发现,右心室高容量负荷时,室间隔将协同右心室做功,也会进一步导致右心室射血分数增大,同时右心室扩张和室间隔协同右心室运动,会影响左心室的收缩功能和几何构型,导致左心功能不全。PPVI 的适应证目前暂无明确、统一的标准。2008 年美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)指南建议,对严重肺动脉瓣反流合并中至重度右心室功能不全或右心室扩大者行肺动脉瓣置换术是合理的^[8]。相对于外科手术来说,PPVI 创伤更小、手术风险更低,PPVI 的适用范围可能相对更广。因此,本临床试验以磁共振成像测量右心室舒张末期容积指数 $\geq 130 \text{ ml/m}^2$ 作为主要入选标准之一。

随访中,本组所有患者均停用利尿剂等药物,活动耐量提高,心功能分级改善。既往研究已表明,血浆 BNP 水平升高程度与心功能衰竭的严重程度呈正相关,随着心功能分级增高而逐渐升高;并且血浆 BNP 水平与左心功能状态有良好的相关性,对心力衰竭的严重程度及预后有很强的预测价值^[9, 10]。本组患者的血浆 BNP 水平明显降低,表明心功能状态得到改善。除右心室射血分数外,术后患者的右心室舒张末期前后径、右心室舒张末期容积指数、右心室收缩末期容积指数及右心室心排量均减小,提示术后右心室容量负荷减小,室间隔协同右心室运动减轻或消失,右心室的高动力循环状态减轻。术后患者的右心室射血分数较术前未见显著改变,说明右心室舒张末期容积及右心室收缩末期容积同步减小,建立了新的动态平衡,保持了右心室的正常功能。同时,肺动脉瓣反流患者由于左心室前负荷减少及右心室高容量负荷引起右心室扩张和室间隔协同右心室运动,从而影响左心室的收缩功能及左心室几何构型。左心室的形态由正常的椭圆形变为狭长的长椭圆形或不规则形。PPVI 后回流至左心室的血液增多,左心室前负荷及几何构型可能得到改善。本研究发现,PPVI 后患者除左心室舒张末期

内径增加外,左心室舒张末期容积指数、左心室收缩末期容积指数、左心室心排量及左心室射血分数有增大趋势,但差异无统计学意义($P=0.06$)。因此,PPVI 对左心室功能和几何构型的影响需进一步研究验证。

综上所述,肺动脉瓣反流的介入治疗改变了患者的血液动力学异常,减轻了右心室容量负荷;短期随访中,PPVI 后患者右心室反向重塑,右心室功能维持在正常水平,PPVI 对左心室功能和几何构型的影响尚需进一步研究。

参考文献

- [1] Chaturvedi RR, Redington AN. Pulmonary regurgitation in congenital heart disease. *Heart*, 2007, 93: 880-889.
- [2] Nollert GD, D britz SH, Schmoeckel M, et al. Risk factors for sudden death after repair of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76: 1901-1905.
- [3] Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic Conduit with valve dysfunction. *Lancet*, 2000, 356: 1403-1405.
- [4] Lurz P, Coats L, Khambadkone S, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation*, 2008, 117: 1964-1972.
- [5] Eicken A, Ewert P, Hager A, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation: two-centre experience with more than 100 patients. *Eur Heart J*, 2011, 32: 1260-1265.
- [6] 周达新, 潘文志, 管丽华, 等. 经皮肺动脉瓣置入二例报道. *中国介入心脏病学杂志*, 2013, 21: 332-334.
- [7] Meyer RA, Schwartz DC, Benzing G, et al. Ventricular septum in right ventricular volume overload: an echocardiographic study. *AM J Cardiol*, 1972, 30: 349-353.
- [8] Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of adults with congenital heart disease). *Circulation*, 2008, 118: 2395-2451.
- [9] 赵茹, 张连祥, 张静霞, 等. B 型利钠肽对慢性心力衰竭的诊断价值及与左心功能的关系. *中国循环杂志*, 2004, 19: 294-296.
- [10] 李晓涛, 夏岳, 郭喜朝, 等. 血浆和肽素、B 型利钠肽水平与慢性心力衰竭的关系. *中国循环杂志*, 2011, 27: 268-270.

(收稿日期: 2015-10-30)

(编辑: 朱柳媛)

临床研究

风湿性二尖瓣狭窄合并小左心室患者手术治疗的三年随访结果

王霁阳, 宋怡, 杨旭, 杨眉, 张晓羽, 李翔, 马润伟

摘要

目的: 探讨风湿性二尖瓣狭窄 (MS) 合并小左心室患者围术期综合治疗后的 3 年的随访结果。

方法: 将风湿性 MS 伴重度肺动脉高压患者共计 152 例, 根据患者左心室舒张末期容积指数 (LVEDVI) 将患者分为两组, LVEDVI 值 ≤ 60 mm 为小左心室组 ($n=67$), LVEDVI 值 > 60 mm 为非小左心室组 ($n=85$), 比较两组患者围术期及随访后的临床指标。

结果: 同非小左心室组患者相比, 入院时小左心室组的中心静脉压和肺动脉收缩压 (SPAP) 较高 (均 $P>0.05$), 而左心室舒张期容积 (LVEDV)、LVEDVI 和右心室射血分数 (RVEF) 较低 (均 $P>0.05$)。入院时两组患者均有肝功能损伤, 小左心室组肝功能各项指标 (碱性磷酸酶除外) 较非小左心室组患者高, 保肝治疗后术前两组患者的肝功能均恢复正常。术后即刻监测 SPAP, 小左心室组的 SPAP 与非小左心室组比较 [$(67.3.1 \pm 23.4)$ mmHg vs (61.3 ± 26.9) mmHg, $1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$], 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。52 例严重肺动脉高压患者吸入万他维治疗, 关胸时两组患者中万他维吸入者较未吸入者 SPAP 均明显降低, 且小左心室组较非小左心室组万他维吸入者的 SPAP 也降低 (P 均 < 0.05)。术后 3 年心功能, 与非小左心室组比较, 小左心室组的 LVEDVI 较低, SPAP 较高。术后 3 年随访时, 与术前比较, 两组患者的 LVEDVI、RVEF 提高, 纽约心脏协会 (NYHA) 心功能平均分级降低, 6 min 步行试验 (6 MWT) 的距离明显延长; 与非小左心室组比较, 小左心室组 LVEDVI 均较低, 6MWT 的距离均较短 (均 $P<0.05$)。术后随访 (3.7 ± 1.6) 年发现, 小左心室组患者的中位生存时间 (63.6 个月 vs 73.2 个月) 明显短于非小左心室组 ($P<0.05$); 两组患者的死亡率 (2.6% vs 2.0%) 差别无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

结论: MS 合并小左心室的患者术前心、肝功能较差, 手术风险大; 虽然经过围术期的护肝、吸入万他维降低肺动脉高压、手术治疗等处理, 明显改善术后心、肝功能, 但术后 3 年随访时小左心室组患者的中位生存时间仍明显短于非小左心室组。

关键词 二尖瓣狭窄; 高血压, 肺性; 小左心室; 外科治疗

3 Years Post-operative Outcome in Patients With Rheumatic Mitral Valve Stenosis and Small Left Ventricle

WANG Ji-Yang, SONG Yi, YANG Xu, YANG Mei, ZHANG Xiao-yu, Li Xiang, MA Run-wei.

Department of Cardiac Surgery, Second Hospital of Yunnan Province, Kunming (650021), Yunnan, China

Correspondence Author: MA Run-wei, Email: marunwei0232@sohu.com

Abstract

Objective: To explore the peri-operative treatment and 3 years post-operative outcome in patients with rheumatic mitral valve stenosis and small left ventricle.

Methods: A total of 152 patients with rheumatic mitral valve stenosis and severe pulmonary hypertension were studied. According to left ventricular end diastolic index (LVEDI) value, the patients were divided into 2 groups: Small left ventricle (Small) group, the patients with LVEDI value ≤ 60 mm, $n=67$ and Non-small left ventricle (Non-small) group, the patients with LVEDI value > 60 mm, $n=85$. Peri-operative condition and follow-up parameters were compared between 2 groups.

Results: Compared with Non-small group, Small group had increased pre-operative CVP, SPAP and decreased LVEDV, LVEDVI and RVEF at admission, all $P<0.05$. All patients had liver damage at admission, the indexes (except alkaline phosphatase) were higher in Small group than Non-small group, and the function was recovered prior operation by proper treatment. The immediate

作者单位: 650021 昆明市, 云南省第二人民医院 心血管外科

作者简介: 王霁阳 主治医师 硕士 主要从事心血管外科研究 Email:wjy1086@163.com 通讯作者: 马润伟 Email: marunwei0232@sohu.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0687-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.016

post-operative SPAP in Small group and Non-small group were (67.3±23.4) mmHg and (61.3±26.9) mmHg, $P>0.05$. There were 52 severe pulmonary hypertension patients received iloprost inhalation, their SPAP was decreased than non-inhalation patients at incision closing; SPAP was lower in Small group inhalation patients than Non-small group inhalation patients, all $P<0.05$. Post-operative LVEDVI was lower and SPAP was higher in Small group than Non-small group. At 3 years post-operation, LVEDVI, RVEF increased, NYHA classification decreased and 6MWT prolonged in both groups; while LVEDVI was lower and 6MWT was shorter in Small group than Non-small group, $P<0.05$. The median survival time at (3.7±1.6) years post-operation was shorter in Small group than Non-small group, $P<0.05$, while the mortality was similar between 2 groups (2.6% vs 2.0%), $P>0.05$.

Conclusion: The patients with mitral valve stenosis and small left ventricle had the worse pre-operative condition and higher risk in surgery; peri-operative treatment could improve their cardiac and liver function, but they still had the shorter post-operative median survival time.

Key words Mitral valve stenosis; Hypertension, pulmonary; Small left ventricle; Surgery

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:687.)

风湿性二尖瓣狭窄 (MS) 是常见的瓣膜病变之一, 由于长期的左心室充盈不足, 导致部分患者左心室舒张末期容积指数 (LVEDVI) ≤ 60 ml/m², 或者左心室舒张末期内径 ≤ 40 mm, 临床诊断为小左心室^[1]。由于 MS 导致左心房压力升高, 使得肺静脉和肺毛细血管压力相继增高, 因此 MS 患者常合并肺动脉高压 (PAH), 一部分患者可发展为重度 PAH。小左心室合并重度 PAH 是二尖瓣严重狭窄的晚期表现, 病变较复杂; 同时, 因长期的病变导致患者全身状况差, 因此手术风险较大, 且术后恢复难度大, 容易出现心功能不全、心律失常等术后并发症^[2]。通过分析我院风湿性 MS 伴重度 PAH 的临床资料, 评价围术期综合治疗后的 3 年临床效果, 以及小左心室对患者预后的影响。

1 资料与方法

临床资料: 选择 2008-01 至 2013-09 我院因风湿性 MS 伴重度 PAH 行二尖瓣替换术的患者 152 例, 男性 51 例, 年龄 32~67 (43.6 ± 7.1) 岁; 中度 MS 患者 67 例 (44.1%, 瓣口面积在 1.0~1.5 cm²), 重度 MS 患者 85 例 (55.9%, 瓣口面积 ≤ 1.0 cm²); 美国纽约心脏协会 (NYHA) 心功能 II 级患者 35 例, III 级患者 73 例, IV 级患者 44 例。入选标准: 风湿性 MS 且二尖瓣瓣口面积 ≤ 1.5 cm²; 重度肺动脉高压, 超声心动图估测肺动脉收缩压 (SPAP) ≥ 80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)^[3]。排除同期行主动脉瓣替换术的患者。根据 LVEDVI 值将 152 例患者分为两组, LVEDVI 值 ≤ 60 mm 为小左心室组 ($n=67$), LVEDVI 值 > 60 mm 为非小左心室组 ($n=85$)。本研

究获得我院医院伦理委员会许可, 并取得所有患者签署的知情同意。

方法: 152 患者均采用气管内插管全身麻醉、中度低温体外循环下进行二尖瓣瓣膜替换术。在建立体外循环前, 将套管针插到主肺动脉, 直接测量肺动脉压力。常规建立体外循环, 阻断升主动脉后, 顺行给予灌注氧合血晶体停跳液体。采用右心房间隔切口, 带垫片 2/0 Ticron 线给予间断褥式缝合。152 例患者替换机械瓣 89 枚, 其中 25 号 43 枚, 27 号 27 枚, 29 号 19 枚; 生物瓣共 63 枚, 其中 25 号 34 枚, 27 号 17 枚, 29 号 7 枚, 31 号 5 枚。

心功能评价: 采用超声心动图、NYHA 心功能分级标准和 6min 步行试验 (6 MWT) 作为评估心功能不全严重程度的评估方法。应用心脏多普勒超声检测仪, 由 2 名超声科医生在手术前、手术后 (72 h 内) 和随访时评估左、右心室功能和肺动脉收缩压的情况。经胸超声心动图测量左心室舒张末期容积 (LVEDV)、左心室收缩末期容积 (LVESV)、右心室射血分数 (RVEF) 等。同时, 评估手术前、后的中心静脉压 (CVP)、SPAP 的水平。

生化检查: 分别于入院时、术前、术后、出院前、随访时检查患者血常规、肝、肾功能等指标。

随访: 分别于术后 1 年、3 年对患者进行门诊随访。随访内容包括症状、体征、心功能、心电图、超声心动图, 并记录患者的再住院率、血栓栓塞发生率和死亡率。

统计学方法: 统计分析采用 SPSS 19.0 软件进行分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示, 采用独立样本 t 检验或连续校正 t 检验; 非正态分布的计数资料以中位数 (四分位数间距) 表示, 采用非参数秩和检验。计数资料以例 (率) 表示, 各组间比较采用 χ^2 检验。应用 Kaplan-Meier 法对两组患者

作生存分析。所有统计资料均为双尾, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者一般资料比较(表 1): 与非小左心室组比较, 小左心室组的 CVP 较高, 而 LVEDV、LVEDVI 和 RVEF 较低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	非小左心室组 (n=85)	小左心室组 (n=67)
年龄(岁)	42.39 ± 8.51	44.73 ± 6.84
男/女(例)	31/54	20/47
高血压病[例(%)]	14 (16.5)	12 (19.9)
冠心病[例(%)]	9 (10.6)	7 (10.4)
心律失常[例(%)]	49 (57.6)	60 (89.6)
左心房血栓[例(%)]	17 (20.0)	20 (29.9)
CVP (cmH ₂ O)	12.9 ± 3.4	14.8 ± 3.5*
LVEDVI (ml/m ²)	68.8 ± 8.2	47.4 ± 8.4*
LVEDV (ml)	112.53 ± 23.95	80.41 ± 12.92*
体表面积 (m ²)	1.66 ± 0.18	1.67 ± 0.20
RVEF (%)	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1*
SPAP (mmHg)	83.2 ± 22.8	87.3 ± 21.6
NYHA (级)	2.6 ± 0.5	2.83 ± 0.6
主动脉阻断时间 (min)	53.4 ± 25.3	59.1 ± 33.4
体外循环时间 (min)	72.3 ± 33.1	78.9 ± 37.5

注: CVP: 中心静脉压; LVEDVI: 左心室舒张末期容积指数; LVEDV: 左心室舒张末期容积; RVEF: 右心室射血分数; SPAP: 肺动脉收缩压; NYHA: 纽约心脏协会。与非小左心室组比较 * $P < 0.05$ 。1 mmHg = 0.133 kPa; 1 cmH₂O = 0.098 kPa

两组患者术前、术后肝脏功能比较(表 2): 入院时, 两组患者均有肝功能损伤, 小左心室组肝功能各项指标(碱性磷酸酶除外)较非小左心室组患者高, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 经过术前调整, 两组患者的肝功均有所改善, 其中谷丙转氨酶、谷草转氨酶和总胆红素两组患者与入院时比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 术后 1 年, 虽然小左心室组患者谷丙转氨酶、谷草转氨酶和总胆红素与非小左心室组比较差异仍有统计学意义(均 $P < 0.05$), 但两组患者肝功均恢复正常。

表 2 两组患者手术前后肝功能的比较($\bar{x} \pm s$)

肝功能	入院时		手术前		术后 1 年	
	非小左心室组 (n=85)	小左心室组 (n=67)	非小左心室组 (n=85)	小左心室组 (n=67)	非小左心室组 (n=83) ^a	小左心室组 (n=66) ^a
ALT (IU/L)	33.9 ± 16.5	47.8 ± 26.7 [△]	25.6 ± 13.4*	27.3 ± 12.5*	19.4 ± 16.0	22.7 ± 11.4 [△]
AST (IU/L)	27.6 ± 11.5	33.9 ± 15.6 [△]	22.6 ± 11.6*	21.0 ± 13.7*	17.6 ± 13.8	19.0 ± 14.7 [△]
ALP (U/L)	73.3 ± 28.3	74.2 ± 22.1	75.2 ± 24.9	77.5 ± 23.5	72.4 ± 33.0	77.3 ± 31.8
LDH (U/L)	184.0 ± 47.7	239.8 ± 56.9 [△]	215.8 ± 64.4	194.5 ± 38.2	205.4 ± 87.5	214.3 ± 52.5
TBIL (μmol/L)	19.5 ± 12.3	23.3 ± 7.9 [△]	19.5 ± 11.3*	21.4 ± 13.5*	12.1 ± 8.7	13.6 ± 6.4 [△]
DBIL (μmol/L)	4.3 ± 4.0	5.6 ± 2.5 [△]	7.3 ± 5.2	5.8 ± 3.7	4.9 ± 4.2	4.2 ± 3.6

注: a: 存活患者; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; LDH: 乳酸脱氢酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素。与入院时同组比较 * $P < 0.05$; 同期与非小左心室组患者比较 [△] $P < 0.05$

两组患者围手术期及随访时 SPAP 的变化: 152 例患者术后即刻监测 SPAP, 小左心室组的 SPAP 与非小左心室组比较 [(67.3.1 ± 23.4) mmHg vs (61.3 ± 26.9) mmHg], 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。152 例患者中, 有 52 例 (34.25%) PAH 患者选择应用“万他维”(伊洛前列素吸入剂), 其中小左心室组 23 例, 非小左心室组 29 例。入院时给予雾化吸入, 并且术后连用 5 天, 每天 4 次。关胸时, 两组患者中万他维吸入者较未吸入者 SPAP 均明显降低 ($P < 0.05$), 且小左心室组较非小左心室组万他维吸入者的 SPAP 也降低 ($P < 0.05$)。术后 3 年, 两组患者之间、吸入与未吸入“万他维”的患者之间 SPAP 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。

表 3 两组患者围术期及随访时 SPAP 的变化($\bar{x} \pm s$)

不同时间点	未吸万他维者 (n=100)		吸万他维者 (n=52)	
	非小左心室组 (n=56)	小左心室组 (n=44)	非小左心室组 (n=29)	小左心室组 (n=23)
入院时	84.3 ± 18.4	88.4 ± 23.6	82.2 ± 26.6	86.8 ± 20.1
手术前	79.8 ± 20.2	81.5 ± 26.9	78.8 ± 24.2	82.7 ± 22.8
关胸时	68.3 ± 27.4	56.8 ± 16.9 [△]	63.7 ± 20.0*	50.3 ± 13.7 [△]
术后 5 天	61.2 ± 22.5	50.7 ± 15.6 [△]	58.9 ± 20.6	47.7 ± 16.4*
术后 1 年 ^a	45.8 ± 17.1	43.5 ± 19.7	40.6 ± 21.5	41.8 ± 17.1
术后 3 年 ^a	32.2 ± 17.4	35.8 ± 15.3	32.7 ± 18.8	31.5 ± 13.7

注: SPAP: 肺动脉收缩压。同组内与未吸万他维者比较 * $P < 0.05$; 同期与非小左心室组比较 [△] $P < 0.05$; ^a: 存活患者

两组患者术后心脏功能随访结果(表 4): 在术后第 10 天: 与术前比较, 两组患者 CVP、NYHA 平均分级较低, RVEF 较高; 与非小左心室组比较, 小左心室组的 LVEDVI、SPAP 和 NYHA 平均分级均较高。在术后第 1 年和第 3 年, 与术前比较, 两组患者的 LVEDVI (术后 1 年非左心室组降低)、RVEF 均提高, NYHA 平均分级降低, 6 MWT 的距离明显延长; 与非小左心室组比较, 小左心室组 LVEDVI 均术后 1 年较高, 术后 3 年低, 6 MWT 的距离均较短, 上述比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。其中, 术后 3 年随访时小左心室组中 6MWT > 375 m 的患者比例与非小左心室组比较 (78.7% vs 80.7%), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

两组患者生存情况比较(图 1): 152 例患者的平均随访时间为术后 (3.7 ± 1.6) 年。术后 2 例 (1.3%) 患者死亡(两组均有 1 例因急性肾功能衰竭死亡)。对 150 例患者进行术后随访, 术后 6 月: 有 1 例患者因未能规律服用华法林而发生脑梗

塞, 栓塞率为 0.66%; 有 3 人次因心功能差以及血栓栓塞而再次入院, 再住院率为 1.97%。术后 3 年随访期间, 小左心室组死亡 3 例(2.0%), 非小左心室组死亡 4 例(2.6%), 差异无统计学意义($P>0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析的结果显示, 152 例患者的

生存时间为 0.5~89.7 个月, 中位生存时间为 61.1 个月; 小左心室组患者的生存时间为 1.5 ~ 85.2 个月, 中位生存时间为 63.6 个月; 非小左心室组患者的生存时间为 0.5 ~ 89.7 个月, 中位生存时间为 73.2 个月, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

表 4 两组患者术后心功能随访结果的比较($\bar{x}\pm s$)

心功能指标	术前 (n=152)		术后 10 天 (n=150) ^a		术后 1 年 (n=149) ^a		术后 3 年 (n=145) ^a	
	非小左心室组 (n=85)	小左心室组 (n=67)	非小左心室组 (n=84)	小左心室组 (n=66)	非小左心室组 (n=83)	小左心室组 (n=66)	非小左心室组 (n=81)	小左心室组 (n=64)
CVP (cmH ₂ O)	12.9±3.4	14.8±3.5	9.7±2.4 [*]	9.2±2.7 [*]	-	-	-	-
LVEDVI (ml/m ²)	68.8±8.2	47.4±8.4	59.1±6.3	71.52±8.5 [△]	58.4±7.8 [*]	73.81±12.0 [△]	76.8±9.6 [*]	63.7±8.2 [△]
RVEF (%)	0.3±0.1	0.2±0.1	0.4±0.1 [*]	0.3±0.1 [*]	0.4±0.1 [*]	0.4±0.1 [*]	0.5±0.1 [*]	0.4±0.1 [*]
SPAP (mmHg)	83.2±22.8	87.3±21.6	60.7±15.6	61.2±22.5 [△]	43.5±19.7 [*]	45.8±17.1 [*]	32.2±17.4 [*]	35.8±15.3 [*]
NYHA (级)	2.6±0.5	2.8±0.6	2.2±1.2 [*]	2.7±1.2 [△]	1.5±0.7 [*]	1.7±0.4 [*]	1.6±0.5 [*]	1.6±0.6 [*]
6MWT (m)	331.3±19.2	321.2±24.2	-	-	412.8±15.8 [*]	392.5±12.3 [△]	437.3±18.1 [*]	408.8±15.2 [△]

注:^a: 存活患者; CVP: 中心静脉压; LVEDVI: 左心室舒张末期容积指数; RVEF: 右心室射血分数; SPAP: 肺动脉收缩压; NYHA: 纽约心脏协会; 6 MWT: 6 min 步行试验。与本组术前比较^{*} $P<0.05$; 与非小左心室组比较[△] $P<0.05$ 。1 mmHg = 0.133 kPa; 1 cmH₂O = 0.098 kPa。-: 未做

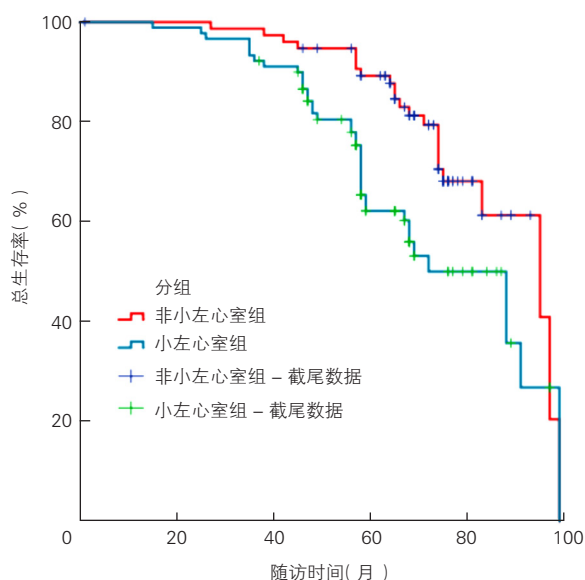


图 3 小左心室组和非小左心室组患者的 Kaplan-Meier 生存分析

3 讨论

MS 合并小左心室是 MS 常见的临床表现。研究发现, MS 中小左心室占 16.8%~32.4%^[4,5], 左心室萎缩占 6.5%~7.2%^[6,7]。我们结果显示, 2008-01 至 2013-09 的近 6 年期间, 有 152 例患者因风湿性 MS 伴重度 PAH 在我院行二尖瓣替换手术治疗, 其中合并小左心室的患者有 67 例。由于我院地处高原, 风湿性 MS 发病率高; 同时, 卫生条件差, 易延误病情, 因此我们心脏中心的 MS 合并小左心室发病率明显高于其它地区。

风湿性 MS 合并小左心室的患者常合并肝功能障碍。右心室功能障碍可导致体循环淤血, 引起肝功能损伤, 凝血功能下降^[8]。我们的研究证实, 两组患者入院时均出现肝功能损伤, 且小左心室组肝功损伤的程度较非小左心室组患者严重。严重的肝功能损伤的患者, 围手术期出现大出血的风险增加。因此, 对于术前腹部超声示肝脏淤血严重, 同时肝酶明显升高, 术前可以根据凝血情况补充凝血因子; 术后监测患者胸引量, 必要时给予“冷沉淀”, 以补充凝血因子, 减少术后失血, 改善生存率。

风湿性 MS 合并小左心室的患者也常导致肺动脉压的升高。由于术前肺动脉存在的器质性病变, 加上手术应激、体外循环导致炎性介质释放、肺缺血-再灌注损伤等因素, 多数患者术后早期肺动脉压明显下降。我们通过术后即刻监测 SPAP, 发现两组患者的 SPAP 均较入院时有显著降低($P<0.05$)。然而, 部分患者术后早期 SPAP 可能不会下降, 反而上升, 甚至出现 PAH 危象, 严重影响预后^[5]。研究结果显示, PAH 是预后不良的危险因素^[9], 因此我们对肺高压患者给予伊洛前列素降压治疗。伊洛前列素, 主要通过增加血管平滑肌中环磷酸腺苷的浓度, 降低血管平滑肌结合 Ca²⁺ 的能力, 从而降低肺动脉压, 同时降低手术风险^[10]。本研究结果显示, 雾化吸入伊洛前列素组患者的 SPAP 有更明显降低; 而且, 对小左心室组患者效果更为显著。故可通过围手术期应用伊洛前列素, 降低肺高压水平, 减少 MS 合并重度 PAH 患者的手术风险, 改善预后。

有研究发现, MS 合并小左心室患者术中、术

后易出现严重的左心室功能障碍。大部分患者的术前左心室功能无严重损害,术前左心室射血分数、左心室短轴缩短率正常,但心肌的储备功能却已经明显下降;少部分患者由于病情重、病程长,可通过心室间的交互作用影响左心室功能和收缩同步性^[11],导致部分患者左心功能损害明显。在手术中,手术解除二尖瓣的狭窄后,可造成早期的容量负荷加重,部分患者极易发生急性左心衰。因此,我们心脏中心术后的患者常保持适当较高的心室率,并适当调整多巴胺、肾上腺素、异丙肾上腺素和米力农等血管活性药物的使用时间及剂量,保证心输出量,防止左心室容量负荷过重导致急性左心衰^[12]。术后 3 年随访时,手术治疗后我们发现小左心室组患者的左心室功能较术前有显著的改善。

MS 合并小左心室患者常出现右心室功能障碍。长期的 MS,导致严重的肺动脉高压,不仅引起右心室收缩功能的显著降低,还可引起右心室舒张功能障碍。Kumar 等^[13]对 25 例严重 MS 患者分析发现,右心室整体和节段性收缩应变均明显降低。在本研究中,两组患者的术前右心室的舒张功能和收缩功能均受损,表现为 CVP 明显升高, RVEF 显著降低;手术治疗后,两组患者的右心功能均有持续改善。术后 3 年随访时,小左心室和非小左心室患者的右心室功能无显著差别。

手术治疗不仅能改善 MS 合并小左心室患者的心、肺、肝等脏器功能障碍,还能改善中期预后。根据 6 MWT 距离的分级,对于距离在 375 m 以上,即达到第三等级以上者,可认为心脏功能接近或已达到正常^[14]。本研究发现,在术后 3 年随访时,不仅两组患者的 NYHA 心功能分级均较术前明显改善;而且,6 MWT 距离在 375 m 以上的两组患者比例亦无明显差异。随访 3 年时两组患者的生存率无明显差异。因此,小左心室患者通过手术也可得到同等的生存获益。

通过积极的围手术期处理,术后 3 年随访时,小左心室组患者 SPAP 明显降低、肝功能恢复正常、左、右心室功能显著改善,生存时间明显延长;但术后早期需维持较快的心率,避免出现急性左心衰

竭;并注意凝血功能,减少大出血风险;而对于合并重度肺高压的患者,可以给予雾化吸入伊洛前列素,可降低手术风险。

参考文献

- [1] 张宝仁,朱家麟.人造心脏瓣膜与瓣膜替换术.第 2 版.北京:人民卫生出版社,1999,291-292.
- [2] 孟旭,张海波,白涛,等.小左心室病人行二尖瓣置换术机械瓣膜型号的选择.中华胸心血管外科杂志,2007,23:304-307.
- [3] McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, et al. Management of pulmonary artery hypertension. J Am Coll Cardiol, 2015, 65: 1976-1997.
- [4] 徐志云,张宝仁,朱家麟,等.风心病二尖瓣狭窄合并小左心室的瓣膜替换术.中华胸心血管外科杂志,1997,13:1-4.
- [5] 熊卫民,龙建平,盛斌,等.重度二尖瓣狭窄伴小左室的外科治疗.医学临床研究,2004,21:1295-1297.
- [6] 刘胜中,谭今,黄克力.二尖瓣重度狭窄伴小左室的外科治疗体会.中国临床新医学,2015,8:19-23.
- [7] Kennedy JW. The use of quantitative angiography in mitral valve disease. In: Duran C, ed. Recent progression mitral valve disease. London: Butterworth and Co Ltd, 1987, 149.
- [8] 王娟.右心衰竭的病因和发病机制研究进展.中国循环杂志,2012,27:75-76.
- [9] 何建国,杨涛.2015 年《ESC/ERS 肺动脉高压诊断与治疗指南》解读.中国循环杂志,2015,30:29-34.
- [10] Sompradeekul S, Wattanasiriphakdee S. Hemodynamic effect of iloprost inhalation and oral sildenafil during acute vasoreactivity test in pulmonary arterial hypertension. J Med Assoc Thai, 2015, 98: 144-149.
- [11] Cenkerova K, Dubrava J, Pokorna V, et al. Right ventricular systolic dysfunction and its prognostic value in heart failure with preserved ejection fraction. Acta Cardiol, 2015, 70: 387-393.
- [12] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. American College of Cardiology; American College of Cardiology/American Heart Association; American Heart Association. 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 Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 148: e1-e132.
- [13] Kumar V, Jose VJ, Pati PK, et al. Assessment of right ventricular strain and strain rate in patients with severe mitral stenosis before and after balloon mitral valvuloplasty. Indian Heart J, 2014, 66: 176-182.
- [14] Gaine S, Simonneau G. The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev, 2013, 22: 487-494.

(收稿日期:2015-11-25)

(编辑:曹洪红)

临床研究

胸主动脉病变腔内修复术合并“烟囱”支架置入术后内漏情况分析

谢力民, 王晓明, 李晓召, 闫瑞, 杨鹏伟, 闫继锋

摘要

目的: 探讨 Stanford B 型主动脉病变在近端锚定区不足时, 置入覆膜支架行胸主动脉腔内修复术 (TEVAR) 合并“烟囱”支架处理受累的左颈总动脉或左锁骨下动脉时, 术中发生内漏的情况及其与病变位置之间的关系、手术疗效及预后。

方法: 回顾性分析 2011-09 至 2015-07 我院收治的 Stanford B 型主动脉病变在近端锚定区不足的患者 32 例, 采用置入覆膜支架行 TEVAR 合并“烟囱”支架治疗, 观察术后即刻左颈总动脉或左锁骨下动脉显影、神经系统并发症及左上肢严重缺血症状、内漏情况, 并术后随访 3~46 个月神经系统并发症及左上肢严重缺血症状、内漏情况。

结果: 32 例患者 TEVAR 合并“烟囱”支架均成功。术后即刻左颈总动脉或左锁骨下动脉均显影良好, 患者均未出现神经系统并发症及左上肢严重缺血症状, 主动脉弓发生内漏 7 例, 其中病变位于主动脉弓大弯侧 6 例, 病变位于主动脉弓小弯侧 1 例。术后随访 3~46 个月, 主动脉覆膜支架形态良好, “烟囱”支架内血流通畅, 7 例发生内漏患者中 5 例内漏逐渐减小、消失, 2 例持续存在。

结论: Stanford B 型胸主动脉病变在近端锚定区不足时, “烟囱”支架可延长锚定区并保持左颈总动脉或左锁骨下动脉通畅, 更为安全地拓展了胸主动脉病变腔内治疗的适应证, 达到微创、安全、有效的目的, 但当破口位于主动脉弓大弯侧时, “烟囱”支架可能增加内漏发生几率。

关键词 主动脉, 胸; 锁骨下动脉; 颈总动脉; “烟囱”支架

Analysis on Thoracic Endovascular Aortic Repair and Endoleak of “Chimney” Technique for Treating the Patients With Thoracic Aortic Lesions

XIE Li-min, WANG Xiao-ming, LI Xiao-zhao, YAN Rui, YANG Peng-wei, 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 investigate thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) and “Chimney” technique for treating the involved left common carotid artery (LCCA) or left subclavian artery (LSA) in Stanford B patients with aortic lesion and in-sufficient proximal anchoring area. Meanwhile, to explore the relationship between endoleaking condition and the location of lesion with the prognosis.

Methods: A total of 32 relevant patients treated by TEVAR + “Chimney” technique in our hospital from 2011-09 to 2015-07 were retrospectively analyzed. Immediate post-operative image development of LCCA or LSA was observed; cerebral complications, severe upper limb ischemic symptoms and endoleaking conditions were recorded. The patients were followed-up for (3-46) months.

Results: Thoracic aortic stent-graft placement was successfully carried out in all 32 patients. Immediate post-operative image development of LCCA or LSA was favorable, no cerebral complications and no severe upper limb ischemic symptoms were observed. There were 7 patients suffered from endoleak at aortic arch including 6 with the lesion located at the greater curvature side and 1 at the small curvature side. During follow-up period, aortic stent-graft remained in a stable condition and the blood flow in “Chimney” stent was unobstructed. Endoleaking condition was gradually reduced and disappeared in 5 patients, it was persisted in 2 patients.

Conclusion: “Chimney” technique may prolong anchoring area and keep LCCA or LSA unobstructed, therefore expand the indication of TEVAR in a mini-invasive, safe and effective way. When aortic lesion located at the greater curvature side, the endoleaking probability could be increased.

Key words Aorta, thoracic; Subclavian artery; Common carotid artery; Stent implantation; “Chimney” technique

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:692.)

作者单位: 450000 郑州市, 河南省胸科医院 心血管六病区

作者简介: 谢力民 主治医师 硕士研究生 主要从事心血管疾病的介入诊疗研究 Email: xlm761229@126.com 通讯作者: 谢力民

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0692-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.017

近年来,随着胸主动脉覆膜支架的改进与支架的完善,经股动脉置入覆膜支架行胸主动脉腔内修复术(TEVAR)已经成为 Stanford B 型主动脉病变的首选治疗方案^[1-3]。但在 TEVAR 修复主动脉弓部病变时,由于病变邻近左锁骨下动脉或位于左锁骨下动脉与左颈总动脉之间,导致近端锚定区不足,往往会改用开放性手术或杂交手术治疗,而高龄、肾功能差、整体耐受力差等高危患者可能因不能耐受外科手术而放弃 TEVAR 或外科治疗。回顾性分析我院 2011-09 至 2015-07 采用 TEVAR 合并“烟囱”(Chimney)支架成功治疗 32 例主动脉弓部病变患者的疗效,以及术中发生内漏的情况及其与病变位置之间的关系。

1 资料与方法

一般资料:回顾性分析我院心血管内科 2011-09 至 2015-07 的 Stanford B 型主动脉病变患者,从中筛选出近端锚定区不足(距左锁骨下动脉锚定区 <15 mm)患者 32 例,男性 25 例(78.1%),年龄 35~65 岁,平均年龄(53.3±10.1)岁;32 例患者病变类型包括:B 型主动脉病变夹层 24 例(75.0%),假性动脉瘤 3 例(9.3%),穿透性溃疡 5 例。病变位置包括:夹层破口位于主动脉弓小弯侧或侧壁 4 例(12.5%),夹层破口位于主动脉弓大弯侧 20 例(62.5%),假性动脉瘤位于主动脉弓大弯侧 2 例,假性动脉瘤位于主动脉弓小弯侧或侧壁 1 例,溃疡破口位于主动脉弓大弯侧 4 例,溃疡破口位于主动脉弓小弯侧或侧壁 1 例。手术相关材料包括胸主动脉覆膜支架系统(美国,Medtronic 公司生产)、“Chimney”支架系统(美国,Medtronic 公司生产)及各规格导丝、导管等。

影像学检查:所有患者术前均行主动脉全程计算机断层扫描血管造影(CTA)检查,以明确诊断,并确定裂口的位置及数目、血栓情况,病变累及的范围及有无大分支受累,测量左侧锁骨下动脉开口、夹层近端裂口、最大瘤体、肝脏顶部水平真假腔的直径。

“Chimney”支架置入原因:29 例患者(B 型主动脉病变夹层 22 例,假性动脉瘤 3 例,穿透性溃疡 4 例)病变开口位于左锁骨下动脉开口远侧,距左锁骨下动脉锚定区 <15mm,行左锁骨下动脉内“Chimney”支架置入;3 例患者(B 型主动脉病变夹层

2 例,穿透性溃疡 1 例)病变破口位于左锁骨下动脉与左颈总动脉之间,为延长主动脉覆膜支架近侧锚定区,保障完全覆盖主动脉内膜破口并增加支架置入后的稳定性,行左颈总动脉内“Chimney”支架置入。

方法:患者均在局麻下进行手术,经股动脉切开途径输送主动脉覆膜支架完成主动脉病变腔内隔绝术,经左肱动脉置入“Chimney”支架至左锁骨下动脉或左颈总动脉内。手术关键步骤包括:(1)穿刺左侧肱动脉置入标记猪尾导管。(2)标准全主动脉造影,包括升主动脉、降主动脉、腹主动脉和髂动脉,明确主动脉内膜破口位置和夹层累及范围,第一破口距左锁骨下动脉或左颈总动脉距离,测量左锁骨下动脉开口部位主动脉直径,腹腔主要血管分支累及情况。(3)头臂动脉造影,在头臂动脉无病变情况下,观察椎动脉供血情况和 Willis 环是否完整并规划手术:右侧椎动脉供血良好,Willis 环完整者,仅做主动脉覆膜支架置入;右侧椎动脉供血差,或 Willis 环不完整者,先行 TEVAR,再置入“Chimney”支架。(4)保留左肱动脉猪尾导管在升主动脉,切开暴露股动脉,以 Seldinger 技术穿刺后置入猪尾导管至主动脉真腔。切开放股总动脉,替换入加硬导丝。(5)切开一侧股动脉,阻断后通过加硬导丝送入覆膜支架至左锁骨下动脉开口近侧水平主动脉弓部。(6)控制收缩压水平于 80~90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),释放主动脉支架。(7)经左肱动脉置入长度为 5~6 cm,直径为 0.8 cm 覆膜支架至保留三分之一支架在主动脉弓内。(8)左颈总动脉置入“Chimney”支架患者,使用 PLUG 封堵器封闭左锁骨下动脉近端开口。(9)重复主动脉造影,外科缝合股动脉。观察术后即刻左锁骨下动脉或左颈总动脉显影、神经系统并发症及左上肢严重缺血症状、内漏情况,术后 3 个月、6 个月、12 个月随访患者并行 CTA 检查,以后每年复查一次主动脉及颈部、颅脑动脉 CTA 检查。

统计学方法:数据分析采用 SPSS17.0 统计软件。计数资料以例(率)表示,连续性变量采用独立样本 *t* 检验,不同病变部位的内漏发生率比较采用 Fisher 精确检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

术中、术后即刻及围手术期的结果:32 例患者

均成功地行 TEVAR 合并“Chimney”支架,“Chimney”支架同时分别置入在左锁骨下动脉 29 例,左颈总动脉 3 例(图 1、2)。32 例患者术中即刻造影发现 I 型近端内漏 7 例(21.9%),无逆向撕裂累及升主动脉;26 例主动脉大弯侧病变的患者发生内漏 6 例(23.1%,其中主动脉夹层 5 例、假性动脉瘤 1 例),6 例主动脉小弯侧病变的患者发生内漏 1 例(16.7%,为主动脉夹层)。即刻内漏发生率主动脉大弯侧病变较小弯侧病变处高,差异有统计学意义($P=0.001$)。术后即刻左锁骨下动脉或左颈总动脉均显影良好,术中及围手术期均无死亡、神经系统并发症及左上肢严重缺血症状发生。

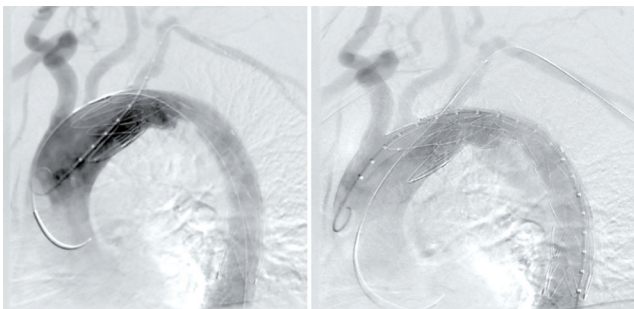


图 1 “烟囱”支架置入前

图 2 “烟囱”支架置入后

随访结果:术后随访 3~46 个月,主动脉覆膜支架形态良好,“Chimney”支架内血流通畅,5 例内漏逐渐减小、消失,2 例持续存在但无明显扩大恶化,其中 1 例为小弯侧主动脉夹层合并主动脉弓严重成角患者。

3 讨论

Stanford B 型主动脉病变应用 TEVAR 治疗已被广泛接受,并成为首选治疗方案,TEVAR 技术的关键在于有足够的锚定区,当病变前锚定区不足时,如果想追求覆膜支架释放后的稳定性和主动脉夹层破口封堵的可靠性,则可能封闭左锁骨下动脉或左颈总动脉,影响脑供血或左上肢供血。解剖结构上,左锁骨下动脉发出的左侧椎动脉作为后脑一条供血血管且与右侧椎动脉汇合形成基底动脉,而且通过 Willis 环与前脑的大脑中动脉相沟通。以往研究^[4-6]发现如果右侧椎动脉及双侧颈内动脉供血正常,覆膜支架完全封堵或不完全封堵左锁骨下动脉,可以通过 Willis 环代偿,不会出现严重脑缺血症状。

故右侧椎动脉血流正常,则可同期完全封堵或不完全封堵左锁骨下动脉开口;如果左侧椎动脉显著优势型或 Willis 环本身不通畅的患者,就不能单纯同期封堵左锁骨下动脉,必须重建左锁骨下动脉血流。既往对于主动脉病变近端锚定区不足已有的技术包括颈—胸杂交、胸—胸杂交、“开窗”支架型血管、“豁口”支架型血管、分支支架型血管^[7,8]。“Chimney”支架是在 TEVAR 覆盖主动脉弓分支血管后经被覆盖血管远侧端将血管内支架放置在被覆盖分支血管的开口及近段,突出部分与主动脉覆膜大支架并列,从而恢复被覆盖分支血管的血流^[9,10]。“Chimney”支架扩展了 TEVAR 的锚定区,改善了近端锚定区不足时 TEVAR 的疗效又避免了“颈—胸杂交、胸—胸杂交”等手术痛苦,使更多不能耐受巨大血管外科创伤手术的患者有机会接受微创治疗^[11]。本组病例分析结果发现在 TEVAR+Chimney 术中内漏的发生率与病变的位置有关。

有研究结果显示,内漏是主动脉夹层腔内隔绝术后的主要并发症,其发生率为 0~38.2%^[12-14]。内漏是指主动脉覆膜支架置入后假腔未被彻底隔绝,仍有血液流入假腔。根据内漏来源分为四型:I 型指近端内漏;II 型指远端内漏,包括来源于覆膜支架远端与管壁之间的缝隙、远端裂口的反流和动脉分支的反流;III 型指与覆膜支架毁损或破裂、针孔有关的内漏;IV 型内漏指覆膜支架密封性能较差,形成广泛渗漏。内漏按发生时间可分为:即时内漏和迟发性内漏。根据内漏血流量的大小可分为大量、中量、少量、微量内漏^[15]。在 TEVAR+Chimney 技术中绝大部分内漏是 I 型内漏^[16,17]。

Chimney 支架本身不会影响主动脉覆膜支架的稳定性,但从本组病例分析结果发现如果是破口和假腔位于大弯侧的夹层动脉瘤或梭形膨大的假性动脉瘤,则术中即刻发生内漏的几率较大(大弯侧病变内漏发生率 23.1% vs 小弯侧病变内漏发生率 16.7%, $P=0.001$),主要原因可能为 Chimney 支架突入主动脉部分与主动脉覆膜支架并列,使主动脉覆膜支架与主动脉壁大弯侧贴附紧密度受影响,但却增加了主动脉覆膜支架与主动脉壁小弯侧的贴附紧密度,出现内漏后(尤其是大弯侧),予以主动脉支架后扩张则可改善支架与主动脉壁的贴附紧密度,可改善内漏情况。另外小口径 Chimney 支架置入也能减少内漏的发生。

综上所述,本研究证实在近端锚定区不足的 Stanford B 型主动脉病变应用 TEVAR+Chimney 技术

是一种安全有效保留重要分支血管维持重要器官血供的方法,但当主动脉病变位于大弯侧时,术中出现内漏的几率增加,提示术前需充分评估病变位置,估计术中、术后并发症,周密设计手术方案,术后密切随访观察。同时本研究因例数较少,诸多问题仍需长期密切观察和更大样本的研究。

参考文献

- [1] Eggebrecht H, Nienaber CA, Neuhauser M, et al. Endovascular stentgraft placement in aortic dissection: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2006, 27: 489-498.
- [2] 明广华,张宇辉,吴海英,等. 179 例主动脉夹层患者的临床资料分析. *中国循环杂志*, 2004, 05: 45-48.
- [3] 郭伟,盖鲁粤,刘小平,等. 主动脉夹层腔内修复术 178 例术后早期疗效分析. *中华外科杂志*, 2005, 43: 921-925.
- [4] 董智慧,符伟国,王玉琦,等. 胸主动脉腔内修复扩展近端锚定区的探讨. *中华外科杂志*, 2005, 43: 857-860.
- [5] 赵珺,辛军. 开窗型覆膜支架腔内修复术联合颈-颈动脉搭桥术治疗主动脉弓部动脉瘤. *外科理论与实践*, 2011, 16: 140-142.
- [6] Kotelis D, Geisbüsich P, Hinz U, et al. Short and midterm results after left subclavian artery coverage during endovascular repair of the thoracic aorta. *J Vasc Surg*, 2009, 50:1285-1292.
- [7] Ohrlander T, Soneson B, Ivancev K, et al. The chimney graft: a technique for preserving or rescuing aortic branch vessels in stent-graft sealing zones. *Endovasc Ther*, 2008, 15: 427-432.
- [8] Criado FJ. Following the curve in TEVAR: adapting stent-grafts to the aortic arch. *J Endovasc Ther*, 2008, 15: 67-71.
- [9] Sonesson B, Resch T, Allers M, et al. Endovascular total aortic arch

replacement by in situ stent Faft fenestration technique. *J Vasc Surg*, 2009, 49: 1589-1591.

- [10] 郭伟,刘小平,尹太,等. 主动脉弓部病变腔内修复术的研究. *中国实用外科杂志*, 2007,27:136-138.
- [11] 易定华,段维勋. 中国主动脉夹层诊疗现状与展望. *中国循环杂志*, 2013, 01: 1-2.
- [12] Nienaber CA, Fattofi R, Lund G, et al. Nonsurgid reconstruction of thoracic aortic dissection by stent-graft placement. *N Eng J Med*, 1999, 340: 15-39.
- [13] Lee WA, Wolf YG, Fogarty TJ, et al. Does complete aneurysm exclusion ensure long-term success after endovascular repair?. *Endovasc Ther*, 2000, 7: 494-500.
- [14] Krajcic Z, Dougherty KG, Gregoric ID. Long-term results of aortic banding for complex infrarenal neck anatomy and type I endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Tex Heart Inst J*, 2012, 39: 799-805.
- [15] Schurinic GWH, Aarts NJM, van Baalen JM, et al. Stent attachment site--related endoleakage after stent graft treatment. an in vitro study of then effects of graft size, slant type, and atherosclerotic wall changes. *Vase Surg*, 1999, 30: 658-667.
- [16] Fukui D, Wada Y, Komatsu K, et al. Innovative application of available stent grafts in Japan in aortic aneurysm treatment--significance of innovative debranching and chimney method and coil embolization procedure. *Ann Vasc Dis*, 2013, 6:601-611.
- [17] Moulakakis KG, Mylonas SN, Dalainas I, et al. The chimney-graft technique for preserving supra-aortic branches: a review. *Ann Cardiothorac Surg*, 2013, 2: 339-346.

(收稿日期: 2015-10-22)

(编辑: 曹洪红)

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

基础与实验研究

原花青素对缺血再灌注大鼠心肌细胞凋亡及凋亡相关基因蛋白表达的影响

刘丹, 王高频, 常清华, 刘义

摘要

目的: 观察原花青素对缺血再灌注大鼠心肌细胞凋亡相关基因半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3)、B 型白细胞/2 型淋巴细胞样蛋白 (Bcl-2) 和凋亡相关基因 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 蛋白表达的影响, 探讨原花青素在大鼠缺血再灌注心肌细胞凋亡中发挥的作用及可能的调控机制。

方法: 40 只雄性 SD 大鼠随机等分为 4 组, 即正常组, 模型组, 原花青素低剂量组 [原花青素 50 mg/(kg·d)], 原花青素高剂量组 [原花青素 100 mg/(kg·d)], 灌胃给药, 每天 1 次, 连续 2 周。末次给药后结扎冠状动脉左前降支 (LAD) 30 min 再灌注 120 min, 建立大鼠心肌缺血再灌注模型。测定肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 活性、心肌梗死面积; 用 Western blot 检测各组细胞凋亡相关基因 Caspase-3、Bcl-2、Bax 蛋白表达; 原位末端转移酶标记 (TUNEL) 法检测心肌细胞凋亡。

结果: 与正常组比较, 模型组大鼠 CK-MB 活性显著增强、心肌梗死面积增大, 心肌细胞凋亡指数升高, Caspase-3、Bax 蛋白表达增强, Bcl-2 蛋白表达、Bcl-2/Bax 降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 原花青素高、低剂量组大鼠 CK-MB 活性显著减弱、心肌梗死面积减小, 细胞凋亡指数显著降低, Caspase-3、Bax 蛋白表达显著减弱, Bcl-2 蛋白表达、Bcl-2/Bax 增加 ($P < 0.05$)。

结论: 原花青素可拮抗缺血再灌注大鼠心肌细胞凋亡, 其机制可能与 Caspase-3、Bax 蛋白表达降低, Bcl-2 表达升高, Bcl-2/Bax 比例增加有关。

关键词 心肌再灌注; 原花青素; 细胞凋亡

Effects of Procyanidin on Myocardial Apoptosis and Related Protein Expressions in Experimental Rats With Myocardial Ischemia Reperfusion Injury

LIU Dan, WANG Gao-pin, CHANG Qing-hua, LIU Yi.

Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, Jinzhou (121000), Liaoning, China

Corresponding Author: WANG Gao-pin, Email: lijunchang0802@126.com

Abstract

Objective: To observe the effects of procyanidins on myocardial apoptosis and related protein expressions of caspase-3, Bcl-2 and Bax in experimental rats with ischemia reperfusion (I/R) injury and to explore the possible mechanism.

Methods: A total of 40 male SD rats were randomly assigned to 4 groups: Sham group, IR group, Low-dose procyanidin ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) group, and High-dose procyanidin ($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) group. $n=10$ in each group and the rats were pre-treated by intra gastric drug administration once/day for 2 weeks, then left anterior descending artery (LAD) occlusion was conducted for 30 minutes followed by reperfusion for 120 minutes to establish IR model. Blood levels of CK-MB activity and myocardial infarction (MI) size were examined; protein expressions of caspase-3, Bcl-2 and Bax were determined by Western blot analysis; myocardial apoptotic index was measured by TUNEL method.

Results: Compared with Sham group, IR group presented the higher CK-MB activity, enlarged MI size, increased index of apoptosis, elevated protein expressions of caspase-3 and Bax, while reduced protein expression of Bcl-2 and the ratio of Bcl-2/Bax, $P < 0.05$. Compared with IR group, both Low-dose and High-dose procyanidin groups had the lower CK-MB activity, smaller MI size,

作者单位: 121000 辽宁省锦州市, 辽宁医学院附属第一医院 心内科(刘丹、王高频、常清华); 辽宁医学院药理学教研室(刘义)

作者简介: 刘丹 主管护师 硕士 研究方向为冠心病的诊治 Email: lijunchang0802@126.com 通讯作者: 王高频 Email: lijunchang0802@126.com

中图分类号: R542 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0696-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.018

decreased index of apoptosis, reduced protein expressions of caspase-3 and Bax, while elevated protein expression of Bcl-2 and the ratio of Bcl-2/Bax, $P < 0.05$.

Conclusion: Procyanidin could reduce myocardial apoptosis index in experimental IR rats, which might be related to decreased protein expressions of caspase-3 and Bax, increased protein expression of Bcl-2 and the ratio of Bcl-2/Bax.

Key words Ischemia reperfusion; Procyanidin; Apoptosis

(Chinese Circulation Journal, 2016;31:696.)

急性心肌梗死早期再灌注治疗, 无论是溶栓或急诊经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗, 都是心肌挽救最实用和最广泛采用的方法^[1, 2]。然而, 人们发现在心肌组织血流恢复后反而出现了组织细胞损伤加重的状态, 即缺血再灌注损伤, 引起心肌功能障碍及心律失常的发生, 严重影响患者预后^[3]。如何减轻再灌注损伤已经成为目前的研究热点。原花青素是一类在植物中广泛存在的多酚类化合物的总称。近年来, 关于原花青素的生理活性和药理作用的研究不断增多。在心血管系统中, 它具有多种生物活性如血管舒张活性、抗氧化、改善内皮功能、抗炎、抗血小板聚集等功效^[4, 5]。我们实验室前期研究显示原花青素可以通过抑制活性氧-p53-半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 (ROS-p53-Caspase-9) 途径明显减少大鼠心肌缺血再灌注后的细胞凋亡^[6], 本实验进一步研究原花青素通过调节 Caspase-3 和 B 型淋巴细胞 2 型淋巴细胞样蛋白 (Bcl-2)、凋亡相关基因 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 蛋白的表达, 保护大鼠心肌缺血再灌注损伤, 并探讨其可能机制。

1 材料与方 法

材料:2014-09 至 2016-02 选择健康成年雄性 SD 大鼠 40 只, 体重 250~300 g, 由辽宁医学院动物实验中心提供 [动物使用许可证号:SCXK(辽)2003-0007]。仪器:DH-150 型动物人工呼吸机(浙江医科大学仪器实验厂);电泳槽(美国 Bio-rad 公司);DNM-9602G 酶标分析仪(上海京工实业有限公司);7170A 型全自动生化分析仪(日本日立公司)。药品与试剂:原花青素(天津市尖峰天然产物研究开发有限公司, 批号:20110739, 纯度: > 95%), 原位末端转移酶标记 (TUNEL) 细胞凋亡原位检测试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司), 兔抗大鼠 Caspase-3、Bcl-2、Bax 多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司), 三羟甲基氨基甲烷

(TBS, 辽宁医学院实验室提供):三羟甲基氨基甲烷 (Tris) 12.1 g, NaCl 17.5 g, 加双蒸水至 1500 ml, 在搅拌下加浓 HCl 至 pH 7.4, 再加双蒸水定容至 2000 ml。

分组和给药:SD 大鼠 40 只随机分为 4 组, 每组 10 只:正常组(0.9% 氯化钠盐水 2 ml/d)、模型组(0.9% 氯化钠盐水 2 ml/d)、原花青素低剂量组[原花青素 50 mg/(kg·d)]、原花青素高剂量组[原花青素 100 mg/(kg·d)]。每天清晨灌胃, 除正常组外, 其他 3 组 2 周后建立大鼠心肌缺血再灌注模型。

模型的建立^[7]:SD 大鼠用 10% 乌拉坦 (5 mg/kg) 行腹腔麻醉后手术台固定, 取颈正中切口, 分离颈总动脉, 准备实验结束时动脉插管取血, 气管插管进行机械通气, 于胸骨左旁第 2~3 肋间行纵行切口, 分离胸大肌及肋间肌, 结扎肋间动静脉, 剪断肋骨, 破胸膜、心包膜。在左心耳下缘冠状动脉左前降支 (LAD) 起始部处用 6.0 聚丙烯纺织纤维线穿线, 留线暂不结扎, 待血压、呼吸稳定 10~15 min 后再收紧结扎线, 结扎之前在预结扎的 LAD 处放置一根长约 0.5 cm、直径 1.5 mm 的乳胶管。LAD 缺血 30 min 后再松开活结进行再灌注, 再灌注 120 min。冠脉 LAD 结扎成功标志:结扎线远端心肌颜色发绀, 心电图表现为 ST 段进行性抬高和(或)T 波高耸和(或)QRS 高大增宽。再灌注成功标准:剪断结扎线后, 心电图 ST 段回落 50% 以上或者缺血部位心肌颜色恢复^[8]。

指标测定:肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 活性、梗死面积测定:再灌注结束后 120 min, 颈动脉插管采血 1.0 ml, 119 g 离心 10 min, 取血清置于 -80℃ 贮藏, 备用。应用全自动生化分析仪测定 CK-MB 活性^[6]。颈动脉取血后, 立刻取出心脏, 置于生理盐水中, 分离静脉、动脉和左右心室。将左心室称重, 采用氯化硝基四氮唑蓝染色法, 分离正常心肌和梗死心肌, 分别称重, 计算心肌梗死面积(即梗死心肌重量占左心室重量的比例)。TUNEL 细胞凋亡原位检测方法检测细胞凋亡率, 再灌注结束 120 min 后, 取出心脏, 将缺

血区心肌组织(左心室前壁中间段)剪下, 10% 中性甲醛固定 24 h, 常规石蜡包埋, 采用末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记法, 按照试剂盒说明进行心肌组织切片细胞凋亡的原位检测。光镜下正常心肌细胞核呈蓝绿色, 凋亡细胞核呈深浅不一的棕褐色。每张切片于凋亡细胞分布区域各取 5 个高倍视野, 计算出平均 100 个细胞中的凋亡细胞数, 并以百分数(%)表示凋亡指数。免疫印迹法(Western blot)测定 Caspase-3、Bcl-2、Bax 蛋白的表达: 取各组大鼠的心肌进行蛋白制样。取 -80℃ 低温保存的心肌组织约 100 mg, 加入 1 ml 细胞裂解液, 匀浆破碎, 4℃ 下 10297 g 离心 30 min 取上清液, 二喹啉甲酸(BCA)法进行蛋白定量测定, 制成含蛋白量相等的样品^[7]。行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳。然后将蛋白电转到硝酸纤维素膜上, 用含 5% 脱脂奶粉的 TBS 中封闭, 加入一抗, 4℃ 封闭过夜; 第 2 天, TBS 洗膜 3 次, 加入辣根过氧化物酶偶联的二抗室温下摇床上孵育 1 h; 按 Western blot 发光试剂盒说明书显影, 用图像分析软件 Image J 计算各蛋白的相对光密度值, 以 β -肌动蛋白(β -actin)为内参。

统计学处理: 用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析, 数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 多组间两两比较用 SNK 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

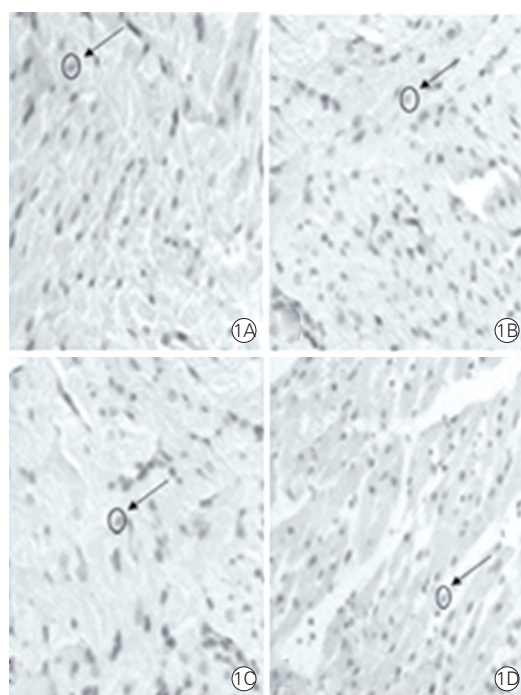
原花青素对模型大鼠心肌 CK-MB 活性、心肌梗死面积的影响(表 1): 与正常组相比, 模型组的 CK-MB 活性水平、梗死面积显著增加; 与模型组相比, 原花青素低剂量组 CK-MB 活性、梗死面积显著减少; 与原花青素低剂量组相比, 原花青素高剂量组 CK-MB 活性、梗死面积显著减少, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 原花青素对缺血再灌注模型大鼠心肌 CK-MB 活性、心肌梗死面积的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	CK-MB (U/L)	全心重 (mg)	梗死区重 (mg)	梗死面积 (%)
正常组	978.94 \pm 8.56	788.40 \pm 9.93	-	-
模型组	5045.00 \pm 7.83*	733.72 \pm 9.54	286.28 \pm 10.03	38.97 \pm 1.33*
原花青素低剂量组	3883.90 \pm 10.70 [△]	820.62 \pm 6.87	252.57 \pm 8.43	30.78 \pm 0.83 [△]
原花青素高剂量组	2907.30 \pm 1.07 [▲]	785.73 \pm 9.16	117.44 \pm 7.82	15.07 \pm 0.82 [▲]

注: CK-MB: 肌酸激酶同工酶; -: 无。与正常组相比 * $P < 0.05$; 与模型组相比[△] $P < 0.05$; 与原花青素低剂量组[▲] $P < 0.05$

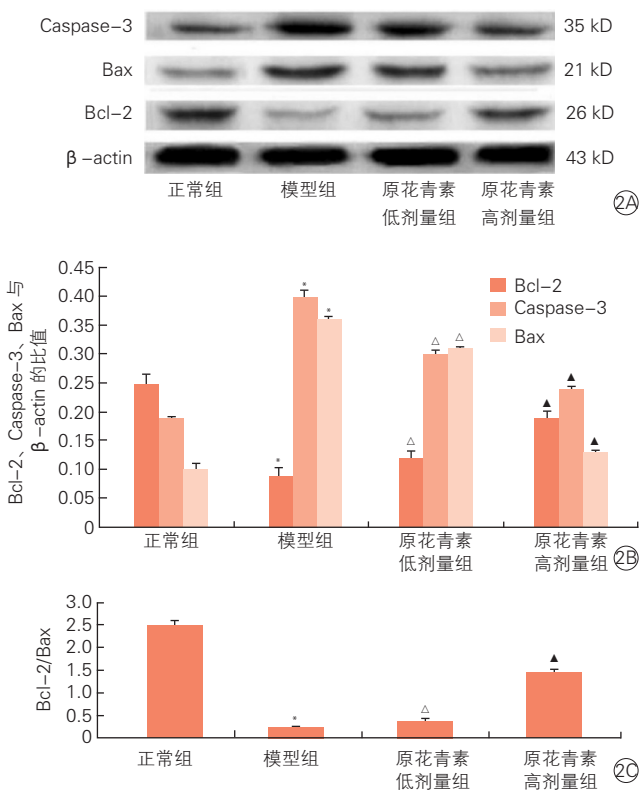
原花青素对模型大鼠心肌细胞凋亡的影响(图 1): TUNEL 法检测结果显示: 与正常组相比, 模型组的心肌细胞凋亡指数明显增加 [(4.55 \pm 0.62) % vs (21.87 \pm 1.00) %, $P < 0.05$]; 与模型组相比, 原花青素低剂量组的心肌细胞凋亡指数明显减少 [(21.87 \pm 1.00) % vs (13.69 \pm 0.86) %, $P < 0.05$]; 与原花青素低剂量组相比, 原花青素高剂量组的心肌细胞凋亡指数明显下降 [(13.69 \pm 0.86) % vs (9.26 \pm 0.62) %, $P < 0.05$], 差异均有统计学意义。



注: 箭头所指棕褐色为凋亡细胞。1A: 正常组; 1B: 模型组; 1C: 原花青素低剂量组; 1D: 原花青素高剂量组

图 1 原位末端转移酶标记(TUNEL)细胞凋亡分析方法显示原花青素对缺血再灌注模型大鼠心肌细胞凋亡的影响

原花青素对模型大鼠心肌组织 Caspase-3、Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响(图 2A, 2B, 2C): 与正常组相比, 模型组的 Caspase-3、Bax 蛋白表达明显上升, Bcl-2 表达降低, Bcl-2/Bax 比例减小, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与模型组相比, 原花青素低剂量组的 Caspase-3、Bax 蛋白表达明显降低, Bcl-2 表达升高, Bcl-2/Bax 比例增加, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与原花青素低剂量组相比, 原花青素高剂量组的 Caspase-3、Bax 蛋白表达明显降低, Bcl-2 表达升高, Bcl-2/Bax 比例增加, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。



注: Caspase-3: 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3; Bax: 凋亡相关基因 Bcl-2 相关 X 蛋白; Bcl-2: B 型白细胞/2 型淋巴细胞样蛋白, β -actin: β -肌动蛋白。与正常组相比 * P <0.05; 与模型组相比[△] P <0.05; 与原花青素低剂量组相比[▲] P <0.05。2A: 原花青素对缺血再灌注模型大鼠心肌 Caspase-3、Bax、Bcl-2 蛋白表达影响的免疫印迹图; 2B: 半定量分析原花青素对缺血再灌注模型大鼠心肌 Caspase-3、Bax、Bcl-2 蛋白水平的影响; 2C: 原花青素对缺血再灌注模型大鼠心肌 Bcl-2/Bax 的影响

图 2 原花青素对模型大鼠心肌组织 Caspase-3、Bax、Bcl-2 蛋白表达的影响

3 讨论

心肌缺血再灌注损伤是指急性缺血的心肌再恢复血流后组织损伤反而加重, 甚至发生不可逆性损伤的现象^[9]。它是由多种炎症因子及多细胞信号通路参与的复杂的炎症损伤反应, 其具体机制涉及氧化应激, 线粒体损伤及钙超载等^[10]。研究发现^[11], 细胞凋亡与心肌缺血再灌注损伤密切相关, 细胞凋亡的数量决定心肌细胞损害的程度。近年来的研究发现, 药物干预可以抑制心肌细胞的凋亡^[12, 13], 降低心肌梗死的面积, 对缺血再灌注心肌细胞有保护作用。细胞凋亡是由基因控制的有序化的主动死亡过程, 在目前已知的凋亡调节蛋白中, Bcl-2 家族 (B 型白细胞/2 型淋巴细胞样蛋白) 在各类刺激信号引起的凋亡中起到关键的作用^[14]。包括抗凋

亡基因和促凋亡基因两类, 其代表分别为 Bcl-2 基因及 Bax 基因^[15, 16]。Bcl-2 是一种抑制细胞凋亡的基因, Bax 则促进细胞凋亡。凋亡细胞内 Bcl-2 和 Bax 的平衡状态与凋亡调控直接相关: Bax 增高, 促进细胞凋亡; Bcl-2 增高, 抑制细胞凋亡。因而有人提出细胞在受凋亡刺激后的生存能力由 Bcl-2 与 Bax 的比率决定^[17, 18], Bcl-2 表达水平较高时, 比率上调, 可形成 Bcl-2/Bax 的异二聚体, 细胞凋亡受到抑制; Bax 表达水平较高时, 比率下调, 可形成 Bax/Bax 同二聚体, 导致细胞凋亡。Caspases 激活的线粒体途径是调节机制比较明确的细胞凋亡过程。在 Caspases 激活的线粒体途径中, Caspases 家族承担着重要的凋亡调控作用。其中 Caspases-3 是最重要的凋亡执行者。Bcl-2 是通过干扰细胞色素 C 的释放而阻断上游 caspase 蛋白酶的激活, 抑制细胞的凋亡^[19]。Bax 蛋白作为线粒体膜上离子通道的组成成分, 使细胞色素 C 得以穿过线粒体膜, 激活 Caspase-9, 并进一步激活 Caspase-3, 导致细胞凋亡^[20]。该 Western blot 结果显示, 缺血再灌注损伤模型组 Caspase-3 阳性表达显著增高, Bax 促凋亡基因表达增加, Bcl-2 抗凋亡基因表达减少, Bcl-2/Bax 比例减少, 而预先加入原花青素可显著抑制 Caspase-3 阳性表达, Bax 促凋亡基因表达减少, Bcl-2 抗凋亡基因表达增加, Bcl-2/Bax 比例增加, 呈剂量依赖性。提示原花青素可通过上调 Bcl-2 及下调 Caspase-3、Bax 的表达, 增加 Bcl-2/Bax 比例来发挥减轻缺血再灌注损伤诱导的心肌细胞凋亡, 增加其存活率。

本研究结果还显示, 不同剂量的原花青素均可显著降低血清 CK-MB 活性和心肌梗死面积。证明原花青素对缺血再灌注过程中心肌损伤有保护作用。我们通过 TUNEL 法检测心肌细胞凋亡显示, 与正常组相比, 模型组、原花青素低、高剂量组心肌细胞凋亡率明显高于正常组, 证实了缺血/再灌注损伤可诱导心肌细胞凋亡发生。原花青素预处理低、高剂量组的心肌细胞凋亡率明显低于模型组, 说明原花青素预处理有抑制缺血/再灌注损伤所致心肌细胞凋亡的作用。

综上所述, 原花青素可以明显减少缺血再灌注后的心肌细胞凋亡, 减轻再灌注损伤, 可能与其抑制 Caspase-3 和 Bax 蛋白表达, 增加 Bcl-2 蛋白表达, 提高 Bcl-2/Bax 比例有关。本研究为原花青素能够减轻再灌注损伤提供了一定的实验依据, 但应用于临床, 仍需大量临床实验。

参考文献

- [1] 孙经武, 王艳艳, 房灿. 藏红花酸预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤中炎症反应和细胞凋亡的影响及其机制. 中国循环杂志, 2015, 30: 172-175.
- [2] 赵亚玲, 敖虎山. 心肌缺血再灌注损伤的研究进展. 中国循环杂志, 2011, 5: 396-398.
- [3] Jones DA, Andiapien M, Van-Eijl TJ, et al. The safety and efficacy of intracoronary nitrite infusion during acute myocardial infarction (NITRITE-AMI): study protocol of a randomized controlled trial. *BMJ Open*, 2013, 3: e002813.
- [4] Wang CC, Huang PL, Liu TY, et al. Highly oligomeric procyanidins from areca nut induce lymphocyte apoptosis via the depletion of intracellular thiols. *Toxicol In Vitro*, 2009, 23: 1234-1241.
- [5] Rasmussen SE, Frederiksen H, Struntze Krogholm K, et al. Dietary proanthocyanidins: occurrence, dietary intake, bioavailability, and protection against cardiovascular disease. *Mol Nutr Food Res*, 2005, 49: 159-174.
- [6] 刘丹, 刘义. 原花青素对心肌缺血再灌注模型大鼠心肌细胞凋亡的影响. 中国药房, 2013, 24: 2138-2140.
- [7] Ran X, Diao JX, Sun XG, et al. Huangzhi Oral Liquid Prevents Arrhythmias by Upregulating Caspase-3 and Apoptosis Network Proteins in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 518926.
- [8] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2569-2619.
- [9] 高夏青, 薛凌. 心肌缺血再灌注损伤相关细胞因子及细胞通路研究进展. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21: 562-566.
- [10] Sun L, Fan H, Yang L, et al. Tyrosol prevents ischemia/reperfusion-induced cardiac injury in H9c2 cells: involvement of ROS, Hsp70, JNK and ERK, and apoptosis. *Molecules*, 2015, 20: 3758-3775.
- [11] Lindsten T, Ross A J, King A, et al. The combined functions of proapoptotic Bcl-2 family members Bax are essential for normal development of multiple tissues. *Mol Cell*, 2006, 6: 1389.
- [12] 龚明玉, 张力, 杜超, 等. 灯盏素对缺血再灌注损伤大鼠心肌超微结构及细胞凋亡的影响. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16: 147.
- [13] Glass C, Singla DK. ES cells overexpressing microRNA-1 attenuate apoptosis in the injured myocardium. *Mol Cell Biochem*, 2011, 357: 135-141.
- [14] Babu PP, Suzuki G, Ono Y, et al. Attenuation of ischemia and/or reperfusion injury during myocardial infarction using mild hypothermia in rats: an immunohistochemical study of Bcl-2, Bax, Bak and TUNEL. *Pathol Int*, 2004, 54: 896-903.
- [15] Xu G, Gong Z, Yu W, et al. Increased expression ratio of Bcl-2/Bax is associated with crocin-mediated apoptosis in bovine aortic endothelial cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007, 100: 31-35.
- [16] Oltvai ZN, Milliman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell*, 1993, 74: 609-619.
- [17] McClintock DS, Santore MT, Lee VY, et al. Bcl-2 family members and functional electron transport chain regulate oxygen deprivation-induced cell death. *Mol Cell Biol*, 2002, 22: 94-104.
- [18] Xie Z, Koyama T, Suzuki J, et al. Coronary reperfusion following ischemia: different expression of bcl-2 and bax proteins, and cardiomyocyte apoptosis. *Jpn Heart J*, 2001, 42: 759-770.
- [19] Voutsadakis I A. Apoptosis and the pathogenesis of lymphoma. *Acta Oncol*, 2000, 39: 151-156.
- [20] Schon EA, Manfredi G. Neuronal degeneration and mitochondrial dysfunction. *J Clin Invest*. 2003, 111: 303-312.

(收稿日期:2015-08-14)

(编辑:汪碧蓉)

基础与实验研究

黄芩苷对再灌注心肌细胞保护作用及与心肌细胞自噬的相关性

王鹏, 马军军, 杜亚明

摘要

目的: 探讨黄芩苷对再灌注心肌细胞保护作用及与心肌细胞自噬的相关性。

方法: 将 48 只大鼠随机分为 4 组($n=12$): 假手术组, 假手术 + 黄芩苷组, 缺血再灌注组, 黄芩苷处理组。术前 7 天每日 1 次灌胃, 建立各组模型。统计各组同时时间点的血流动力学及再灌注 45 min 后心肌梗死面积情况, 免疫印迹试验(Western blot)测定再灌注 30 min 后心肌微管相关蛋白(LC3-II)及自噬体膜标记蛋白(Becl-1)表达情况, 再灌注 30 min 后检测线粒体膜通道转换孔(mPTP)开放情况。

结果: 假手术组和假手术 + 黄芩苷组心肌梗死面积小, 不便进行比较。缺血再灌注组心肌梗死面积(41.32 ± 1.85)%, 黄芩苷处理组心肌梗死面积(23.30 ± 1.60)%, 两组差异有统计学意义($P < 0.001$)。再灌注 30 min 后 LC3-II 及 Becl-1 蛋白表达量, 缺血再灌注组(LC3-II: 1.051 ± 0.005 , Becl-1: 1.169 ± 0.002)和黄芩苷处理组(LC3-II: 0.863 ± 0.009 , Becl-1: 0.943 ± 0.005)较假手术组(LC3-II: 0.763 ± 0.007 , Becl-1: 0.647 ± 0.014)明显增加($P < 0.01$); 黄芩苷处理组较缺血再灌注组明显下降($P < 0.01$)。再灌注 30 min 后烟酰胺腺嘌呤 = 核苷酸(NAD⁺)含量(nmol/mg), 缺血再灌注组(6.02 ± 0.33)和黄芩苷处理组(9.56 ± 0.53)较假手术组(11.28 ± 0.37)明显下降($P < 0.01$); 黄芩苷处理组较缺血再灌注组明显增加($P < 0.01$)。

结论: 黄芩苷对正常心肌细胞自噬无影响, 但能显著减少缺血再灌注心肌梗死面积, 降低再灌注后的过度自噬发生, 其机制可能通过抑制 mPTP 开放从而减少自噬的相关诱导因素发挥作用。

关键词 黄芩苷; 心肌再灌注; 保护; 自噬;

Protective Effect of Baicalin on Myocardial Ischemia Reperfusion Injury and its Correlation to Myocardial Cell Autophagy in Experimental Rats

WANG Peng, MA Jun-jun, DU Ya-ming.

Department of Cardio-thoracic Surgery, First Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, Jinzhou (121001), Liaoning, China

Corresponding Author: DU Ya-ming, Email: duyaming521@163.com

Abstract

Objective: To study the protective effect of baicalin on myocardial ischemia reperfusion injury and its correlation to myocardial cell autophagy in experimental rats.

Methods: The animal models were established by intragastric infusion at 7 days prior operation in different groups. A total of 48 rats were divided into 4 groups: Sham operation group, Sham+baicalin group, Ischemia reperfusion (IR) group and Baicalin treatment group. $n=12$ in each group. Hemodynamics at different time points and myocardial infarction (MI) size at 45 min after reperfusion were recorded; protein expressions of LC3-II and autophagy-related Becl-1 at 30 min after reperfusion were examined by Western blot analysis; the opening condition of mitochondrial membrane channel transition pore (mPTP) was detected by NAD⁺ content.

Results: The MI sizes in Sham operation group and Sham+baicalin group were too small to compare; MI sizes in IR group and Baicalin treatment group were (41.32 ± 1.85)% vs (23.30 ± 1.60)%, $P < 0.001$. Protein expressions of LC3-II in IR group and Baicalin treatment group were (1.051 ± 0.005) and (0.863 ± 0.009) which were both higher than Sham operation group (0.763 ± 0.007), $P < 0.01$; Becl-1 were (1.169 ± 0.002) and (0.943 ± 0.005) which were both higher than Sham operation group (0.647 ± 0.014), $P < 0.01$; LC3-II and in Becl-1 expressions in Baicalin treatment group were decreased than IR group, $P < 0.01$. NAD⁺ contents (by nmol/mg) in IR group

基金项目: 辽宁省省直医院临床能力建设项目(LNCCC-D29-2015); 辽宁省科技厅博士启动项目(20141135)

作者单位: 121001 辽宁省锦州市, 辽宁医学院附属第一医院 胸心外科(王鹏、杜亚明), 组织工程重点实验室(马军军)

作者简介: 王鹏 硕士研究生 研究方向为冠心病的诊断与治疗 Email: 297915691@qq.com 通讯作者: 杜亚明 Email: duyaming521@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0701-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.019

and Baicalin treatment group were (6.02±0.33) and (9.56±0.53) which were both lower than Sham operation group (11.28±0.37), $P<0.001$; NAD⁺ content in Baicalin treatment group was increased than IR group, $P<0.01$.

Conclusion: Baicalin had no autophagy effect in normal myocardial cells, but it may decrease the MI size and reduce excessive autophagy in myocardial cells after IR which might be related to inhibiting mPTP opening.

Key words Baicalin; Myocardial reperfusion; Protection; Autophagy

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:701.)

急性心肌梗死后尽早开通梗死相关血管是挽救濒死心肌关键。然而,缺血心肌恢复血供后,心肌细胞损伤会加重,甚至产生更大范围的损伤。近年的研究表明,自噬在心肌缺血再灌注过程中发挥很重要的作用^[1],适度的自噬有利于减轻细胞损伤,过度自噬能加重心肌细胞损伤^[2, 3],而心肌缺血再灌注过程中自噬被过度激活^[3],同时线粒体膜通道转换孔(mPTP)开放能诱导细胞自噬死亡^[4]。实验研究表明,在缺血-再灌注过程中,黄芩苷能减少肝脏及脑组织梗死面积^[5-7],而其在心肌缺血再灌注过程中的研究很少。本实验重点研究黄芩苷在心肌缺血再灌注中对心肌保护作用及其作用相关机制。

1 材料与方法

1.1 材料

健康雄性 SD 大鼠 48 只,体重 230~250 g,由辽宁医学院动物实验中心提供。灌流装置购于美国 RADNOTI 公司,MP150 多导生理记录分析系统购于美国 BIAPOC 公司,克-亨氏(K-H)试剂购于西陇化工有限公司。左心室压力测定使用泰盟 BL-420S 生物机能实验系统,2,3,5-氯化三苯基四唑(TTC)试剂购于北京科博赛而科技有限公司,黄芩苷原料药购自浙江江北药业。

1.2 实验分组及模型建立

将 48 只大鼠随机分为 4 组,假手术组,假手术+黄芩苷组,缺血再灌注组,黄芩苷处理组,每组 12 只。本实验采用的体外模拟缺血再灌注模型参照了 Hernando 等^[8]诱导心肌细胞死亡的模型。20%乌拉坦(5 μl/g)麻醉,肝素静脉注射,迅速开胸,取出心脏放至 4℃预冷的 K-H 液中,经主动脉逆行插管悬挂于 Langendorff 灌流装置,用 K-H 液(恒压 80 cm H₂O,恒温 37℃,通以 95%O₂+5%CO₂混合气)灌注。K-H 液成分(g/L):NaCl₂ 6.896, KCl 0.343, CaCl₂·H₂O 0.4115, MgSO₄·7H₂O 0.296, KH₂PO₄ 0.1635,

NaHCO₃ 2.1005, EDTA·2Na 0.372, 葡萄糖 1.000, 去离子水配制,调 pH 值为 7.4。术前 7 天每日 1 次灌胃:假手术组、缺血再灌注组用 2 ml 生理盐水,假手术+黄芩苷组、黄芩苷处理组用 100 mg/kg 的黄芩苷与 2 ml 生理盐水混匀灌胃;取出心脏后假手术组、假手术+黄芩苷组分别随机 7 只用 K-H 液持续灌流 90 min,另外 5 只用 K-H 液持续灌流 105 min;缺血再灌注组、黄芩苷处理组用 K-H 液稳定灌流 30 min, 37℃水浴中缺血 30 min, 分别随机 7 只再灌注 30 min, 另外 5 只再灌注 45 min。

所有组灌流 20 min 时测冠状动脉流量,再灌后 30、45 min 2 个时间点测冠状动脉流量。左心室压力检测:心脏挂至灌流装置后,插入球囊,球囊内注有 2.5 ml 生理盐水,另一端连接换能器,记录左心室发展压(LVDP),左室内压变化速率(±dp/dtmax)及心率。随着时间推移及心肌再灌注损伤的作用,心肌功能逐渐降低,进行不同时间点各组内比较误差较大,故只进行相同时点各组间的比较。上述所有实验组中,每组 5 个心脏,采集血流动力学指标。

1.3 心肌切片染色

用 TTC 染色法^[9,10]来确定心肌梗死面积。心脏再灌注 45 min 后立即取下心脏于 -20℃冷冻 1 h 后切片,薄而均匀,1% TTC 37℃避光染色 5 min,然后 10% 福尔马林固定 10 min,观察梗死区(白色)和存活区(红色),用图象分析仪处理得面积百分比。本组使用心脏为各组检测完灌流指标的 5 个心脏。

1.4 免疫印迹试验(Western blot)检测心肌微管相关蛋白(LC3-II),自噬体膜标记蛋白(Becl-1)蛋白表达量

通过测定 LC3-II, Becl-1 蛋白表达量,有助于了解自噬的发生情况^[11]。再灌注 30 min 时取左心室心尖部加入组织裂解液裂解,离心取蛋白沉淀。BCA 法^[12]测蛋白浓度。SDS-PAGE 凝胶电泳后,蛋白转移至硝酸纤维素膜。5% 脱脂奶粉封闭硝酸纤

纤维素膜 2 h, 洗膜后加入 LC3- II (北京博奥森生物技术有限公司)、Becl-1 (Abgent 公司) 一抗, 4℃ 反应过夜, 次日洗膜, 随后加入辣根过氧化物酶标记二抗(生兴生物技术有限公司), 室温反应 1 h。洗膜, 利用辣根过氧化物酶的化学显色反应(HRP-ECL) X 片显影。以 β 肌动蛋白(β -actin)为内参。用 Quality One 图象分析软件, 根据光密度定量分析。用凝胶图像分析系统分析灰度值($n=3$)。

1.5 mPTP 开放性检测

组织中 90% 以上的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)存在于线粒体内, 心肌缺血后再灌注时, NAD⁺ 通过开放的 mPTP 从失活的及功能不全的线粒体中被灌注液冲洗掉, 因此, 心肌组织中的 NAD⁺ 含量的高低能反映 mPTP 的开放程度, 含量越低说明 mPTP 的开放程度越大, 线粒体损伤程度越重^[13, 14]。NAD⁺/NADH 检测试剂盒是基于乙醇脱氢酶的循环反应。NAD 可被乙醇脱氢酶还原为 NADH, NADH 通过吩嗪硫酸甲酯(PMS)的递氢作用, 使氧化型噻唑蓝(MTT)还原为甲瓩。通过在 565 nm 条件下测定 MTT 的还原速度(吸光度值变化)可反映出 NAD⁺ 的含量。本研究中, 缺血后再灌注 30 min 取左心室心肌组织约 20 mg 的心肌组织, 用 4℃ PBS 缓冲液清洗。进行匀浆化。置于 1.5 ml Eppendorf 管中, 加入 100 μ l NAD⁺ 提取缓冲液, 在 60℃ 水浴下热提取约 5 min。然后加入 20 μ l 检测缓冲液和 100 μ l NADH 提取缓冲液以中和提取物, 充分混匀。在 17000 g 离心力下离心 5 min, 取上清液进行测定。制备不同浓度的 NAD⁺ 标准品。在 96 孔板中, 每孔加入 40 μ l 样品或标准品。后每个孔内迅速加入 80 μ l 工作液, 混匀。用酶标仪在 565 nm 条件下测定 OD₀ (反应开始时刻的吸光度值), 室温孵育 15 min 后, 测定 OD₁₅。根据标准曲线, 计算 NAD⁺ 的含量($n=4$)。

1.6 统计学分析

应用 SPSS statistics 17.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采取 t 检验, 方差分析方法比较各组间数据。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠心肌再灌注期间心功能监测指标的比较(表 1)

再灌注 20 min 时, 各组心功能差异无统计学意

义($P > 0.05$)。再灌注 30 min, 45 min 时, 与假手术组相比, 缺血再灌注组、黄芩苷处理组心功能明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 与缺血再灌注组相比, 黄芩苷处理组心功能明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠心肌再灌注期间心功能监测指标的比较 ($n=5, \bar{x} \pm s$)

项目	再灌注 20 min	再灌注 30 min	再灌注 45 min
心率(次/min)			
假手术组	271 ± 3	267 ± 5	270 ± 7
假手术 + 黄芩苷组	272 ± 7	272 ± 9	272 ± 5
缺血再灌注组	269 ± 6	188 ± 7*	178 ± 6*
黄芩苷处理组	275 ± 5	235 ± 8* [△]	239 ± 5* [△]
冠状动脉流量(ml/min)			
假手术组	10.1 ± 0.5	9.9 ± 0.8	9.3 ± 0.4
假手术 + 黄芩苷组	10.1 ± 0.3	10.1 ± 0.5	9.2 ± 0.4
缺血再灌注组	10.2 ± 0.6	5.5 ± 0.4*	4.7 ± 0.3*
黄芩苷处理组	10.4 ± 0.5	7.6 ± 0.5* [△]	7.5 ± 0.4* [△]
LVDP(mmHg)			
假手术组	81.1 ± 2.5	80.5 ± 2.0	83.3 ± 1.9
假手术 + 黄芩苷组	78.5 ± 5.4	81.3 ± 2.3	81.6 ± 1.0
缺血再灌注组	81.6 ± 2.6	46.8 ± 1.5*	46.2 ± 0.8*
黄芩苷处理组	79.5 ± 3.5	62.0 ± 1.8* [△]	60.6 ± 1.9* [△]
+dp/dtmax(mmHg/s)			
假手术组	2652 ± 67	2572 ± 50	2533 ± 58
假手术 + 黄芩苷组	2630 ± 111	2584 ± 85	2593 ± 31
缺血再灌注组	2708 ± 109	1238 ± 89*	1197 ± 76*
黄芩苷处理组	2616 ± 128	1763 ± 94* [△]	1642 ± 72* [△]
-dp/dtmax(mmHg/s)			
假手术组	1728 ± 77	1668 ± 123	1713 ± 127
假手术 + 黄芩苷组	1746 ± 80	1635 ± 104	1784 ± 103
缺血再灌注组	1730 ± 55	648 ± 52*	686 ± 24*
黄芩苷处理组	1709 ± 82	1143 ± 83* [△]	1087 ± 107* [△]

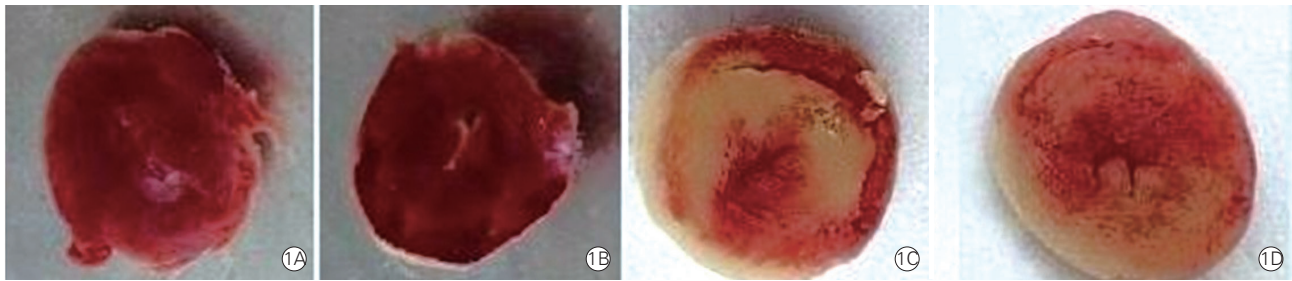
注: LVDP: 左心室发展压; +dp/dtmax: 左心室内压最大上升速率; -dp/dtmax: 左心室内压最大下降速率; 1 mmHg=0.133 kPa。与假手术组比* $P < 0.01$; 与缺血再灌注组比[△] $P < 0.01$ 。

2.2 各组大鼠心脏再灌注 45 min 后心肌 TTC 染色结果(图 1)

假手术组和假手术 + 黄芩苷组心肌梗死面积小, 不便进行比较。缺血再灌注组心肌梗死面积(41.32 ± 1.85)%, 黄芩苷处理组心肌梗死面积(23.30 ± 1.60)%, 两组差异有统计学意义($P < 0.001$)。

2.3 各组大鼠心肌再灌注 30 min 后 LC3- II, Becl-1 蛋白表达量及 NAD⁺ 含量的比较(表 2, 图 2)

再灌注 30 min 后 LC3- II 及 Becl-1 蛋白表达量, 缺血再灌注组和黄芩苷处理组较假手术组明显增加($P < 0.01$); 黄芩苷处理组较缺血再灌注组明显下降($P < 0.01$)。再灌注 30 min 后 NAD⁺ 含量, 缺血再灌注组和黄芩苷处理组较假手术组明显下降($P < 0.01$); 黄芩苷处理组较缺血再灌注组明显增加($P < 0.01$)。



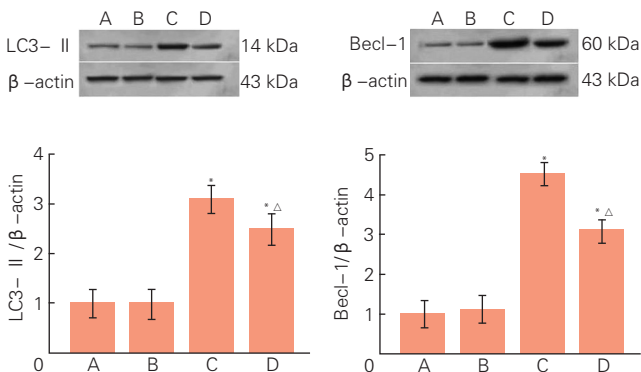
注:1A:假手术组;1B:假手术+黄芩苷组;1C:缺血再灌注组;1D:黄芩苷处理组

图1 各组大鼠心肌再灌注 45 min 后心肌 2,3,5-氯化三苯基四唑染色结果

表 2 各组大鼠心肌再灌注 30 min 后 LC3-II、Becl-1 蛋白表达量及 NAD⁺ 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LC3-II (n=3)	Becl-1 (n=3)	NAD ⁺ 含量 (n=4, nmol/mg)
假手术组	0.763 ± 0.007	0.647 ± 0.014	11.28 ± 0.37
假手术 + 黄芩苷组	0.763 ± 0.012	0.606 ± 0.006	11.50 ± 0.73
缺血再灌注组	1.051 ± 0.005*	1.169 ± 0.002*	6.02 ± 0.33*
黄芩苷处理组	0.863 ± 0.009* [△]	0.943 ± 0.005* [△]	9.56 ± 0.53* [△]

注:LC3-II:心肌微管相关蛋白;Becl-1:自噬体膜标记蛋白;NAD⁺:烟酰胺腺嘌呤二核苷酸。与假手术组比* $P < 0.01$;与缺血再灌注组比[△] $P < 0.01$



注:A:假手术组;B:假手术+黄芩苷组;C:缺血再灌注组;D:黄芩苷处理组;LC3-II:心肌微管相关蛋白;Becl-1:自噬体膜标记蛋白; β -actin: β 肌动蛋白。纵坐标数值以假手术组为1。与假手术组比* $P < 0.01$;与缺血再灌注组比[△] $P < 0.01$ 。

图2 各组大鼠心肌再灌注 30 min 时心肌 LC3-II、Becl-1 蛋白含量比较

3 讨论

冠心病是 21 世纪人类面临的重要挑战,其主要发病原因是心脏血液供应障碍导致心肌梗死。目前,治疗心肌梗死主要采用溶栓治疗和急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI),以开通闭塞血管,挽救缺血、濒死心肌^[15]。然而,心肌缺血与再灌注均可导致心肌细胞损伤、甚至坏死,是引起冠心病患者发生心力衰竭的主要原因。随着科学的进步,人们逐渐发现缺血再灌注时除了引起心肌细胞的坏死和凋

亡外,还引发心肌细胞自噬现象^[16]。

自噬由自噬相关基因(Atg)进行调控,大多数 Atg 参与自噬的形成。在适宜的条件下生长因子信号与酪氨酸激酶受体(TKR)结合,能活化 I 类磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)蛋白,后者通过 AKT 信号通路激活雷帕霉素靶蛋白(mTOR),活化的 mTOR 能抑制诱导细胞自噬的关键信号分子 Atg1 的表达,从而起到抑制细胞自噬的作用。营养条件不适宜时(如缺血、缺氧等),mTOR 不被激活,Atg1 的抑制因素缺失,Atg1 与 Atg11、Atg13、Atg17 形成复合物,成为细胞自噬的诱导信号,进一步激活 Atg6(Becl1)、III 类 PI3K 复合物及 Atg14,激活 Atg12、Atg16、Atg5、Atg7 复合物,从而募集 Atg8(LC3)形成自噬体。其中 LC3 可以一直存在于自噬体中,可作为自噬体形成的标志^[3]。Matsui 等^[2]进行的大鼠研究表明,在心肌再灌注阶段,Becl1 表达大幅度上调,Becl1 为细胞自噬发生过程中的重要 Atg,其表达的明显增加提示心肌细胞自噬现象的大量出现。

心肌缺血实质上属于营养物质的不足,当心肌缺血发生时自噬现象增加,关于心肌自噬现象,很多年前人们就进行过报道。近年来,关于心脏缺血再灌注时诱发自噬的因素我们进行大量的研究,其包括缺血、低氧、ATP 耗竭和缺血预适应、内质网应激、活性氧簇(ROS)等,损伤的细胞器对诱发自噬也具有重要作用^[4, 17]。缺血再灌注损伤能引起线粒体功能障碍,包括心肌能量合成受阻,离子稳态失衡及自由基的大量产生等^[18]。mPTP 是缺血再灌注后心肌细胞损伤的一个重要因素。最近的研究发现,在再灌注开始的前几分钟,mPTP 开放的抑制在缺血预适应心肌保护中发挥重要的作用^[19, 20]。一些 mPTP 开放的抑制剂如环孢素 A(CsA)已经证明具有保护心肌对抗缺血再灌注的作用^[21]。同时多项研究报道表明,线粒体的碎裂和损伤可以诱发自噬,

心肌细胞缺血再灌注损伤后 mPTP 的开放同样可以诱导自噬^[4]。

黄芩苷是从黄芩根中提取分离出来的一种黄酮类化合物,具有显著的生物活性,具有抗炎、抗变态及解痉作用^[22]。黄芩苷在各种病理生理条件下被广泛研究^[23-25]。黄芩苷及其苷元黄芩素体外保护心肌损伤作用也得到很好的证实^[26, 27]。而黄芩苷作用于缺血心肌细胞有关自噬的情况和 mPTP 是否介导黄芩苷抗心肌缺血再灌注损伤尚少见报道。

本实验通过体外循环灌流装置,除外神经、体液及自身前后负荷的等各方面影响,验证黄芩苷能够对缺血再灌注心肌细胞发挥保护作用,同时进一步研究其发挥保护作用的机制,测定 LC3-II, Becl-1 蛋白量成功反映出其通过抑制过度自噬而对心肌细胞发挥保护作用,为研究其在心肌保护中的作用提供新思路。但是,本实验结果没能够证实黄芩苷在非缺血心肌细胞刺激自噬的发生。mPTP 的开放能诱导自噬发生,通过对 NAD⁺ 的检测,客观的反应再灌注过程中 mPTP 开放情况,从而提出在黄芩苷作用于再灌注心肌,减轻过度自噬发生是否与抑制 mPTP 的开放有关,为其作用机制的研究提供新的方向。其进一步的作用机制值得更深层次的研究。

参考文献

- [1] Mughal W, Dhingra R, Kirshenbaum LA. Striking a balance: autophagy, apoptosis, and necrosis in a normal and failing heart. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14: 540-547.
- [2] Matsui Y, Takagi H, Qu X, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin1 in mediating autophagy. *Circ Res*, 2007, 100: 914-922.
- [3] 李嫚, 张涛, 张飞彩. 自噬在心肌缺血再灌注中作用的研究进展. *实用心脑血管病杂志*, 2009, 22: 1-4.
- [4] Yan WJ, Dong HL, Xiong LZ. The protective roles of autophagy in ischemic preconditioning. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34: 636-643.
- [5] Kim SJ, Moon YJ, Lee SM. Protective effects of baicalin against ischemia / reperfusion injury in rat liver. *JNat Prod*, 2010, 73: 2003-2008.
- [6] Xue X, Qu XJ, Yang Y, et al. Baicalin attenuates focal cerebral ischemic reperfusion injury through inhibition of nuclear factor kappaB p65 activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 403: 398-404.
- [7] Cao Y, Mao X, Sun C, et al. Baicalin attenuates global cerebral ischemia/reperfusion injury in gerbils via anti-oxidative and anti-apoptotic pathways. *Brain Res Bull*, 2011, 85: 396-402.
- [8] Hernando V, Inverte J, Sartorio CL, et al. Calpain translocation and activation as pharmacological targets during myocardial ischemia/reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49: 271-279.
- [9] Piriou V, Chiari P, Gateau-Roesch O, et al. Desflurane-induced preconditioning alters calcium-induced mitochondrial permeability transition. *Anesthesiology*, 2004, 100: 581-588.
- [10] Feng J, Lucchinetti E, Ahuja P, et al. Isoflurane preconditioning prevents opening of the mitochondrial permeability transition pore through inhibition of glycogen synthase kinase 3 beta. *Anesthesiology*, 2005, 103: 987-995.
- [11] 刘艺, 徐卫娟, 柯丽, 等. 自噬在缺血预适应减少急性性心肌缺血-再灌注损伤中的作用. *微循环学杂志*, 2013, 23: 16-22.
- [12] Smith PK, Krohn RI, Hermanson GT, et al. Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal Biochem*, 1985, 150: 76-85.
- [13] Di LF, Menabo R, Canton M, et al. Opening of the mitochondrial permeability transition pore causes depletion of mitochondrial and cytosolic NAD⁺ and is a causative event in the death of myocytes in postischemic reperfusion of the heart. *Biol Chem*, 2001, 276: 2571-2575.
- [14] Di LF, Ziegler M. Pathophysiological relevance of mitochondria in NAD(+) metabolism. *FEBS Lett*, 2001, 492: 4-8.
- [15] 孙经武, 王艳艳, 房灿. 藏红花酸预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤中炎症反应和细胞凋亡的影响及其机制. *中国循环杂志*, 2015, 30: 172-175.
- [16] Zhang ZL, Fan Y, Liu ML. Ginsenoside Rg1 inhibits autophagy in H9c2 cardiomyocytes exposed to hypoxia/reoxygenation. *Mol Cell Biochem*, 2012, 365: 243-250.
- [17] Przyklenk K, Dong Y, Undyala VV, et al. Autophagy as a therapeutic target for ischaemia/reperfusion injury? Concepts, controversies, and challenges. *Cardiovasc Res*, 2012, 94: 197-205.
- [18] Davidson SM, Yellon DM, Murphy MP, et al. Slow calcium waves and redox changes precede mitochondrial permeability transition pore opening in the intact heart during hypoxia and reoxygenation. *Cardiovasc Res*, 2012, 93: 445-453.
- [19] Hausenloy DJ, Yellon DM, Mani-babu S, et al. Preconditioning protects by inhibiting the mitochondrial permeability transition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287: H841-H849.
- [20] 赵亚玲, 敖虎山. 心肌缺血再灌注损伤的研究进展. *中国循环杂志*, 2011, 26: 396-398.
- [21] Duan X, Ji B, Yu K, et al. Pharmacological preconditioning protects isolated rat hearts against ischemia-reperfusion injury: the role of mitochondrial permeability transition pore. *ASAIOJ*, 2011, 57: 197-202.
- [22] Zhang K, Lu J, Mori T, et al. Baicalin increases VEGF expression and angiogenesis by activating the ERR{alpha}/PGC-1{alpha} pathway. *Cardiovasc Res*, 2011, 89: 426-435.
- [23] Gao Z, Huang K, Yang X, et al. Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1472: 643-650.
- [24] Gao Z, Huang K, Xu H. Protective effects of flavonoids in the roots of *Scutellaria Baicalensis* Georgi against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in HS-SY5Y cells. *Pharmacol Res*, 2001, 43: 173-178.
- [25] Srinivas NR. Baicalin, an emerging multi-therapeutic agent: pharmacodynamics, pharmacokinetics, and considerations from drug development perspectives. *Xenobiotica*, 2010, 40: 357-367.
- [26] Lin L, Wu XD, Davey AK, et al. The anti-inflammatory effect of baicalin on hypoxia / reoxygenation and TNF-alpha induced injury in cultured rat cardiomyocytes. *Phytother Res*, 2010, 24: 429-437.
- [27] Tu IH, Yen HT, Cheng HW, et al. Baicalein protects chicken embryonic cardiomyocyte against hypoxia-reoxygenation injury via mu- and delta- but not kappa-opioid receptor signaling. *Eur J Pharmacol*, 2008, 588: 251-258.

(收稿日期: 2015-12-27)

(编辑: 王宝茹)

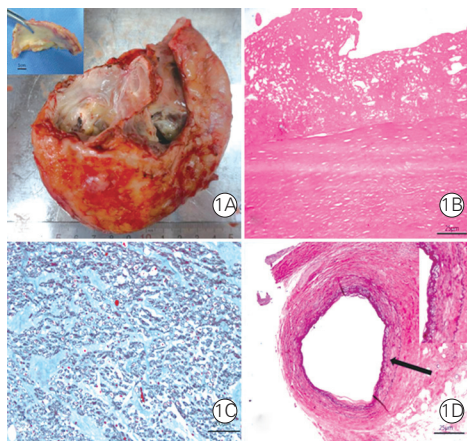
病例报告

放射性心肌损伤致心肌纤维化及急性心包炎一例

段雪晶, 李莉, 王红月, 宋来凤, 陆洋, 徐红宇, 王清峙, 孙洋, 赵然旭

1 临床资料

患者女性, 57 岁; 20 年前行左侧乳腺癌根治术, 并行放射治疗(剂量不详)。近因“间断性胸闷、气促, 伴全身水肿 10 个月”入院, 常规血液学、肝肾功能检查未见异常。胸部计算机断层摄影术(CT)及超声心动图检查, 示双侧胸腔及腹腔积液, 左肺尖斑片影, 右肺中叶及双肺下叶磨玻璃、索条状影, 纵隔淋巴结增大, 左侧胸膜增厚; 心血管表现为心包腔内有纤维素沉着可能, 二尖瓣少量反流, 三尖瓣中大量反流。主动脉及冠状动脉多发钙化斑块。近 1 个月以来, 患者轻微活动后胸闷、气促加重, 伴双下肢水肿、颜面部水肿, 药物治疗无效, 经医院伦理委员会讨论批准择期行心脏移植术。



注: 1A: 大体见心包表面较多暗红色渗出物, 心包明显增厚; 1B: 光镜下心包纤维性增厚, 表面纤维素渗出(HE 染色); 1C: 心肌间质纤维组织增生(Masson 三色染色); 1D: 冠状动脉前降支中膜纤维性增厚, 如图中黑色箭头所示(ET+VG 染色)

图 1 放射治疗后心脏病理学观察

受体心脏病理学观察:(1) 心包改变: 肉眼观察: 心包厚 0.3~0.5 cm, 质硬韧。心包和心脏表面广泛粘连, 两者间部分有间隙, 表面较粗糙, 并附有较多暗红色絮状物质(图 1)。镜下见心包明显胶原纤维增生性增厚, 并有玻璃样变性表面附纤维素性物。(2) 心脏病变: 肉眼见左、右心房显著扩张。左心室壁厚 1.0 cm, 右心室壁厚 0.3 cm, 室间隔厚度 0.9 cm, 主动脉瓣环周径 7.5 cm, 二尖瓣环周径 9.5 cm, 肺动脉瓣环周径 6.5 cm, 三尖瓣环周径 14.0 cm。心室肌细胞部分肥大, 空泡变性程度不一, 少量轻度空泡变性, 局灶排列紊乱, 心肌间质纤维组织增生、呈网格状, 以左心室侧壁、室间隔、右心室前壁为著, 多位于心内膜侧或心外膜侧, 少有全层累及。病理表现具有限制型心肌病形态特征。(3) 冠状动脉及其

他改变: 冠状动脉前降支中膜胶原纤维增生, 平滑肌细胞减少。左旋支可见动脉粥样硬化斑块形成。双侧胸腔积液内也可见纤维素性物。移植后患者一般状态良好, 出院。

2 讨论

放射治疗(放疗)显著降低了乳腺癌的局部复发率, 并且使总的生存率提高^[1]。但放疗射线对机体可能产生心脏毒性、放射性肺炎等影响^[2, 3]。慢性心包炎是胸部放疗后最常见的心血管并发症。Brosius 等^[4]观察发现 16 例因射线引起心脏损害的患者中, 15 例伴发心包的纤维性增厚。本例患者于放疗后 20 年在缩窄性心包炎基础上发生心包急性坏死性炎变, 这在国内外文献报道中均属少见。从形态表现推测, 放射线损害使机体处于高敏状态, 当机体受到一些外界刺激或如病毒等感染, 均可引起迟发性心包反应。另外本例还存在的胸腔积液, 而血液及生化检查并没有见到结核等感染征象, 故推测较大可能是心衰引起的病变, 也可能与迟发性心包反应有关。

本例既往无高血压病史, 心肌间质纤维组织增生多位于心外膜侧或心内膜侧, 未见累及心肌全层。表明本例的心肌纤维化与原发限制型心肌病有所不同, 也与心肌缺血损伤无明确相关。本例冠状动脉仅前降支可见中膜纤维化, 但未见狭窄。冠状动脉的这种改变, 一方面是说明放疗对冠状动脉产生影响, 另一方面也间接排除了因冠状动脉引起的心肌缺血而导致的心肌纤维化。本例左心室的侧壁、室间隔和右心室前壁纤维化最为明显, 冠状动脉中膜的纤维化也仅位于前降支, 这些部位均位于心脏前方, 这说明放疗对于心血管系统的损害与射线照射的位置有关。

由此可见与放疗相关的器官改变是一个渐进性过程, 充分了解放疗对各器官尤其是心血管系统的影响, 有利于在临床实际工作中选择合适的放疗剂量, 尽量减少因放疗引起的不良反应。

参考文献

- [1] Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among highrisk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82b and randomized studies. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 2268-2275.
- [2] Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005, 366: 2087-2106.
- [3] Disipio T, Rye S, Newman B, et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 500-515.
- [4] Brosius FC, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15-33 years) necropsy patients who received over 3500 rads to the heart. *Am J Med*, 1981, 70: 519-530.

(收稿日期: 2015-11-11)

(编辑: 梅平)

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 病理科

作者简介: 段雪晶 实习研究员 硕士 主要从事心血管病理学研究 Email: duansnow12@163.com 通讯作者: 李莉 Email: liclose@163.com

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0706-01

病例报告

急性心肌梗死合并肠系膜动脉栓塞一例

刘佳, 刘培培, 李小宁, 杨洋, 李树岩

1 临床资料

患者女性, 53 岁, 因“间断上腹痛、头痛, 伴恶心、呕吐 1 天”入院; 既往: 否认冠状动脉粥样硬化性心脏病、风湿性心脏病、心律失常等病史; 查体: 体温: 36.8 °C, 血压: 135/86 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 脉搏: 75 次/min, 神志清楚, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音及哮鸣音; 心率: 75 次/min, 律齐, 未闻及器质性杂音, 腹部平软, 全腹无压痛、肌紧张及反跳痛; 可闻及肠鸣音, 4~5 次/min。辅助检查: 心电图: 窦性心律, 正常心电图; 心肌损伤标志物: 肌钙蛋白: 0.32 ng/ml, 肌红蛋白: 780 ng/ml, D-二聚体: 1 160 µg/L; 门冬氨酸氨基转移酶: 47.8 U/L, 丙氨酸氨基转移酶: 107.2 U/L, 便潜血(-); 入院后第 2 天, 复查 2 次肌钙蛋白: 0.643 ng/ml, 0.445 mg/ml; D-二聚体: 625 µg/L; 彩色超声心动图: 二尖瓣、三尖瓣轻度反流; 射血分数: 60%; 给予诊断为: 冠状动脉粥样硬化性心脏病急性非 ST 段抬高型心肌梗死 Killip 分级 I 级; 患者及家属拒绝行冠状动脉造影术, 给予心内科常规治疗; 患者入院第 3 天, 排便后突发腹痛, 呕吐 1 次, 腹部质地柔软, 全腹散在压痛, 无反跳痛及肌紧张, 可闻及肠鸣音, 2~3 次/分, 腹痛持续不缓解; 行全腹部多排计算机断层扫描术(CT)平扫+三期增强: 肠系膜上动脉血栓形成; 急诊行肠系膜动脉造影+置管术, 术中肠系膜上动脉发出肝总动脉后闭塞, 主干及远段分支均未见显示, 导丝开通后, 造影仅见肠系膜上动脉主干显示, 留置 RH 导管于此; 术后诊断: 肠系膜上动脉栓塞; 给予尿激酶、前列地尔、肝素动脉经鞘管持续泵入; 复查彩色超声心动图大致同前; 血浆蛋白 C、血浆蛋白 S、抗凝血酶、肿瘤标志物未见异常; 入院第 9 天, 给予复查肠系膜上动脉造影术: 肠系膜上动脉主干血流通畅, 远段仍可见少量充盈缺损, 余肠动脉血流通畅; 于第 21 日病情稳定出院。迄今随访近 3 个月, 健康。

2 讨论

肠系膜上动脉栓塞属于肠系膜血管缺血性疾病, 多发生在 40~60 岁之间, 男性较女性多见。该病主要是指栓子进入肠系膜上动脉, 发生急性完全性血管闭塞事件。其主要病因为来自于心脏的栓子, 如亚急性细菌性心内膜炎的瓣膜赘生

物、风湿性心脏瓣膜病变处的赘生物和左右心耳附壁血栓等, 亦可来自于大动脉粥样斑块的脱落和细菌栓子。早期临床表现为 Bergan 等提出的三联征: 剧烈的上腹和脾周疼痛与腹部体征不符; 剧烈的胃肠道排空症状恶心、呕吐或腹泻; 并发心房颤动或其他器质性的心脏病是早期诊断的依据。研究表明, 肠管缺血耐受时间约 12 h, 对于腹痛在 12 h 内而没有腹膜炎症状的患者可选择静脉溶栓治疗, 并且认为腹痛在溶栓后 1 h 内缓解是治疗有效的标志。对于具有腹膜炎刺激征或者腹水患者则考虑行外科剖腹手术。根据美国一项包括 22 000 例肠系膜上动脉栓塞患者的回顾性分析^[1] (1988 年~2006 年), 血管内治疗相比于开腹手术治疗能够显著降低患者的死亡率, 并且在血管内治疗组中, 肠切除患者的比率低于开腹手术组。肠系膜上动脉栓塞未合并腹膜炎患者中, 给予局部溶栓发生消化道出血并发症的机率为 1/34, 对于行局部溶栓患者仅有 38% 患者需要再次行剖腹手术。有关急性心肌梗死合并肠系膜上动脉栓塞的病例没有明确的治疗方案, 并且死亡率极高^[2]。该病例患者症状较轻且极不典型, 为突发腹痛、呕吐, 腹痛持续不缓解, 上述体征难以用心肌梗死解释, 结合患者现病史, 考虑心室内附壁血栓脱落导致肠系膜动脉栓塞。虽然彩色超声心动图提示未见明显血栓, 但不排除血栓形成可能。考虑患者现病史, 且正在给予抗凝、抗血小板治疗, 不能耐受急诊剖腹手术, 给予溶栓治疗。

总结本例抢救成功的经验, (1) 明确诊断: 准确判断为肠系膜动脉栓塞, 并及时行腹部 CT 及肠系膜动脉造影检查; (2) 溶栓治疗: 考虑患者心肌梗死症状较重, 果断的溶栓治疗, 患者的预后得到了极大的改善。

参考文献

- [1] Schermerhorn ML, Giles KA, Hamdan AD, et al. Mesenteric revascularization: management and outcomes in the United States, 1988-2006. *J Vasc Surg*, 2009, 50: 341-348.
- [2] Seltzer MH, Roberts B. Acute superior mesenteric artery occlusion with a case report. *Ann Surg*, 1969, 169: 498-501.

(收稿日期: 2015-12-04)

(编辑: 曹洪红)

基金项目: 吉林省自然科学基金项目(201115061)

作者单位: 130021 吉林省长春市, 吉林大学第一医院 心内科

作者简介: 刘佳 硕士研究生 主要从事冠心病和心律失常研究 Email: liujia_changchun@163.com 通讯作者: 李树岩 Email: shuyanli1992@163.com

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0707-01

病例报告

扩张型心肌病顽固性心力衰竭利尿剂抵抗一例

王玲, 黄至斌, 高修仁

1 临床资料

患者, 男性, 36 岁, 5 年前出现活动后气促、心悸、双下肢水肿, 曾就他院诊断为“扩张型心肌病”, 平日长期服用“培哚普利 2 mg qd, 美托洛尔 11.875 mg qd, 地高辛 0.125 mg qd, 呋塞米 20 mg qd, 螺内酯 20 mg qd”等治疗。间断出现气促浮肿多次在外院治疗。近日呋塞米加量至 160 mg/d, 效果不佳, 双下肢水肿进行性加重, 出现气促、夜间阵发性呼吸困难及明显腹胀、纳差, 遂到我院治疗。查体: 体温 36.2℃, 脉搏 105 次/min, 血压 104/82 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 体重 71 kg, 腹围 94.5 cm; 慢性病容, 口唇紫绀, 颈静脉充盈, 心尖搏动位于第 5 肋间左锁骨中线外 2.5 cm, 心率 105 次/min, 律齐, 第一心音低下, 第二心音稍增强, 可闻第三心音; 心尖区可闻收缩期 3/6 级反流样杂音、向左腋下传导; 双肺呼吸音粗, 双下肺可闻中少量湿性啰音; 腹部膨隆, 肝肋下 3 cm, 剑突下 4.5 cm, 扩张性搏动, 腹部移动性浊音(+), 肠鸣音 4 次/min, 双下肢中重度凹陷性水肿。

实验室检查: 血常规正常, N 末端 B 型利钠肽原 3573.0 pg/mL, 钾 3.90 mmol/L, 钠 130 mmol/L, 肌酐 89 μmol/L, 血清白蛋白 32.7 g/L, 总胆红素 85.9 μmol/L, 谷丙转氨酶 61 U/L, 谷草转氨酶 105 U/L。心电图示窦性心律, 心率 105 次/min, 心电图 V₁ 导联 P 波终末电势 (PTFV₁) 为 -0.06 mm·s, 肢体导联低电压, 胸前导联 R 波递增不良, I、aVL 病理性 Q 波, 不完全性右束支阻滞。超声心动图示左心房 49 mm, 左心室舒张末内径 66 mm, 左心室收缩末内径 56 mm; 右心房 67 mm x 68 mm, 右心室 29 mm x 45 mm, 室间隔厚度 9 mm; 左心室后壁厚度 9 mm, 左心室射血分数 31%, 肺动脉压 70 mmHg。这提示, 二尖瓣、三尖瓣及肺动脉瓣均存在中重度关闭不全, 且肺动脉高压重度, 可见少量心包积液, 左心室收缩、舒张功能减低, 右心室收缩功能减低, 考虑扩张型心肌病。腹部彩超示, 门静脉、肝静脉扩张, 大量腹水。胸片示心影增大, 双肺淤血征。

入院诊断为扩张型心肌病(窦性心动过速、全心扩大、充血性全心衰竭、心功能 IV 级)。患者在外院使用抗菌素, 入院时感染指标不高, 遂给予苯那普利 10 mg qd, 美托洛尔 23.75 mg, 地高辛 0.125 mg qd, 呋塞米 40 mg tid(当晚因尿少追加呋塞米 40 mg 静脉注射), 螺内酯 20 mg qd, 氯吡格雷 75 mg qd, 氟伐他汀 80 mg qd, 辅以改善心肌代谢及护肝等治疗。入院第一个 24 h 呋塞米总量 160 mg, 尿量 500 ml。考虑入院前呋塞米量已至每日 160 mg, 遂于第二个 24 h 开始给予呋塞米 100 mg 微量泵缓慢注入, 托伐普坦 3.75 mg(考虑肝功能受损, 以极小剂量开始), 计尿量 3 770 ml。第三个 24 h 开始每日维持呋塞米剂

量 40 mg/d+ 安体舒通 20 mg/d+ 托伐普坦 3.75 mg/d, 总尿量 2 300 ml。第四天患者气促、水肿症状显著改善, 复查电解质: 钾 4.22 mmol/L, 钠 142 mmol/L; 肝酶下降至正常值, 加量托伐普坦至 7.5 mg qd, 第五天尿量继续增加。患者最终体重下降至 67.5 kg, 腹围减小至 91 cm, 水肿明显消退, 夜间基本平卧入睡。

2 讨论

患者罹患扩张型心肌病, 目前全心扩大, 心功能 IV 级, 体循环与肺循环淤血综合征表现突出。入院后虽给予指南推荐利尿剂最大量, 但症状未能改善, 24 h 尿量仅 500 ml。鉴于此, 考虑利尿剂抵抗可能性较大。遂在使用呋塞米、螺内酯基础上联合小剂量托伐普坦治疗, 尿量明显增加, 腹围、体重等指标逐渐下降, 临床症状好转, 呋塞米剂量减少至每天 40 mg。

难治性心力衰竭(心衰)患者出现利尿剂抵抗会导致传统利尿方案反应欠佳。此时常规联合襻利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、噻嗪类药物或加大剂量均难以达到减轻容量负荷的目的。有研究提示, 心衰时液体潴留乃至利尿剂抵抗与精氨酸加压素(AVP)增加密切相关, 其机制与心衰状态下 AVP 非渗透性调节高于渗透性调节、肝淤血时灭活减少及丘脑下部 AVP 分泌的增加有关。此外, 在心衰晚期, 血液中过多的抗利尿激素(ADH)也可通过与肾脏集合小管主细胞基底侧膜上的 V₂ 受体结合活化, 促进肾脏水分重吸收增加, 促发液体潴留。

V₂ 受体拮抗剂托伐普坦可通过阻断上述机制而增加尿量、减轻心脏负荷。一项来自 8 项随机对照试验包含 13 453 例受试者的 Meta 分析证实, 托伐普坦较对照组在无明显不良事件发生的情况下, 明显增加尿量并减轻体重。不过在现有 V₂ 受体拮抗剂治疗充血性心衰的临床研试验, 所用的托伐普坦剂量均较大, 多在 15 mg~30 mg/d, 甚至有增加至 60 mg/d。剂量较大时虽利尿效果显著, 但患者由此可能会出现血压偏低而影响传统神经激素拮抗剂应用剂量, 此外老年患者会因出现明显口干而不断饮水进而影响睡眠, 还有部分患者还可能会出现肝功能受损等副作用。另外, 虽然临床上此类药物改善心衰症状明显, 但目前尚未获得有说服力的终点获益证据。

目前, 我科采用小剂量托伐普坦联合传统利尿剂治疗难治性心衰已有 10 例, 证实这一策略不仅有效利尿, 同时还恢复患者对利尿剂敏感性, 并减少襻利尿剂的用量和不良反应。其中, 托伐普坦初始剂量为 7.5 mg/d, 如有轻度肝功能损害者以 3.75 mg 起始治疗。

(收稿日期: 2016-05-03)

(编辑: 卢芳)

作者单位: 510000 广东省广州市 中山大学附属第一医院 心内一科

作者简介: 王玲 硕士研究生 主要从事冠心病和心力衰竭方面的临床工作和研究 Email: wangling7607@163.com 通讯作者: 高修仁

Email: xiurengao@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0708-01

难忘病例

谈医学生涯中部分难忘病例(五十七)

陈在嘉

病例 99 原因不明心肌病, 大骨节病

患者家庭主妇, 53 岁(1918 年生), 山东籍。患者病情重笃, 有些情况叙述不详尽。患者于 1962 年回山东老家农村时突然咳嗽, 憋气, 曾晕过去, 情况不能详述, 即回京, 入某院两下肢浮肿, 诊为“风湿性心脏病”并有“胸膜炎”, 经治疗好转, 出院后能从事家务。1971-06 因情绪不好, 又胸闷, 憋气曾在我院门诊查心电图示: 完全性右束支传导阻滞, 室性早搏形成二联律, 服用扩血管药物不见效。前一月余服用洋地黄毒甙, 约 10 天出现恶心、呕吐、黄视, 疑为洋地黄中毒, 予以停用。3 天后, 附近医院又予以服用洋地黄毒甙 0.1 mg/d, 上述症状又出现, 已停用半个月, 予用氯化考地松、氯化钾静脉点滴不见效。近 6 天症状加重, 觉心前区疼痛, 不放射, 无发热, 伴尿少、腿肿, 昨夜憋气加重。当日上午烦躁不安, 四肢厥冷, 大小便失禁, 不能平卧, 有时说胡话。1971-12-15 来我院急诊, 血压测不到, 心电图: 室内传导阻滞, V_1 、 V_2 、 V_3 呈 rS 型, ST 段抬高, 多源性室性早搏(原为完全性右束支传导阻滞), 疑为前间壁急性心肌梗死, 心源性休克。在急诊静滴阿拉明、多巴胺、恢压敏、利尿剂等药, 血压升至 100/60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 心率 80 次/min, 7:00 pm 收入病房。

既往史: 患者自幼居住在吉林省, 患大骨节病, 后定居北京, 具体时间说不清, 1950 年因子宫“畸胎瘤”, 手术切除。1970 年右肺中叶不张, 经治疗后恢复。已停经 4 年, 生育子女 6 人, 因经济困难, 仅存一子, 身体健康。丈夫亦有大骨节病。

入院查体: 体温 36.2°C, 血压 108/60 mmHg(静脉点滴升压药), 脉率 80 次/min, 重病容, 神志清楚, 自由体位, 问答切题, 嘴唇发绀, 皮肤无黄染, 咽不充血。颈软, 气管居中, 甲状腺不大, 颈静脉怒张, 颈动脉搏动可见。胸廓对称, 两肺有干、湿啰音。心浊音界在左锁骨中线外, 心尖搏动在锁骨中线外 3 cm, 无震颤, 心律齐, 心率 80 次/min, 心

尖第一心音分裂, $P_2=A_2$ 。腹软, 肝在右肋下 3 cm, 剑突下 6 cm, 质中等, 无压痛, 脾未及, 有移动性浊音, 两肾区无叩击痛。两上肢屈曲畸形, 四肢中小关节增粗, 活动受限。下肢水肿, 膝反射对称较迟钝, 未引出病理反射。

实验室检查: 白细胞 $9.80 \times 10^9/L$, 非蛋白氮 38.13 mmol/L, 二氧化碳结合力 24.31 mmol/L, 血钾 5.2 mmol/L(轻微溶血), 钠 125.6 mmol/L, 氯 96.7 mmol/L。丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶均正常, 胆固醇 6.67 mmol/L。

入院治疗, 一直静滴多巴胺, 无尿, 予用利尿酸钠, 青、链霉素, 辅以中药, 白人参、生姜、甘草, 次日上午频发室性早搏形成二联律, 滴器小壶注入利多卡因, 室性早搏消失, 10:15 am 血压下降, 肺啰音增多, 静推去西地兰, 维生素 C, 加大多巴胺剂量, 去甲肾上腺素, 血压短暂听到 110/? mmHg。5:00 pm 血压又听不到, 患者烦躁, 神志欠佳, 肢端紫绀, 加压吸氧, 7:15 pm 呼吸间断停止, 吸出少量痰, 人工辅助呼吸, 8:15 pm 呼吸、心搏停止, 心内曾注射异丙肾上腺素、肾上腺素均无效。考虑可能为心肌病、心力衰竭、心源性休克、心律失常。

尸体病理检查: 身高 164 cm, 四肢关节较短, 僵硬。皮肤、黏膜无特殊。(1) 心脏: 重 580 g, 两侧心室均扩大, 以左心室扩大明显, 左心室外膜散在小灶性发白增厚。心房无特殊。左心室前、侧、后及间壁心肌色淡质硬度较韧。各室壁散在边缘不清、形不规则点状灰白纤维灶, 前壁更严重, 有小条状纤维灶, 近内膜层心肌纤维灶比外层重。左心室壁厚 1.5 cm, 右心室壁厚 0.4 cm。左心室前壁有 2 cm×3 cm 附壁血栓, 心尖部变薄, 附有 2 cm×1 cm 血栓, 血栓底部有机化, 内膜光滑。左心室间隔及二尖瓣内膜有局限性轻微内膜增厚发白。右心室内膜及心肌未见异常。间隔无缺损, 各瓣膜无畸形。(2) 冠状动脉: 左右冠状动脉及其分支均通畅, 左回旋支有一段有 I~II 级斑块, 其他支偶见部分管壁

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 冠心病诊疗中心

作者简介: 陈在嘉 教授 博士研究生导师 主要从事冠心病方面研究 Email: chenzaijia102@126.com

中图分类号: R54 文献标识码: C 文章编号: 1000-3614(2016)07-0709-02 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.020

轻度不均性增厚, 均无血栓。(3) 主动脉: 右冠状动脉开口旁有小斑块, 但双冠状动脉开口未见狭窄。(4) 肺: 未见实变, 有淤血, 水肿, 胸腔积液(左侧 400 ml, 右侧 200 ml)。(5) 肝、脾、肾等组织充血, 缺血性肾萎缩。

符合左心室心肌广泛陈旧性坏死等致充血性心力衰竭, 最后发展至心源性休克, 抢救无效。

患者从小在吉林长大, 后来又去山东老家农村, 吉林与山东当年都有克山病流行, 但患者是否到过流行区无确切了解。患者患有大骨节病, 大骨节病常与克山病伴发, 患者 9 年前在山东农村曾突然憋喘、咳嗽, 回京治疗症状消失。急性或亚急性克山病, 可转为慢性克山病。慢性克山病心脏重量显著增加, 心腔显著扩大, 乳头肌扁平, 左心室内肉柱交织架桥, 形成网眼状或蜂窝样结构, 心肌病变以陈旧瘢痕为主。心

肌纤维肥大, 在病灶周围更明显, 如为慢性急发, 在慢性型基础上心肌又成批发生较新鲜的变性坏死。患者心脏病理表现出散在性点状或小条状陈旧性坏死纤维灶。未见有急性变性坏死, 也未见到左心室内膜肉柱网眼状或蜂窝样结构。从病理考虑不支持克山病, 请外院病理专家会诊, 亦不同意为克山病之改变。患者无瓣膜病, 冠状动脉通畅, 营养不良或脚气性心脏病, 无临床症状, 心脏纤维无变性和新鲜坏死, 间质无水肿。心肌作甲基紫和龙胆紫染色均未见类淀粉样物质, 其他如心肌糖原沉着病、含铁黄素沉着症、粘液水肿、布氏杆菌心脏病等以上疾病均可排除。病理诊断为原因不明心肌病, 大骨节病。患者病情已进入终末期心源性休克, 抢救无效。

(收稿日期: 2015-10-13)

(编辑: 常文静)

《中国循环杂志》第五届编辑委员会编委名单

顾 问	刘玉清	朱晓东	戚文航					
特邀顾问	陈兰英	程昱声	丁金凤	钱方毅	郑德裕	陈在嘉		
	戴汝平	郭静莹	宋来凤	孙瑞龙	王方正			
主 编	高润霖 [△]							
副 主 编	张 运 [△]	唐朝枢 [△]	顾东风 [△]	王天佑 [△]	陈纪林 ^{*△}			
编 委	(姓名按汉语拼音字母排序)							
	曹克将	陈纪言	陈 曦 [△]	陈韵岱	杜玉环 [△]	傅向华	高长青 [△]	葛均波
	韩雅玲	何建国 [△]	何 耀	何作祥 [△]	黑飞龙	胡大一 [△]	胡盛寿 [△]	华 伟
	黄德嘉	惠汝太	姬广聚	蒋世良 [△]	蒋雄京	金征宇	景在平	柯元南 [△]
	李 保	李建军 [△]	李 浪	李立环 [△]	李 澎 [△]	李 卫	李为民	李小鹰
	李新立	李一石	林曙光	刘国树 [△]	刘晓程	刘迎龙	马长生	马 坚
	马依彤	毛节明	孟宪敏	孟 旭	浦介麟 [△]	乔树宾	阮英茆	沈卫峰
	沈向东 [△]	石应康	孙宁玲 [△]	唐熠达	田小利	汪道文	王 辰	王春生
	王 浩 [△]	王建安	王乐民	王 巍 [△]	王 文 [△]	王文恭	魏英杰 [△]	吴学思 [△]
	吴永健	吴兆苏	武阳丰 [△]	肖明第	许建屏	项志敏	严晓伟	杨进刚
	杨新春	杨跃进 [△]	张福春	张 健 [△]	张 澍 [△]	张幼怡	赵 强	赵水平
	甄文俊 [△]	周玉杰	朱 俊	朱文玲	祝之明	庄 建	邹云增	

注: * 常务副主编 [△] 常务编委

《中国循环杂志》第五届编辑委员会通讯编委名单

通讯编委	(姓名按汉语拼音字母排序)							
	曹慧青	常 谦	陈 鑫	陈柯萍	程晓曙	董念国	何 奔	李虹伟
	李汇华	李守军	李 欣	刘 健	刘 苏	刘建实	刘梅林	柳志红
	卢永昕	吕 滨	牟建军	钱菊英	秦 勤	秦学文	宋云虎	孙寒松
	孙立军	唐蔚青	陶 军	王海昌	王辉山	王乐丰	王伟鹏	王增武
	王红月	王 蓓	吴海英	肖颖彬	杨杰孚	杨向军	于 波	袁晋青
	张海澄	张抒扬	赵 红	赵连成	赵世华	郑 哲	周建业	周京敏
	朱天刚							

综述

经导管主动脉瓣置换术的进展与未来

张昊综述, 吴永健审校

摘要 自经导管主动脉瓣置换术(TAVR)进入临床, 主动脉瓣狭窄(AS)患者的治疗发生了革命性的改变。过去, 无外科主动脉瓣置换手术(SAVR)机会的患者只能选择药物治疗或球囊扩张术, 现在 TAVR 已经成为无传统外科手术机会或高危手术风险的严重 AS 患者的一种选择。欧美国家开展了 TAVR 的注册研究, 定期发布年度报告, 反映了既往 TAVR 的发展。随机对照临床试验相继报道了最终或阶段性结果, 进一步肯定了 TAVR 的效果。然而 TAVR 的并发症影响了手术的效果和患者的预后。我国的 TAVR 尚处起步阶段, 需要符合国人特点的自主设计瓣膜, 在解决了上述问题后, TAVR 定能成为医师和患者治疗 AS 更有力的武器。

关键词 综述; 主动脉瓣狭窄; 经导管主动脉瓣置换术; 外科主动脉瓣置换手术;

过去半个世纪, 外科主动脉瓣置换手术(SAVR)一直是严重主动脉瓣狭窄(AS)患者的标准治疗方案。然而, 高龄伴有合并症的患者手术风险高, 术后恢复慢。据统计, 至少 1/3 严重 AS 的患者无法进行 SAVR, 医学界一直在探索创伤更小的导管技术。2002 年 Cribier 等^[1]完成了首例人类经导管主动脉瓣置换术(TAVR)。至今全球超过 750 个中心已完成 30 万例 TAVR。指南提出, 无传统外科手术机会或高危手术风险的严重 AS 患者, 如预期寿命大于 1 年, 可行 TAVR,

无手术机会患者推荐级别为 I 类 B; 高危手术风险的患者推荐级别为 IIa 类 B。

1 注册研究

欧美大国开展了 TAVR 的注册研究(表 1), 定期发布年度报告。英、法、德于 2007 年开始 TAVR 注册研究^[2-4]。德国在欧洲发展最快, 2013 年手术量超过同期 SAVR 的手术量^[4]。美国自 2011 年开展注册研究^[5], 手术量后来居上, 2014 年超过英法德总和。

表 1 各国 TAVR 注册研究

国家	开始时间(年)	入组数量(例)	风险评分	住院期间死亡率(%)	并发症(%)
美国	2012	2012 年 4590 2013 年 9039 2014 年 17375	STS:8.3	2012-2013 年 5.3, 2014 年 4.4	2014 年: 起搏器:11, 卒中:2.1, 严重出血:5.5, 血管并发症:4.2, 瓣周漏:4.8, 肾损伤:2.2
法国	2007	2011 年 3195	STS:14.4	2011 年 9.7	-
德国	2007	2007 年 144 2013 年 9147	EuroSCORE:22.4	2007 年 13.2 2013 年 5.4	2013 年: 起搏器:15.6, 卒中:2.6, 严重出血:6.4, 肾损伤:5.2
英国	2007	2007 年 360 2012 年 1271	EuroSCORE:18.4	2007 年 9.7 2012 年 5.8	2012 年: 起搏器:5.8(Sapien)、14.5(CoreValve), 卒中:2.4, 血管并发症:2.6

注:-: 无

2 临床试验

近期几个重要的临床试验都报道了最终或阶段性结果(表 2)。Partner1 旨在评估第一代球囊扩张型瓣膜 Sapien 的效果, 结果表明^[6, 7]:TAVR 应用于无法行 SAVR 患者较保守治疗带来更大获益; 应用于高危手术患者较 SAVR 效果相当, 试验后期患者的死亡率及中、重度瓣周漏的发生率较前明显降低。CoreValve US 试验旨在评估第一代自膨型瓣膜 CoreValve 的效果, 结果表明^[8, 9]:TAVR 应用于 SAVR 极高危患者可获得较好的预后; 应用于中、高危外科手术风险患者较 SAVR 组生存率更高。CHOICE 试验为比较球囊扩张型瓣膜和自膨型瓣膜的效果, 采用第二代球囊扩张型瓣膜 Sapien XT 对比自膨型瓣膜 CoreValve, 结果表明^[10]: 球囊扩张型瓣

膜和自膨型瓣膜预后差异无统计学意义。NOTION 试验中 82% 的患者为低危患者(STS 评分 < 4)^[11], 结果表明 TAVR 与 SAVR 组预后相当。

3 新一代瓣膜

3.1 球囊扩张型瓣膜

研究人员不断开发新一代瓣膜。第二代球囊扩张型瓣膜 Sapien XT 严重血管并发症及出血风险较 Sapien 显著降低^[12]。第三代球囊扩张型瓣膜 Sapien 3 已获 FDA 批准, 术后反流的发生率较 Sapien XT 显著减低^[13]。(图 1A)

自膨型瓣膜 CoreValve、Evolut R (图 1B) 是新一代自膨型瓣膜, 具有可回收的特点, 已获 FDA 批准, 入组患者 30 天死亡率、卒中发生率、严重瓣周漏均为 0^[14]。Portico、

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 心内科

作者简介:张昊 住院医师 博士 主要从事冠心病临床研究 Email: zhanghaofw@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)07-0711-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.021

ACURATE、CENTERA (图 1C、1D、1E) 也即将进入临床, 初期研究已验证其效果。

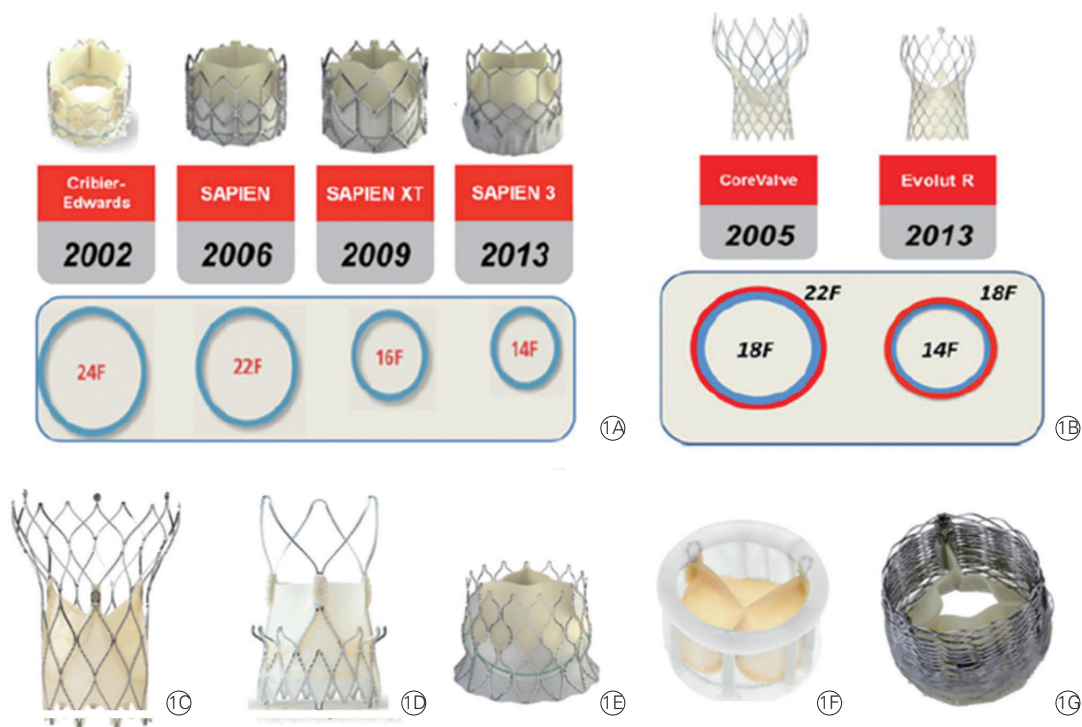
3.2 其他瓣膜释放技术

Direct Flow 为无金属可回收瓣膜 (图 1F), 采取环膨胀模式, 可有效降低瓣周漏发生率, Discovery 研究入组患者 30 天死

亡率 1%、卒中发生率 5%; 1 年死亡率 10%, 死亡 + 卒中发生率 15%, 严重瓣周漏发生率 0%^[15]。Lotus 采用独特的机械膨胀模式 (图 1G), 自适应性的外膜可封住任何小的残余间隙, Lotus 较 CoreValve 可减少死亡率及瓣周漏的发生率^[16]。综上, 新一代的瓣膜具有可通过更小的鞘管, 瓣周漏发生率降低, 可回收等特点。

表 2 经导管主动脉瓣置换术各项临床试验情况

试验	目的	患者情况	瓣膜	例数	STS 评分	开展时间 (年)	死亡率 (%)
Partner 1B	球囊 vs 保守	无法手术	Sapien	358	11.7	5	30 天:TAVR: 3.4, 保守: 6.5; 1 年:TAVR: 31.0, 保守: 51.0; 2 年:TAVR: 43.0, 保守: 68.0; 3 年:TAVR: 54.1, 保守: 80.9; 5 年:TAVR: 71.8, 保守: 93.6
Partner 1A	球囊 vs 外科	高危	Sapien	699	11.7	5	30 天:TAVR: 5.0, SAVR: 2.9; 1 年:TAVR: 23.0, SAVR: 26.8; 2 年:TAVR: 33.9, SAVR: 35.0; 3 年:TAVR: 44.2, SAVR: 44.8; 5 年:TAVR: 67.8, SAVR: 62.4
CoreValve US Extreme Risk	自膨(单臂)	无法手术	CoreValve	489	10.3	2	30 天:TAVR: 7.9; 1 年:TAVR 25.5; 2 年:TAVR: 38
CoreValve US High Risk	自膨 vs 外科	高危	CoreValve	797	7.3	2	30 天:TAVR: 3.3, SAVR: 4.5; 1 年:TAVR: 14.2, SAVR: 19.1; 2 年:TAVR: 22.2, SAVR: 28.6
CHOICE	球囊 vs 自膨	高危	Sapien XT CoreValve	241	SapienXT: 5.6 CoreValve: 6.2	1	30 天: 球囊: 4.1, 自膨: 5.1; 1 年: 球囊: 12.4, 自膨: 9.4
NOTION	自膨 vs 外科	低、中、高危	CoreValve	280	2.9	1	30 天:TAVR: 2.1, SAVR: 3.7; 1 年:TAVR: 4.9, SAVR: 7.5



注: 1A: Sapien; 1B: CoreValve; 1C: Portico; 1D: ACURATE; 1E: CENTERA; 1F: Direct Flow; 1G: Lotus

图 1 各代、各型进口瓣膜图

4 并发症与预后

TAVR 发展中的关键一步是发现和处理并发症。常见的并发症有卒中、瓣周漏、心律失常、血管并发症和出血, 较罕见的有冠状动脉阻塞、瓣环撕裂、亚急性心内膜炎等。GARY 注册研究共录入 TAVR 患者 15 964 例^[17], 平均年龄 81 岁, 平均 STS 评分 5.0, 定义严重并发症为: 手术当天死亡、转开胸手术、动脉夹层、瓣环撕裂、需

机械支持的低心排量, 发生率为 5%。危险因素为: 女性、术前纽约心脏协会心功能 (NYHA) IV 级, 左心室射血分数 (LVEF) < 30%、术前应用静脉强心药、动脉血管病变、高度钙化。

4.1 卒中

ADVANCE 试验中卒中发生率术后 1 天: 1.4%, 术后 30 天: 3%, 术后 2 年: 5.6%^[18]。急性肾损伤、严重血管并发症、

女性是早期卒中的危险因素。目前已有几种栓塞防护装置进入临床试验^[19], Montage 由分别放置在头臂干和左颈总动脉的两个滤网组成,可收集术中的碎屑。Embol-X 是放置在升主动脉的滤网,以前应用于开胸手术,现应用于 TAVR 同样可有效降低卒中的发生率。TriGuard 也是放置在主动脉弓的滤网,应用该装置的 DEFLECT III 临床试验入组患者术后 30 天磁共振评估新发缺血病变:TriGuard 组:11.5%, 对照组:26.9%。TAVR 术后抗栓药物的选择仍存在争议,部分研究表明单抗在不增加卒中风险的基础上减少了大出血风险。

4.2 起搏器植入

患者的基线数据如术前右束支传导阻滞,植入瓣膜直径/左心室流出道直径,更小的左心室舒张末期直径,更小的房室间隔膜部长度、瓣膜释放位置过深是永久起搏器植入的独立危险因素^[20]。术后新发的左束支传导阻滞是否需要永久起搏器仍有很大争议。

4.3 急性肾损伤

急性肾损伤可能与 TAVR 术中对比剂的用量较大,术中血流动力学急剧改变相关。Protect-TAVR 试验表明 RenalGuard 系统可有效降低急性肾损伤的发生率^[21]。

4.4 瓣周漏

瓣周漏是 TAVR 术常见的并发症,即使轻度瓣周漏也可使术后 1 年的死亡率和再入院率增加^[22]。发生瓣周漏最常见的原因依次为:支架流入道部分未完全贴合主动脉瓣环,放置位置过低,患者自身主动脉瓣环/植入瓣膜大小不匹配,Amplatzer 血管封堵器是治疗瓣周漏的一种方法。TAVR 术中选择合适大小的瓣膜尤为重要,瓣膜过小可导致瓣周漏及固定不良,过大则可能导致冠脉闭塞、房室传导阻滞、二尖瓣损伤、主动脉旁血肿、室间隔及主动脉根部撕裂。

4.5 出血和血管并发症

出血是 TAVR 主要并发症之一,一项临床试验比较了术中应用肝素和比伐卢定出血的风险,结果显示比伐卢定较肝素组大出血风险未降低^[23]。血管并发症是影响 TAVR 术后恢复的重要因素,CONTROL 试验研究表明^[24],血管闭合器 ProGlide 较 ProGlide 发生血管并发症风险更低。

4.6 瓣膜功能损伤

与 SAVR 术后瓣膜功能损伤类似,TAVR 瓣膜也存在心内膜炎、瓣膜结构改变、瓣膜血栓等并发症。亚急性心内膜炎是 TAVR 较为罕见的并发症,近一半患者死亡^[25],对于瓣膜血栓的患者,给予华法林的患者较双重抗血小板治疗可更有效的改善瓣膜运动。

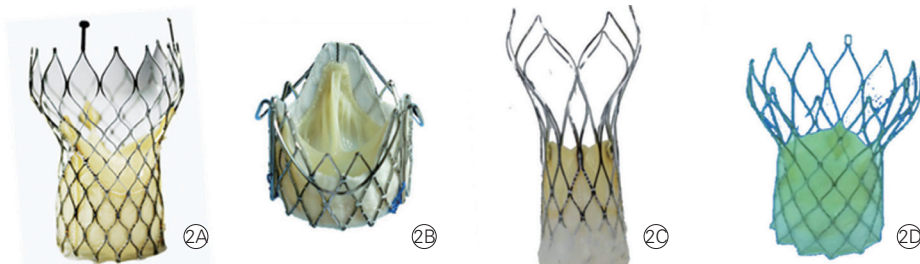
TAVR 患者的长期预后越来越得到重视。患者的基线情况[慢性阻塞性肺病、心房颤动、LVEF<40%、低跨瓣压、中-重度的二尖瓣狭窄、肺动脉压>60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)]及手术因素(经心尖途径、中度或重度主动脉瓣反流)是心力衰竭发生的独立危险因素;LVEF<40%,新发的左束支传导阻滞是心源性猝死的独立危险因素^[26]。最近,科研人员研究了 TAVR 术后

血流动力学的改变^[27]:术后跨瓣压差平均增加(0.30 ± 4.99) mmHg/年,缺少必要的抗凝治疗,瓣膜内植入瓣膜,高体重指数,应用小瓣膜的患者血流动力学紊乱发生率高。患者的一般健康状态对死亡率同样有重要影响,健康状态极差的患者手术 1 年的死亡风险可增加 1 倍;术前步行速度慢的患者术后 30 天死亡率增加 35%^[28]。如 STS 评分、EuroSCORE 评估 SAVR 风险一样,研究人员在探索 TAVR 手术的风险评分,如 PARTENER SCORE、FRANCE SCORE 等^[29]。

5 未来研究方向

TAVR 无疑为我们治疗严重 AS 提供了一个有利的武器。CoreValve US 试验中对比了 TAVR 与 SAVR 的花费收益比:虽然 TAVR 手术费用较 SAVR 高,但 TAVR 患者住院时间更少,取得质量生存年的获益。目前,我们仍面临很多挑战:首先,已证实 TAVR 应用于无法行 SAVR 及 SAVR 高危患者的效果,是否可扩展于中低危患者还需进一步临床试验。Partner Ila 2 年期的试验结果刚刚公布,表明 TAVR 应用于中危患者与 SAVR 预后相当^[30],SURTAVI 试验结果也将于今年公布,为指南的更新提供依据。第二是 TAVR 相关的并发症,新一代瓣膜具有可通过更小的鞘管,减少瓣周漏的发生,术中可回收等特点,有效降低并发症的发生率。第三是 TAVR 瓣膜的耐久性,瓣膜植入后 5 年效果肯定,更长期效果尚需验证。第四是 TAVR 的适应症仍在不断拓展:如单纯主动脉瓣反流,主动脉瓣二瓣化畸形,原有植入瓣膜的退化,二尖瓣、三尖瓣、肺动脉瓣瓣膜的置换等。

与欧美国家相比,我国的 TAVR 尚处于起步阶段应用前景广阔^[31],而国人更高的主动脉瓣二瓣畸形发生率,更高的钙化积分带来了更大的挑战。因此,中国 TAVR 技术的发展不能完全照搬国外的经验,需要自己的临床试验和自行设计的瓣膜。2012 年应用国产 Venus-A 瓣膜的中国首例 TAVR 诞生(图 2A),早期注册研究共纳入 101 例患者(结果未发表),平均年龄 75.6 岁,平均 STS 积分:6.7,死亡率 30 天:4.95%,1 年:5.94%。需特别指出的是,该组患者平均钙化积分 1307,二瓣化畸形高达 39.6%,均显著高于国外患者。J-ValveTM 是为单纯主动脉瓣反流设计的瓣膜(图 2B)。另外两款国产瓣膜 VitaFlow、Taurus One 也已进入临床研究(图 2C、2D)。某些患者主动脉瓣环的解剖特点特殊,可能使支架产生形变,造成术后主动脉瓣反流。精确的计算机断层摄影术重建技术,3D 打印技术可帮助医生更精确的了解病变瓣膜的解剖特点。最近,研究人员开发了一种软件用于模拟每个患者植入瓣膜的手术过程。相信在不远的将来,TAVR 将成为严重 AS 患者的一种标准治疗方案。



注:2A:Venus-A;2B:J-Valve;2C:VitaFlow;2D:Taurus One

图 2 国产瓣膜

参考文献

- [1] Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 2002, 106: 3006-3008.
- [2] Ludman PF, Moat N, de Belder MA, et al. Transcatheter aortic valve implantation in the United Kingdom: Temporal trends, predictors of outcome, and 6-year follow-up: a report from the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) registry, 2007 to 2012. *Circulation*, 2015, 131: 1181-1190.
- [3] Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1705-1715.
- [4] Reinohl J, Kaier K, Reinecke H, et al. Effect of availability of transcatheter aortic-valve replacement on clinical practice. *N Engl J Med*, 2015, 373: 2438-2447.
- [5] Holmes DR Jr, Nishimura RA, Grover FL, et al. Annual outcomes with transcatheter valve therapy: From the STS/ACC TVT registry. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 2813-2823.
- [6] Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2015, 385: 2485-2491.
- [7] Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. *The Lancet*, 2015, 385: 2477-2484.
- [8] Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, et al. 2-Year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 113-121.
- [9] Yakubov SJ, Adams DH, Watson DR, et al. 2-Year outcomes after iliofemoral self-expanding transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis deemed extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 1327-1334.
- [10] Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Mehilli J, et al. 1-Year outcomes after transcatheter aortic valve replacement with balloon-expandable versus self-expandable valves: Results from the CHOICE randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 791-800.
- [11] Thyregod HG, Steinbruchel DA, Ihlemann N, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-Year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 2184-2194.
- [12] Webb JG, Doshi D, Mack MJ, et al. A randomized evaluation of the SAPIEN XT transcatheter heart valve system in patients with aortic stenosis who are not candidates for surgery. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8: 1797-1806.
- [13] Jochheim D, Zdrozny M, Theiss H, et al. Aortic regurgitation with second versus third-generation balloon-expandable prostheses in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, 2015, 11: 214-220.
- [14] Manoharan G, Walton AS, Brecker SJ, et al. Treatment of symptomatic severe aortic stenosis with a novel resheathable supra-annular self-expanding transcatheter aortic valve system. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8: 1359-1367.
- [15] Meredith IT, Walters DL, Dumonteil N, et al. 1-Year outcomes with the fully repositionable and retrievable lotus transcatheter aortic replacement valve in 120 high-risk surgical patients with severe aortic stenosis: results of the REPRIS II study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9: 376-384.
- [16] Gooley RP, Talman AH, Cameron JD, et al. Comparison of self-expanding and mechanically expanded transcatheter aortic valve prostheses. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8: 962-971.
- [17] Walther T, Hamm CW, Schuler G, et al. Perioperative results and complications in 15964 transcatheter aortic valve replacements: prospective data from the GARY registry. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 2173-2180.
- [18] Bosmans J, Bleiziffer S, Gerckens U, et al. The incidence and predictors of early- and mid-term clinically relevant neurological events after transcatheter aortic valve replacement in real-world patients. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 209-217.
- [19] Harjai KJ, Grines CL, Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement: 2015 in review. *J Interv Cardiol*, 2016, 29: 27-46.
- [20] Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscatheterER Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8: 60-69.
- [21] Barbanti M, Gulino S, Capranzano P, et al. Acute kidney injury with the renal guard system in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: The PROTECT-TAVI trial (PROphylactic effect of furosemide-induced diuresis with matched isotonic intravenous hydration in transcatheter aortic valve implantation). *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8: 1595-1604.
- [22] Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J*, 2015, 36: 449-456.
- [23] Dangas GD, Lefevre T, Kupatt C, et al. Bivalirudin versus heparin anticoagulation in transcatheter aortic valve replacement: The randomized BRAVO-3 Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 2860-2868.
- [24] Barbash IM, Barbanti M, Webb J, et al. Comparison of vascular closure devices for access site closure after transfemoral aortic valve implantation. *Eur Heart J*, 2015, 36: 3370-3379.
- [25] Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, et al. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. *Circulation*, 2015, 131: 1566-1574.
- [26] Urena M, Webb JG, Eltchaninoff H, et al. Late cardiac death in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: incidence and predictors of advanced heart failure and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 437-448.
- [27] Del Trigo M, Munoz-Garcia AJ, Wijeyundera HC, et al. Incidence, timing, and predictors of valve hemodynamic deterioration after transcatheter aortic valve replacement: Multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67: 644-655.
- [28] Alfredsson J, Stebbins A, Brennan JM, et al. Gait speed predicts 30-day mortality following transcatheter aortic valve replacement: Results from the society of thoracic Surgeons/American college of cardiology transcatheter valve therapy registry. *Circulation*, 2016, 133: 1351-1359.
- [29] Puri R, Iung B, Cohen DJ, et al. TAVI or No TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*, 2016, Jan 26. pii: ehv756.
- [30] 杨跃进. 经导管主动脉瓣置入术的现状与展望. *中国循环杂志*, 2013, 28: 161-163.
- [31] Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*, 2016, 374: 1609-1602.

(收稿日期: 2016-02-17)

(编辑: 常文静)

综述

经导管主动脉瓣置换术前影像学评估

王墨扬综述, 吴永健审校

摘要 经导管主动脉瓣置换术是治疗外科高危主动脉瓣重度狭窄患者的新兴介入技术。基于其“非直视”手术特点, 术前影像学评估对于筛选患者、了解主动脉根部解剖毗邻及规划入路极为重要, 有效而准确的术前影像学评估可减低术中并发症发生率, 增加手术成功率。其中主要评估方法如超声心动图、电子计算机断层扫描及核磁共振技术各有不同。本文对经导管主动脉瓣植入术前影像学综合评估的流程、各评估方法的优劣势以及如何通过评估结果规划手术从而减少并发症发生率做一综述。

关键词 综述; 经导管主动脉瓣置换术; 影像学评估

主动脉瓣狭窄是一种常见心血管疾病, 在 75 岁以上的老年人中发病率可达 5%^[1]。该疾病通常发病隐匿, 一旦出现临床症状即发展迅猛, 预后极差, 2 年生存率为 50% 而 5 年生存率速降至 20%^[2]。目前指南认为存在临床症状的主动脉瓣重度狭窄患者均应及早进行手术干预。而对于高龄、多发严重合并症的患者外科手术风险过高, 术后死亡率及并发症发病率明显增加^[3]。在此背景下, 经导管主动脉瓣置换术 (TAVR) 应运而生, 随着 2002 年法国教授 Cribier 等^[4] 成功实施第一例 TAVR 手术以来, 这种以微创介入技术为依托的瓣膜置换术在全球蓬勃发展, 目前已有超过十万例外科高危或无法进行外科瓣膜置换术的主动脉瓣重度狭窄患者因此受益。这种新兴的介入技术较保守药物治疗的生存率及预后均有明显优势^[5], 已经为医学界所接受并推广。

基于 TAVR 的“非直视”的手术特点, 在术前患者主动脉根部解剖指标筛选、人工瓣环型号的选择、介入入路的评估、术中效果监测以及术后随访过程中均需要影像学技术的大力支持。尤其是术前影像学的评估是保证 TAVR 手术顺利完成的关键, 是避免术中严重并发症出现的重要“把关”步骤。因此, 本文旨在将目前 TAVR 术前常见影像学评估方式及经验进行总结, 并结合与影像学评估相关密切的术中并发症做一综述。

1 如何通过 TAVR 术前影像学评估进行患者筛选

拟行 TAVR 的主动脉瓣重度狭窄患者除了具备临床症状、符合外科高危 (采用各种外科风险评分) 等临床指征外, 对于整个心血管构造尤其是主动脉根部及外周血管入路的解剖结构同样具有较高要求。根据指南主动脉瓣重度狭窄定义标准为主动脉瓣口面积 $< 0.8 \text{ cm}^2$ 且主动脉瓣跨瓣压差 $\geq 40 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$) 或跨瓣峰流速 $\geq 4 \text{ m/s}$ ^[6]。TAVR 解剖功能学禁忌症方面包括: 瓣环过小 (内径 $< 18 \text{ mm}$) 或过大 (内径 $> 29 \text{ mm}$); 存在左心室血栓、活动性感染性心内膜炎; 瓣膜钙化严重不对称及冠状动脉开口距离过低有术中冠状动脉阻塞风险; 入路存在活动性斑块血栓或严重扭曲、钙

化者; 射血分数 $< 20\%$ ^[7]。

首先, 术前的影像学检查应明确瓣膜狭窄的程度, 通过瓣口面积及压差等指标明确主动脉瓣重度狭窄的诊断标准, 并且通过左心室舒张末期内径及收缩功能进行适应证评估。应通过影像学检查除外其他禁忌证如心室内血栓、感染性心内膜炎赘生物以及其他瓣膜及主动脉解剖结构的严重畸形。

其次, 对于主动脉根部影像学评估是必须进行的, 其核心内容是主动脉瓣环的定位及测量。瓣环内径决定瓣膜型号的选择, 型号过大可能出现主动脉根部破裂、阻挡冠状动脉开口等严重合并症; 若选择型号过小可能出现严重的瓣膜返流及瓣周漏甚至瓣膜移位^[8]。而瓣环水平的确定决定了测量窦管交界、窦部、冠状动脉开口等水平高度对比的基准值。而超声心动图、核磁共振 (MRI)、计算机断层摄影术 (CT) 对于瓣环的测量方法各异, 结果也有所不同^[8]。除了瓣环的定位及测量外主动脉根部其他毗邻结构如窦管交界、窦部、升主动脉内径及冠状动脉开口位置及距离均可影响术中并发症的发生。

最后, 对于由于介入技术的特点及 TAVR 手术器械输送器内径较大, 入路的选择是手术是否成功及术后是否出现严重出血等并发症的重要因素^[6]。目前常见的入路包括股动脉、经升主动脉、经心尖部、经锁骨下动脉。术前应通过影像学评估入路内径、角度、弯曲程度等, 进行充分准备。

2 TAVR 术前常见影像学评估方式及其优势

2.1 超声心动图

经胸超声心动图通常是作为明确主动脉瓣狭窄并评估其程度的首选检查, 对于动态测量跨瓣流速及压力阶差方面超声心动图优势明显。同时超声心动图可以动态观察瓣叶开闭情况, 判断瓣叶形态并排除因心脏解剖结构异常而导致的 TAVR 相对禁忌症, 如主动脉瓣重度反流、二尖瓣重度反流以及明显的室间隔肥厚及左室内血栓及赘生物影^[8]。此外超声心动图可以动态了解心脏收缩、舒张功能, 具有经济、方便、可重复性高等优势。

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: 王墨扬 主治医师 硕士 主要从事心内科, 经导管主动脉瓣置换术研究 Email:wangmoyang1983@sina.com 通讯作者: 吴永健 Email:fuwaihospital@hotmail.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0715-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.022

在瓣环测量方面,因主动脉解剖结构并没有真实的主动脉瓣环存在,通常认为主动脉瓣叶进入左心室流出道的切点连接成的平面就是瓣环所在。使用经胸超声心动图测量主动脉瓣环直径通常使用左心室流出道长轴切面,其不足之处在于:在测量中轻至中度的钙化通常没有太大影响,但重度钙化时通常会对瓣环直径的测量增加难度。此外这种测量方法同时还受限于无法准确测量瓣环的真正最大直径,尤其是在瓣环是椭圆形而非圆形的情况下,通常会低估瓣环的大小^[8]。而经食道 3D 超声心动图在测量椭圆形瓣环的最大直径、最小直径、周径方面无疑更为准确,而且其在测量升主动脉、主动脉窦部以及左心室流出道等部位的内径、各平面高度以及瓣环与冠状动脉开口距离等数据的准确性可与 CT 媲美^[9]。但作为“半有创”检查,对于重度主动脉瓣狭窄患者能否耐受尚有争议。

2.2 计算机断层摄影术

作为一种常用的无创检查技术,心脏及主动脉增强 CT 可以精确的提供三维的心脏血管解剖结构图像。在瓣环测量方面,诸多研究提示 CT 主动脉瓣环测量结果通常与经胸超声心动图存在差异。考虑原因为主动脉根部“皇冠状”立体形态,采用 CT 双斜位采集窦底三个最低点方法能更好定位三维主动脉瓣环结构,因主动脉瓣环呈椭圆形而非标准圆形,分别测量长短径计算内径均值可更好反应主动脉瓣环实际内径。对比发现经胸超声心动图采取二维平面测量瓣叶连接点距离方法确定主动脉瓣环内径,因其二维测量特点及易受钙化影响,更易低估主动脉瓣环内径^[10, 11]。而更具说服力的是 Dashkevich 等^[12]采取 CT 及经食道超声心动图两种方法测量 33 例主动脉瓣重度狭窄患者瓣环内径,对比外科瓣膜置换术中直接瓣环测量结果发现 CT 吻合率明显优于经食道超声心动图。此外 CT 对于主动脉根部的三维扫描可以提供左心室流出道、瓣环、主动脉窦部、窦管交界及升主动脉多平面的内径(包括最大直径、最小直径及周径)和高度,可评估瓣环平面距离冠状动脉开口的高度及和二尖瓣前叶的关系,同时 CT 扫描可以评估瓣环的钙化程度,通过软件分析钙化积分而决定是否进行后扩张等操作。通过准确的测量我们可以充分评估患者是否适合 TAVR 手术并且在术前选择合适型号的人工瓣膜,在操作中可尽量避免遮挡冠状动脉开口,压迫左心室流出道导致传导阻滞等并发症的发生。世界心脏 CT 协会(SCCT)认为增强 CT 对于 TAVR 术前主动脉根部解剖具有良好的测量能力,建议作为测量金标准纳入 TAVR 手术评估流程^[10]。

由于在 TAVR 术中通常要使用超过 18~20F 的鞘管进行瓣膜运送操作,选择何种入路能使得人工瓣膜顺利的通过主动脉到达指定地点成为关键所在。而采用 CT 技术进行外周血管(包括股、髂及锁骨下动脉)的评估尤为重要,采用 3D 技术及辅助软件可轻松的重建外周血管的形态,内径的大小以及有无溃疡斑块或严重钙化,通过和预期鞘管内径的比较而选择出安全通畅的入路。

可以说 CT 对于评估 TAVR 患者、测量主动脉根部数据及选择手术入路均起着不可替代的辅助作用。

2.3 心脏核磁共振

由于操作耗时长,对于临床症状较重耐受能力差的主动脉瓣重度狭窄患者来说心脏核磁共振并非常规的术前评估项

目,但核磁共振对于瓣环的测量与 CT 测量结果相关性良好^[8],同时对于心脏解剖结构及收缩功能可进行有效评估。对于术前临床症状和心脏超声心动图差别较大的患者可以采取心脏核磁共振检查进一步验证,在左心室收缩功能的评估方面,心脏核磁共振可以精确地测量心室的收缩功能、容量、结构以及射血分数,对于核磁测量射血分数 < 20% 的患者通常不适合行 TAVR 手术。此外对于心脏收缩功能低下患者,排查心肌病以及心肌淀粉样变等方面,核磁共振具有很大优势^[13]。

3 与术前影像学评估密切相关的术中并发症

3.1 冠状动脉开口阻塞

虽然术中冠状动脉开口阻塞发生率仅为 0.6% 左右,但却会导致急性心肌梗死或猝死等严重的后果。TAVR 术中原有瓣叶会因球囊扩张撕裂并贴附于窦部管壁,如冠状动脉开口过低、窦部内径过小、瓣叶过长或瓣叶边缘存在团块钙化增生都会导致冠状动脉开口阻塞的发生。大多数患者主动脉根窦部呈“洋葱样”上细下膨隆形态,但一些患者窦部较小,根部呈类似管型结构,也是人工瓣膜植入后自体瓣叶极易阻挡冠状动脉开口的高危因素^[14]。既往研究发现大多数患者左冠开口更低,出现阻塞比例更高。出现冠状动脉开口阻塞患者的冠状动脉开口高度为左冠(10.6 ± 2.1) mm,窦部平均内径为(28 ± 3.8) mm。目前虽无明确的指南,但冠状动脉开口距离小于 10 mm、窦部呈管状结构以及瓣叶过长钙化增生、女性及使用球囊膨胀瓣膜均为阻挡冠状动脉开口的危险因素已成共识。因此有专家建议 TAVR 术前患者影像学筛选冠状动脉开口至瓣环距离应 > 10 mm,窦部直径至少 ≥ 30 mm,而瓣叶长度和钙化应个体化分析^[15]。

3.2 主动脉瓣反流及瓣周漏

因 TAVR 手术与外科置换术的特点不同,保留自身瓣膜并将其撕裂贴壁的前者更容易发生术后主动脉瓣反流。其中反流分为瓣膜中心性反流(通常与人工瓣膜膨胀不完全有关)及瓣周性反流(更为常见)。TAVR 术后出现中量以上主动脉瓣反流提示着预后更差^[16]。荟萃分析提示有 11.7% 患者在 TAVR 术后出现中重度主动脉瓣反流,而该组患者 30 天和 1 年死亡率明显升高^[17]。既往研究认为发生瓣周漏常见原因是瓣膜选择过小,如术前测量瓣环内径大于实际植入瓣膜内径超过 2 mm,则发生瓣周漏可能性较大^[18]。而 Mohamed 等^[19]对球囊后扩张瓣膜,Leber 等^[20]对自膨胀瓣膜的研究均提示瓣环水平钙化程度与术后瓣周漏呈明显正相关,并可预测术后 30 天 MACE 时间和 1 年死亡率。Takagi 等^[21]及 Jilaihawi 等^[22]则分别发现瓣膜植入过浅可导致支架锚定部位支撑力不足,而出现瓣周漏间隙过大。故目前认为 TAVR 术后瓣周性反流原因主要有低估瓣环内径、瓣环水平钙化严重及瓣膜植入位置过浅。在术前 CT 测量时应明确瓣环内径及周边钙化情况(钙化积分),植入过程中应注意造影透视下的瓣膜定位,从而减少主动脉瓣反流的发生。同时需要注意的是若钙化严重(尤其是瓣环至左心室流出道)同时选择瓣环过大则有主动脉根部撕裂的致命性风险^[23]。

3.3 传导阻滞

TAVR 术后出现房室传导阻滞以致需要植入永久起搏器是常见的并发症之一,多项研究显示新发传导阻滞并植入起搏器对术后 12 个月心力衰竭改善有明显的不良影响。目前认为导致起搏器植入的危险因素包括:术前的束支传导阻滞、

术前 QRS 波宽、室间隔厚、既往心肌梗死、支架嵌入左心室流出道的宽度及深度过大,左心室流出道内径较小,以及瓣膜型号的选择过大^[24]。术前针对左心室流出道形态的测量评估可一定程度减少术后房室传导阻滞发生率,但目前尚无统一标准^[25]。

3.4 入路血管并发症

TAVR 手术中出现的器械植入困难、外周血管撕裂或闭塞、严重出血都是常见的入路血管并发症^[26]。既往研究认为血管并发症的危险因素包括鞘管内径过大、入路血管内径过小、血管粥样硬化斑块及弯曲程度过大^[27]。通常股动脉及锁骨下动脉入路需要更好条件的外周血管内径及角度。如无法满足运送系统植入则应选择升主动脉及经心尖途径。术前应对拟用血管进行影像学分析,尤其是通过 CT 的三维重建功能可充分评估血管内径、动脉粥样硬化程度及有无钙化斑块、夹层及溃疡,评估弯曲成角程度等,尽量避免血管并发症的发生。

结语:随着技术的不断完善和经验的积累,越来越多的患者开始选择 TAVR 作为主动脉瓣重度狭窄的治疗方式。而术前细致的影像学综合评估是 TAVR 的重要组成部分,为患者的筛选及指导术中操作减免 TAVR 并发症的发生起到了不可替代的作用。我们应该更加重视影像学评估工作,为 TAVR 的发展保驾护航。

参考文献

- [1] Nkomo VR, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases. *Lancet*, 2006, 368: 1005-1011.
- [2] Lester SJ, Heilbron B, Gin K, et al. The natural history and rate of progression of aortic stenosis. *Chest*, 1998, 113: 1109-1114.
- [3] Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. Prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe. *Eur Heart J*, 2003, 24: 1231-1243.
- [4] Cribrier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 2002, 106: 3006-3008.
- [5] Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Brochet E, et al. Multimodal assessment of the aortic annulus diameter implications for transcatheter aortic valve implantation. *JACC*, 2010, 55: 186-193.
- [6] Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2011, 364: 2187-2198.
- [7] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42: S1-44.
- [8] Cerillo AG, Mariani M, Berti S, et al. Sizing the aortic annulus. *Ann Cardiothorac Surg*, 2012, 1: 245-256.
- [9] Tamborini G, Fusini L, Gripari P, et al. Feasibility and accuracy of 3DTEE versus CT for the evaluation of aortic valve annulus to left main ostium distance before transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5: 579-588.
- [10] Achenbach S, Delgado A, Hausleiter J, et al. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2012, 6: 366-380.
- [11] Lehmküh L, Foldyna B, Haensig M, et al. Role of preprocedural computed tomography in transcatheter aortic valve implantation. *Rofo*, 2013, 185: 941-949.
- [12] Dashkevich A, Blanke P, Siepe M, et al. Preoperative assessment of aortic annulus dimensions: comparison of noninvasive and intraoperative measurement. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91: 709-714.
- [13] Crouch G, Bennetts J, Sinhal A, et al. Early effect of transcatheter aortic valve implantation and aortic valve replacement on myocardial function and aortic valve hemodynamics: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149: 462-470.
- [14] Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, et al. Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 1552-1562.
- [15] Tops LF, Wood DA, Delgado V, et al. Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008, 1: 321-330.
- [16] Kodali SK, William MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1686-1695.
- [17] Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 1585-1595.
- [18] Katsanos S, Ewe SH, Debonnaire P, et al. Multidetector row computed tomography parameters associated with paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 2013, 112: 1800-1806.
- [19] Mohamed M, Stephan A, Stefan M, et al. CT predictors of post-procedural aortic regurgitation in patients referred for transcatheter aortic valve implantation: an analysis of 105 patients. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2013, 29: 1191-1198.
- [20] Leber AW, Kasel M, Ischinger T, et al. Aortic valve calcium score as a predictor for outcome after TAVI using the core valve revalving system. *Int J Cardiol*, 2013, 166: 652-657.
- [21] Takagi K, Latib A, Al-Lamee R, et al. Predictors of moderate-to-severe paravalvular aortic regurgitation immediately after CoreValve implantation and the impact of postdilatation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011, 78: 432-443.
- [22] Jilaihawi H, Chin D, Spyt T, et al. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation with the Medtronic-CoreValve bioprosthesis. *Eur Heart J*, 2010, 31: 857-864.
- [23] 王墨扬, 许亮, 裴汉军, 等. 15 例拟行经导管主动脉瓣置换术患者主动脉根部影像学及临床应用—单中心早期经验. *中国循环杂志*, 2014, 29: 714-717.
- [24] Baan J, Yong ZY, Koch KT, et al. Factors associated with cardiac conduction disorders and permanent pacemaker implantation after percutaneous aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis. *Am Heart J*, 2010, 159: 497-503.
- [25] 牛红霞, 吴永健, 滕思勇, 等. 经导管主动脉瓣植入术后管理和常见并发症分析—早期单中心经验. *中国循环杂志*, 2013, 28: 422-426.
- [26] Genereux P, Head SJ, Van Mieghem NM, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 2317-2326.
- [27] Hayashida K, Lefevre T, Chevalier B, et al. Transfemoral aortic valve implantation new criteria to predict vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4: 851-858.

(收稿日期: 2016-01-22)

(编辑: 汪碧蓉)

综述

替格瑞洛引起肌酐升高机制的研究进展

张士庆综述, 朱永宏审校

摘要 近年来随着新型血小板受体拮抗剂替格瑞洛以起效快、作用强等特点在急性冠状动脉综合征(ACS)中的广泛应用,其疗效已经得以充分肯定,但替格瑞洛的应用中也会出现一系列合并症如出血、呼吸困难、尿酸升高、肌酐升高等不良反应,了解和掌握其优点及缺点是临床医生更加合理用药的关键。近年研究已经证实患者应用替格瑞洛治疗期间会出现血肌酐水平增加,对肾功能有一定的影响。

关键词 综述;替格瑞洛;肌酐;腺苷

替格瑞洛作为一种新型环戊基三唑嘧啶类口服抗血小板聚集药物,在急性冠状动脉综合征(ACS)中已得到广泛应用。替格瑞洛为不需经肝脏代谢激活直接起效的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,第一个可逆性结合的口服二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂,具有作用强、起效快、停药后恢复迅速、患者个体间差异小等优点^[1],近年来国内外指南一致推荐替格瑞洛作为 ACS 的一线抗血小板药物。PLATO 研究证明替格瑞洛发生肾脏不良反应的风险略高于氯吡格雷^[2-4],临床上也发现在应用替格瑞洛的部分患者肌酐水平较服药前有轻度升高的现象^[2, 3],本文就替格瑞洛引起肌酐升高机制的相关研究进展做一综述。

1 替格瑞洛在 ACS 患者的获益

在 ACS 的抗血小板治疗中,氯吡格雷长期占据重要地位,由于存在潜在的局限性,如血小板抑制率低、反应差异性大以及基因多态性等方面,给临床抗血小板治疗尤其是对于需急诊行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者带来不少困扰。继替格瑞洛问世以来,多项研究表明:负荷剂量替格瑞洛(180 mg)较氯吡格雷(600 mg)起效更快(30 min 内),抑制血小板聚集作用更强(41% vs 8%)^[5];不同氯吡格雷应答状态下,替格瑞洛均有效降低患者血小板高反应性^[6]。PLATO 研究显示:替格瑞洛相比氯吡格雷能显著降低主要疗效终点(心源性死亡、心肌梗死和卒中)的发生率达 16%(替格瑞洛 9.8% vs 氯吡格雷 11.7%, $P < 0.001$)^[4],国内针对 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的研究证实:替格瑞洛对 STEMI 患者左心室舒张末期半径、左心室射血分数、血小板水平、ST 段回落情况等指标改善优于氯吡格雷^[7],国内外权威指南推荐替格瑞洛为 ACS 患者的一线抗血小板药物。

2 替格瑞洛引起肌酐升高及机制

Butler 等对替格瑞洛药理学进行一系列研究,药代动力学方面通过放射性分析证明替格瑞洛及其主要代谢产物 AR-C124910XX 主要在肝脏经 CYP3A4/5 代谢,经胆汁分泌消除,肾脏清除率低($< 0.05\%$),肾损伤对替格瑞洛及其活性代谢产物的影响很小^[8]。虽然 PLATO 总体研究表明无论患者

肌酐清除率(CrCL) < 60 ml/min 还是 ≥ 60 ml/min,替格瑞洛组主要终点(心血管死亡、心肌梗死和卒中)的发生率均低于氯吡格雷组,且大出血风险相似,而 PLATO-CKD 亚组的研究中,CrCL < 60 ml/min 的患者,1 年后血肌酐水平较基线增加,替格瑞洛(11 ± 22)% 大于氯吡格雷(9 ± 22)%, $P < 0.001$ ^[4]。既然肾脏参与代谢、排泄比例非常小,又为何出现肌酐升高现象呢?

在对替格瑞洛引起呼吸困难的机制探究中, Bonello 等^[9]证实替格瑞洛组患者血浆腺苷浓度较氯吡格雷高 [$1.5 (0.98 \sim 1.70) \mu\text{m}$ vs $0.68 (0.49 \sim 0.78) \mu\text{m}$, $P < 0.01$],氯吡格雷组与对照组 [$0.6 (0.5 \sim 0.8) \mu\text{m}$] 间无显著差异,由此发现替格瑞洛的腺苷途径:替格瑞洛通过诱导三磷酸腺苷(ATP)释放以及通过平衡型核苷转运体 1(ENT-1)通道抑制红细胞腺苷再摄取而介导呼吸困难^[10, 11],同时证实早期心室停顿、尿酸及肌酐水平升高等不良反应也与体内腺苷代谢改变有关^[11, 12]。国内相关文献报道,尤其是在缺血和组织损伤处,替格瑞洛可以通过抑制腺苷转运体 ENT-1,提高血浆中腺苷的浓度,增加腺苷介导的生物学效应^[13]。替格瑞洛对肌酐浓度的影响机制也被证实:腺苷浓度升高能降低入球小动脉压力,从而降低肾小球滤过压改变肾血流动力学导致肌酐升高。同时在替格瑞洛治疗早期,嘌呤(腺苷)代谢产物——尿酸升高也可能升高肌酐^[1]。但不至因肌酐升高调整替格瑞洛的剂量:无需在年龄、性别及种族等基础上调整剂量;对重度肾功能损害或轻度肝损害的患者也无需调整剂量,而对于中重度肝损害及透析患者中无进一步研究证实^[13]。

3 替格瑞洛对肾功能影响的评定

众所周知,肌酐检测受种族、肌肉含量、营养和饮食状态、肌肉消耗性疾病、药物、细胞外液的大量丢失等多种因素影响,导致特异性差而出现偏倚^[14]。现临床上通过方程法计算估计肾小球滤过率(eGFR)已逐步取代单纯以肌酐(Scr)评价肾功能,2015-03 美国心脏协会(AHA)发布《合并慢性肾脏病(CKD)患者 ACS 药物治疗的科学声明》指出,CKD 患者在具体治疗过程中,需要采用 Cockcroft-Gault 方程仔细评

作者单位:523000 广东省东莞市,东莞康华医院 心内科

作者简介:张士庆 硕士研究生 主要从事中西医结合心血管内科专业 Email: doctism@163.com 通讯作者:朱永宏 Email: yonguoft@163.com

中图分类号:R54 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2016)07-0718-02 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.023

估 eGFR^[2]。而 eGFR 方程法在不同分期 CKD 的准确性存在差异^[15, 16]，此外，改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)建议对 eGFR 处于 45~59 ml/(min·1.73m²)、无肾损伤标志物的人群进一步以胱抑素 C 为基础估算 eGFR 来诊断 CKD，以减少对 CKD3a 的过度诊断^[17]。胱抑素 C 属于半胱氨酸蛋白酶抑制，其排泄和分泌不会受到外来因素的影响。肾脏是唯一可以清除循环系统中胱抑素 C 的器官，胱抑素 C 对反映肾小球滤过功能具有更高的敏感性及特异性，所以胱抑素 C 是反映 eGFR 较为理想可靠的内源性指标^[18]，在患者服用替格瑞洛期间，监测以 eGFR 以及胱抑素 C 为基础的肾功能，在通过治疗效果及血小板抑制作用的结果预测 ACS 不良结局的同时^[19]，能进一步明确替格瑞洛对肾功能的远期影响。

4 结语

直接抑制血小板聚集且起效更快、作用更强及不受基因变异的影响等优势使得替格瑞洛逐渐受到国内外临床医生的认可并广泛应用 ACS 患者。在对替格瑞洛药理学的深入研究中发现，腺苷在强化抗血小板，扩张冠状动脉作用的同时会导致服药后肌酐升高的副作用。以 eGFR 及胱抑素 C 为基础进一步监测替格瑞洛对肾功能的远期影响程度，尤其对 ACS 合并 CKD 的患者，对临床上指导替格瑞洛的合理应用有指导意义。未来需要更多的基础及临床研究，为替格瑞洛对肾功能的近期及远期的影响提供更多依据。

参考文献

- [1] Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy*, 2014, 34: 1077-1090.
- [2] Washam JB, Herzog CA, Beitelshes AL, et al. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2015, 131: 1123-1149.
- [3] Teng R. Ticagrelor: pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic profile: an update. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54: 1125-1138.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*, 2010, 120: 1188-1199.
- [7] 王海波, 黄宜杰, 吴强, 等. 替格瑞洛与氯吡格雷对急性 ST 段抬高型心肌梗死的临床疗效对比研究. *中国循环杂志*, 2014, 29: 574-577.
- [8] Teng R, Oliver S, Hayes MA, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38: 1514-1521.
- [9] Bonello L, Laine M, Kipson N, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 872-877.
- [10] 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.
- [11] Alexopoulos D, Moulias A, Koutsogiannis N, et al. Differential effect of ticagrelor versus prasugrel on coronary blood flow velocity in patients with Non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: an exploratory study. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6: 277-283.
- [12] Nylander S, Femia EA, Scavone M, et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y12 antagonism. *J Thromb Haemost*, 2013, 11: 1867-1876.
- [13] 杨影红, 孙鑫, 田野. 替格瑞洛增强腺苷生物学效应的研究进展. *临床心血管杂志*, 2015, 31: 122-124.
- [14] 潘柏申. 血肌酐检测和肾小球滤过率估计. *中华检验医学杂志*, 2007, 30: 1205-1206.
- [15] 何日明, 曾又佳. 肾小球滤过率估算方程评估早期慢性肾脏病的准确性. *实用医学杂志*, 2014, 30: 824-827.
- [16] 马迎春, 左力, 王梅, 等. 肾小球滤过率评估方程在慢性肾脏病不同分期中的适用性. *中华内科杂志*, 2005, 44: 285-289.
- [17] Stevens PE, Levin A, KDIGO, et al. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, 2013, 158: 825-830.
- [18] 莫甲光. 血清胱抑素 C 测定在肾功能损伤中的临床应用. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22: 159-160.
- [19] Akerblom A, Wallentin L, Siegbahn A, et al. Cystatin C and estimated glomerular filtration rate as predictors for adverse outcome in patients with ST-elevation and Non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from the platelet inhibition and patient outcomes study. *Clin Chem*, 2012, 58: 190-199.

(收稿日期: 2015-10-29)

(编辑: 王宝茹)

综述

心房颤动新型危险因素的研究进展

魏涛涛综述, 郭雪娅审校

摘要 心房颤动(房颤)是临床常见的心律失常,可增加脑卒中、老年痴呆和心力衰竭等的发病率,增加社会负担。但是目前房颤的病理生理机制仍不完全清楚,如何预防房颤的发生将成为降低其发病率的重要手段。本文结合最新的研究进展,从出生低体重、不恰当的体育运动、心外膜脂肪、生物学标记物、慢性肾脏疾病、左心室舒张功能、多不饱和脂肪酸的摄入、P波离散度和踝臂指数9个方面对房颤的新型危险因素进行综述,旨在为临床诊疗及预测房颤风险提供依据。

关键词 综述;心房颤动;新型危险因素;预测

心房颤动(房颤)是临床常见的心律失常。在普通人群中,房颤患病率是0.4%~1.0%,且随着年龄的增加而增加,80岁以上的人群可达9%,同年龄段的男性患病率高于女性^[1]。2004年国内流行病学调查发现房颤患者发生脑卒中的几率是非房颤患者的4~5倍,房颤是心力衰竭患者再入院及其发生泵衰竭而导致死亡的重要独立危险因素^[2],已成为威胁社区人群健康及生活质量的重要心血管疾病。目前公认的房颤危险因素有多种,例如年龄的增加,性别、糖尿病、高血压、心脏瓣膜病、心肌梗死、心力衰竭、肥胖和炎症标记物升高等。本综述结合最新的研究进展,从低出生体重、不恰当的体育运动、心外膜脂肪、生物学标记物、慢性肾脏疾病、左心室舒张功能、多不饱和脂肪酸的摄入、P波离散度(Pd)和踝臂指数(ABI)9个方面进行综述,以期为临床诊疗及预测房颤风险提供帮助。

1 低出生体重

低出生体重儿或者儿童时期的生活条件较差与成年后罹患心血管疾病(如高血压、心力衰竭、冠心病)以及内分泌、代谢异常疾病的发生相关^[3]。近年来,随着研究的深入,更多的证据支持低出生体重儿成年后发生房颤的风险更高,Lawani等^[4]基于社区人群动脉粥样硬化风险研究(ARIC研究),纳入基线资料无房颤、非早产儿且非双胞胎,年龄在45~64岁的患者,分为低出生体重组(<2.5 kg)、中等出生体重组(2.5~4 kg)、高出生体重组(>4.0 kg),平均随访10.3年后,发生房颤的病例分布在低出生体重组的明显多于其他两组,这说明低出生体重儿与其成年后发生房颤的高风险相关,提示生命早期的不良生长环境导致个体发育受限是发生房颤的危险因素。

2 不恰当的体育运动

适度的体育锻炼能够提高心血管系统的机能,降低心血管疾病的发生风险,而在房颤方面,体育锻炼的作用或许更为复杂。有研究报道耐力运动能够增加房颤发生的风险^[5,6],从事高强度的体育活动可能提高房颤的发生风险,一项以长期从事高强度的耐力训练的运动员为研究对象的研究,发现其发生房颤的风险远大于一般人群,其发生原因可能是由于耐力运动和高强度的体育活动能够触发和促进折返的发生。随后Drca等^[7]的研究发现运动时间>5 h/w的患者房颤发生风险要显著高于运动时间<1 h/w的患者;而且,年龄和性别或许是制定预防房颤的体育锻炼策略的重要参考因素,这对于房颤的一级预防有着重要意义。

随后Drca等^[7]的研究发现运动时间>5 h/w的患者房颤发生风险要显著高于运动时间<1 h/w的患者;而且,年龄和性别或许是制定预防房颤的体育锻炼策略的重要参考因素,这对于房颤的一级预防有着重要意义。

3 心外膜脂肪

近年来的研究已证实肥胖是可逆转的房颤危险因素,据估计,美国人群约60%的房颤由肥胖引起^[8]。心外膜脂肪是沉积在心脏解剖结构和自主神经周围的一种特殊脂肪组织,覆盖右心室、冠状动脉、左心室心尖部和心房,直接与心脏结构相连。因此,心外膜脂肪沉积增加将直接影响心脏解剖结构和功能。心外膜脂肪和体重指数(BMI)较高的肥胖人群患房颤的风险是体重正常人群的2倍^[9],Batal等^[10]的研究提示心外膜的脂肪厚度的增加与房颤事件的发生相关。Yorgun等^[11]证实了其观点并发现房颤的发生与心房直径的大小相关,另外,心外脂肪的厚度还可以作为导管消融术后房颤复发的预测指标。流行病学资料及临床数据表明,心外膜脂肪与房颤的发生、发展及复发风险有关,可能是由于脂肪细胞渗透入心房肌组织,减慢其传导、促发炎症反应及心房纤维化。虽目前对于肥胖患者的房颤风险认识较多,但仅仅停留在BMI评估,因此,应用心脏核磁检查量化心外膜脂肪对于房颤一级预防及二级预防显得尤为重要。

4 生物学标记物

目前,已经有多个生物学标记物用于房颤预测的研究,争议较小的集中在炎症、氧化应激和神经内分泌活性上,如B型利钠肽(BNP),同型半胱氨酸(Hcy),尿酸(UA)。

4.1 B型利钠肽

BNP是研究较多的房颤标志物之一,在此之前BNP已

基金项目:甘肃省自然科学基金(1208RJZA218)

作者单位:730030 甘肃省兰州市,兰州大学第二医院 心内科

作者简介:魏涛涛 硕士研究生 研究方向为心血管电生理 Email:weitt14@lzu.edu.cn 通讯作者:郭雪娅 Email:guoxueya2006@126.com

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2016)07-0720-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.024

经广泛用于心力衰竭的辅助诊断,近年发现,无心力衰竭的房颤患者中 BNP 水平的升高很常见,在心血管健康研究(CHS 研究)中,研究人员发现 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)是预测房颤事件的一个强大的因子($P < 0.001$)^[12]。Schnabel 等^[13]在 2010 年分析发现 BNP 和 C 反应蛋白对于房颤的发生有预测作用但其预测作用并无叠加效果。在 2014 年 Schnabel 等^[14]又做了类似的研究,在其研究基础上,纳入了一些新的标记物,包括心脏和血管功能、中段心房利钠肽前体、NT-proBNP、超敏肌钙蛋白 I、氧化应激,研究发现 NT-proBNP 与房颤发生相关。因此,以上研究表明神经内分泌激活是房颤发病机制中一个重要的环节,而 NT-proBNP 是房颤发生发展主要危险因素^[15],对于无心力衰竭的房颤患者,积极纠正 NT-proBNP 将延缓房颤进展。

4.2 同型半胱氨酸

Hcy 由蛋氨酸代谢产生,是氧化应激的标志物,其血液含量超过一定浓度后,会损失小血管内皮细胞,加重凝血,从而增加心血管疾病的发生风险。近年来,Shimano 等^[16]的研究提示血清中 Hcy 的水平与房颤的持续时间相关,且其水平与 I 型胶原羧基端未肽以及左心房内径相关,进一步证实房颤的发生与心房重构相关。随后有研究报道血清 Hcy 水平较高与无心脏手术史及射频消融术的房颤电复律后的复发相关^[17]。因此,早期筛查及干预血 Hcy 有助于改善房颤预后并提高治疗效果。

4.3 尿酸

UA 是人体内嘌呤代谢的产物,当血 UA 水平超过正常范围时便形成高尿酸血症(HUA)。长期以来 HUA 仅仅被认为是代谢异常的一种标记,近年来有前瞻性大规模临床研究,证实了 HUA 是心血管疾病的危险因素。Chuang 等^[18]基于台湾老年人的营养与健康状况调查发现 HUA 是预测房颤发生的重要因子;随后有研究进一步证实 UA 水平升高和房颤发生的风险呈正相关^[19]。UA 可能通过血小板聚集、激活 RAAS、促进血管平滑肌的增殖来促进房颤的发生;近年来,随着人们生活水平的提高和饮食结构的变化,HUA 的发病率有升高的趋势,因此,调整饮食结构及积极降 UA 治疗对于房颤的预防具有重要意义,但痛风和房颤之间的联系尚未完全证实。

5 慢性肾脏疾病

CKD 患者的冠心病、心力衰竭、周围动脉疾病、静脉血栓形成的发生风险相对较高,从而增加房颤的发生风险。Alonso 等^[20]基于 ARIC 研究,评估了 CKD 和房颤发生风险之间的相关性,发现肾功能的减低[血清胱抑素 C 检测的肾小球滤过率($eGFR_{eys}$) ≤ 89 ml/($\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2$)]以及蛋白尿的出现与房颤的发生密切相关。随后 Baber 等^[21]的研究发现若不考虑 CKD 的分期,在美国 45 岁及以上的成人中,CKD 和房颤的发病率增加相关。Nelson 等^[22]又在其基础上,进一步证实进展期 CKD 的患者房颤发生风险高于未患 CKD 的患者。因此,CKD 患者的早诊治、早治疗对于预防房颤相当重要。有研究报道成纤维生长因子(FGF-23)或许是介导 CKD 与房颤的桥梁^[23],其是否为房颤的独立危险因素亟待更多的证据支持。

6 左心室舒张功能

目前,心室舒张功能障碍促进房颤发生的机制还在研

究中。早期 Framingham 心脏研究对左心室舒张功能和房颤的关系的研究数据显示,利用超声心动图记录的二尖瓣流入早期最大血流速度(E 峰)、晚期最大血流(A 峰)舒张波和 E 峰减速时间(DT),证实了 $E/A < 1$ 且 DT 延长标记了房颤风险增加^[24]。目前,国外对心室舒张功能障碍和房颤关系的研究最大的是 CHS 研究,该研究发现 E 峰、左心房大小、以及 A 峰与房颤的发展密切相关,其中二尖瓣 A 峰速度时间积分与房颤的发生风险呈 U 形曲线^[25]。Vogel 等^[26]描述了 Rochester 流行病学研究中 388 例研究对象的自然史,该样本群体有舒张功能障碍且不伴心力衰竭的症状和体征,平均 3.9 年后,有 52 例发展为房颤,提示左心室舒张功能障碍与房颤相关。

7 不恰当的多不饱和脂肪酸摄入

长链 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸($\omega-3$ PUFAs)主要通过饮食从海产品中获取,既往的动物研究及短期临床研究中显示, $\omega-3$ PUFAs 能改善血流动力学及心脏功能^[27],并有抗炎反应和抗纤维化的功能^[28],在心血管领域发挥强大的保护作用。Wu 等^[29]在其前瞻性研究发现循环中高水平 $\omega-3$ PUFAs 与低房颤发生风险相关,其研究结果说明在房颤的一级预防中强调摄入高水平的 $\omega-3$ PUFAs 的人有益于预防房颤。Larsson 等^[30]的最新研究是关于鱼类、 $\omega-3$ PUFAs 的摄入量与房颤发病率的大型前瞻性研究,报道了脂肪丰富的鱼类和高水平的 $\omega-3$ PUFAs 摄入量与房颤的发病并无关联。因此,多不饱和脂肪酸的摄入是否可作为房颤的上游治疗还有待于更多的研究的证实。

8 P 波离散度

Pd 即 12 导联心电图图中最大和最小 P 波时限差值,是一个体表心电图的新指数,近年来的研究发现其可预测阵发性房颤,它反映了心房电活动的不均质性,其延长可能反映了心房的重构。严健宝^[31]发现 Pd 是高血压合并阵发性房颤的预测因子,且与最大 P 波时限(Pmax)联合应用预测价值更高。郑黎晖等^[32]的临床对照研究进一步证实 Pd、C 反应蛋白与房颤的发生显著相关,并且指出炎症反应与心房电重构的发生相关。也有研究表明对于左心房功能和大小正常的房颤患者行肺静脉隔离后,Pd 可以作为一个预测房颤复发的指标^[33]。

9 踝臂指数

房颤和血管疾病有相同的危险因素,包括老年、肥胖、心力衰竭、糖尿病等,因此,房颤的存在可能会影响血管功能,如 ABI。ABI 是踝部动脉收缩压和肱动脉收缩压的比值,ABI 是一个易于使用的、非侵入性的诊断外周动脉闭塞性疾病的可靠指标。ABI 正常值在 0.91~1.3 之间,ABI < 0.9 不仅被作为一个可靠的诊断外周动脉闭塞性疾病的标志物,而且是一个强大的心血管事件如脑卒中、心肌梗死、心力衰竭、死亡率的独立预测因素^[34]。有研究证实房颤病例 ABI 低于非房颤患者^[35],因此,ABI 的计算可作为早期预测房颤的危险因素。

以上对于房颤新型危险因素的综述,旨在细化房颤危险分层,为未来的房颤个性化预测和预防以及临床靶向治疗提供更全面的指导。在目前临床工作中,出生低体重、CKD、心外膜脂肪及本文提及的生物学标志物在房颤危险分层中占重要地位,应引起重视。对于房颤的上游治疗也需要更多的临床研究评估,以期临床诊疗制定更全面的策略。

参考文献

- [1] Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*, 1994, 74: 236–241.
- [2] 胡大一, 杨进刚. 心房颤动的现代观点 (1) 我国心房颤动流行概况和危害. *中国循环杂志*, 2004, 19: 323–324.
- [3] Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*, 2008, 300: 2886–2897.
- [4] Lawani SO, Demerath EW, Lopez FL, et al. Birth weight and the risk of atrial fibrillation in whites and African Americans: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 69.
- [5] Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, et al. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2009, 103: 1572–1577.
- [6] Olshansky B, Sullivan R. Increased prevalence of atrial fibrillation in the endurance athlete: potential mechanisms and sport specificity. *Phys Sportsmed*, 2014, 42: 45–51.
- [7] Drea N, Wolk A, Jensen-Urstad M, et al. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. *Heart*, 2014, 100: 1037–1042.
- [8] Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, 2006, 114: 119–125.
- [9] 王涛, 刘强, 柳翠霞, 等. 心外膜脂肪厚度与冠状动脉病变严重程度的关系. *中国循环杂志*, 2014, 29: 99–102.
- [10] Batal O, Schoenhagen P, Shao M, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3: 230–236.
- [11] Yorgun H, Canpolat U, Aytimir K, et al. Association of epicardial and peri-atrial adiposity with the presence and severity of non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 3: 649–657.
- [12] Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*, 2009, 120: 1768–1774.
- [13] Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, et al. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation*, 2010, 121: 200–207.
- [14] Schnabel RB, Wild PS, Wilde S, et al. Multiple biomarkers and atrial fibrillation in the general population. *PLoS One*, 2014, 9: e112486.
- [15] 张昌伟, 宋云虎, 刘赟, 等. 血浆 B 型利钠肽与肥厚型梗阻性心脏病患者发生心房颤动的关系. *中国循环杂志*, 2015, 3: 248–250.
- [16] Shimano M, Inden Y, Tsuji Y, et al. Circulating homocysteine levels in patients with radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*, 2008, 10: 961–966.
- [17] Naji F, Suran D, Kanic V, et al. High homocysteine levels predict the recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion. *Int Heart J*, 2010, 51: 30–33.
- [18] Chuang SY, Wu CC, Hsu PF, et al. Hyperuricemia and incident atrial fibrillation in a normotensive elderly population in Taiwan. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24: 1020–1026.
- [19] Nyrnes A, Toft I, Njolstad I, et al. Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11-year follow-up of 6308 men and women—the Tromsø Study. *Europace*, 2014, 16: 320–326.
- [20] Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*, 2011, 123: 2946–2953.
- [21] Baber U, Howard VJ, Halperin JL, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4: 26–32.
- [22] Nelson SE, Shroff GR, Li S, et al. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in medicare patients. *J Am Heart Association*, 2012, 1: e002097.
- [23] Mathew JS, Sachs MC, Katz R, et al. Fibroblast growth factor-23 and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Cardiovascular Health Study (CHS). *Circulation*, 2014, 130: 298–307.
- [24] Vasani RS, Larson MG, Levy D, et al. Doppler transmitral flow indexes and risk of atrial fibrillation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 2003, 91: 1079–1083.
- [25] Rosenberg MA, Gottdiener JS, Heckbert SR, et al. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*, 2012, 33: 904–912.
- [26] Vogel MW, Slusser JP, Hodge DO, et al. The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Circ Heart Fail*, 2012, 5: 144–151.
- [27] Chen J, Shearer GC, Chen Q, et al. Omega-3 fatty acids prevent pressure overload-induced cardiac fibrosis through activation of cyclic GMP/protein kinase G signaling in cardiac fibroblasts. *Circulation*, 2011, 123: 584–593.
- [28] Zhang Z, Zhang C, Wang H, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Int J Cardiol*, 2011, 153: 14–20.
- [29] Wu JH, Lemaitre RN, King IB, et al. Association of plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids with incident atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*, 2012, 125: 1084–1093.
- [30] Larsson SC, Wolk A. Fish, long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and incidence of atrial fibrillation: A pooled analysis of two prospective studies. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.01.019.
- [31] 严健宝. P 波离散度预测心房颤动的应用价值. *中外医学研究*, 2014, 12: 17–18.
- [32] 郑黎晖, 姚焰, 吴灵敏, 等. 孤立性阵发性心房颤动患者高敏 C 反应蛋白与 P 波离散度的关系. *中国循环杂志*, 2014, 29: 983–986.
- [33] Mugnai G, Chierchia GB, de Asmundis C, et al. P-wave indices as predictors of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation in normal left atrial size. *J Cardiovasc ed (Hagerstown, Md)*, 2014, 1: 83–88.
- [34] Chen SC, Chang JM, Hwang SJ, et al. Ankle brachial index as a predictor for mortality in patients with chronic kidney disease and undergoing haemodialysis. *Nephrology*, 2010, 15: 294–299.
- [35] Masanauskienė E, Naudziūnas A. Comparison of ankle-brachial index in patients with and without atrial fibrillation. *Medicina*, 2011, 47: 641–645.

(收稿日期: 2016-03-04)

(编辑: 梅平)

综述

新型降压药物 LCZ696 挑战传统心力衰竭治疗

李文鹏综述, 赵虹审校

摘要 心力衰竭是一种复杂的临床症状群, 其发病率和死亡率较高, 患者生活质量明显降低, 是各种心血管疾病的终末阶段。肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂是治疗心力衰竭的基石。最新研究发现, 新型降压药物血管紧张素 II 受体-脑啡肽酶双重抑制剂 LCZ696 在降低心血管死亡率及主要终点(心血管死亡和心力衰竭住院的复合终点)发生率方面具有令人信服的优越性。

关键词 综述; LCZ696; 高血压; 心力衰竭

心力衰竭(心衰)是一组由心脏功能或结构异常导致心室充盈或射血能力受损的临床综合征, 慢性心衰是多数心血管疾病的最终归宿。Gasiowski 等^[1]的流行病学调查发现, 全球 45 岁以上人群中心衰的发病率为 3%~5%。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)长期过度激活在慢性心衰的病理生理机制中起重要作用, RAAS 阻断药物目前已成为治疗心衰的基石。大规模临床试验已经证实, 在传统心衰治疗中, 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)以及醛固酮受体拮抗剂(MRA)对心衰具有良好的治疗效果, 在心衰药物治疗策略中处于重要地位^[2]。然而, 在 2014 年欧洲心脏病学会(ESC)年会公布的 PARADIGM-HF 研究中, 复方制剂 LCZ696(ARB 联合脑啡肽酶抑制剂)治疗慢性心衰取得了优异成效, 挑战着传统药物治疗慢性心衰的地位。

1 LCZ696 的作用机制

1.1 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统

RAAS 系统的长期激活在心衰发生、发展的病理生理学机制中发挥着重要作用, 可导致炎症反应和氧化应激反应活性增加, 进而促使心肌肥厚、间质纤维化, 心肌细胞凋亡, 最终导致心室重构^[3]。ACEI 可以减少血管紧张素 II 的合成, 其在延缓心肌重构、减少心血管终点事件中发挥着重要的作用^[4,5]。此外, ACEI 可阻止缓激肽水解, 增强缓激肽介导的血管舒张作用, 进而抑制心衰患者血管收缩状态^[6]。ARB 可避免缓激肽蓄积带来的副作用, 包括咳嗽和血管性水肿等^[7]。但 2012 年 ESC 指出, ACEI 与 ARB 的作用效果并不完全等同, 使用 ARB 无法发挥阻断缓激肽途径的有益作用, 其效果不完全等同于 ACEI^[8]。

1.2 抑制中性内皮酶

利钠肽是具有维持体内水钠平衡的一系列激素, 其家族包括心房利钠肽(ANP)、B 型利钠肽(BNP)和 C 型利钠肽(CNP)。慢性心衰时心脏充盈压以及室壁压力增大, 促进 ANP 和 BNP 分别从心房和左心室释放, 肾小球滤过率提高, 进而排钠、利尿, 减轻心脏负荷^[9]。Nishikimi 等^[10]研究发现, 利钠肽可以减少肾近球细胞分泌肾素, 进而减少血

浆血管紧张素 II 和醛固酮的生成, 间接舒张血管, 同时具有抗心肌细胞肥大及纤维化的作用。中性内皮酶(NEP)是一种可以调节一系列生理效应的含锌金属肽酶, 可以使利钠肽降解失效^[11]。Sarah 等^[12]研究发现, NEP 具有抑制血管紧张素 I、缓激肽、内皮素-1 降解的作用, 影响血液动力学。LCZ696 是血管紧张素 II 受体-脑啡肽酶抑制剂类药物, 由缬沙坦和 AHU-377(一种 NEP 抑制剂前体药物)以 1:1 的比例混合制成, 在体内分解为完全独立的两部分。AHU-377 在其特异性酶的作用下水解掉乙酰基, 变为有活性的 NEP 抑制剂, 即 LBQ657^[13,14]。脑啡肽酶具有降解利钠肽的作用, 因此脑啡肽酶阻滞利钠肽水平升高, 进而起到保护靶器官、控制血压、维持理想的水钠平衡、逆转心肌重构的效应^[15]。

2 LCZ696 与高血压的临床研究

Macheret 等^[16]研究发现, 与健康人群相比, 临界高血压人群的 BNP 1-32 和 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP) 1-76 显著减少, 认为 ANP 和 BNP 减少可导致高血压。Ruilopec 等^[17]于 2010 年首次报道比较 LCZ696 与缬沙坦、AHU377 降压疗效的临床试验; 该试验纳入 1 328 例 18~75 岁轻中度高血压患者, 高血压平均病程为 (6.8±7.2) 年, 平均分入 LCZ696(100 mg、200 mg、400 mg)组、缬沙坦(80 mg、160 mg、320 mg)组、AHU377(200 mg)组、安慰剂组; 经 8 周治疗后结果显示, LCZ696 组患者的坐位舒张压较缬沙坦组和 AHU377 组显著降低, 其中 LCZ696 200 mg[-2.97 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), P=0.0023] 和 400 mg(-2.70 mmHg, P=0.0055)亚组降压效果更明显; 与缬沙坦 80 mg 组相比, LCZ696 100 mg 组患者的平均坐位收缩压和舒张压水平降幅无明显差异。Gu 等^[18]的研究提示, LCZ696 100 mg 对脑啡肽酶抑制较弱, 而 LCZ696 200 mg 和 400 mg 可对脑啡肽酶达到阻滞最大化。

2014 年, Kario 等^[19]入选 389 例年龄 ≥ 18 岁的亚洲轻中度原发性高血压患者, 随机分入到 LCZ696 100 mg 组、LCZ696 200 mg 组、LCZ696 400 mg 组和安慰剂组, 进行为期 8 周的治疗; 结果显示, 与安慰剂组比较, LCZ696 100

作者单位: 150001 哈尔滨市, 黑龙江省医院 心内二科

作者简介: 李文鹏 住院医师 硕士研究生 从事心血管疾病研究 Email: lwp0451yy@163.com 通讯作者: 赵虹 Email: zhaoh1111@126.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614(2016)07-0723-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.025

mg 组、LCZ696 200 mg 组、LCZ696 400 mg 组患者的平均舒张压分别降低了 7.84 mmHg、7.29 mmHg、8.76 mmHg, 平均收缩压分别降低了 11.86 mmHg、12.57 mmHg、15.38 mmHg, 差异具有统计学意义。结合亚洲人群摄入盐较多的情况, LCZ696 降压与解除钠潴留相关, 从理论上讲降压幅度较欧美国家高, 而 Kario 等的这一研究也符合这一推理, 提示亚洲高血压患者应用 LCZ696 获益更多。

3 LCZ696 与慢性心力衰竭的临床研究

2012 年公布的 PARAMOUNT 研究入选 301 例心衰患者(纽约心脏协会心功能分级为 II ~ III 级、左心室射血分数 $\geq 45\%$ 、NT-proBNP 水平 ≥ 400 pg/ml), 旨在对比 LCZ696 及缬沙坦用于射血分数保留型慢性心衰患者的药效、安全性以及耐受性等, 主要终点是 NT-proBNP 水平变化; 结果显示, 治疗 12 周后, 与缬沙坦(160 mg, 2 次/d)组相比, LCZ696(200 mg, 2 次/d)组患者血浆 NT-proBNP 水平降低 23%, 组间差异有统计学意义, 两组间不良反应发生率无明显差异^[20]。Voors 等^[21]通过 PARAMOUNT 研究, 对比治疗 12 周和 36 周时两组患者肌酐水平、肾小球滤过率、胱抑素 C、尿白蛋白/肌酐比值发现, LCZ696 组患者的肾功能恶化发生率低于缬沙坦组, 但组间差异无统计学意义。

2014-11, 关于 LCZ696 的最大规模研究——PARADIGM-HF 研究结果公布^[22]。该研究自 2009-12 至 2013-01 纳入 8 442 例心功能 II ~ IV 级、左心室射血分数 $\leq 40\%$ 的射血分数降低型心衰患者, 对比 LCZ696 (200 mg, 2 次/d) 和依那普利 (10 mg, 2 次/d) 的疗效。结果显示, 与依那普利组相比, LCZ696 组患者心血管病死率降低 20%, 全因死亡风险降低 16%, 心衰住院风险降低 21%。同时, LCZ696 组不良反应发生率低于依那普利组, 两组间各种程度血管神经水肿的发生率差异无统计学意义。

目前正在进行的另一项全球随机、对照、多中心临床研究——PARAGON-HF 研究^[23]纳入了 4 300 例受试者, 将对 LCZ696 和缬沙坦在射血分数保留型心衰患者中的疗效。与 PARAMOUNT 研究不同的是, PARAGON-HF 研究的主要终点事件为心血管病死亡率和心衰住院率。

4 小结与展望

LCZ696 是首个含有血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶抑制剂的药物, 它的出现打破了沉寂 20 余年的心衰药物治疗策略。大量临床研究结果表明, LCZ696 不仅降压效果优于缬沙坦, 同时在改善心衰患者的病死率和住院率方面优于依那普利。LCZ696 独特的化学结构和 PARADIGM-HF 研究结果显示出来的优越性, 使其具有深远的临床实践意义, 可能成为重整心衰治疗框架的“突破性”药物。

参考文献

- [1] Gasiorowski A, Dutkiewicz J. Comprehensive rehabilitation in chronic heart failure. *Ann Agric Environ Med*, 2013, 20: 606-612.
- [2] McMurray JJ. CONSENSUS to EMPHASIS: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system the cornerstone of therapy for systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13: 929-936.
- [3] Irving HZ, Liang X, Haack KK. The central RAS and sympathetic nerve activity in chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 126: 695-706.

- [4] Funder JW. Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor. *Hypertension*, 2009, 53: 286-290.
- [5] Zhou J, Xu X, Liu JJ, et al. Angiotensin II receptors subtypes mediate diverse gene expression profile in adult hypertrophic cardiomyocytes. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34: 1191-1198.
- [6] Regoli D, Plante GE, Gobeil FJ. Impact of kinins in the treatment of cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther*, 2012, 135: 94-111.
- [7] Toh S, Reichman ME, Houston M, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med*, 2012, 172: 1582-1589.
- [8] 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.
- [9] Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Heart Fail*, 2014, 2: 663-670.
- [10] Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol*, 2011, 57: 131-140.
- [11] Standeven KF, Hess K, Carter AM, et al. Neprilysin, obesity and the metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*, 2011, 35: 1031-1040.
- [12] Sarah M, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J*, 2013, 34: 886-893.
- [13] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*, 2013, 15: 1062-1073.
- [14] Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol*, 2010, 50: 401-414.
- [15] 张健, 王运红. 心力衰竭药物治疗的新进展. *中国循环杂志*, 2016, 31: 105-107.
- [16] Macheret F, Heublein D, Costello-Boerrigter LC, et al. Human hypertension is characterized by a lack of activation of the antihypertensive cardiac hormones ANP and BNP. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 1386-1395.
- [17] Ruilope LM, Dukat A, Bhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a Randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*, 2010, 375: 1255-1266.
- [18] Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol*, 2010, 50: 401-414.
- [19] Kario K, Sun N, Chiang FT, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-Class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian

- patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension*, 2014, 63: 698-705.
- [20] Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, 380: 1387-1395.
- [21] Voors AA, Gori M, Liu LC, et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17: 510-517.
- [22] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial(PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*, 2014, 16: 817-825.
- [23] Vardeny O, Tacheny T, Solomon SD. First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor in heart failure. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94: 445-458.

(收稿日期:2015-12-06)

(编辑:朱柳媛)

综述

体外膜氧合在高风险冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗中的应用

姚婧鑫综述, 龙村审校

摘要 经皮冠状动脉介入治疗(PCI)不断成熟,其适用范围不断增大,使不能接受手术治疗的高风险冠心病患者有了接受治疗的可能。但这部患者在 PCI 中也是风险很高的,因此对 PCI 的术中管理提出了更高的要求。体外膜氧合(ECMO)作为一种能够快速建立、效果良好,且性价比高的心肺辅助方法,得到越来越多认可。本文主要就 ECMO 在高风险患者 PCI 的应用情况进行回顾总结。

关键词 综述, 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉; 体外膜氧合

在过去的十年中,经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI)的适用症不断扩展,除急性冠脉综合症的治疗外,也可用于稳定性冠状动脉疾病的治疗,PCI 在中国和美国的增长率已经超过了其所在国家同期人口的增长率^[1,2]。虽然,有研究显示冠脉旁路移植术(CABG)在 65 岁以上的患者可能预后要优于 PCI^[3],欧洲关于心血管重建 2014 年的指南也认为复杂的或弥漫性冠脉血管病变采用 CABG 治疗其预后要优于 PCI 治疗^[4];社会老龄化使得高风险患者越来越多^[5],对于这些高风险患者来说通常由于病情较重,无法承受手术和麻醉的打击,如实施死亡率则较普通患者高的多,所以外科医生和这部分患者本身都很有可能拒绝采用 CABG 治疗。PCI 作为介入手术,较 CABG 对患者机体的影响小。因此,对于这些高风险患者而言 PCI 仍是可选择的治疗方式。然而,对于这部分危重患者而言,实施 PCI 的过程中也非常容易出现严重并发症;那么,如何使这些患者平稳的度过 PCI 就成了这部分患者术中管理的重点。体外生命支持(ECLS)经历了漫长的发展之后,在救治急性呼吸、循环功能衰竭中已经成必备的治疗手段。其中,体外膜氧合(ECMO)作为一种能够快速建立、效果良好,且性价比较高的辅助装置,得到越来越多临床医生的认可,其适应症也随之不断扩大^[6]。

1 ECMO 简史及分类

ECMO 起源于体外循环技术,1975 年第一次成功用于

治疗严重新生儿的呼吸衰竭。1980 年, Bartlett 医生在美国密歇根医学中心建立了第一个 ECMO 中心,随后世界各地相继建立了 145 个 ECMO 中心^[7]。ECMO 的本质是一种改良的人工心肺机,最核心的部分是膜肺和血泵,分别起人工肺和人工心的作用,可以辅助支持心功能和肺功能衰竭的患者。近些年,在一些心脏专科治疗中心,体外技术支持的心肺复苏(E-CPR)作为一个新的领域已经取得了一些成果。与传统的胸外按压比,E-CPR 对导管室内的操作几乎没有任何干扰,无需终止操作即可进行^[8,9]。随着科技进步,近 10 年来,ECMO 技术有了很大的改进,应用范围也较以前有所扩大,如心脏移植前的过渡,复杂心脏手术后辅助支持,E-CPR 等^[6,8]。

经典的 ECMO 分为 VA 和 VV 两种模式。VA-ECMO 是指,患者的血经静脉引流至体外,然后通过血泵将氧合后的血经由动脉输入体内。VV-ECMO 是指,将患者的血通过经静脉引流至体外,氧合后的血再通过静脉输入体内。VA-ECMO 较 VV-ECMO 对心脏的支持作用更强,而 VV-ECMO 较 VA-ECMO 对肺的支持作用更佳^[10]。此外,AV-ECMO 作为特殊的一种模式,没有血泵,而是利用患者本身心脏将血液打入膜肺,再由静脉端将血注回体内,这种 ECMO 的模式主要用于去除体内 CO₂。CO₂ 较 O₂ 来讲更容易弥散,所以其膜肺更为小巧,同时因为没有泵,只能用于心功能良好的患者。

近期报道显示, AV-ECMO 在慢性阻塞性肺病的患者中的使用是安全有效的^[11]。在高风险 PCI 患者的辅助中, 文献报道的中主要采用 VA-ECMO 模式^[12-14]。

2 PCI 简史及现状

1986 年, Puol 和 Sigwart 第一次将一枚冠脉支架置入了人体, 成为冠脉介入治疗的一个里程碑。随着药物洗脱支架正式投入临床, 进一步降低了再狭窄的发病率, 使冠脉介入治疗进入了一个新的纪元^[15]。

随着 PCI 的不断成熟, 其诊疗范围不断拓展至存在左心室功能差、多血管病变、急性心肌梗死、高龄以及合并症多等高危患者。这些患者在 PCI 过程中极易出现严重的血流动力学紊乱^[16], 这使得心肺复苏在导管室中发生的概率大大增加。但传统的心肺复苏在导管室很可能较难达到理想效果^[17], 如传统胸外按压需要中断 PCI 操作, 并可能损坏已经置入体内的导管^[14], E-CPR 的出现弥补了传统 CPR 在导管室使用的缺点。同时, 如何进一步完善危重患者在 PCI 过程中的管理也成为关注的焦点, 近年来一些研究报道了体外生命支持技术在高风险 PCI 中的应用^[12-14, 18-22]。

3 ECMO 在高危 PCI 中的应用

早在 1989 年, 就有关于 ECMO 在高危 PCI 患者中使用的临床观察性研究, 在 Taub 等^[21]的这项研究中, 共有 7 例高危患者接受了 ECMO 辅助, 其中有 1 例死亡。但在之后十几年的时间, ECMO 在导管室的应用几乎没有报道。这可能和早期 ECMO 预后无法令人满意有关^[23]。直到 21 世纪初, 甲型 H1N1 流感病毒以及中东呼吸综合征的暴发, ECMO 在这些重症患者的救治中发挥了重要的作用^[24, 25], 使得大家又重新意识到 ECMO 的价值。但在高危患者 PCI 中, 关于 ECMO 应用的报道依然很少。2012 年德国的 Matthias 等^[14]在《欧洲心胸外科杂志》上报道, 2006 年至 2011 年期间报道了在接受 PCI 术中发生心源性休克的患者实施 ECMO 进行 E-CPR 共 10 例, 其中仅 4 例存活, 死亡 6 例。死亡原因分别为: 多器官功能衰竭(2 例)、不可逆的心功能衰竭(2 例)、非闭塞性肠系膜缺血(2 例)。2013 年, 北京海军总医院的潘绪^[13]等发表了一项回顾性研究, 该研究回顾了 2012-01 到 2013-03 间 6 例高危患者在 ECMO 辅助下完成 PCI, 术中患者无一例心室颤动、心包填塞以及心跳骤停等严重并发症出现。除 1 例患者 PCI 术前合并肺部感染, 由于感染加重术后 1 个月死亡外, 其余 5 例均康复出院。2015 年, 意大利的 Salvatore 等^[12]在《心肺》杂志上报道了一个单中心的观察性研究, 该研究连续观察了 2013-03 到 2014-04 期间共 12 例高危患者, 在实施 ECMO 辅助后接受 PCI 手术。其中, 有 1 例患者有出血发生, 但没有输血; 4 例患者肾功能变差, 只有 1 例使用了连续透析治疗, 其余 3 例患者肾功能均逐渐恢复正常, 在这 12 例患者中, 肝功能、血红蛋白及血小板水平都没有显著差异。在术后第 6 个月随访时, 这 12 例患者无一死亡或发生心肌梗死。

ECMO 常见的并发症有出血, 严重的颅内出血甚至可能导致神经系统的损伤, 溶血、感染甚至脓毒症以及 ECMO 引起的急性肾衰竭^[26]。在 Matthias 和潘绪的研究中没有报道 ECMO 相关并发症, 虽然共 7 例患者死亡, 但没有证据显示这些患者的死亡原因与 ECMO 有关^[14]。Salvatore 等^[12]的研究中, 报道有出血和急性肾功能不全的发生, 仅有 1 例患者

接受透析治疗, 但无一例患者死亡。因此, 就目前现有的研究结果而言, ECMO 在辅助重症患者完成 PCI 中的应用是安全可靠的。这也可能与 ECMO 辅助的时间通常较短有关。

4 ECMO 和其他心脏辅助装置的比较

除 ECMO 之外, 主动脉内球囊反搏(IABP)、Impella system 以及 TandemHeart 已经用于危重患者的 PCI 辅助中, 目前关于这些机械辅助装置的研究也较 ECMO 多^[19, 22]。在这些机械辅助装置中, IABP 只能提高中等程度的心排量(0.3~0.5 L/min), 但 IABP 费用低, 护理也较其他装置简单。TandemHeart 和 ECMO 可以提供 3.5 L/min 到 5.0 L/min 的流量支持, Impella system 主要根据其选择型号不同, 分别可以提供 2.5 L/min、3.8 L/min 和 5.0 L/min 的流量^[27]。在肺功能替代方面, 目前只有 ECMO 的使用较为成熟。虽然有研究报道, TandemHeart 可以在回路内加装膜肺进行氧合, 但由于其价格昂贵限制了它的应用^[18]。

5 小结

冠心病患者不断增加, PCI 适应症不断拓展, 高风险患者也随之增加。尤其是那些不适合接受外科手术的高危患者, PCI 就成为他们唯一能选择的治疗方式。虽然在不同的研究中, 对于高风险 PCI 的定义各不相同。但他们的共同点是, 这些重症患者在 PCI 过程中极易出现严重的血流动力学紊乱。ECMO 在危重患者 PCI 的应用中, 就目前现有的报道可分为两类, 一类是在心跳骤停后作为急救手段进行生命支持, 即 E-CPR; 另一类则是在行 PCI 前先建立 ECMO, 即在 ECMO 的辅助下来完成 PCI。且就目前的研究结果来看, 后者的预后要显然优于前者。由此可见, ECMO 建立的时机与高风险 PCI 预后有一定关系。

与其他辅助装置如 IABP、Impella 以及 TandemHeart 相比, ECMO 在危重患者 PCI 的辅助中的报道还是非常少的, 而且没有随机对照的临床研究, 现有的最大观察性研究是 Salvatore 报道的, 共连续观察了 12 例患者。相较其他辅助装置, ECMO 的优势还是很明显的。首先, ECMO 的流量可以满足不同需求, IABP 作为最常用的辅助装置, 仅能提供有限的流量支持; 其次, ECMO 除支持心功能外还能满足肺功能替代。ECMO 的费用亦相对较低, 因此比较容易在广大患者中得到推广。

ECMO 的优势虽然明显, 但在高风险 PCI 患者中应用的报道还很少, 只有少量经验可供临床参考。就现有报道来看, 我们认为在高风险 PCI 患者选择 ECMO 作为辅助方式, 可以增加平稳度过 PCI 的机率。此外, 选择 ECMO 建立的时机非常重要。就现有证据来讲, 行 PCI 前先实施 ECMO 可能会有更好的预后。我们相信随着 ECMO 技术的日益成熟和推广, 在高风险患者 PCI 中有望会成为一种安全有效的治疗手段, 有着光明的应用前景。

参考文献

- [1] Langabeer JR, Henry TD, Kereiakes DJ, et al. Growth in percutaneous coronary intervention capacity relative to population and disease prevalence. *JAMA*, 2013, 2: 98-106.
- [2] Li J, Dharmarajan K, Li X, et al. Protocol for the China PEACE (Patient-centered Evaluative Assessment of Cardiac Events) retrospective study of coronary catheterisation and percutaneous coronary intervention. *BMJ Open*, 2014, 4: 1-25.

- [3] Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet*, 2006, 367: 579-588.
- [4] Windecker S, Alfonso F, Collet JP, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization the task force on myocardial revascularization of the european society of cardiology (ESC) and the european association for cardio-thoracic surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2014, 31: 264-267.
- [5] 陈杰. 高龄冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗的进展. *中国循环杂志*, 2010, 25: 157-159.
- [6] 赵举, 黑飞龙, 李斌飞, 等. 中国体外生命支持临床汇总报告. *中国体外循环杂志*, 2011, 26: 1-5.
- [7] 龙村主编. *ECMO- 体外膜氧合*. 北京: 人民卫生出版社, 2010, 1-13.
- [8] Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Clinical review: extracorporeal membrane oxygenation. *Critl Care*, 2011, 15: 243-248.
- [9] Lasa JJ, Rogers RS, Localio R, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (E-CPR) during pediatric in-hospital cardiopulmonary arrest is associated with improved survival to discharge. *Circulation*, 2016, 133: 165-176.
- [10] 龙村主编. *ECMO- 体外膜氧合*. 北京: 人民卫生出版社, 2010, 302-307.
- [11] Sharma AS, Weerwind PW, Strauch U, et al. Applying a low-flow CO2 removal device in severe acute hypercapnic respiratory failure. *Perfusion*, 2015, 31: 149-155.
- [12] Tomasello SD, Boukhris M, Ganyukov V, et al. Outcome of extracorporeal membrane oxygenation support for complex high-risk elective percutaneous coronary interventions: A single-center experience. *Heart Lung*, 2015, 44: 264-273.
- [13] 潘绪, 李田昌, 汤楚中, 等. 体外膜肺氧合用于危重经皮冠状动脉介入治疗. *中国介入心脏病学杂志*, 2013, 21: 346-349.
- [14] Arlt M, Philipp A, Voelkel S, et al. Early experiences with miniaturized extracorporeal life-support in the catheterization laboratory. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42: 858-863.
- [15] 高润霖. 经皮冠状动脉介入治疗发展历程. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2015: 1-6.
- [16] Galassi AR, Boukhris M, Tomasello SD, et al. Incidence, treatment, and in-hospital outcome of bifurcation lesions in patients undergoing percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions. *Coron Artery Dis*, 2015, 26: 142-149.
- [17] Stub D, Hengel C, Chan W, et al. Usefulness of cooling and coronary catheterization to improve survival in out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol*, 2011, 107: 522-527.
- [18] Alli OO, Singh IM, David R, et al. Percutaneous left ventricular assist device with tandemHeart for high-risk percutaneous coronary intervention: the mayo clinic experience. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 80: 728-734.
- [19] Perera D, Stables R, Thomas M, et al. Elective intra-aortic balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2010, 304: 867-874.
- [20] Shekar K, Mullany DV, Thomson B, et al. Extracorporeal life support devices and strategies for management of acute cardiorespiratory failure in adult patients: a comprehensive review. *Crit Care*, 2014, 18: 219-228.
- [21] Taub JO, L'Hommedieu BD, Raithe SC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for percutaneous coronary angioplasty in high risk patients. *ASAIO Trans*, 1989, 35: 664-666.
- [22] O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation*, 2012, 126: 1717-1727.
- [23] Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149(2 Pt 1): 295-305.
- [24] Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza (AH1N1). *JAMA*, 2011, 306: 1659-1668.
- [25] Lu L, Qi L, Du L, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): challenges in identifying its source and controlling its spread. *Microbes Infect*, 2013, 15: 625-629.
- [26] Lee SW, Yu MY, Lee H, et al. Risk factors for acute kidney injury and in-hospital mortality in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *PLoS One*, 2015, 10: e0140674.
- [27] Spiro J, Doshi SN. Use of left ventricular support devices during acute coronary syndrome and percutaneous coronary Intervention. *Curr Cardiol Rep*, 2014, 16: 1-9.

(收稿日期: 2016-01-27)

(编辑: 常文静)

《中国循环杂志》稿约

《中国循环杂志》为中华人民共和国卫生计生委主管、中国医学科学院主办、中国医学科学院阜外医院承办的国家级科技期刊,是中国科技核心期刊和中文核心期刊。以从事心血管病学和相关学科的专业的临床医生、科研和教学人员为读者对象,设有论著、专题笔谈、述评、病例报告、经验教训以及临床病理(例)讨论、综述、学习园地、国内外学术动态等栏目,欢迎踊跃投稿。

1 对稿件的要求

来稿应具有先进性、科学性和实用性。要求资料真实、数据可靠、论点明确、结构严谨、文字通顺。论著、综述等一般不超过 5000 字(包括图表和参考文献),其他文稿一般不超过 3000 字(包括图表和参考文献)。

(1) 文题 力求简明准确,反映文章的主题,一般以 20 个汉字以内为宜。

(2) 作者 作者姓名在文题下按序排列(排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再作更动);文题首页脚注包含以下内容:作者单位、邮政编码、单位所在地、通信作者姓名及其 Email 地址。

(3) 中英文摘要 摘要采用结构式,即包括目的、方法、结果(给出主要数据)及结论 4 部分,各部分冠以相应的标题;不适合结构式摘要的采用描述性摘要,概括介绍文章内容。

(4) 关键词 所有稿件须标引中、英文(论著) 3~5 个关键词(其中包括 3 个主题词)。请尽量使用最新版美国国立医学图书馆编辑的《Index Medicus》中医学主题词表(MeSH)内所列的规范词。

(5) 名词术语 医学名词以 1989 年及其以后由全国自然科学名词审定委员会审定、公布,科学出版社出版的《医学名词》和相关学科的名词为准,暂未公布者仍以人民卫生出版社出版的《英汉医学词汇》为准。计量单位执行 GB3100-3102《量和单位》。数字执行 GB/T15835-1995《关于出版物上数字用法的规定》。

(6) 统计学方法 ①统计学符号:按 GB 3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。②统计学分析方法的选择:应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法。对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

(7) 缩略语 文题(包括文中标题、表题及图题)原则上不得使用缩略语,尚未被公知公认的缩略语及原词过长、在中文多次出现者,若为中文可于文中首次出现处写出中文全称,并在其后的括号内注出中文缩略语。

(8) 表格和插图 表格和插图应出现于相应正文段落之后。图、表要少而精,每幅图(表)均有图(表)题并用中文表示,说明性文字应置于图(表)下方注释中,图(表)中的英文缩写、需标注的文字、数字和符号等均应在图(表)

下方注释中注明。统计表采用三横线表格式,并附表题。

(9) 参考文献 所有文稿须附参考文献,应以作者亲自阅读过的近 5 年内文献为主,并仔细对照原文核实。

(10) 论文如属国家或军队、省、部级科研基金资助,请在首页作者单位前标注“基金项目:××× 基金资助项目(基金编号)”,并附基金证书复印件。

2 投稿要求

(1) 推荐信 来稿应经作者所在单位及提供资料单位审查附正式推荐信(注有第一作者姓名、文题)并加盖公章(稿件上加盖公章不能代替推荐信),推荐信应注明稿件真实性及无一稿两投不涉及保密、署名无争议等项内容。

(2) 医学伦理问题及知情同意书 当论文研究的主体是人为研究对象时,作者要提供人体试验委员会的批准文件的复印件,而受试对象或其亲属的知情同意书在论文中注明即可。

3 稿件处理

(1) 在审阅期间,如作者欲改投他刊,请及时与本刊联系,否则按一稿两投处理;一旦发现一稿两投,立即退稿;如一旦发现一稿两用,本刊两年内拒绝以该文第一作者为作者的任何来稿。

(2) 本刊稿件实行三审制(编辑初审、专家复审、编委会终审),对不拟刊用的稿件,告知作者主要的退稿意见,作者有权申请复议,并提出申诉的文字说明。

(3) 退修稿件超过 2 月不再返回编辑部者按退稿处理。

(4) 来稿一律文责自负,本刊可对来稿做文字修改、删节,凡有涉及原意的修改,则提请作者参考。

(5) 来稿一经接受刊登,由作者亲笔签署论文著作权专有许可使用权和独家代理授权书,专有使用权即为《中国循环杂志》编辑部所有。《中国循环杂志》编辑部有权以电子期刊、光盘版网络出版等方式出版该论文,本刊所付稿酬中已含上述两种版本的稿酬。未经本刊同意,该论文的任何部分不得转载他处。

4 稿件处理费、版面费、稿费

自 2014 年 1 月 1 日起免收稿件处理费。对已确认刊登的稿件,作者需按本刊通知数额付版面费。稿件刊登后根据我国出版文字作品报酬规定酌致稿酬,本刊已入网“万方数据—数字化期刊群”,为读者提供网络服务。本刊所付论文稿酬中,已含以电子期刊、光盘版、网络出版等方式出版该论文的稿酬。

5 投稿方式

来稿主要通过网上平台投稿:www.chinacirculation.org。

若投稿有问题,请与《中国循环杂志》通联部联系。

电话:010-68331974、010-68331758 或 010-88396014。

Email:zgzhzz@vip.163.com(通联部)

xunhuanzazhishe@sina.com(编辑部)

地址:北京市西城区北礼士路 167 号阜外医院内《中国循环杂志》通联部,邮政编码:100037。

(2016 年 1 月修订)

CONTENTS OF ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Coronary Heart Disease Research

- Expression of Platelet Activating Factor and Its Correlation to the Property of Coronary Plaque in Patients With Coronary Artery Disease**
 FU Guang-xue..... (628)
- Risk Factors Analysis for Prevalence of Acute Myocardial Infarction in Young and Middle-aged Population**
 HAN Quan-le, MAO Rui-ying, YU Jing, et al..... (632)
- Impact and Significance of Smoking on Serum Lipoprotein Associated Phospholipase A2 in Patients With Acute Coronary Syndrome.**
 TANG Chun-nan, TAO Zhi-gang..... (636)
- Meta Analysis for the Relationship Between the Levels of Serum Uric Acid and Prevalence of Coronary Artery Disease**
 LU Yong-bin, CHENG Zhi-yuan, ZHAO Ya-xue, et al.....(640)
- Correlation Study Between Aspirin Resistance and COX1, COX2, TBXA2R Gene Polymorphisms in Patients With Coronary Artery Disease**
 XU Jing-jing, TANG Xiao-fang, YAO Yi, et al..... (644)
- Clinical Efficacy of Folic Acid Intervene in Hyper-homocysteinemia Patients Combining Coronary Artery Disease and Heart Failure**
 LIU Sha-sha, TIAN Xiang, LI Fang, et al..... (649)

Clinical Research

- Impact for Family History of Hypertension on Masked Hypertension Morbidity With Relevant Cardiac Damage**
 LI Hai-ming, DUAN Miao, CHEN Nian, et al.....(654)
- A Cross-sectional Study for the Relationship Between Exercise and Serum Lipid Level in Middle-aged Population**
 CHEN Hai-yan, LI Ying, MAI Jin-zhuang, et al.....(659)
- Predictive Value of hs-CRP Level in Patients With Persistent Atrial Fibrillation Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation**
 DUAN Peng, LIU Xiao-jing, LI Yang, et al.....(664)
- Application of Child-Turcotte-Pugh Scores in Predicting the Risk of Death for In-hospital Heart Failure Patients**
 ZHAO Xue-mei, ZHANG Yu-hui, ZHANG Rong-cheng, et al..... (668)
- Comparative Study for Effects of Bare-handed Cardiopulmonary Resuscitation and Cardiopulmonary Resuscitator in Emergency Treatment**
 WANG Tao, QIN Jian, WANG Chang-yuan, et al..... (673)
- Unexpected Detection of Spontaneous Isolated Superior Mesenteric Artery Dissection by Renal Artery CT Imaging in 12 Hypertension Patients**
 LIANG Shan, WANG Zhao-qian, JIA Chong-fu, et al..... (676)
- Clinical Features in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Combining Left Ventricular Apical Aneurysm**
 LI Hua, YAN Chao-wu, XU Zhong-ying, et al..... (679)
- Cardiac Functional Changes in 8 Patients After Percutaneous Pulmonary Valve Implantation**
 WAN Jun-yi, LU Min-jie, ZHANG Ge-jun, et al..... (683)
- 3 Years Post-operative Outcome in Patients With Rheumatic Mitral Valve Stenosis and Small Left Ventricle**
 WANG Ji-Yang, SONG Yi, YANG Xu, et al..... (687)
- Analysis on Thoracic Endovascular Aortic Repair and Endoleak of “Chimney” Technique for Treating the Patients With Thoracic Aortic Lesions**
 XIE Li-min, WANG Xiao-ming, LI Xiao-zhao, et al.....(692)

Basic and Experimental Research

- Effects of Procyanidin on Myocardial Apoptosis and Related Protein Expressions in Experimental Rats With Myocardial Ischemia Reperfusion Injury**
 LIU Dan, WANG Gao-pin, CHANG Qing-hua, et al.....(696)
- Protective Effect of Baicalin on Myocardial Ischemia Reperfusion Injury and its Correlation to Myocardial Cell Autophagy in Experimental Rats**
 WANG Peng, MA Jun-jun, DU Ya-ming..... (701)

阿乐[®] 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需物质。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