

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

ISSN 1000-3614  
CN 11-2212/R

# 中国循环杂志

襟  
初  
誌

ZHONGGUO XUNHUAN ZAZHI

CHINESE CIRCULATION JOURNAL

2016年11月 第31卷 第11期（总第221期）

## 目次

### 述评

行经不同路径冠心病介入治疗的安全性和可行性的重新评价 ..... 俞梦越, 武德崑 (1041)

### 冠心病研究

2001年-2011年间中国中部农村急性心肌梗死患者血管紧张素转换酶

抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂的应用及影响因素

——China PEACE 回顾性急性心肌梗死研究 ..... 霍西茜, 刘佳敏, 吴学坤, 等 (1045)

不完全纠正心肌缺血对接受血管重建术患者长期预后的影响 ..... 李劼慧, 王琦, 杨秀滨, 等 (1051)

边支血管球囊保护技术在冠状动脉分叉病变中的临床研究 ..... 孟晓雪, 白明, 张钰 (1056)

幽门螺杆菌感染与经皮冠状动脉介入治疗术后抗血小板治疗

诱发上消化道出血的关系 ..... 刘静, 张铁亮, 戴远辉, 等 (1060)

估算肾小球滤过率与急性ST段抬高型心肌梗死患者心肌无复流的

相关性研究 ..... 李凤丽, 任法新, 董梅 (1064)

血栓弹力图中血栓最大幅度值与急性冠状动脉综合征患者冠状动脉

血栓病变的关系 ..... 王媛媛, 李月红, 吴英凤, 等 (1069)

老年急性冠状动脉综合征患者血浆网膜素-1、高敏C反应蛋白的

表达及相关性 ..... 马慧, 张寿涛, 毛艳华, 等 (1074)

中老年人群高甘油三酯血症—腰围表型与心血管危险因素聚集关系探讨 ..... 袁宁, 黄晓波, 刘雅, 等 (1079)

术前血小板聚集率与非体外循环冠状动脉旁路移植术围术期血制品使用的

相关性分析 ..... 廖博, 王欣 (1084)

### 临床研究

中国前瞻性城乡流行病学研究的设计与方案 ..... 成小如, 严若华, 伯坚, 等 (1088)

阵发性心房颤动患者肺静脉前庭首次消融术中有或无肺静脉触发灶的

复发原因分析 ..... 蒋敏勇, 陈红武, 杨兵, 等 (1093)

利伐沙班与华法林对心房颤动伴左心房血栓形成患者的疗效观察 ..... 吕程, 何燕, 许键, 等 (1098)

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。



本广告仅供医学药学专业人士阅读

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

- 24例扩张型心肌病应用埋藏式心脏复律除颤器一级预防心脏性猝死的临床应用 ..... 弓旭东 蒋峻 (1102)  
 经导管主动脉瓣置换术后新发心房颤动的系统评价 ..... 朱灏, 任晓敏, 蔡金赞, 等 (1106)  
 伊伐布雷定对慢性非缺血性心力衰竭患者心率变异性的影响 ..... 何亚菲, 林文华 (1111)  
 利用三种点尿估算方法评估和验证中国人群24小时尿钠排泄量 ..... 孙怡, 伯坚, 彭亚光, 等 (1115)

**基础与实验研究**

- 不同剂量培哚普利对兔急性心肌梗死后循环血内皮祖细胞动员作用 ..... 谈红, 孟楠, 张夏晓, 等 (1120)

**病例报告**

- 超声心动图诊断右冠状动脉左心室瘘一例 ..... 刘刚, 唐国璋, 韩彤亮, 等 (1044)  
 左心室憩室三例 ..... 温文, 罗鹏, 张宇, 等 (1063)  
 继发于主动脉夹层的急性心肌梗死一例 ..... 臧嘉斌, 张焕基, 郭攸胜, 等 (1125)  
 急性心肌梗死心电图特殊表现二例 ..... 高国峰, 张峻, 高晓津, 等 (1126)  
 特发性肺动脉高压致慢性心力衰竭一例 ..... 韩苏, 孙志军 (1128)  
 激素治疗IgG4相关性胆管炎后致心脏逆重构一例 ..... 魏钟海, 王涟, 张宁, 等 (1129)

**学术动态**

- 对近期发表的高血压研究的认识 ..... 王文 (1130)

**综述**

- 北美冠状动脉血运重建适宜性指南的推广及启示 ..... 林深, 饶辰飞, 郑哲 (1133)  
 基因检测在肥厚型心肌病诊断、治疗及预后评估的应用进展 ..... 翟姗姗, 樊朝美 (1136)  
 骨形态发生蛋白参与心血管疾病形成的机制探讨 ..... 高安琪, 于丹丹, 张之然, 等 (1139)  
 心房颤动合并心力衰竭的治疗发展方向 ..... 马文韬, 樊晓寒, 张澍 (1142)

**读者·作者·编者**

- 2016版中国科学技术信息研究所科技论文统计结果: 2015年《中国循环杂志》核心影响因子1.762 ..... (1078)  
 本刊已启用稿件管理系统 ..... (1114)

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

**本刊稿约见第31卷第7期第728页**

**本期执行编委** 高润霖 陈纪林 郭静莹 柯元南 吴学思 胡盛寿 唐朝枢 顾东风 王天佑  
 赵连成 陈兰英 浦介麟 刘国树 何作祥 王浩 杜玉环 宁田海 杨进刚

**本期编辑** 宁田海 梅平 漆利萍 常文静 汪碧蓉 王宝茹 曹洪红 许菁 卢芳  
 刘莹(英文编辑)

**本期责任编辑** 汪碧蓉 **本期责任排版** 彭中康 **通联部** 陈闻 佟金 **新媒体部** 卢芳

<p><b>中国循环杂志</b>                  ZHONGGUO XUNHUAN ZAZHI                  CHINESE CIRCULATION JOURNAL                  月刊 Monthly                  1986年3月创刊                  Established in March, 1986</p> <p><b>主编</b> 高润霖  <b>Editor-in-Chief</b> GAO Run-lin</p> <p><b>副社长</b> 杜玉环  <b>Vice President</b> DU Yu-huan</p> <p><b>编辑部主任</b> 宁田海  <b>Managing Director</b> NING Tian-hai</p> <p><b>编辑部副主任</b> 杨进刚  <b>Vice Managing Director</b> YANG Jin-gang</p> <p><b>通联部主任</b> 陈闻  <b>Director, Liaison Department</b> CHEN Wen</p> <p>中国标准连续出版物号 ISSN 1000-3614                  CN 11-2212/R</p>	<p><b>主管</b> 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会  <b>Supervisor</b> National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China</p> <p><b>主办</b> 中国医学科学院                  100730, 北京市东单三条九号</p> <p><b>编辑</b> 中国循环杂志编辑委员会                  100037, 北京市西城区北礼士路167号                  (阜外医院内)                  电话(传真): (010) 68331758                  Email: xunhuanzazhishe@sina.com</p> <p><b>出版</b> 中国循环杂志社                  100037, 北京市西城区北礼士路167号                  电话(传真): (010) 68331758</p> <p><b>印刷</b> 博大时代(北京)印刷有限公司</p> <p><b>发行</b> 国内: 北京报刊发行局                  国外总发行: 中国国际图书贸易总公司                  100048, 北京市车公庄西路35号                  国外发行代号: BM 5982</p> <p><b>邮购</b> 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</p> <p><b>订购</b> 全国各地邮电局                  邮发代号: 82-212</p>	<p><b>Sponsor</b> Chinese Academy of Medical Sciences                  9 Dong Dan San Tiao, Beijing 100730, China</p> <p><b>Editing</b> Editorial Board of Chinese Circulation Journal                  167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China                  (In: Fu Wai Hospital)                  Tel (Fax): 86-10-68331758                  Email: xunhuanzazhishe@sina.com</p> <p><b>Publishing</b> Publishing House, Chinese Circulation Journal                  167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China                  Tel (Fax): 86-10-68331758</p> <p><b>Printing</b> Printshop Bodashidai Beijing</p> <p><b>Overseas Distributor</b> China International Book Trading Corporation                  35 Che Gong Zhuang Xi Rd., Beijing 100048, China                  Code No. BM 5982</p> <p><b>Mail-Order</b> Chinese Circulation Journal                  167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China                  Tel (Fax): 86-10-68331974, 68331758                  Email: zgxhzz@vip.163.com</p> <p><b>National Mail-Order</b>                  Code: 82-212</p>
---	---	---

第31卷 第11期(总第221期) 2016年11月24日出版  
 Vol. 31 No. 11(Serial No. 221) Publication date: November 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2016版“中国科技期刊引证报告(核心版)”2015年本刊核心影响因子1.762, 在全国1985种科技核心期刊中,《中国循环杂志》排名第48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:zgzhzz@vip.163.com

## 述评

## 行经不同路径冠心病介入治疗的安全性和可行性的重新评价

俞梦越, 武德崑

**摘要** 经皮冠状动脉介入治疗已成为冠心病的首选治疗, 介入治疗路径包括股动脉、肱动脉、桡动脉、尺动脉等, 各种介入路径各有优劣。股动脉直径较大, 易于操作, 穿刺成功率高, 但容易发生出血并发症; 桡动脉直径较小, 易于压迫止血, 出血并发症少, 但可能因痉挛、迂曲降低介入治疗成功率; 肱动脉操作难度较桡动脉小, 但发生出血时容易引起严重的并发症; 尺动脉直径较小, 痉挛发生率较低, 导丝更容易通过, 但操作难度较大。不同路径在预后、费用等方面也存在差异。因此, 本文对不同介入路径的特点进行比较, 对其安全性和可行性进行重新评价。

**关键词** 述评; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉; 方法

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)自 20 世纪 70 年代诞生以来, 已经成为冠心病的首选治疗方法。近 10 年, 经皮主动脉瓣置换术(TAVI)也在不断进步, 在瓣膜病治疗中占据了重要的地位。介入技术能够避免大范围的手术切口, 减少全身麻醉、体外循环的使用, 缩短手术时间和康复过程。然而, 介入治疗也会带来穿刺点出血、造影剂肾病等并发症, 因此, 如何减少并发症, 提高介入治疗的安全性和成功率一直被医学界重视。其中, 介入路径的选择是最受关注的议题之一。

## 1 介入治疗的发展历程

心脏导管技术诞生于 20 世纪 50 年代, 最初的导管入路包括左心室直接穿刺、经肱动脉穿刺等, 操作难度大, 并发症风险高。20 世纪 60 年代, Judkins 等发明了经股动脉冠状动脉造影术。20 世纪 70 年代, PCI 技术诞生, 经股动脉介入路径(TFA)取代了经肱动脉介入路径(TBA), 使得手术难度和并发症发生率大大降低, 但是, 仍然有 8% 的患者会产生出血并发症。20 世纪 90 年代, Campeau 和 Kiemeneij 发明了经桡动脉介入治疗技术(TRA), 大大降低了出血并发症的发生率<sup>[1]</sup>。随后, 经尺动脉介入路径(TUA)的诞生为介入治疗患者提供了更多的选择方案, 在桡动脉搏动不佳或患有外周血管疾病的患者中, 可以选择这种术式<sup>[2]</sup>。近年来, 大量研究就各种介入路径的适用范围和临床疗效进行了比较。

## 2 经桡动脉和经股动脉介入路径技术比较

### 2.1 操作难度和成功率

冠状动脉介入导管的进入通常需要三步: 动脉穿刺、通过血管、进入冠状动脉开口。股动脉直径远大于肱动脉、桡动脉、尺动脉, 因此, 股动脉穿刺比上肢动脉穿刺难度小。同时, 与股动脉相比, 上肢动脉更易出现痉挛、迂曲甚至动脉环, 因此经股动脉穿刺的血管通过性也优于上肢动脉。此外, 由于导管直径限制, 经上肢动脉有时也会出现操作难度大、导管支撑性欠佳等问题。因此, TFA 的成功率高于上肢动脉。RIVAL 试验是一项入选了 7 000 余例冠心病患者的随机对照试验, 对 TFA 和 TRA 进行了比较, 其结果显示, TRA 的病例中, 7% 的患者因介入失败改行 TFA (5% 因桡动脉痉挛, 1.3% 因桡动脉环, 1.9% 因锁骨下动脉迂曲), 而 TFA 的患者仅 0.9% 改行 TRA<sup>[3]</sup>。不过, 有研究显示, 每进行 50 例 TRA, 操作者的失败率能下降 32%, 经过一定时间的学习曲线, TRA 的成功率也能出现较大的提高。Baumann 等<sup>[4]</sup>的研究也显示, 患者在介入治疗前舌下含服硝酸甘油能够有效降低桡/尺动脉痉挛发生率, 在超声的引导下, 经上肢动脉介入治疗的患者(1 000 余例)仅有 0.3% 需要经其他路径治疗。所以, 随着技术不断进步, TRA 的成功率正在迅速提高。

### 2.2 穿刺点并发症

出血是介入治疗中最常见的并发症, 其中, 30%~70% 的出血事件与穿刺点出血相关。穿刺点出血是心血管不良事件的重要诱因: 急性失血导致的贫血会增加心脏负荷; 同时, 出血事件会破坏凝血平衡, 引起支

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: 俞梦越 教授 博士 主要从事冠心病介入治疗研究 Email:yumy73@163.com 通讯作者: 俞梦越  
中图分类号: R541 文献标识码: C 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1041-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.001

架内血栓;此外,出血会影响介入术后抗栓药物的正常服用,同样会导致心血管不良事件的发生。因此,预防出血并发症是介入术后的关键。在 TFA 中,穿刺点出血的发生率约为 8%。尽管采用穿刺部位按压和血管封堵装置能够加快穿刺点愈合,但令人困惑的是,穿刺点出血及其引发的不良事件发生率并未明显降低<sup>[5]</sup>。与股动脉穿刺相比,桡动脉穿刺时血管表浅,导管直径小,易于按压。一些观察性研究和小型随机对照试验显示,TRA 时穿刺点出血的发生率低于 TFA。MORTAL 研究是一项大型回顾性研究,入选了 32 000 余例患者,其结果显示,与 TFA 相比,TRA 能够减少 50% 的穿刺点出血事件<sup>[6]</sup>。尽管在大型随机对照试验(RIVAL 试验)中,非冠状动脉旁路移植术相关出血事件在股动脉和桡动脉之间没有差别,在其他穿刺点并发症的发生率方面,TRA 也要优于 TFA (1.4% vs 3.7%,  $P < 0.0001$ )<sup>[7]</sup>。一项囊括了 24 个随机对照试验,共 22 843 位患者的荟萃分析显示,TRA 的主要血管并发症风险显著低于 TFA (OR:0.23,  $P < 0.001$ )<sup>[8]</sup>。所以,与传统的 TFA 相比,TRA 是减少出血并发症的有效手段。

### 2.3 射线辐照和造影剂用量

近年来一些研究显示,TRA 的射线辐照时间长于 TFA。韩国的一项注册研究显示,TRA 的辐照时间和造影剂用量均高于 TFA。2015 年的一项荟萃分析也显示,TRA 的辐照时间与 TFA 相比较长(平均差值 0.14 分钟,  $P = 0.001$ ),但造影剂用量无明显差别。然而,这些试验仅通过辐照时间评价辐射剂量,结果存在一定的偏倚<sup>[9]</sup>。RIVAL 试验对射线辐照时间、辐射剂量和单位面积辐射剂量进行了分析,其结果显示,TRA 的辐照时间(9.3 min vs 8.0 min)和放射剂量(1046 mGy vs 930 mGy)高于 TFA,然而,单位面积辐射剂量却无显著差异,辐射剂量的增加主要是由于导丝进入时对肱动脉和锁骨下动脉的透视引起。同时,该研究对不同中心的辐射剂量进行比较,根据该中心每位术者的年手术量进行分层(少量组: $< 60$ 例,中量组:60~146例,大量组: $> 146$ 例),分层分析显示,TRA 辐射剂量仅在少量组中高于 TFA (1 425 mGy vs 1 045 mGy),在中量组和大量组中,两种途径的辐射剂量均无明显差异。多元回归分析也显示,中心手术量低是增加辐射剂量的危险因素,而介入治疗途径与辐射剂量并无显著相关性。该项研究表明,TRA 的学习曲线导致其辐照剂量增加,如果能够熟练掌握,TRA 的辐照剂量并不劣于 TFA<sup>[10]</sup>。

### 2.4 术后心血管事件

并发症发生率是影响冠心病患者预后的重要危险因素,研究显示,出血严重程度与冠心病患者的死亡率密切相关。中风、支架内血栓的发生率也与严重出血有密切的关系。近年来,有 20 多项随机对照试验对 TRA 和 TFA 患者预后的影响进行研究,荟萃分析显示,TRA 能够降低全因死亡 (OR:0.71,  $P = 0.001$ )、主要心血管不良事件 (OR:0.84,  $P = 0.002$ )、大量出血事件 (OR:0.53,  $P < 0.001$ )、血管并发症 (OR:0.23,  $P < 0.001$ ) 的发生率<sup>[8]</sup>。另一项荟萃分析就 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者两种介入途径的预后进行对比,结果同样显示,TRA 能够显著降低死亡率 (OR:0.55,  $P < 0.001$ ) 和大量出血事件 (OR:0.51,  $P = 0.01$ )<sup>[11]</sup>。大型随机对照试验 RIVAL 研究公布之初,TRA 和 TFA 在急性冠状动脉综合征 (ACS) 患者术后 30 天死亡率差异无统计学意义<sup>[7]</sup>,引起短暂争议,但随后的亚组分析显示,TRA 显著降低了急性心肌梗死患者的 30 天死亡率<sup>[12]</sup>。所以,尽管手术成功率略低于 TFA,TRA 能够带来更好的预后,STEMI 患者的获益尤为明显。

### 2.5 在复杂病变中的应用

既往观点认为,TRA 导管直径较小,在复杂病变中的操作有一定难度。阜外医院杨跃进教授对 TRA 和 TFA 在钙化病变、分叉病变、无保护左主干病变及搭桥术后的应用进行了一系列研究。在无保护左主干病变<sup>[13]</sup>和搭桥术后患者<sup>[14]</sup>中,TRA 在手术时间、手术成功率及术后 1 年心血管病事件中与 TFA 无明显差异,但减少了术后出血事件和住院时间;在分叉病变中,TRA 与 TFA 在术后心血管事件方面同样没有显著差异<sup>[15]</sup>。在 75 岁以上的老年患者中,TRA 显著改善了血管并发症和住院时间,术后 1 年的心血管事件也显著低于 TFA<sup>[16]</sup>。这些研究表明,TRA 在复杂病变中可以获得与 TFA 相当的效果,在高危患者中,TRA 的预后优于 TFA。

### 2.6 费用比较

美国的一项大型研究对 335 万例 PCI 患者的就诊费用进行了评估,结果显示,出现血管并发症的患者比无并发症患者平均多花费 4 278 美元<sup>[17]</sup>。另一项研究比较了 TRA 和 TFA 的平均费用,结果显示,手术过程中 TRA 比 TFA 多花费 17 美元,但术后 TRA 可少花费 478 到 917 美元<sup>[17]</sup>。阜外医院杨跃进教授对 5 000

余例中国 PCI 患者的花费进行了分析,结果显示 TRA 的平均住院费用为 57 900 元,而 TFA 的平均费用为 67 418 元,存在显著性差异<sup>[18]</sup>。进一步分析显示,由于 TRA 患者无需制动,故住院时间和费用低于 TFA 患者,同时, TFA 患者使用的血管封堵装置也增加了住院费用。

### 3 肱动脉路径的应用

TBA 在 20 世纪 70 年代冠状动脉造影诞生初期便有应用,由于肱动脉直径较桡动脉更粗,可以进入更大的导管,易于操作。同时,其出血并发症发生率略低于 TFA。但是,肱动脉一旦发生出血事件,容易出现骨筋膜室综合征,压迫正中神经,引起上肢缺血。所以,在 TFA 和 TRA 技术逐渐成熟后, TBA 的应用逐渐减少<sup>[19]</sup>。不过对于外周血管条件较差的患者, TFA 和 TRA 均不适用时,也可以采用 TBA。多项随机对照试验对 TFA、TRA 和 TBA 的成功率和预后进行比较,三种术式在手术成功率方面无明显差异,而 TBA 的手术时间更短<sup>[20]</sup>。所以, TBA 能够作为一种可靠的介入治疗备选方案。

### 4 尺动脉路径的应用

近年来研究显示尺动脉走行较桡动脉更有利于导管进入,并且,尺动脉  $\alpha$  受体含量较桡动脉低,血管痉挛的发生率更低,所以, TUA 技术也在逐渐发展<sup>[21]</sup>。Gokhroo 等<sup>[22]</sup>进行了一项大型随机对照试验,入选 2 532 例患者,随机分为 TRA 组和 TUA 组,终点事件为更换手术路径、住院期间严重血管并发症及住院期间的心血管不良事件的复合终点。结果表明, TUA 在终点事件中不劣于 TRA。为 TUA 的应用提供了循证医学证据。河北医科大学傅向华教授等对 TRA 和 TUA 的可行性和有效性进行了对比,研究发现, TRA 与 TUA 穿刺成功率、手术时间及术后出血并发症等方面无显著差异,操作过程中 TUA 血管痉挛发生率低于 TRA<sup>[23]</sup>,但血管穿刺时要更小心,以防局部出血,压迫神经影响手的功能。综上所述, TUA 也可以作为 TRA 的备选方案。

### 5 介入路径的选择

以上证据表明,经上肢动脉介入路径在血管并发症方面显著优于股动脉路径,在高危患者中也能得到更好的疗效。所以,上肢动脉应作为 PCI 的首选路径。介入治疗前,应根据病情决定导管直径,如果小于 7F,则应首选上肢动脉路径,如果  $\geq 8F$ ,则应考虑 TFA。

#### 参考文献

- [1] Rao SV, Tremmel JA, Gilchrist IC, et al. Best practices for transradial angiography and intervention: a consensus statement from the society for cardiovascular angiography and intervention's transradial working group. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 83: 228-236.
- [2] Abdul Jabbar A, Mufti O, Sabol A, et al. Arterial access in patients with De Novo acute coronary syndrome undergoing coronary angiography. *Angiology*, 2016 Jun 1. pii: 0003319716652277. [Epub ahead of print]
- [3] Pandie S, Mehta SR, Cantor WJ, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography/intervention in women with acute coronary syndromes: insights from the rival trial (radial vs femoral access for coronary intervention). *JACC Cardiovascular Interventions*, 2015, 8: 505-512.
- [4] Baumann F, Roberts JS. Evolving techniques to improve radial/ulnar artery access: crossover rate of 0.3% in 1,000 consecutive patients undergoing cardiac catheterization and/or percutaneous coronary intervention via the wrist. *J Interv Cardiol*, 2015, 28: 396-404.
- [5] Nikolsky E, Mehran R, Halkin A, et al. Vascular complications associated with arteriotomy closure devices in patients undergoing percutaneous coronary procedures: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 1200-1209.
- [6] Applegate RJ. Radial access for primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: time for a paradigm shift? *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 973-975.
- [7] Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*, 2011, 377: 1409-1420.
- [8] Ferrante G, Rao SV, Juni P, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: A Meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovascula Interventions*, 2016, 9: 1419-1434.
- [9] Plourde G, Pancholy SB, Nolan J, et al. Radiation exposure in relation to the arterial access site used for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2015, 386: 2192-2203.
- [10] Jolly SS, Cairns J, Niemela K, et al. Effect of radial versus femoral access on radiation dose and the importance of procedural volume: a substudy of the multicenter randomized RIVAL trial. *JACC Cardiovascular Interventions*, 2013, 6: 258-266.
- [11] Karrowni W, Vyas A, Giacomino B, et al. Radial versus femoral access for primary percutaneous interventions in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovascular Interventions*, 2013, 6: 814-823.
- [12] Mehta SR, Jolly SS, Cairns J, et al. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 2490-2499.
- [13] Yang YJ, Kandzari DE, Gao Z, et al. Transradial versus transfemoral method of percutaneous coronary revascularization for unprotected left main coronary artery disease: comparison of procedural and late-term outcomes. *JACC Cardiovascular Interventions*, 2010, 3: 1035-1042.
- [14] He PY, Yang YJ, Qiao SB, et al. A comparison of the transradial and transfemoral approaches for the angiography and intervention in patients with a history

- of coronary artery bypass surgery: in-hospital and 1-year follow-up results. Chinese Medical Journal, 2015, 128: 762-767.
- [15] Yang YJ, Xu B, Chen JL, et al. Comparison of immediate and followup results between transradial and transfemoral approach for percutaneous coronary intervention in true bifurcational lesions. Chinese Medical Journal, 2007, 120: 539-544.
- [16] He PY, Yang YJ, Qiao SB, et al. A comparison of transradial and transfemoral approaches for percutaneous coronary intervention in elderly patients based on a propensity score analysis. Angiology, 2015, 66: 448-455.
- [17] Amin AP, House JA, Safley DM, et al. Costs of transradial percutaneous coronary intervention. JACC Cardiovascular Interventions, 2013, 6: 827-834.
- [18] Jin C, Li W, Qiao SB, et al. Costs and benefits associated with transradial versus transfemoral percutaneous coronary intervention in China. J Am Heart Assoc, 2016, 5.
- [19] Stajic Z, Romanovic R, Tavciovski D. Forearm approach for percutaneous coronary procedures. Acta Inform Med, 2013, 21: 283-287.
- [20] Parviz Y, Rowe R, Vijayan S, et al. Percutaneous brachial artery access for coronary artery procedures: Feasible and safe in the current era. Cardiovasc Revasc Med, 2015, 16: 447-449.
- [21] Kedev S, Zafirovska B, Dharma S, et al. Safety and feasibility of transulnar catheterization when ipsilateral radial access is not available. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 83: E51-60.
- [22] Gokhroo R, Kishor K, Ranwa B, et al. Ulnar artery interventions non-inferior to radial approach: AJmer Ulnar ARtery (AJULAR) intervention working group study results. J Invasive Cardiol, 2016, 28: 1-8.
- [23] Liu J, Fu XH, Xue L, et al. A comparative study of transulnar and transradial artery access for percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. J Interv Cardiol, 2014, 27: 525-530.

(收稿日期:2016-08-22)

(编辑:汪碧蓉)

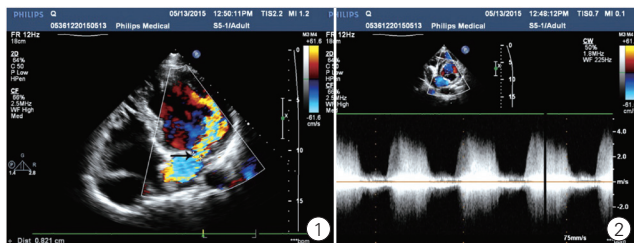
## 病例报告

### 超声心动图诊断右冠状动脉左心室瘘一例

刘刚, 唐国璋\*, 韩彤亮, 吴凤芸, 刘连娟

#### 1 临床资料

患者男, 34 岁, 既往体健。因“查体发现心脏杂音 10 天”入院。阳性体征为心尖区可闻及舒张期隆隆样杂音。心电图: 窦性心律; I、II、aVF 导联 ST 段压低, T 波倒置。X 线胸片: 心影增大。超声心动图: 左心室系统增大, 主动脉右冠窦及右冠状动脉扩张, 绕冠状沟走行至后方, 开口于左心室二尖瓣后叶瓣根部下方(图 1)。左心室内见舒张期五彩分流血流束(图 2)。诊断: 右冠状动脉左心室瘘。冠状动脉造影: 右冠状动脉主干显著扩张, 并于后室间支中下部汇入左心室, 右冠状动脉各分支纤细。术中所见同术前超声和造影诊断一致。



注: ①: 箭头处为开口, 可见五彩血流进入左心室; ②: 瘘口处舒张期高速分流

图 1~2 超声心动图所见

#### 2 讨论

冠状动脉瘘是一种罕见的先天性心脏病, 发病率约

0.2%<sup>[1]</sup>。是由于胚胎期间心肌中血管窦状间隙的发育障碍形成了冠状动脉和心腔及大血管间的异常交通<sup>[2]</sup>。冠状动脉瘘多流入右心系统<sup>[3,4]</sup>, 流入左心室较少见。55%~80%的冠状动脉瘘是独立畸形<sup>[5]</sup>, 通常合并冠状动脉瘤, 且自行闭合极为少见, 为避免发生严重并发症, 应尽快治疗<sup>[6]</sup>。本例患者临床症状不典型, 因体检发现心脏杂音进而就诊, 首次经超声心动图检查即明确诊断, 并探明瘘管起源、冠状动脉走行方式、瘘口位置以及分流所导致的血流动力学改变。

#### 参考文献

- [1] 于柏江. 彩超诊断先天性右冠状动脉左心室瘘 1 例. 医学影像学杂志, 2013, 23: 404.
- [2] 杜国庆, 薛竟宜, 金红, 等. 彩色多普勒超声诊断右冠状动脉左室瘘 1 例. 中国超声医学杂志, 2001, 17: 663.
- [3] 李莎, 梁勤, 俞杉. 彩色多普勒超声心动图诊断右冠状动脉左室瘘 1 例. 中国超声医学杂志, 2010, 26: 1053.
- [4] 杨世伟, 秦玉明, 周凯, 等. 介入封堵治疗巨大右冠状动脉左室瘘成功一例. 中华儿科杂志, 2012, 50: 312.
- [5] Ata Y, Turk T, Bicer M, et al. Coronary arteriovenous fistulas in the adults: natural history and management strategies. J Cardiothorac Surg, 2009, 4: 62.
- [6] 任延鹏, 蔡谦谦, 梁富翔, 等. 右冠状动脉-左心室瘘合并巨大右冠状动脉瘤一例. 中国循环杂志, 2015, 30: 1119.

(收稿日期:2016-05-20)

(编辑:梅平)

作者单位:266071 山东省, 青岛大学附属医院青岛市市立医院(集团)东院区 超声科

作者简介:刘刚 硕士研究生 主要研究方向为心血管疾病的超声心动图研究 Email: 858300838@qq.com \* 为共同第一作者 通讯作者: 韩彤亮

Email:hantongliang\_qd@sina.com

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2016)11-1044-01



## 冠心病研究

## 2001 年~2011 年间中国中部农村急性心肌梗死患者血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂的应用及影响因素 ——China PEACE 回顾性急性心肌梗死研究

霍西茜, 刘佳敏, 吴学坤, 白雪珂, 郑昕, 蒋立新

### 摘要

目的: 了解 2001 年~2011 年间中国中部农村急性心肌梗死(AMI)患者血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体阻滞剂(ARB)的使用情况, 并探讨其影响因素。

方法: 采用“冠心病医疗结果评价和临床转化研究——回顾性急性心肌梗死研究”(以下简称 China PEACE 回顾性 AMI 研究)的数据, 通过两阶段随机抽样获得 2001 年、2006 年和 2011 年有代表性的中部农村 AMI 患者的临床信息。为评估 ACEI/ARB 使用情况, 按照中国指南将患者分为指南 I 类推荐组 [包括 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 和合并心力衰竭、左心室射血分数 <40%、高血压或糖尿病的非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI)] 和指南 II a 类推荐组 (无 I 类推荐指征的 NSTEMI)。为估算出三个研究年份 ACEI/ARB 的使用率和变化趋势, 对每年度的数据分别进行加权计算, 以代表中部农村整体情况。采用二元 Logistic 回归方法分析其使用的影响因素。

结果: 35 家中部农村医院参加研究, 入选 1 657 份 AMI 病例, 其中中国指南 I 类推荐组 1 580 例, 指南 II a 类推荐组 77 例。2001 年、2006 年和 2011 年, 指南 I 类推荐组患者 ACEI/ARB 加权使用率分别为 61.0%、65.5% 和 66.5% (趋势  $P$  值 = 0.15); 指南 II a 类推荐组患者为 57.2%、55.6% 和 58.4% (趋势  $P$  值 = 0.89)。两组人群随时间变化 ACEI/ARB 使用率均无明显改变。在三个研究年份中, ACEI 使用率均显著高于 ARB。多因素分析显示, 合并高血压 [比值比 (OR) = 1.73, 95% 可信区间 (CI): 1.28~2.35]、心力衰竭 (OR = 1.92, 95% CI: 1.40~2.62) 的患者更倾向于使用 ACEI/ARB; 与入院时收缩压 90~139 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 相比, 收缩压  $\geq$  140 mmHg (OR = 1.90, 95% CI: 1.40~2.62) 的患者更容易接受 ACEI/ARB, 相反, 收缩压 <90 mmHg (OR = 0.42, 95% CI: 0.22~0.80) 的患者较少使用 ACEI/ARB。

结论: 2001 年~2011 年间, 我国中部农村地区的 AMI 患者中 ACEI/ARB 使用存在明显不足, 且随时间推进无明显改善。ACEI/ARB 在此类患者中的应用亟待改善, 以缩小临床实践与循证医学证据和指南推荐之间的差距, 提高医疗服务质量, 改善患者预后。

关键词 心肌梗死; 血管紧张素转化酶抑制剂; 血管紧张素受体阻滞剂; 卫生保健质量

### Application of Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers in AMI Patients in Central Rural Area of China From 2001 to 2011——China PEACE Retrospective Acute Myocardial Infarction Study

HUO Xi-qian, LIU Jia-min, WU Xue-kun, BAI Xue-ke, ZHENG Xin, JIANG Li-xin.

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

Corresponding Author: JIANG Li-xin, Email: jiangl@fwoxford.org

### Abstract

Objective: To understand the application of angiotensin-converting enzyme inhibitors/ angiotensin receptor blockers (ACEI/ARB) in acute myocardial infarction (AMI) patients in central rural area of China from 2001 to 2011 and to explore the relevant affecting factors.

Methods: Using the data of "China PEACE retrospective AMI study", through a two-stage random sampling, we collected the representative clinical information of AMI patients from central rural China in 2001, 2006 and 2011. For assessing ACEI/ARB application,

基金项目: 国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项 (201202025); 国家科技支撑计划项目 (2013BAI09B01)

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 国家心血管病临床研究中心 心血管疾病国家重点实验室 中国牛津国际医学研究中心

作者简介: 霍西茜 硕士研究生 主要从事医疗结果评价研究 Email: xiqian.huo@fwoxford.org 通讯作者: 蒋立新 Email: jiangl@fwoxford.org

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1045-06 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.002

according to Chinese guidelines, the patients were divided into 2 groups: Group ①, Chinese Class-I recommendation group, the patients were with STEMI combining heart failure (HF), left ventricular ejection fraction (LVEF) $<40\%$ , hypertension or diabetes mellitus (DM) combining NSTEMI and Group ②, Chinese Class-IIa recommendation group, the patients were with NSTEMI while without the indicators of Group ①. In order to estimate the application rate and variation trend of ACEI/ARB, we conducted weighted calculation for each year to represent overall situation; the relevant affecting factors were identified by binary Logistic regression analysis.

Results: There were 1657 eligible AMI patients from 35 central rural hospitals were enrolled. In Group ①,  $n=1580$  and in Group ②,  $n=77$ . The application rates of ACEI/ARB in 2001, 2006 and 2011 in Group ① were 61.0%, 65.5% and 66.5%,  $P_{\text{trend}}=0.15$ ; in Group ② were 57.2%, 55.6 and 58.4%,  $P_{\text{trend}}=0.89$ ; application rate was similar between 2 groups. Among the above 3 years, application rates of ACEI were obviously higher than ARBs. Logistic regression analysis showed that AMI patients combining hypertension (OR=1.73, 95% CI 1.28-2.35), HF (OR=1.92, 95% CI 1.40-2.62) were more likely having the trend to use ACEI/ARB. Compared to patients with systolic blood pressure (SBP) (90-139) mmHg at admission, those with SBP $\geq 140$  mmHg were more likely to accept ACEI/ARB therapy (OR=1.90, 95% CI 1.40-2.62), while in contrast, the patients with SBP $<90$  mmHg were less using ACEI/ARB (OR=0.42, 95% CI 0.22-0.80).

Conclusion: There were obvious insufficient applications of ACEI/ARB in AMI patients in central rural area of China from 2001 to 2011; which should be certainly improved for better quality of care in relevant patients.

**Key words** Myocardial infarction; Angiotensin-converting enzyme inhibitors; Angiotensin receptor blockers; Quality of health care (Chinese Circulation Journal, 2016, 31:1045.)

我国急性心肌梗死 (AMI) 的疾病负担逐年显著上升, 2010 年全国居民 AMI 死亡率高达 48.75/10 万, 且各地区疾病负担不平衡, 其中中部高于西部和东部地区, 农村高于城市<sup>[1, 2]</sup>。中国统计年鉴显示, 中部地区的经济发展速度慢于东部和西部, 中部农村医疗保健年支出亦低于全国水平, 2010 年人均仅为 240 元<sup>[3]</sup>。因此, 中部农村面临着 AMI 疾病负担沉重和资源明显不足的双重挑战。多项大规模随机对照试验表明, 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 和血管紧张素受体阻滞剂 (ARB) 能明确减少 AMI 患者死亡率和主要心血管事件发生风险<sup>[4-6]</sup>, 因此中国和美国指南均一致推荐 AMI 患者应尽早使用 ACEI/ARB<sup>[7-11]</sup>。此外, 该类药物价格低廉、市场供应充足, 尤其适用于在中部农村推广使用。但是, 目前缺乏具有区域代表性的数据评价中部农村 AMI 患者中 ACEI/ARB 的使用情况和影响因素。为此, 本文利用“冠心病医疗结果评价和临床转化研究——回顾性急性心肌梗死研究” (以下简称 China PEACE 回顾性 AMI 研究) 的数据, 描述 2001 年、2006 年和 2011 年我国中部农村 AMI 住院患者 ACEI/ARB 的使用情况及变化趋势, 并探讨与 ACEI/ARB 使用相关的影响因素。

## 1 资料与方法

研究设计: 本研究的研究设计方案前期已发表<sup>[12]</sup>。简言之, China PEACE 回顾性 AMI 研究采

用两阶段随机抽样设计, 选取 2001 年、2006 年和 2011 年三个特定年份, 建立具有全国代表性和区域代表性的 AMI 住院患者队列。第一阶段, 根据全国非军队直属的医院名单, 排除监狱医院、非心血管病专科医院和中医院后, 确定候选医院。鉴于中国政府划分的三个经济发展带 (东部、中部、西部) 之间、以及城乡之间的医院规模和临床诊治水平存在差异, 我们将中国大陆地区划分为五层 (东部农村、中部农村、西部农村、东部城市和中西部城市), 其中中部和西部城市地区的居民收入和医疗资源水平较为接近, 合并为一层。根据上述经济—地理区划, 我们对各城市地区的最高级别医院, 以及各农村地区的中心医院进行随机抽样, 抽取了 35 家中部农村的协作医院参与本研究。第二阶段, 采用系统随机抽样方法, 在上述医院中抽取研究病历。病历检索依据国际疾病分类临床编码 (ICD-9 编码 410.xx 或 ICD-10 编码 I21.xx), 若无 ICD 编码, 则检索出院诊断的关键词。对抽取的病历, 采用统一的数据定义和标准, 及集中式病历信息提取, 以确保数据的可靠性。在病历信息提取过程中, 随机提取数据抽取 5% 进行复核, 确保提取信息的准确率大于 98%。

China PEACE 回顾性 AMI 研究获得了国家心血管病中心伦理委员会的批准。除 5 家协作医院由其各自的内部伦理委员会批准了该研究, 其他协作医院均认可中心伦理委员会的审批意见。

研究对象: 中部农村医院确诊为 AMI 的住院患者被纳入此研究。本研究中 AMI 诊断基于明确的出

院诊断,在出院诊断不明确时,由协调中心的心脏科医生查阅住院记录和心电图明确诊断。为获得适宜服用 ACEI/ARB 的理想人群,本研究的排除标准为:(1)外院转入;(2)入院 24 h 内转出、出院或死亡;(3)有 ACEI/ARB 禁忌症:ACEI/ARB 过敏、血钾浓度  $>5.5$  mmol/L、肌酐值  $>3$  mg/dl、怀孕或哺乳。为评估住院期间 ACEI/ARB 使用情况,本研究按照中国指南将 1 657 例患者分为两组,指南 I 类推荐组 1 580 例(包括 STEMI 和合并心力衰竭、左心室射血分数  $<40\%$ 、高血压或糖尿病的 NSTEMI)和指南 IIa 类推荐组 77 例(无 I 类推荐指征的 NSTEMI)。

**数据收集及研究变量:**研究收集数据,包括患者特征、入选年份、病史、心血管疾病危险因素、入院及住院期间临床特征等信息全部来自病历记录。通过医院调查问卷收集医院特征。为评价实验室检查结果(血肌酐和血钾)对 ACEI/ARB 使用的影响,对于服用 ACEI/ARB 的患者我们使用服药前最近一次检查结果,对于未服用 ACEI/ARB 的患者,我们使用住院期间该检查结果的最大值。本研究中,ACEI/ARB 的使用定义为住院期间的任何时间使用任意剂型 ACEI 或 ARB 类药物。

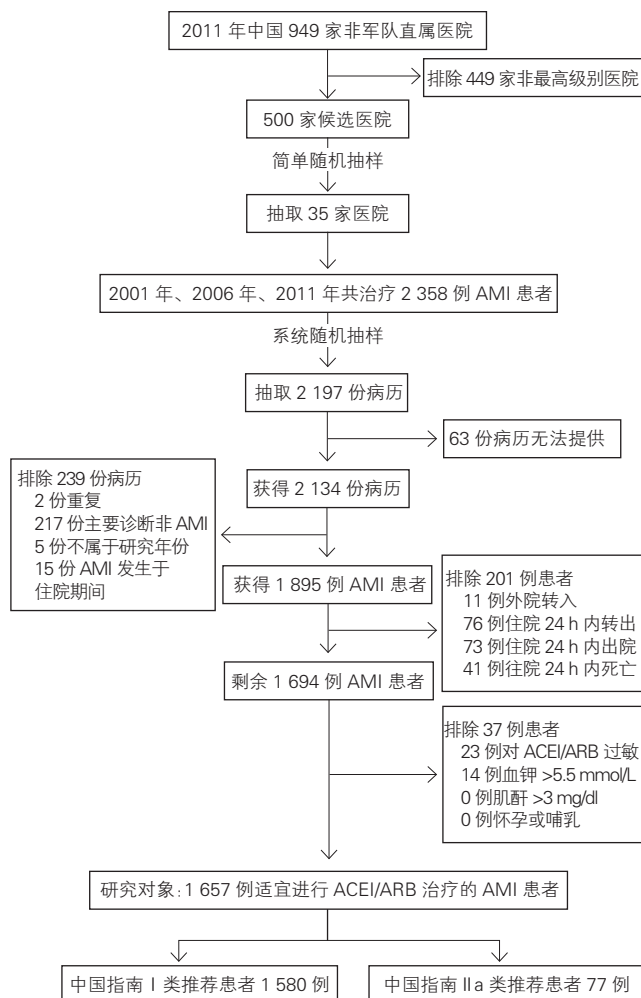
**统计学分析:**对于分类变量描述频数和百分比,百分比的比较选择  $\chi^2$  检验;连续变量描述中位数和四分位间距。为估算出三个研究年份中部农村地区 ACEI/ARB 的使用情况,我们在对各年数据进行描述时都做了加权处理,以调整不同抽样概率的影响,即每一个研究对象的抽样权重与其在 hospital 内的抽样比例和该医院在东部城市层内的抽样比例成反比。在分析变化趋势时,使用 Cochran-Armitage 检验分析 ACEI/ARB 的应用变化趋势。多因素分析采用二元 Logistic 回归方法,并在 Logistic 回归模型中采用广义估计方程以调整同一家医院内患者的同质性。所有统计推断均采用双侧检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。应用 SAS 软件(9.2 版)和 R 软件(3.0.2 版)进行数据分析。本研究已完成在临床研究登记平台 ClinicalTrials.gov 的注册,编号为 NCT01624883。

## 2 结果

### 2.1 研究对象特征

本研究共筛选了中部农村地区 35 家医院的 1 895

例出院诊断为 AMI 的患者,排除了外院转入(11 例)、住院 24 h 内转出(76 例)、出院(73 例)、死亡(41 例),以及有 ACEI/ARB 禁忌症(37 例,包括 ACEI/ARB 过敏的患者 23 例、血钾浓度  $>5.5$  mmol/L 的患者 14 例、肌酐值  $>3$  mg/dl 患者 0 例、怀孕或哺乳患者 0 例)的患者,最终共入选 1 657 例,其中中国指南 I 类推荐组 1 580 例,指南 IIa 类推荐组 77 例。(图 1)



注:AMI:急性心肌梗死;ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素受体阻滞剂

图1 研究对象入选流程图

指南 I 类推荐组患者的中位年龄为 65 岁(四分位间距 56~74 岁),女性占 29.8%。将指南 I 类推荐组患者分成服用 ACEI/ARB 亚组(1 017 例)和未服用 ACEI/ARB 亚组(563 例),两亚组患者基线数据在合并高血压、冠状动脉性心脏病、心肌梗死类型、心源性休克、心力衰竭、收缩压、心率、估算肾小球滤过率、左心室射血分数、具有 PCI 能力医院等方面的差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。(表 1)

**表 1** 中部农村中国指南 I 类推荐患者总体及服用 ACEI/ARB 亚组、未服用 ACEI/ARB 亚组的基线特征 [例 (%)]

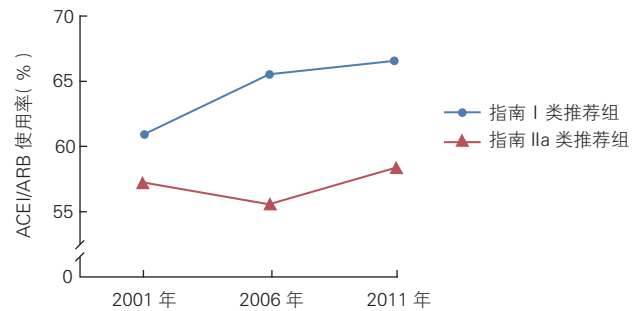
项目	总人群 (n=1 580)	服用 ACEI/ARB 亚组 (n=1 017)	未服用 ACEI/ ARB 亚组 (n=563)	P 值
<b>人口学特征</b>				
年龄				0.95
<55 岁	332 (21.01)	213 (20.94)	119 (21.14)	
55~64 岁	410 (25.95)	267 (26.25)	143 (25.40)	
65~74 岁	485 (30.70)	314 (30.88)	171 (30.37)	
≥ 75 岁	353 (22.34)	223 (21.93)	130 (23.09)	
性别				0.69
男性	1 110 (70.25)	711 (69.91)	399 (70.87)	
女性	470 (29.75)	306 (30.09)	164 (29.13)	
<b>危险因素</b>				
高血压	690 (43.67)	514 (50.54)	176 (31.26)	<0.001
糖尿病	220 (13.92)	151 (14.85)	69 (12.26)	0.15
目前吸烟	476 (30.13)	322 (31.66)	154 (27.35)	0.07
<b>疾病史</b>				
脑卒中	144 (9.11)	100 (9.83)	44 (7.82)	0.18
慢性肾功能衰竭	19 (1.20)	12 (1.18)	7 (1.24)	0.91
冠状动脉性心脏病	315 (19.94)	218 (21.44)	97 (17.23)	0.05
心肌梗死	135 (8.54)	90 (8.85)	45 (7.99)	0.56
<b>住院期间的临床特征</b>				
心肌梗死类型				<0.001
前壁 STEMI	738 (46.71)	496 (48.77)	242 (42.98)	
非前壁 STEMI	699 (44.24)	412 (40.51)	287 (50.98)	
NSTEMI	143 (9.05)	109 (10.72)	34 (6.04)	
心脏停搏	22 (1.39)	16 (1.57)	6 (1.07)	0.41
心源性休克	106 (6.71)	56 (5.51)	50 (8.88)	0.01
心力衰竭	429 (27.15)	315 (30.97)	114 (20.25)	<0.001
心房颤动	169 (10.70)	103 (10.13)	66 (11.72)	0.33
收缩压				<0.001
<90 mmHg	97 (6.14)	31 (3.05)	66 (11.72)	
90~139 mmHg	922 (58.35)	552 (54.28)	370 (65.72)	
≥ 140 mmHg	561 (35.51)	434 (42.67)	127 (22.56)	
心率				<0.001
<60 次/min	201 (12.72)	104 (10.23)	97 (17.23)	
60~90 次/min	1 028 (65.06)	673 (66.18)	355 (63.06)	
>90 次/min	351 (22.22)	240 (23.60)	111 (19.72)	
估算肾小球滤过率				<0.001
<60 ml/(min·1.73m <sup>2</sup> )	258 (16.33)	132 (12.98)	126 (22.38)	
60~90 ml/(min·1.73m <sup>2</sup> )	320 (20.25)	182 (17.90)	138 (24.51)	
>90 ml/(min·1.73m <sup>2</sup> )	342 (21.65)	185 (18.19)	157 (27.89)	
未测量	660 (41.77)	518 (50.93)	142 (25.22)	
左心室射血分数				<0.001
≤ 40%	101 (6.39)	70 (6.88)	31 (5.51)	
>40%	395 (25.00)	291 (28.61)	104 (18.47)	
未测量	1084 (68.61)	656 (64.50)	428 (76.02)	
<b>医院特征</b>				
教学医院	514 (32.53)	340 (33.43)	174 (30.91)	0.30
具有 PCI 能力医院	262 (16.58)	187 (18.39)	75 (13.32)	0.01
年份				0.02
2001 年	198 (12.53)	111 (10.91)	87 (15.45)	
2006 年	429 (27.15)	275 (27.04)	154 (27.35)	
2011 年	953 (60.32)	631 (62.05)	322 (57.19)	

注: ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体阻滞剂; STEMI: ST 段抬高型心肌梗死; NSTEMI: 非 ST 段抬高型心肌梗死; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗。1 mmHg=0.133 kPa

## 2.2 ACEI/ARB 的使用情况

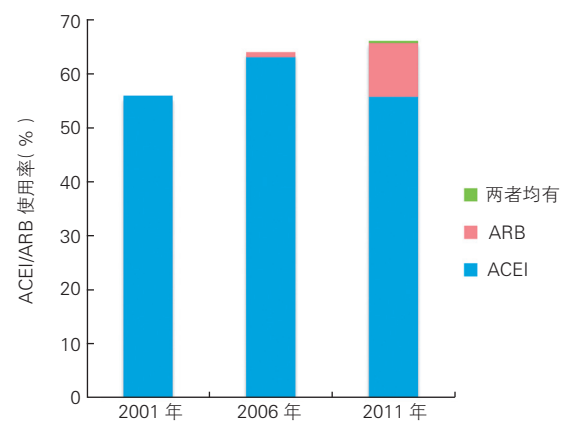
2001 年、2006 年和 2011 年, 中部农村指南 I 类推荐组患者 ACEI/ARB 加权使用率无显著性变化, 分别为 61.0%、65.5% 和 66.5% (趋势  $P$  值 =0.15), 指南 II a 类推荐组患者的 ACEI/ARB 使用率亦无明显

改变, 分别为 57.2%、55.6% 和 58.4% (趋势  $P$  值 =0.89) (图 2)。在三个研究年份中, ACEI 的使用率均明显高于 ARB (2001 年 56.1% 比 0%; 2006 年 63.2% 比 0.9%; 2011 年 55.8% 比 10.0%), ACEI 和 ARB 合并使用率均很低 (2001 年和 2006 年均为 0%; 2011 年为 0.4%)。(图 3)



注: ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体阻滞剂

**图 2** 中国指南 I 类推荐组、指南 II a 类推荐组患者使用 ACEI/ARB 的变化趋势

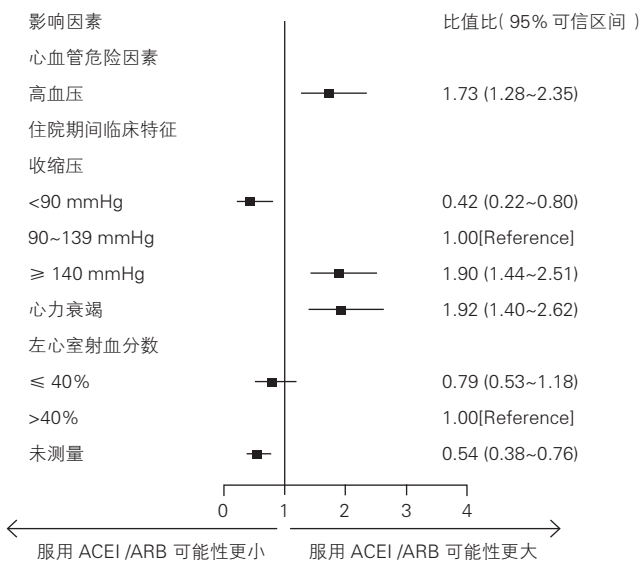


注: ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体阻滞剂

**图 3** 中国指南 I 类推荐组患者 2001 年、2006 年、2011 年 ACEI、ARB 及 ACEI/ARB 联合使用情况

## 2.3 ACEI/ARB 使用的影响因素

Logistic 回归分析结果显示, 影响 ACEI/ARB 使用的独立相关因素为合并高血压、心力衰竭和收缩压水平 ( $P$  均 <0.05), 即合并高血压 (OR=1.73, 95%CI: 1.28~2.35)、心力衰竭 (OR=1.92, 95%CI: 1.40~2.62) 的患者更容易接受 ACEI/ARB 类药物。与入院时收缩压 90~139 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 相比, 收缩压 ≥ 140 mmHg (OR=1.90, 95%CI: 1.40~2.62) 的患者更容易接受 ACEI/ARB, 而收缩压 <90 mmHg (OR=0.42, 95%CI: 0.22~0.80) 的患者使用 ACEI/ARB 类药物比例较低。(图 4)



注: ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体阻滞剂。  
1 mmHg=0.133 kPa

图 4 中国指南 I 类推荐组患者与 ACEI/ARB 使用相关的多因素分析

### 3 讨论

本研究通过严格两阶段随机抽样, 获得了我国中部农村地区具有代表性的 AMI 患者样本。所有研究患者均有 ACEI/ARB 药物使用的明确适应证, 尤其中国指南 I 类推荐患者是使用 ACEI/ARB 获益最显著的人群。然而即使在指南 I 类推荐患者中, 2001 年、2006 年和 2011 年, ACEI/ARB 加权使用率分别仅为 61.0%、65.5% 和 66.5%, 且十年间 ACEI/ARB 的使用率无明显变化。在 3 个研究年份中, ACEI 使用率均显著高于 ARB。合并高血压、心力衰竭的患者更容易接受 ACEI/ARB 类药物, 与入院时收缩压 90~139 mmHg 相比, 收缩压 ≥ 140 mmHg 的患者更容易接受 ACEI/ARB, 而收缩压 <90 mmHg 的患者较少使用 ACEI/ARB。

中部农村 ACEI 加权使用率和我国其它地区使用粗率相近<sup>[13]</sup>, 均处于较低水平(约为三分之二), 且十年间 ACEI/ARB 的使用率无明显变化。本研究结果明显低于同期美国数据, 与美国 2003 年的数据类似(ACEI 使用率约为 68%)<sup>[14]</sup>。美国随后开展了一系列的质量改善研究, 2009 年出院患者 ACEI/ARB 使用率已增加至 77%~85%<sup>[15]</sup>。因此, 我国同样需要制定行之有效的改善措施, 优化 ACEI/ARB 在 AMI 患者中的使用, 尤其在疾病负担重且资源有限的中部农村地区。

ACEI/ARB 使用不足且没有改善的原因仍不清

楚。在本研究期间, 国内外指南均一致推荐 AMI 患者尽早使用 ACEI/ARB<sup>[7-11]</sup>。此外, 我国 ACEI 类药物容易购买, 并不昂贵(每月约需花费 6 元人民币)<sup>[16]</sup>。并且从 2006 年起, 我国医疗改革大幅增加医疗保险的报销范围, 至 2011 年, 全国近 90% 的患者可享受一定形式的医疗保险, 中部农村新农村合作医疗覆盖率更高达 95.4%<sup>[17, 18]</sup>。因此, 推测 ACEI/ARB 使用不足的原因可能与医务人员对 ACEI/ARB 药物使用的必要性认识不足、使用该类药物的副作用存在顾虑、选择 ACEI/ARB 的适用人群较为困难等因素有关。

本研究发现合并心力衰竭和高血压的患者使用 ACEI/ARB 的比例较高, 这与既往研究结果一致<sup>[14]</sup>。考虑可能与 ACEI/ARB 具有改善心功能和降压的作用有关, 因此, 临床医生倾向给予合并心力衰竭和高血压的 AMI 患者 ACEI/ARB 类药物。

本研究存在一定的局限性。第一, 本研究为回顾性研究, 研究数据基于既往的病历记录, 依赖于医生记录的准确性和完整性。然而, 标准的中心数据提取, 可确保提取信息的准确率大于 98%。第二, 不能排除一些患者对 ACEI/ARB 不耐受或存在禁忌症, 但是可能未被记录在病历中, 这会导致低估 ACEI/ARB 的使用率。第三, 本研究仅收集了入院时血压测量值, 血压值可能在住院期间会改变, 进而影响 ACEI/ARB 使用。但是以上原因均不能解释约三分之一的 AMI 患者未使用 ACEI/ARB, 且本研究仍是目前为止对中部农村地区 ACEI/ARB 药物应用情况报道最全面的研究。

总之, 2001 年~2011 年我国中部农村 AMI 住院患者 ACEI/ARB 使用明显不足, 与指南推荐之间还存在明显差距, 且在过去十年间使用情况并未随时间推移而改善。这提示亟待采取针对性的质量改善措施, 优化中部农村地区 ACEI/ARB 使用情况, 将循证医学证据及时准确地应用到临床实践中, 使 AMI 患者真正获益。

#### 致谢

我们感谢中国牛津国际医学研究中心研究团队和美国 Yale-New Haven Hospital Center for Outcomes Research and Evaluation 在研究设计方面的贡献, 感谢皮轶、刘佳敏、乌汉、张海波、张丽华、杜雪、关文池、郑昕、郭远林、杨阳、孙颖、王思铭、李丽等参与数据采集。我们感谢 Harlan M Krumholz, Frederick A Masoudi, John A Spertus, Yongfei Wang, Xiao Xu, Nihar R Desai, Joseph S Ross,

Khurram Nasir, Zhenqiu Lin, Shuxia Li, Haiqun Lin 等在数据分析方面给予的建议。

#### 参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2015》概要.中国循环杂志,2016,31:521-528.
- [2] 刘晓婷,李镒冲,姜勇,等.2010 年我国急性心肌梗死疾病负担分析.中国慢性病预防与控制,2013,3:271-273.
- [3] 中华人民共和国卫生部.中国卫生统计年鉴.北京:中国协和医科大学出版社,2011.
- [4] GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. Lancet, 1994, 343: 1115-1122.
- [5] Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Circulation, 1998, 97: 2202-2212.
- [6] ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet, 1995, 345: 669-685.
- [7] Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 2009, 54: 2205-2241.
- [8] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. J Am Coll Cardiol, 2007, 50: e1-e157.
- [9] 中华医学会心血管病学分会.急性心肌梗死诊断和治疗指南.中国循环杂志,2001,16:407-422.
- [10] 中华心血管病杂志编辑委员会.不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南.中华心血管病杂志,2007,35:295-304.
- [11] 中华医学会心血管病学分会.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,2010,38:11.
- [12] Dharmarajan K, Li J, Li X, et al. The China Patient-Centered Evaluative Assessment of Cardiac Events (China PEACE) retrospective study of acute myocardial infarction: study design. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013, 6: 732-740.
- [13] Liu J, Masoudi FA, Spertus JA, et al. Patterns of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers among patients with acute myocardial infarction in China from 2001 to 2011: China PEACE-Retrospective AMI Study. J Am Heart Assoc, 2015, 4.
- [14] Doubeni C, Bigelow C, Lessard D, et al. Trends and outcomes associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Med, 2006, 119: 616. e9-16.
- [15] Bainey KR, Armstrong PW, Fonarow GC, et al. Use of renin-angiotensin system blockers in acute coronary syndromes: findings from get with the guidelines-coronary artery disease program. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2014, 7: 227-235.
- [16] Wang M, Moran AE, Liu J, et al. Cost-effectiveness of optimal use of acute myocardial infarction treatments and impact on coronary heart disease mortality in China. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2014, 7: 78-85.
- [17] Chen Z. Launch of the health-care reform plan in China. Lancet, 2009, 373: 1322-1324.
- [18] Cao Q, Shi L, Wang H, et al. Report from China: health insurance in China--evolution, current status, and challenges. Int J Health Serv, 2012, 42: 177-195.

(收稿日期:2016-06-01)

(编辑:漆利萍)

## 冠心病研究

## 不完全纠正心肌缺血对接受血管重建术患者长期预后的影响

李劫慧, 王琦, 杨秀滨, 乔树宾, 田月琴, 杨易剑, 王伟学, 沈锐, 孙晓昕, 郭新华, 魏红星, 张晓丽

## 摘要

目的: 冠心病患者是否针对心肌灌注显像(MPI)心肌缺血节段所对应的冠状动脉病变均接受了血管重建术(RVS), 比较其预后的不同, 与根据冠状动脉造影(CAG)显示的冠状动脉病变是否得到完全血管化治疗的预后进行对比研究, 探讨两种不同影像技术对指导 RVS 治疗方案制定的临床价值。

方法: 对 2007-10 至 2010-12 期间在阜外医院行 MPI 提示有心肌缺血, 并在 3 个月内在本院接受 RVS 的患者进行回顾性随访。共 202 例患者入选, 根据 CAG 标准将患者分为完全血管化组(CAG<sub>CR</sub>组,  $n=99$ )和不完全血管化组(CAG<sub>IR</sub>组,  $n=103$ )。根据 MPI 心肌缺血节段所对应的冠状动脉病变是否均接受 RVS, 分为心肌缺血完全纠正组(MPI<sub>CR</sub>组,  $n=112$ )和心肌缺血不完全纠正组(MPI<sub>IR</sub>组,  $n=90$ )。死亡为第一随访终点, 主要不良心血管事件(MACE, 包括死亡、急性心肌梗死或再次 RVS)为第二随访终点。随访时间为(46 ± 21)个月。

结果: CAG<sub>CR</sub> 组的死亡率低于 CAG<sub>IR</sub> 组 [4.0% (4/99) vs 11.7% (12/103),  $P=0.025$ ], CAG<sub>CR</sub> 组与 CAG<sub>IR</sub> 组的 MACE 发生率的差异无统计学意义 [15.4% (15/99) vs 18.5% (19/103),  $P=0.28$ ]。MPI<sub>CR</sub> 组的死亡率 [3.6% (4/112) vs 13.3% (12/90),  $P=0.005$ ] 和 MACE 发生率 [12.6% (14/112) vs 22.6% (20/90),  $P=0.004$ ] 均明显低于 MPI<sub>IR</sub> 组。Cox 多因素回归分析显示 MPI 指导下的心肌缺血纠正不完全是预测死亡的独立危险因素 [危险比(HR) = 4.02, 95% 可信区间(CI): 1.13~12.55,  $P=0.017$ ] 和预测 MACE 的唯一独立危险因素 (HR=2.67, 95% CI: 1.31~5.40,  $P=0.006$ )。

结论: 对有心肌缺血接受 RVS 的冠心病患者, 应该重视针对心肌缺血节段所对应的“罪犯血管”早期进行完全血管化治疗, 达到完全纠正和改善心肌缺血, 从而改善患者的长期预后。

关键词 心血管造影术; 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子; 冠状动脉疾病; 预后

### Impact for Incomplete Correction of Myocardial Ischemia on Long-term Prognosis in Patients With Revascularization

LI Jie-hui, WANG Qi, YANG Xiu-bin, QIAO Shu-bin, TIAN Yue-qin, YANG Yi-jian, WANG Xue-wei, SHEN Rui, SUN Xiao-xin, GUO Xin-hua, WEI Hong-xing, ZHANG Xiao-li.

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

Co-corresponding Authors: ZHANG Xiao-li, Email: xlzhang68@126.com and WEI Hong-xing, Email: weihongxing@263.net

## Abstract

Objective: To compare the prognosis between complete and incomplete revascularization (RVS) based on myocardial perfusion imaging (MPI) and coronary angiography (CAG) in patients with coronary artery disease (CAD).

Methods: A total of 202 patients with MPI confirmed myocardial ischemia and received RVS within 3 months of diagnosis in our hospital from 2007-10 to 2010-12 were retrospectively studied. Based on CAG and MPI examinations, the patients were divided into 2 sets of groups: ① CAG<sub>CR</sub> group,  $n=99$  patients with complete revascularization and CAG<sub>IR</sub> group,  $n=103$  patients with incomplete revascularization; ② MPI<sub>CR</sub> group,  $n=112$  and MPI<sub>IR</sub> group,  $n=90$ . The mean follow-up time was (46±21) months and the 1<sup>st</sup> end point event was death, the 2<sup>nd</sup> was the occurrence rate of MACE including death, acute myocardial infarction (AMI) or re-RVS.

Results: The mortality in CAG<sub>CR</sub> group was lower than CAG<sub>IR</sub> group, 4.0% (4/99) vs 11.7% (12/103),  $P=0.025$ ; while the occurrence rate of MACE was similar between 2 groups, 15.4% vs 18.5%,  $P=0.28$ . Compared with MPI<sub>IR</sub> group, MPI<sub>CR</sub>

基金项目: 国家自然科学基金(8107177); 北京市科技计划首都临床特色应用研究(Z131107002213181)

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 心外科(李劫慧、杨秀滨), 核医学科(王琦、田月琴、杨易剑、王伟学、沈锐、孙晓昕、郭新华、魏红星、张晓丽), 心内科(乔树宾)

作者简介: 李劫慧 住院医师 博士 主要从事心脏外科研究 Email: lijiehui@fuwai.com 共同通讯作者: 张晓丽 Email: xlzhang68@126.com 魏红星 Email: weihongxing@263.net

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1051-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.003

group had decreased mortality 3.6% (4/112) vs 13.3% (12/90),  $P=0.005$  and reduces occurrence rate of MACE 12.6% vs 22.6%,  $P=0.004$ . Multivariate Cox hazard regression analysis indicated that incomplete correction of myocardial ischemia by MPI was an independent predictor for death (HR=4.02, 95% CI 1.13-12.55,  $P=0.017$ ) and for MACE (HR=2.67, 95% CI 1.31-5.40,  $P=0.006$ ).

Conclusion: It is important to identify the culprit vessel in relevant myocardial segment and perform complete RVS at the early stage, therefore, improve myocardial ischemia and prognosis in CAD patients for RVS.

**Key words** Angiography, cardiovascular; Tomography, emission-computed, single-photon; Coronary artery disease; Prognosis

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1051.)

冠状动脉造影(CAG)不仅是诊断冠心病的“金标准”,而且是决定治疗策略和指导血管重建术治疗的重要依据。多项有关血管重建术的临床试验证明,根据CAG指导,接受完全血管化治疗患者的预后比接受不完全血管化治疗患者好<sup>[1, 2]</sup>。但也有研究报道CAG指导的完全血管化治疗并不能明显改善患者预后<sup>[3]</sup>,这提示仅根据CAG显示解剖意义上有狭窄的病变进行血管重建术治疗有其局限性,对于对多支血管病变的冠心病患者,越来越重视针对导致心肌缺血的“罪犯血管”进行血管重建术治疗<sup>[4]</sup>。因此,如何准确评价心肌缺血部位和范围对指导治疗方案的制定有重要意义。心肌灌注显像(MPI)作为一种无创性的影像学技术对冠心病患者心肌缺血的诊断和血管重建后的预后的判断已得到广泛的临床研究证实<sup>[4-8]</sup>。但是,还缺乏只针对MPI显示的心肌缺血节段所对应的冠状动脉病变进行完全和不完全血管化治疗的患者预后的研究报道。

本研究通过对MPI提示有心肌缺血并接受血管重建术治疗的患者,进行中长期随访,提出根据MPI心肌缺血节段所对应的冠状动脉病变是否均接受了血管重建术治疗,间接反应心肌缺血是否得到完全纠正,比较其预后的不同,并且与传统上根据CAG显示的冠状动脉病变是否得到完全血管化治疗的预后进行对比研究,探讨两种不同影像技术对指导血管重建术治疗方案制定的临床价值。

## 1 资料与方法

研究对象:2007-10至2010-12期间在阜外医院心内科行<sup>99m</sup>Tc-甲氧基异丁基腈(MIBI)运动-静息MPI的患者,并且MPI检查提示有心肌缺血,之后在我院住院行CAG并在3个月内接受血管重建术[(包括经皮冠状动脉介入治疗(PCI)和冠状动脉旁路移植术(CABG)],进行回顾性随访 $\geq 6$ 个月。有下列情况的患者被剔除:(1)急性心肌梗死和不稳

定性心绞痛;(2)既往接受CABG和PCI;(3)合并瓣膜性心脏病;(4)无法参加随访的患者;(5)接受药物等可能会影响血管重建术疗效的其他治疗方式。

最初215例患者入选,13例患者没有进行随访即已失去联系,最后对202患者进行随访,男141例,女61例,平均年龄(64 $\pm$ 11)岁。其中29例(17.1%)患者有陈旧性心肌梗死病史。170例(84%)患者接受了PCI,32例(16%)患者接受了CABG。根据CAG提示狭窄的冠状动脉病变是否均得到血管重建术治疗分为完全血管化组(CAG<sub>CR</sub>,  $n=99$ )和不完全血管化组(CAG<sub>IR</sub>,  $n=103$ )。根据MPI心肌缺血节段所对应的冠状动脉病变是否均接受血运重建,分为心肌缺血完全纠正组(MPI<sub>CR</sub>组,  $n=112$ )和心肌缺血不完全纠正组(MPI<sub>IR</sub>组,  $n=90$ )。

冠状动脉造影:当左主干狭窄 $\geq 50\%$ ,或三支主要血管(前降支、回旋支和右冠状动脉)及其主要分支血管狭窄 $\geq 70\%$ 时,定义为冠脉病变血管。冠状动脉造影显示单支病变48例,双支病变63例,三支病变59例,左主干病变6例。如果冠状动脉病变血管均接受血管重建术治疗定义为完全血管化,否则定义为不完全血管化。

心肌灌注显像:所有患者在术前3个月(中位数为21天)内行两日法的<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI运动(或腺苷药物负荷试验)-静息MPI。在运动试验前停用 $\beta$ 受体阻滞剂24h。运动负荷试验采用次极量踏车运动试验,按Bruce方案,运动高峰注入示踪剂<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 740MBq,继续运动1min。药物负荷采用腺苷静脉泵注,剂量0.14/(kg $\cdot$ min),共6min,在给药3min时后注射显像剂。注射显像剂1~1.5h后采集图像,采集仪器为Siemens或GE,采集矩阵为64 $\times$ 64,180 $^\circ$ 采集,每6 $^\circ$ 1帧。图像重建采用滤波反投影法,在重建水平长轴的基础上,获得垂直长轴和短轴图像。隔日,行静息MPI,显像剂、采集仪器和采集方法同运动心肌影像。

图像分析由两位有经验的核医学医师,在不知道患者临床情况下进行。采用17节段5分的半定量



分析方法, 0 分: 放射性分布正常; 1 分: 放射性轻度减低, 2 分: 放射性中度减低, 3 分: 放射性重度减低, 4 分: 放射性分布缺损。分别将 17 节段的运动显像和静息显像的放射性分数相加, 获得运动显像总积分 (SSS) 和静息显像总积分 (SRS), 并计算二者的差值分 (SDS=SSS-SRS)。其中 SDS, 提示心肌缺血性改变的程度和范围, SDS 越高表明心肌缺血程度越重, 范围越大<sup>[9]</sup>。将心尖、前壁和前间隔心肌缺血定义为前降支病变所致; 侧壁心肌缺血定义为回旋支病变所致, 下后壁和后间隔心肌缺血为右冠状动脉病变所致。如果心肌缺血节段所对应的冠状动脉病变均接受了血管重建术治疗, 间接反映心肌缺血得到完全纠正, 定义为心肌缺血完全纠正, 否则定义为心肌缺血不完全纠正。

**随访:** 对患者的随访采用查阅门诊病例, 电话或信函与患者或其亲属联系。随访时间为 (47 ± 21) 个月。随访中患者发生死亡为第一随访终点, 主要不良心血管事件 (死亡、非致死性急性心肌梗死和再次血管重建) 为第二随访终点, 每例患者只记 1 次主要不良心血管事件, 如果发生两次或以上主要不良心血管事件的患者, 则以发生最严重事件的时间为最后随访时间。

**统计学分析:** 采用 SPSS 13.0 软件分析。所有结果均以  $\bar{x} \pm s$  表示。其中两组间均数的比较用 *t* 检验, 率的比较采用  $\chi^2$  检验, Cox 单因素和多因素逐步回归法分析预测死亡和主要不良心血管事件的独立危险因素, Kaplan-Meier 方法获得生存曲线和无主要不良心血管事件的生存曲线, 并用 Log-rank 法比较死亡率和主要不良心血管事件发生率的差异。P < 0.05 认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者临床资料比较 (表 1)

与 CAG<sub>CR</sub> 组比较, CAG<sub>IR</sub> 组的病变血管支数较多 (P < 0.001)、SSS 较低 (P < 0.05) 和合并糖尿病比例较高 (P < 0.05) 外, 两组间在性别、年龄、冠心病危险因素、外周血管病变、脑血管病变、左心室射血分数 (LVEF)、SRS 和 SDS, 以及接受 PCI 和 CABG 的患者比例方面差异均无统计学

意义 (P > 0.05)。与 MPI<sub>CR</sub> 组比较, MPI<sub>IR</sub> 组 SDS 较高 (P < 0.001), 病变血管支数较少 (P < 0.05), 接受 CABG 的患者比例较低 (P < 0.05) 外, 两组间性别、年龄、冠心病危险因素、冠状动脉病变血管支数、外周血管病变、脑血管病变, SSS, SRS, LVEF 的差异均无统计学意义 (P > 0.05)。

表 1 患者临床基本资料 [例 (%)]

项目	MPI <sub>CR</sub> 组 (n=113)	MPI <sub>IR</sub> 组 (n=89)	P 值	CAG <sub>CR</sub> 组 (n=99)	CAG <sub>IR</sub> 组 (n=103)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	64.0 ± 9.0	64.0 ± 11.0	0.748	63.0 ± 9.0	65.0 ± 11.0	0.951
男性	75 (67)	66 (74)	0.268	75 (76)	66 (65)	0.087
高血压	84 (75)	72 (80)	0.400	73 (74)	83 (81)	0.246
糖尿病	33 (29)	20 (22)	0.245	19 (19)	34 (33)	0.026
高脂血症	77 (69)	60 (67)	0.753	63 (64)	74 (72)	0.212
陈旧性心肌梗死	25 (22)	12 (13)	0.101	22 (22)	15 (15)	0.159
运动试验心电图阳性	43 (38)	40 (44)	0.385	36 (36)	47 (46)	0.181
外周血管病变	5 (4.5)	3 (3.3)	0.734	4 (4.0)	4 (3.9)	1.000
脑血管病变	5 (4.5)	8 (8.1)	0.203	8 (8.1)	5 (4.9)	0.350
运动总积分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	10.5 ± 7.5	11.5 ± 6.1	0.300	12.0 ± 7.7	9.9 ± 5.9	0.024
静息总积分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	4.3 ± 6.4	3.1 ± 4.6	0.141	4.4 ± 6.4	3.1 ± 4.9	0.103
二者差值分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	6.2 ± 5.2	8.5 ± 5.7	0.003	7.6 ± 5.9	6.8 ± 5.2	0.325
左心室射血分数 (% , $\bar{x} \pm s$ )	62.7 ± 6.9	63.5 ± 6.4	0.405	63.0 ± 6.2	63.1 ± 7.2	0.951
病变血管数 (个, $\bar{x} \pm s$ )	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.8	0.048	1.9 ± 0.8	2.5 ± 0.7	<0.001
冠状动脉旁路移植术	26 (23)	6 (7)	0.001	19 (19)	13 (13)	0.201
经皮冠状动脉介入治疗	86 (51)	84 (49)	-	80 (47)	90 (53)	-
支架数 (枚, $\bar{x} \pm s$ )	2.3 ± 1.2	1.6 ± 0.9	<0.0001	1.9 ± 1.2	2.0 ± 1.0	0.344
桥数 (个, $\bar{x} \pm s$ )	0.7 ± 1.4	0.4 ± 1.0	0.107	0.8 ± 1.4	0.2 ± 0.8	<0.001

注: MPI<sub>CR</sub> 组: 心肌缺血完全纠正组; MPI<sub>IR</sub> 组: 心肌缺血不完全纠正组; CAG<sub>CR</sub> 组: 完全血管化组; CAG<sub>IR</sub> 组: 不完全血管化组。"-": 无

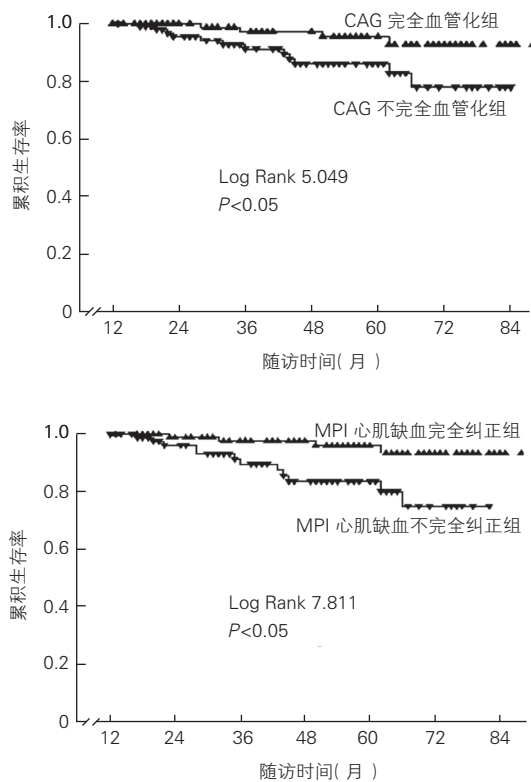
### 2.2 生存率及 MACE 发生率的比较

随访期间, 202 例患者中, 有 16 例 (8.2%) 患者发生死亡, 23 例 (11.4%) 患者发生非致死性急性心肌梗死; 16 例 (8.2%) 患者接受再次血管重建术。由于有患者存在多次发生, 故累计共 34 例 (16.8%) 患者发生主要不良心血管事件。

Kaplan-Meier 生存曲线如图 1。CAG<sub>CR</sub> 组的死亡率为 4.0%, 明显低于 CAG<sub>IR</sub> 组 (11.7%,  $\chi^2 = 5.05$ , P = 0.025)。随访 1 年, 3 年和 5 年的生存率在 CAG<sub>CR</sub> 组分别为 (100.0 ± 0.0) %、(98.7 ± 1.3) % 和 (95.5 ± 2.6) %, 在 CAG<sub>IR</sub> 组分别为 (100.0 ± 0.0) %、(91.7 ± 3.2) % 和 (86.1 ± 4.2) %。MPI<sub>CR</sub> 组的死亡率为 3.6%, 明显低于 MPI<sub>IR</sub> 组 (13.3%,  $\chi^2 = 7.81$ , P = 0.005)。随访 1 年, 3 年和 5 年的生存率在 MPI<sub>CR</sub> 组分别为 (100.0 ± 0.0) %、(97.7 ± 1.6) % 和 (93.5 ± 3.3) %, 在 MPI<sub>IR</sub> 组分别为 (100.0 ± 0.0) %、(89.6 ± 3.8) % 和 (83.6 ± 4.9) %。

Kaplan-Meier 无主要不良心血管事件的生存曲线如图 2。CAG<sub>CR</sub> 组和 CAG<sub>IR</sub> 组之间的主要心血管事件发生率无明显差别 (15.4% vs 18.5%,  $\chi^2 = 1.19$ , P = 0.276)。随访 1 年, 3 年和 5 年的无主要

心血管事件生存率在 CAG<sub>IR</sub> 组分别为 (100 ± 0)%, (89.0 ± 3.9)%, (77.3 ± 6.0)%, 在 CAG<sub>NR</sub> 组分别为 (94.6 ± 2.4)%, (84.2 ± 4.3)%, (76.3 ± 5.4)%。而 MPI<sub>CR</sub> 组的主要不良心血管事件发生率为 12.6%, 明显低于 MPI<sub>NR</sub> 组 (22.6%,  $\chi^2=8.1$ ,  $P=0.004$ )。随访 1 年, 3 年和 5 年无主要心血管事件的生存率在 MPI<sub>CR</sub> 组分别为 (97.7 ± 1.6)%, (92.0 ± 3.1)% 和 (82.6 ± 5.4)%, 在 MPI<sub>NR</sub> 组分别为 (96.4 ± 2.0)%, (80.1 ± 5.1)% 和 (69.0 ± 6.3)%。



注: CAG: 冠状动脉造影; MPI: 心肌灌注显像

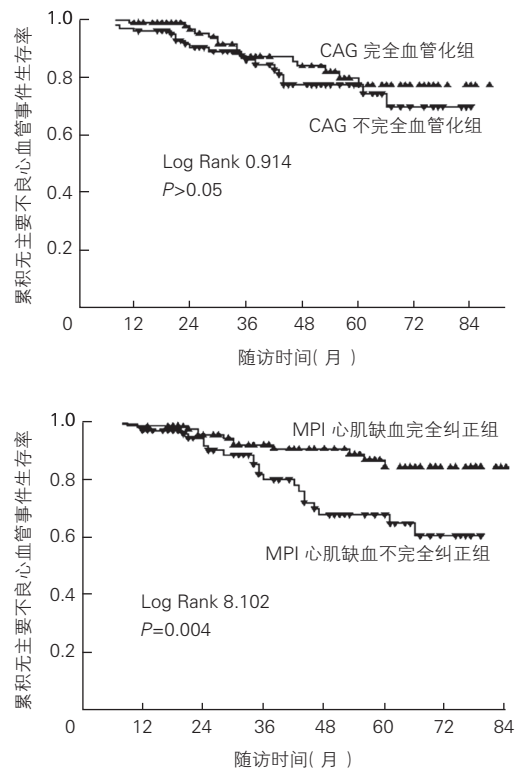
图 1 Kaplan-Meier 生存曲线

### 2.3 Cox 单因素及多因素回归分析结果

Cox 单因素回归分析结果表明, 年龄 (HR=1.08, 95% CI: 1.02~1.14,  $\chi^2=6.62$ ,  $P=0.010$ ), CAG 显示狭窄的冠状动脉病变没有得到完全血管化治疗 (HR=3.39, 95% CI: 1.09~10.54,  $\chi^2=4.46$ ,  $P=0.035$ ), MPI 显示心肌缺血所对应的冠状动脉病变没有得到完全血管化治疗 (HR=4.37, 95% CI: 1.41~13.57,  $\chi^2=6.52$ ,  $P=0.011$ ) 是预测死亡的独立危险因素; SDS (HR=1.08, 95% CI: 0.998~1.17,  $\chi^2=3.65$ ,  $P=0.056$ ) 有预测死亡的趋势, 但无统计学意义。Cox 多因素回归分析结果表明, 年龄 (HR=1.07, 95% CI: 1.01~1.13,  $\chi^2=5.81$ ,  $P=0.016$ ) 和心肌缺血所对应的冠状动脉病变没有得到完全血

管化治疗 (HR=4.02, 95% CI: 1.13~12.55,  $\chi^2=5.72$ ,  $P=0.017$ ) 是预测死亡的独立危险因素。

Cox 单因素和多因素回归分析结果提示, 心肌缺血所对应的冠状动脉病变没有得到完全血管化治疗 (HR=2.67, 95% CI: 1.31~5.40,  $\chi^2=7.46$ ,  $P=0.006$ ) 是预测患者发生主要不良心血管事件的唯一独立危险因素。



注: CAG: 冠状动脉造影; MPI: 心肌灌注显像

图 2 Kaplan-Meier 无主要不良心血管事件的生存曲线

### 3 讨论

MPI 估测 CAD 患者预后的价值已得到大量研究证实。如果心肌显像正常, 其远期预后良好, 随着心肌缺血程度和范围的增加, 死亡率和 MACE 发生率不断增加<sup>[5]</sup>。另外, MPI 对血管重建术后患者的预后估测和后续治疗有较为重要的价值。我们曾对 318 例 PCI 术后行 MPI 的患者随访 (38 ± 27) 个月, 心肌缺血组的年恶性心血管事件发生率明显高于显像正常组 ( $P < 0.01$ )<sup>[9]</sup>。近年来, 探测心肌缺血对制定血管重建方案的价值逐渐受到关注。但是相关的前瞻性研究 (ISCHEMIA) 尚在进行中<sup>[7, 8, 10]</sup>。为此, 我们回顾性对 MPI 提示有心肌缺血并接受血管重建术的患者进行中长期 (平均 46 个月) 随访。

我们发现, 如果 CAG 显示狭窄病变得完全治疗组较未完全治疗组死亡率降低, 但是本研究也发现, MACE 发生率在完全治疗组和未完全治疗组之间差异无明显差异 (15.4% vs 18.5%), 提示仅针对冠状动脉病变进行治疗有其局限性, 并不能明显减少 MACE (主要是接受再次血管重建术) 的发生。因此, 明确导致心肌缺血的“罪犯血管”, 对制定治疗方案非常重要。Tonino 等<sup>[11]</sup>报道, 根据冠状动脉血流储备分数 (FFR) 指导与 CAG 指导 PCI 术的临床试验 (FAME), 发现 FFR 指导 PCI 术不仅明显降低支架的数量 ( $P < 0.001$ ), 而且降低 1 年 MACE 发生率 ( $P < 0.05$ )。但是 FFR 有创, 难度大, 价格昂贵, 不易在临床普及<sup>[12]</sup>; 而 MPI 的无创性技术已经广泛应用。Kim 等通过大样本病例 ( $n = 5340$ ) 中 42.3% 行 MPI 的患者, 探讨 MPI 对指导血管重建术的临床价值。根据 MPI 异常部位所对应的血管行重建治疗, 与无 MPI 行血管重建术的患者进行对比, 发现前者 5 年 MACE 的发生率明显低于后者 ( $P < 0.001$ ), 主要原因是减少了接受 PCI 术治疗患者的再次血管重建术 ( $P < 0.001$ ), 而对接受 CABG 术的患者影响不大。但是该研究为回顾性研究, 在血管重建术前比较长的时间 (1 年内) 行 MPI, 针对心肌灌注异常部位 (缺血 + 梗死) 对应血管而不是只针对缺血对应血管进行重建术治疗, 并且该研究笼统的将心肌分为前降支区和前降支区。因此, 心肌缺血对指导血管重建术方案制定的价值需要进一步研究。

为此本研究制定严格入选标准, 将 MPI 有缺血且在 3 个月内接受血管重建术的患者作为研究对象, 主要为稳定性心绞痛患者 (83% 的患者无陈旧性心肌梗死病史)。根据是否针对心肌缺血节段所对应的所有冠状动脉病变进行血管重建, 将患者分为 MPI<sub>CR</sub> 和 MPI<sub>IR</sub>, 发现 MPI<sub>CR</sub> 组患者死亡率降低而且 MPI<sub>CR</sub> 组的年 MACE 发生率明显低于 MPI<sub>IR</sub> 组。另外, 死亡和 MACE 主要发生在 MPI 后随访的 3 年内。多因素 Cox 回归分析显示, 心肌缺血所对应的冠状动脉病变没有得到完全治疗 (间接反映缺血没有得到完全纠正) 是预测死亡的独立危险因素和预测 MACE 的唯一独立危险因素。提示冠心病患者, 应在早期针对缺血心肌对应的病变血管进行完全血管重建, 尽可能完全纠正心肌缺血, 以明显提高生存率、减少 MACE 的发生。

本研究的局限性为回顾性研究, 由于严格入选标准, 样本量较小, 84% 的患者接受 PCI, 而 CABG 和 PCI 治疗冠心病患者的疗效有一定的差异。从我们初步结果推测 CABG 可能更容易达到完全纠

正缺血的效果, 但需要大样本研究证实。另外, 患者在随访中没有复查 CAG 或 MPI, 对血管重建术完全与否的判断与实际可能有一定的出入, 对结果的分析可能会有一定的影响。

#### 参考文献

- [1] Wu C, Dyer AM, King SB 3rd, et al. Impact of incomplete revascularization on long-term mortality after coronary stenting. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4: 413-421.
- [2] Vieira RD, Hueb W, Gersh BJ, et al. Effect of complete revascularization on 10-year survival of patients with stable multivessel coronary artery disease: MASS II trial. *Circulation*, 2012, 126: S158-163.
- [3] Rastan AJ, Walther T, Falk V, et al. Does reasonable incomplete surgical revascularization affect early or long-term survival in patients with multivessel coronary artery disease receiving left internal mammary artery bypass to left anterior descending artery. *Circulation*, 2009, 120: S70-77.
- [4] 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: executive summary: 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.
- [5] Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*, 2003, 107: 2900-2907.
- [6] Ragosta M, Bishop AH, Lipson LC, et al. Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease. *Am J Cardiol*, 2007, 99: 896-902.
- [7] Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, et al. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2008, 300: 1765-1773.
- [8] Kim YH, Ahn JM, Park DW, et al. Impact of ischemia-guided revascularization with myocardial perfusion imaging for patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 181-190.
- [9] Zhang X, Liu X, He ZX, et al. Long-term prognostic value of exercise 99mTc-MIBI SPET myocardial perfusion imaging in patients after percutaneous coronary intervention. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31: 655-662.
- [10] Phillips LM, Hachamovitch R, Berman DS, et al. Lessons learned from MPI and physiologic testing in randomized trials of stable ischemic heart disease: COURAGE, BARI 2D, FAME, and ISCHEMIA. *J Nucl Cardiol*, 2013, 20: 969-975.
- [11] Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2009, 360: 213-224.
- [12] 董梅, 李凤丽, 孙晓健, 等. 血流储备分数在稳定性冠心病经皮冠状动脉介入治疗策略中的指导作用. *中国循环杂志*, 2014, 29: 1046-1048.

(收稿日期: 2016-04-22)

(编辑: 许菁)

## 冠心病研究

## 边支血管球囊保护技术在冠状动脉分叉病变中的临床研究

孟晓雪, 白明, 张钲

## 摘要

目的: 观察分叉病变边支血管直径  $<2.5$  mm 的冠状动脉(冠脉)血管病变, 主支血管置入支架的同时对边支血管进行预扩球囊保护边支血管技术的可行性及疗效。

方法: 选取 2013-01 至 2014-08 收住我院心内科治疗的 82 例冠心病患者, 经冠脉造影证实罪犯血管直径狭窄  $>70\%$  的分叉病变, 边支血管直径  $<2.5$  mm。其中 40 例为试验组, 采用主支血管置入支架同时行边支血管预扩球囊保护技术; 42 例为对照组, 主支血管支架置入时采用钢丝保护技术。对两种术式即刻手术成功率、住院期间及术后 9 个月主要心血管事件(MACE)事件发生率进行比较。

结果: 试验组与对照组比较, 经皮冠脉介入治疗(PCI)手术成功率显著升高(97.5% vs 92.9%,  $P<0.05$ ); 手术平均时间、对比剂用量、曝光时间明显减少( $P<0.05\sim 0.01$ ); 术中边支血管慢血流/无复流及冠脉血管受累发生率较低(2.5% vs 16.7%,  $P<0.01$ ); 术后 9 个月随访期间 MACE 的发生率降低(2.5% vs 7.1%,  $P<0.05$ ); 边支血管再狭窄率及晚期管腔丢失均较低[(0.37 ± 0.23) mm vs (0.53 ± 0.82) mm,  $P<0.05$ ]。

结论: 在分叉病变处理中, 边支血管预扩球囊保护边支血管技术成功率高, 在不影响主支血管置入支架的同时降低了边支血管闭塞和并发症的发生率, 有利于应用于临床治疗。

关键词 冠状动脉疾病; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉

### Clinical Investigation for Effects of Branch Balloon Protection Technology in Patients With Coronary Bifurcation Lesions

MENG Xiao-xue, BAI Ming, ZHANG Zheng.

Department of Cardiology, Lanzhou University First Hospital, Lanzhou (730000), Gansu, China

Corresponding Author: MENG Xiao-xue, Email: mengxiaoxue1122@126.com

#### Abstract

Objective: To observe the feasibility and efficacy of main branch percutaneous coronary intervention (PCI) with simultaneous branch balloon protection technology in patients with bifurcation branch vessel diameter  $<2.5$  mm.

Methods: A total of 82 coronary artery disease (CAD) patients treated in our hospital from 2013-01 to 2014-08 were studied. All patients had coronary angiography confirmed bifurcation lesions, with the stenosis  $\geq 70\%$  and the branch vessel diameter  $<2.5$  mm. The patients were divided into 2 groups: Experimental group, the patients received main branch PCI with simultaneous branch balloon protection technology,  $n=40$  and Control group, the patients received main branch PCI with simultaneous steel wire protection technology,  $n=42$ . The immediate PCI success rate, hospital stay time and 9 months post-operative MACE occurrence rate were compared between 2 groups.

Results: Compared with Control group, Experimental group showed the higher PCI success rate (97.5% vs 92.9%),  $P<0.05$ , less operation time, lower contrast dosage and X-ray exposure time,  $P<0.05\sim 0.01$ ; lower occurrence rates of intra-operative slow flow/no reflow (2.5% vs 16.7%),  $P<0.01$  and MACE; less branch vessel re-stenosis (0.37 ± 0.23) mm vs (0.53 ± 0.82) mm,  $P<0.05$ .

Conclusion: Branch balloon protection technology had the high success rate for treating the patients with coronary bifurcation lesions, it may reduce the occurrence rate of branch vessel occlusion and complications in clinical practice.

**Key words** Coronary artery disease; Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1056.)

作者单位: 730000 甘肃省兰州市, 兰州大学第一医院 心内科

作者简介: 孟晓雪 主治医师 硕士 主要从事冠心病介入治疗 Email: mengxiaoxue1122@126.com 通讯作者: 孟晓雪  
中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1056-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.004

冠状动脉(冠脉)分叉病变在经皮冠脉介入治疗中占 15%~16%，发生率为 10%~30%<sup>[1]</sup>。如何更好地对分叉病变进行处理一直是冠脉介入治疗中的研究热点。在分叉病变研究中对于选择单支架还是双支架术式的讨论很多。但边支血管直径 <2.5 mm 的血管多采用主支血管单支架技术，常规边支血管钢丝保护技术，如边支血管开口本身存在病变，主支血管置入支架时主支血管斑块移位造成边支血管闭塞风险高，且分叉角度越小时，边支血管闭塞风险越高<sup>[2]</sup>。边支血管受累后处理有一定难度，处理不当会引起边支血管夹层、急性闭塞。如何更好地保护边支血管一直是分叉病变研究的热点，本研究旨在探讨冠脉分叉病变主支血管置入支架的同时边支血管预扩球囊保护边支血管技术的安全性及有效性。

## 1 资料与方法

一般资料：选取 2013-01 至 2014-08 收住我院心内科治疗的 82 例冠心病患者，男性 53 例，平均年龄(62.3 ± 2.62)岁。经冠脉造影证实罪犯血管直径狭窄 > 70% 的分叉病变，边支血管直径 <2.5 mm。82 例患者术前均给予双联抗血小板治疗。排除标准：(1) 年龄 < 18 岁或 > 75 岁；(2) 边支血管直径 >2.5 mm 需接受双支架治疗的分叉病变；(3) 严重钙化病变；(4) 左主干病变；(5) 急性心肌梗死或有陈旧性心肌梗死病史；(6) 合并心功能不全，左心室舒张末内径 > 55 mm，左心室射血分数(LVEF) < 45%；(7) 既往有脑卒中病史；(8) 存在消化道溃疡、凝血功能异常等无法耐受长期双联抗血小板治疗；(9) 严重肝肾肾功能不全的患者；(10) 存在恶性肿瘤、血液病等，预期寿命小于 1 年。

方法：所有患者术前给予氯吡格雷(商品名：波立维)和阿司匹林(商品名：拜阿司匹林)各 300 mg 负荷量，术后常规口服氯吡格雷 75 mg/d 和阿司匹林 100 mg/d，出现氯吡格雷抵抗的患者可口服替格瑞洛 90 mg/bid。手术方式：根据冠脉造影提示为主支血管有严重病变，累及边支血管，且边支血管直径 < 2.5 mm 的分叉病变。常规桡动脉采用 6F 指引导管(内腔直径 0.07 英寸)，必要时采用股动脉途径，导引导管到达靶血管后，分别将两根 runthrough 导丝(0.014 英寸)送达主支血管和分支血管远端。82 例患者根据支架置入技术的不同，将其分为试验组

(n=40)：预先对主支血管病变血管行球囊预扩张，选用预扩张球囊(2.0~2.5) mm × (15~20) mm，边支血管根据病变情况可选择预扩张或不进行预扩张治疗，选用预扩张球囊 2.0 mm × (15~20) mm，预留预扩张球囊至边支血管分支病变处，根据主支血管大小选择适合的药物洗脱支架(DES)，分支球囊缓慢扩张 4~6 atm，同时释放主支血管支架，根据支架贴壁情况可选择适当扩张压力，扩张后撤出边支血管球囊行主支血管支架内后扩张。对照组(n=42)：边支血管仅导丝保护，先行主支病变血管的球囊预扩张，再进行主支血管置入支架。最终手术成功判定标准：术后造影可见主支血管支架扩张满意，无残余狭窄，无血栓形成及内膜撕裂。分支血管开口无残余狭窄，经扩张后分支开口无明显受压，无内膜撕裂及血栓形成，冠状动脉溶栓治疗试验(TIMI)血流 3 级，即可结束手术。

观察指标：手术一般情况：患者病变情况，包括病变长度、直径、支架长度、支架直径、手术时间、对比剂用量、放射线使用剂量；两组冠脉分叉病变根据 Medina 分型进行分类<sup>[3]</sup>(1, 1, 1, 1, 1, 0, 1, 0, 1)；术中并发症发生情况：分支有无影响、有无慢血流/无复流等；住院期间心血管事件发生情况；院外随访期间主要心血管事件(MACE)发生情况：心绞痛、再发心肌梗死、靶病变血运重建、心力衰竭、心源性死亡；术后 9 个月复查造影：主支血管和边支血管晚期管腔丢失、再狭窄率、MACE 事件发生率及再次血运重建治疗。

统计学分析：采用 SPSS 17.0 统计软件进行相关分析，计数资料采用四格表确切概率法，计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，组间均数比较采用独立样本 *t* 检验，以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者基线资料比较(表 1)：试验组与对照组比较，年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、肌酐等相关疾病史、冠脉分叉病变部位等差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

两组患者手术一般情况比较(表 2)：根据 Medina 分型可见两组分型均以 1,1,1 的分型为主(图 1A)，两组差异无统计学意义。试验组 PCI 手术成功率明显高于对照组( $P < 0.05$ ，图 1B、1C)；试验组手术平均时间、对比剂用量、曝光时间明显少于对照组( $P < 0.05 \sim 0.01$ )。两组术中及住院期间并发症

发生情况比较: 试验组术中边支血管慢血流/无复流及受累发生率低于对照组 ( $P<0.01$ )。

两组患者 9 个月随访期间观察指标比较 (表 3): 出院后对所有患者进行 9 个月的随访, 随访率 100%, 平均随访时间 ( $9.87 \pm 1.39$ ) 个月, 两组主支血管晚期管腔丢失及再狭窄无明显差异 ( $P>0.05$ )。随访时, 边支血管再狭窄率及晚期管腔丢失, 试验组较对照组均较低, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

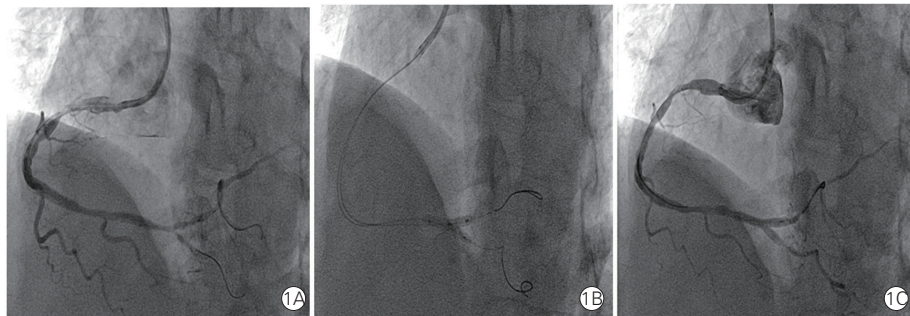
表 1 两组患者基线资料比较 [例(%)]

项目	试验组 (n=40)	对照组 (n=42)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	63.20 $\pm$ 2.24	61.50 $\pm$ 1.14	0.29
男性	25 (62.5)	28 (66.7)	0.37
危险因素			
高血压病	28 (70.0)	26 (61.9)	0.49
糖尿病	16 (40.0)	17 (40.4)	0.27
高脂血症	12 (30.0)	14 (33.3)	0.65
陈旧性心肌梗死	6 (15.0)	5 (11.9)	0.59
吸烟史	23 (57.5)	21 (50.0)	0.76
家族史	5 (12.5)	5 (11.9)	0.42
LVEF (% , $\bar{x} \pm s$ )	56.50 $\pm$ 0.28	54.30 $\pm$ 2.45	0.39
LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	3.12 $\pm$ 0.89	3.23 $\pm$ 0.56	0.62
分叉病变部位			
前降支-对角支	26 (65.0)	29 (69.0)	0.54
回旋支-钝缘支	9 (22.5)	7 (16.7)	0.47
右冠分叉病变	5 (12.5)	6 (14.3)	0.24

注: LVEF: 左心室射血分数; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

表 2 两组患者手术情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	试验组 (n=40)	对照组 (n=42)	P 值
Medina 分型 [例(%)]			
1,1,1	33 (82.5)	33 (78.5)	0.80
1,1,0	2 (5.0)	3 (7.1)	0.24
1,0,1	5 (12.5)	7 (16.7)	0.16
主支血管平均病变长度 (mm)	20.60 $\pm$ 6.87	21.80 $\pm$ 2.87	0.72
主支血管参考直径 (mm)	3.23 $\pm$ 0.28	3.01 $\pm$ 0.12	0.22
边支血管平均病变长度 (mm)	13.80 $\pm$ 2.67	14.20 $\pm$ 3.27	0.28
边支血管参考直径 (mm)	2.24 $\pm$ 0.04	2.11 $\pm$ 1.65	0.70
主支血管平均支架长度 (mm)	24.80 $\pm$ 3.45	23.10 $\pm$ 4.01	0.13
主支血管平均支架直径 (mm)	3.58 $\pm$ 0.34	3.49 $\pm$ 0.16	0.56
手术成功率 [例(%)]	39 (97.5)	39 (92.9)	0.02
手术平均时间 (min)	35.30 $\pm$ 2.75	43.20 $\pm$ 1.96	0.03
曝光时间 (min)	19.67 $\pm$ 1.73	24.84 $\pm$ 0.13	0.01
对比剂用量 (ml)	92.45 $\pm$ 2.34	132.01 $\pm$ 1.09	0.04
边支血管受累 [例(%)]	1 (2.5)	7 (16.7)	0.01
边支血管慢血流/无复流 [例(%)]	0	9 (21.4)	0.01



注: PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; 1A: 右冠分叉病变, 造影显示为 Medina 分型 1,1,1 型, 边支血管开口病变; 1B: 主支血管支架与边支血管球囊同时扩张; 1C: 主支血管支架与边支血管球囊扩张后影像

图 1 试验组分叉病变主支血管及边支血管 PCI 手术操作过程图示

表 3 两组患者 9 个月随访期间观察指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	试验组 (n=40)	对照组 (n=42)	P 值
主支血管:			
MLD (mm)			
术前	0.85 $\pm$ 0.28	0.88 $\pm$ 0.03	0.36
术后	3.34 $\pm$ 0.72	3.29 $\pm$ 0.53	0.84
术后 9 月			
再狭窄 [例(%)]	0	0	-
LLL (mm)	0.30 $\pm$ 0.35	0.32 $\pm$ 0.62	0.11
边支血管:			
MLD (mm)			
术前	0.72 $\pm$ 0.02	0.75 $\pm$ 0.43	0.28
术后	2.35 $\pm$ 0.32	2.41 $\pm$ 0.91	0.55
术后 9 月			
再狭窄 [例(%)]	1 (2.5)	5 (11.9)	0.02
LLL (mm)	0.37 $\pm$ 0.23	0.53 $\pm$ 0.82	0.03

注: MLD: 最小管腔直径; LLL: 晚期管腔丢失。-: 无

两组患者住院期间和随访 9 个月 PCI 相关心肌梗死和 MACE 发生率的比较 (表 4): 两组患者住院期间 PCI 相关心肌梗死和 MACE 发生率的比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。试验组 9 个月随访期间 MACE 低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

表 4 两组患者住院期间及 9 个月随访 PCI 相关心肌梗死和 MACE 的比较 [例(%)]

项目	试验组 (n=40)	对照组 (n=42)	P 值
住院期间			
PCI 相关心肌梗死	0	0	-
MACE			
死亡	0	0	-
心肌梗死	0	0	-
再次血运重建治疗	0	0	-
9 个月随访			
再发心绞痛	0	1	0.97
MACE	1 (2.5)	3 (7.1)	0.03
死亡	0	0	-
心肌梗死	0	0	-
再次血运重建治疗	1 (2.5)	3 (7.1)	0.03

注: PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; MACE: 心血管不良事件。-: 无

### 3 讨论

Medina 分型是冠脉分叉病变分型中的一种方法<sup>[3]</sup>。该分型记录分叉病变血管中任一超过 50% 狭窄的血管, 记录顺序为主支血管近段、主支血管远段及边支血管。对照组中 1,1,1 型病变主支血管置入支架后出现边支血管急性闭塞率高, 可能与支架植入后主支血管及边支血管斑块移位相互作用有关<sup>[4]</sup>。有研究应用

IVUS-VH 的检查方法分析冠脉分叉处的斑块负荷及其成分,发现分叉对侧血管的斑块负荷重,斑块成分中钙化成分较多,而纤维脂质成分、纤维成分相对较少;分叉的近端相对于远端,斑块成分以纤维成分、纤维脂质成分为主,少量的钙化成分。故低剪切力血管处斑块负荷不重,斑块成分中含有较高比例的钙化成分和较少比例的纤维脂质成分、纤维成分<sup>[5]</sup>。对于分叉病变,边支血管直径 <2.5 mm,虽然边支血管直径小但供血面积大<sup>[6]</sup>,有些对角支走行可至心尖部。分叉病变边支血管有或无病变,处理主支血管病变时,边支血管常会因斑块移位而受累,如无边支血管钢丝或球囊保护时,主支血管置入支架后边支血管会发生狭窄或闭塞,甚至出现慢血流/无复流的现象。边支血管丢失会造成急性心肌缺血,患者出现心绞痛症状,甚至有患者出现血压、心率下降甚至发生反复心力衰竭。所以即使是边支血管直径较小,边支血管的存在及供血仍至关重要。

对照组主支血管置入支架后分支血管可能受影响,故采用钢丝保护。本研究发现,术中边支血管闭塞后如反复操作,边支血管钢丝不易通过时增加了边支血管闭塞或夹层等术中并发症的发生。对照组较试验组比较增加了手术时间、曝光时间及对比剂用量。发生原因可能是主支血管脂质斑块由于受到挤压可以向血管的横轴、长轴、近端或者远端移位,在主支血管置入支架后上述现象会尤为明显,因此位于分叉开口处的病变在置入支架或球囊后扩张时可能会因斑块移位(铲雪效应)造成分叉血管开口狭窄加重甚至急性闭塞,造成分支开口严重狭窄,分支血管开口弹性回缩,引起边支血管急性或濒临闭塞<sup>[7]</sup>。此时需尽快恢复边支血管供血,但主支血管置入支架后边支血管闭塞,斑块重新分布时导丝很难通过主支血管支架网眼进入边支血管开口,加之边支血管血流受累患者术中心前区不适,不易配合手术,对手术造成困难。如术后边支血管血流未改善,术后分支再狭窄率高,术后主要心脏不良事件和靶病变血运重建率也相应增高。

试验组采用主支血管置入支架同时行边支血管预扩张球囊保护技术,手术成功率 97.5%,其中 1 例因边支血管球囊扩张压力较大造成夹层,其他病变处理过程均未见边支血管受损。因术中边支血管一直得到很好保护,手术的曝光时间、对比剂用量均低于单纯边支血管钢丝保护的患者。术中操作技术相对简单,避免了边支血管急性受累后补救处理的难度。边支血管预置球囊,在主支血管支架释放时

边支血管采用球囊保护,增加了病变边支血管开口直径,所占面积比单纯钢丝保护占据面积大,边支血管得到保护,降低了斑块移位的发生,慢血流/无复流或边支血管闭塞等现象的发生较对照组明显减少。术后 9 个月随访可见主支血管晚期管腔丢失率两组无明显差异,但对照组边支血管再狭窄及管腔丢失均高于试验组,显示边支血管球囊保护的重要性。但术中需注意边支血管球囊不宜选择过长,扩张压力不宜过大,否则会导致血管夹层的发生。球囊预置在平开口或稍突出边支血管开口即可,位置太高影响主支血管支架贴壁,低于边支血管开口无法起到进行边支血管开口保护的作用。

主支血管支架扩张的同时行边支血管球囊扩张保护,减少了边支血管闭塞的发生,可以提高手术成功率,减少术中并发症,手术时间较对照组手术时间缩短。置入支架后需进行主支血管支架后扩张,因为在单支架置入时边支血管球囊进行保护,分叉部位主支血管支架变形<sup>[8]</sup>,分支开口以下支架贴壁不良,造成支架内血栓的发生风险增加,引起主要 MACE 增加,故需要进行主支血管支架后扩张以保证支架贴壁良好,减少支架内血栓的发生,减轻斑块移位,术后即刻和术后随访造影结果满意, MACE 低。

总之,术中采取哪种术式既安全又有效要根据患者具体病变来制定,应充分评价病变主支血管及边支血管的关系,选择适合的方法进行治疗,避免并发症的发生,提高手术成功率。

#### 参考文献

- [1] 马长生. 冠心病介入治疗技术与策略. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社. 2005: 420.
- [2] 何源,张冬,尹栋,等. 冠状动脉分叉病变介入治疗中分支闭塞风险模型及评分系统的研究. 中国循环杂志, 2015 9: 827-831.
- [3] 李成祥,王琼,高好考,等. 20 例支架外侧球囊扩张挽救冠状动脉分支疗效和安全性观察. 中国介入心脏病学杂志, 2013, 21: 8-11.
- [4] Hildick-Smith D, Lassen JF, Albiero R, et al. Consensus from the 5 th European Bifurcation Club meeting. EuroIntervention, 2010, 6: 34-38.
- [5] 惠波,于忠祥,许文亮,等. 心绞痛患者冠状动脉分叉处病变特点分析. 中国循环杂志, 2013, 8: 599-601.
- [6] Jin Z, Li L, Wang W, et al. Innovative provisional stenting approach to treat coronary bifurcation lesions: balloon-stent kissing technique. J Invasive Cardiol, 2015: 600-604.
- [7] Ormiston JA, Webber B, Webster Mw. Stent longitudinal integrity bench insights into a clinical problem. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4: 1310-1317.
- [8] Kervinen K, Niemel M, Romppanen H, et al. Clinical outcome after crush versus culott stenting of coronary artery. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 6: 1160-1165.

(收稿日期: 2016-05-02)

(编辑: 曹洪红)

## 冠心病研究

## 幽门螺杆菌感染与经皮冠状动脉介入治疗术后抗血小板治疗诱发上消化道出血的关系

刘静, 张铁亮, 戴远辉, 黄定

## 摘要

目的: 探讨幽门螺杆菌(Hp)感染与经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后应用抗血小板药物治疗诱发上消化道出血的关系。

方法: 选取我院行 PCI 的 1 482 例患者进行回顾性分析, 根据患者术后 C-14 尿素呼吸实验结果分为 Hp 阳性患者 921 例, Hp 阴性患者 561 例(Hp 阴性组), 同时根据患者是否接受 Hp 根除治疗将 Hp 阳性患者分为治疗组 387 例和非治疗组 534 例。收集 3 组患者的一般临床资料, 并进行 1 年随访, 对比上消化道出血发生率。

结果: 3 组患者在性别、年龄、合并疾病方面, 差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。3 组患者随访 1 年, 非治疗组患者上消化道出血率(5.2%)显著高于 Hp 阴性组(1.8%)和治疗组(1.8%), 差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。非治疗组呕血+黑便、黑便发生率(21.4%, 57.1%)均高于治疗组(0, 14.3%)和 Hp 阴性组(0, 20.0%), 差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。非治疗组贫血发生率(100%)显著高于治疗组(57.1%)和 Hp 阴性组(50.0%), 差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。Hp 阳性患者中, 治疗组 1 年后 Hp 阴性率(82.4%)显著高于非治疗组(0), 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

结论: Hp 感染阳性患者 PCI 术后应用抗血小板药物治疗会加大上消化道出血风险, 采取抗 Hp 治疗具有降低出血风险效果。

关键词 幽门螺杆菌; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉; 抗血小板药物; 胃肠出血

**Relationship Between Helicobacter Pylori Infection and Anti-platelet Therapy Induced Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients After Percutaneous Coronary Intervention**

LIU Jing, ZHANG Tie-liang, DAI Yuan-hui, HUANG Ding.

Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi (830054), Xinjiang, China

Corresponding Author: HUANG Ding, Email: 195572146@qq.com

**Abstract**

Objective: To study the relationship between helicobacter pylori (Hp) infection and anti-platelet therapy induced upper gastrointestinal bleeding in patients after percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods: A total of 1482 patients received PCI in our hospital were retrospectively analyzed. According to post-PCI <sup>14</sup>C breath test, the patients were divided into 2 groups: Hp positive (+) group,  $n=921$  and Hp negative (-) group,  $n=561$ ; based on Hp eradication therapy, Hp positive group was further divided into 2 subgroups as Treatment subgroup,  $n=387$  and Non-treatment subgroup,  $n=534$ . All patients were followed-up for 1 year to compare the incidence rate of gastrointestinal bleeding among different groups.

Results: The gender, age and complications were similar in all patients. The incidence rate of upper gastrointestinal bleeding in Non-treatment subgroup (5.2%) was higher than Hp(-) group (1.8%) and Treatment subgroup (1.8%),  $P<0.05$ . Compared with Treatment subgroup and Hp(-) group, Hp(+) group had more patients with vomiting+melaena and melaena (21.4%, 57.1%) vs (0%, 14.3%),  $P<0.05$ . The incidence rate of anemia in Non-treatment subgroup (100%) was higher than Treatment subgroup (57.1%) and Hp(-) group (50.0%),  $P<0.05$ . With 1 year treatment, the negative conversion ratio of Hp in Treatment subgroup was 82.4%, while it was 0% in Non-treatment subgroup,  $P<0.05$ .

作者单位: 830054 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院 心脏中心 冠心病二科(刘静、戴远辉、黄定), 影像中心放射科(张铁亮)

作者简介: 刘静 主治医师 硕士 主要从事冠心病介入治疗的临床研究 Email: xclj8355@163.com 通讯作者: 黄定 Email: 195572146@qq.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1060-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.005



Conclusion: The risk of anti-platelet therapy induced upper gastrointestinal bleeding could be increased in Hp infected patients after PCI; anti-Hp treatment may reduce the risk of bleeding in relevant patients.

**Key words** Helicobacter pylori; Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; Anti-platelet drugs; Gastrointestinal bleeding

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1060.)

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是目前治疗冠心病的常用方法,围术期实施抗血小板治疗是PCI关键环节,有助于减少支架内血栓形成,减少缺血性心血管事件,从而保证手术的成功率。但抗血小板治疗也可导致出血性不良反应,增加上消化道出血风险,已引起临床的高度重视<sup>[1]</sup>。幽门螺杆菌(Hp)感染后在胃部定植,释放大量的酯酶、蛋白酶、磷脂酶A及其代谢毒素,从而破坏消化道黏膜的屏障功能,可导致消化道黏膜炎症、消化性溃疡、胃癌等消化系统疾病,是引起上消化道出血的高危因素,因此对合并Hp感染的冠心病患者行PCI后应特别重视抗血小板治疗期间上消化道出血的预防<sup>[2]</sup>。本研究探讨了Hp感染与冠心病患者行PCI后应用抗血小板药物治疗诱发上消化道出血的关系,现将结果报道如下:

## 1 资料与方法

选取我院心血管内科2009-01-01至2014-12-31行PCI的1482例患者进行回顾性分析,根据患者PCI术后C-14尿素呼吸实验结果分为Hp阳性患者921例,Hp阴性患者561例(Hp阴性组),同时根据患者是否接受Hp根除治疗将Hp阳性患者分为治疗组387例和非治疗组534例。收集3组患者的一般临床资料,并进行1年随访,对比上消化道出血发生率。

**纳入标准:**(1)冠心病患者的诊断依据美国心脏病协会/美国心脏病学会(ACA/AHA)的诊断标准,消化道出血的诊断依据内镜及实验室检查确诊;(2)在本院接受PCI治疗,术后48h内接受C-14尿素呼吸实验检测;(3)纳入患者术后均接受抗血小板药物阿司匹林治疗;(4)纳入研究对象的各项临床资料完整。

**排除标准:**(1)合并肝肾功能疾病患者,血清肌酐大于 $150\mu\text{mol/L}$ ,谷丙转氨酶、谷草转氨酶较正常值2倍以上升高患者;(2)具有脑血管病史患者;(3)PCI术前因肝硬化等原因具有消化道活动

性出血疾病患者;(4)凝血功能异常患者;(5)贫血患者,贫血诊断标准:内科学第8版,成年男性的血红蛋白低于 $120\text{g/L}$ 或红细胞少于 $4\times 10^{12}/\text{L}$ ,成年女性血红蛋白低于 $105\text{g/L}$ 或红细胞少于 $3.5\times 10^{12}/\text{L}$ 者;(6)病历等资料不完整的患者。

**抗血小板治疗方法:**行PCI手术前一日给予氯吡格雷300mg、阿司匹林300mg,顿服。术后次日起,口服氯吡格雷75mg/d、阿司匹林100mg/d,顿服,直至术后1年。

**C-14尿素呼吸实验:**嘱患者晨起空腹漱口后口服C-14尿素胶囊1粒,静坐25min后向呼气瓶吹气。向呼气瓶内加入闪烁液2.5ml,检测C-14放射性活度。如C-14尿素呼吸实验(UBT) $>200\text{dpm}/\text{mmol CO}_2$ 时判断为Hp感染阳性。

**Hp根除治疗方法:**三联治疗方案:口服奥美拉唑肠溶片(商品名:奥西康,江苏联环药业股份有限公司生产,规格:20mg,国药准字H10980267)20mg/次,1次/d;克拉霉素胶囊(海南中和药业有限公司生产,规格:0.25g,国药准字H20046464)0.25g/次,2次/d;阿莫西林胶囊(商品名:阿莫仙,珠海联邦制药股份有限公司生产,规格:0.5g,国药准字H20003263)0.5g/次,3次/d。连续用药7d。

**上消化道出血诊断标准:**主要依据内镜检查、粪便检测,内镜检查可见胃、十二指肠出现点状、线状或弥散状出血;粪便表现为黑便、柏油样大便、呕血、粪便潜血等。

**统计学方法:**数据分析在SAS 9.3软件包中处理。正态分布的计量指标采用均数 $\pm$ 标准差表示,百分比资料采用卡方检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

3组患者一般临床资料及随访1年的各指标比较(表1):3组患者在性别、年龄、合并疾病方面,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。非治疗组患者上消化道出血率(5.2%)显著高于Hp阴性组(1.8%)和治

疗组(1.8%), 差异均具有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。非治疗组的呕血+黑便、黑便发生率均高于治疗组和 Hp 阴性组( $P$ 均 $<0.05$ )。非治疗组贫血发生率(100%)显著高于治疗组(57.1%)和 Hp 阴性组(50.0%), 差异均具有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。Hp 阳性患者中, 治疗组 1 年后 Hp 阴性率(82.4%)显著高于非治疗组(0), 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 3 组患者一般临床资料及随访 1 年的各指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	Hp 阴性组 (n=561)	治疗组 (n=387)	非治疗组 (n=534)	P 值
一般临床资料				
男 [例 (%)]	329 (58.6)	260 (67.2)	311 (58.2)	$>0.05$
年龄 (岁)	67.8 $\pm$ 7.9	69.1 $\pm$ 8.2	67.2 $\pm$ 7.6	$>0.05$
合并高血压 [例 (%)]	298 (53.1)	194 (50.1)	275 (51.5)	$>0.05$
合并糖尿病 [例 (%)]	97 (17.3)	40 (10.3)	89 (16.7)	$>0.05$
合并高脂血症 [例 (%)]	209 (37.3)	189 (48.8)	193 (36.1)	$>0.05$
吸烟 [例 (%)]	174 (31.0)	121 (31.3)	155 (29.0)	$>0.05$
饮酒 [例 (%)]	94 (16.8)	41 (10.6)	86 (16.1)	$>0.05$
随访 1 年结果				
上消化道出血 [例 (%)]	10 (1.8)	7 (1.8)	28 (5.2) <sup>△</sup>	$<0.01$
呕血+黑便	0	0	6 (21.4) <sup>△</sup>	
黑便	2 (20.0)	1 (14.3)	16 (57.1) <sup>△</sup>	
大便潜血	8 (80.0)	6 (85.7)	6 (21.4)	
贫血 [例 (%)]	5 (50.0)	4 (57.1)	28 (100.0) <sup>△</sup>	$<0.01$
血红蛋白 (g/L)	133 $\pm$ 9	127 $\pm$ 11	122 $\pm$ 10	$>0.05$
肌酐 ( $\mu$ mol/L)	95 $\pm$ 13	102 $\pm$ 12	108 $\pm$ 11	$>0.05$
血浆凝血酶原时间 (s)	14 $\pm$ 2	15 $\pm$ 1	13 $\pm$ 1	$>0.05$
谷丙转氨酶 (U/L)	24 $\pm$ 9	27 $\pm$ 8	30 $\pm$ 6	$>0.05$
Hp 阴性 [例 (%)]	-	319 (82.4)	0 <sup>△</sup>	$<0.01$

注: Hp: 幽门螺杆菌; -, 未统计。与 Hp 阴性组比<sup>△</sup> $P<0.05$ ; 与治疗组比<sup>△</sup> $P<0.05$

### 3 讨论

PCI 术作为治疗冠心病的重要手段, 目前已广泛应用于临床, 但术中旋磨、机械扩张等操作可引起冠状动脉粥样斑块发生破裂, 破坏血管内皮的完整性, 进而导致细胞因子大量释放, 激活血小板而引起凝血机能变化, 使血栓形成的风险大大增加<sup>[3]</sup>, 因而在 PCI 围手术期应给予抗血小板治疗, 以确保手术成功, 对患者的预后有益。阿司匹林、氯吡格雷双重是常用的抗血小板治疗药物组合, 其抗血小板效果已得到临床验证<sup>[4]</sup>。但抗血小板治疗可引起上消化道出血, 造成出血性不良反应, 在用药过程中应注意预防<sup>[5]</sup>。

抗血小板治疗方案中的阿司匹林可作用于胃黏膜的磷脂层, 破坏胃黏膜的屏障作用, 同时减少前列腺素的合成, 使胃酸分泌增多、胃黏膜攻击因子活性增强, 进而导致上消化道黏膜发生糜烂、出血、穿孔等病变<sup>[6]</sup>。氯吡格雷是一种二磷酸腺苷受体拮抗剂, 在抑制血小板活性同时, 还可抑制血小

板释放血管生长因子, 不利于血管新生和胃肠道黏膜溃疡的愈合<sup>[7]</sup>。尤其是在伴有 Hp 感染时, 胃黏膜修复能力低下, 导致上消化道出血的风险提高<sup>[8]</sup>。

Hp 感染后通过在胃黏膜定植, 释放酯酶、蛋白酶等毒性物质, 破坏胃黏膜的屏障功能。Hp 还可诱导中性粒细胞浸润和炎性细胞因子的大量释放, 引起机体炎性反应和异常免疫反应, 进一步加重胃黏膜的损害<sup>[9]</sup>, 对 Hp 感染患者进行抗血小板治疗可使上消化道出血的风险大大增加。

一旦确诊为 Hp 感染阳性, 应立即给予抗 Hp 治疗, 目前临床上以两种抗生素、质子泵抑制剂三联疗法比较常用。质子泵抑制剂奥美拉唑的抑酸作用强大、起效迅速、持续时间长, 可有效抑制基础胃酸的分泌和各种使刺激引起的胃酸分泌, 使胃内环境中 pH 值升高, 不利于幽门螺杆菌的生长<sup>[10]</sup>。阿莫西林是  $\beta$  内酰胺类抗生素, 尽管临床应用较广泛, 但 Hp 对其耐药性仍少见。克拉霉素也是对 Hp 敏感的抗生素。奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素三联治疗方案对幽门螺杆菌清除效果良好<sup>[10-14]</sup>。

本研究结果提示, Hp 阳性患者在接受 PCI 术后的上消化道出血的风险大大提高, 经过三联疗法治疗后可有效降低上消化道出血的风险。在 Hp 阳性患者中, 治疗组 1 年后的 Hp 阴性率显著的高于非治疗组, 这一结果提示, 奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素三联治疗方案对幽门螺杆菌清除效果良好。

在已发生上消化道出血的患者中, 非治疗组的黑便、呕血+黑便发生率均高于治疗组和 Hp 阴性组, 非治疗组的贫血发生率显著的高于治疗组和 Hp 阴性组, 这一结果提示, 未接受三联治疗的 Hp 阳性者上消化道出血程度更加严重, 所有患者上消化道出血后均引起贫血, 而 Hp 阴性和已接受三联治疗的 Hp 阳性者出血程度较轻, 仅有部分患者引起贫血。

本研究结果表明, Hp 感染阳性的冠心病患者 PCI 术后应用抗血小板药物治疗会加大上消化道出血的风险, 采取抗 Hp 治疗具有降低出血风险效果。

### 参考文献

- 杜大勇, 柳杨, 李运田, 等. 三联抗血小板在老年复杂冠状动脉介入患者术后有效性和安全性对照研究. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11: 599-603.
- 李彪, 周涛龙, 赵强, 等. 不同抗血小板方案对急性冠状动脉综合征经皮冠状动脉介入术后患者的疗效与安全性研究. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 8: 6825-6828.
- 陈治平, 俞康, 赵浩丞, 等. 成人血小板减少症与幽门螺杆菌感染

- 的相关性及根除治疗对血小板影响. 中华医院感染学杂志, 2015, 25: 4653-4655.
- [4] 彭利, 张蓝宁, 陈曦, 等. CYP2C19 功能缺失性等位基因与老年冠心病患者支架植入术后氯吡格雷抗血小板反应性和疗效的药物基因组学研究. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 7: 721-726.
- [5] 苏嘉, 杜为平, 陈晓敏, 等. 并存疾病对氯吡格雷抗血小板治疗的影响. 中华心血管病杂志, 2013, 41: 626-628.
- [6] Lucitt MB, O'Brien S, Cowman J, et al. Assaying the efficacy of dual-antiplatelet therapy: use of a controlled-shear-rate microfluidic device with a well-defined collagen surface to track dynamic platelet adhesion. Anal Bioanal Chem, 2013, 405: 4823-4834.
- [7] 张晋伟, 黄方炯, 杨禁非, 等. 术前双联抗血小板药物治疗对非体外循环冠状动脉旁路移植术围手术期出血的影响. 中华医学杂志, 2015, 95: 1934-1937.
- [8] 张蓝宁, 郑小琴, 徐斌, 等. 中国汉族老年急性冠脉综合征患者氯吡格雷抗血小板治疗反应性的药物基因组学相关分析. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11: 906-911.
- [9] 任军伟, 陈建魁, 丛玉隆, 等. VerifyNow 抗血小板治疗监测系统检测氯吡格雷抗血小板聚集的应用价值. 中华检验医学杂志, 2013, 36: 449-451.
- [10] 范金花, 王义国, 刘长虹, 等. 左氧氟沙星三联疗法治疗幽门螺杆菌感染的临床研究. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2013, 6: 140-143.
- [11] 吕永铭, 冀晓庆, 王淑亮, 等. 克拉霉素治疗幽门螺杆菌感染患者的临床疗效研究. 中华医院感染学杂志, 2015, 19: 1997-1998, 2001.
- [12] 陈虹燕, 宁琳洪, 程姮, 等. 多种药物的使用与上消化道出血危险关系的病例对照研究. 药物流行病学杂志, 2016, 25: 239-243.
- [13] Sengupta N, Feuerstein JD, Patwardhan VR, et al. The risks of thromboembolism vs. recurrent gastrointestinal bleeding after interruption of systemic anticoagulation in hospitalized inpatients with gastrointestinal bleeding: a prospective study. Am J Gastroenterol, 2015, 110: 328-335.
- [14] 邱洪, 陈珏, 杨跃进, 等. 经皮冠状动脉介入治疗后消化道出血的治疗经验. 中国循环杂志, 2013, 28: 250-253.

(收稿日期: 2016-03-10)

(编辑: 王宝茹)

## 病例报告

### 左心室憩室三例

温文, 罗鹏, 张宇, 梁政, 李波, 陈晓于, 黄石安

#### 1 临床资料

患者 1, 女性, 64 岁, 因反复胸闷 3 年, 再发 1 个月来我院就诊。患者 3 年前经冠状动脉造影行支架置入术。否认高血压病史。查体、心电图等均未见异常。冠状动脉计算机断层摄影术血管造影(CTA)提示:左心室下内后壁可见一类条带状异常突起,与左心室腔相通,局限性向室外突出,于左心室舒张期显示较清晰。大小约 21.3 mm × 7.2 mm, 颈部宽约 6.4 mm, 邻近室壁厚度约 7.0 mm。另于左心室膜周部可见一尖角影突起,大小约 6.0 mm × 3.1 mm, 距离室间隔的心肌厚度约 4.3 mm。结论:左心室下内后壁憩室。行左心室造影提示下内后壁憩室形成,室壁运动未见明显异常,左心室射血分数 56%。

患者 2, 男性, 81 岁, 因反复心前区痛闷 5 年, 再发 2 周入院。患者否认高血压病史。查体、心电图未见异常。冠状动脉 CTA 示:心脏为右冠优势型供血,左主干混合型斑块形成并轻度狭窄(<50%),未见左心室憩室。行左心室造影提示:左心室静脉窦瘘伴憩室形成,左心室射血分数 60%。

患者 3, 男性, 48 岁, 因反复胸痛 5 d 入院。患者否认高血压、糖尿病、手术史。查体、心电图及正侧位 X 线胸片均未见异常。行左心室造影示:左心室前壁运动减弱,收缩功能大致正常,左心室射血分数 52%,左心室静脉窦瘘伴憩室形成,造影剂经心小静脉显影至冠状窦口。

#### 2 讨论

心脏憩室是一种罕见的心腔局部向外突出的心脏畸形,各心室均可发生,其中左心室憩室最常见。大多数认为心脏憩室的病因与胚胎发育异常或冠状动脉血管异常引起的心肌缺血有关,多数为先天性因素。

心脏憩室诊断较为困难,超声心动图和心血管造影是诊断本病的最重要检查方法。本研究 3 例患者均无高血压病史,综合患者检查方法发现,患者 1 心脏 CTA 及左心室造影均发现憩室,患者 2、3 经造影检查均可确诊憩室。值得注意的是,患者 3 左心室造影发现憩室与心小静脉相连,左心室收缩期经造影剂显影至冠状窦口,进入静脉系统,左心室静脉窦瘘伴憩室形成,类似左向右分流先天性心脏畸形,在我院还是首次发现,患者经皮冠状动脉介入治疗后胸痛症状缓解,出院随访无明显不适,提示左心室静脉窦瘘暂未引起明显血流动力学改变,半年后复查左心室造影,如出现明显盗血现象,还需外科手术治疗。

对于左心室憩室的治疗,目前认为肌型及左心室孤立性憩室无症状时不需手术切除。若为纤维型且有临床症状,常合并易破裂出血等多采取手术治疗。本研究 3 例患者无憩室引发的不适症状或并发症,均予保守治疗,并进行追踪随访。

(收稿日期:2016-07-23)

(编辑:王宝茹)

作者单位:524000 广东省湛江市, 广东医科大学附属第一医院 心内科二区

作者简介:温文 硕士研究生 主要从事冠心病介入方向研究 Email: raywenwen@126.com 通讯作者:黄石安 Email: huangshian1969@126.com

中图分类号:R54 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2016)11-1063-01

## 冠心病研究

## 估算肾小球滤过率与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心肌无复流的相关性研究

李凤丽\*, 任法新, 董梅

## 摘要

目的: 探讨估算肾小球滤过率(eGFR)与急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者心肌无复流(MNR)的相关性。

方法: 收集 2013-01 至 2015-06 期间烟台毓璜顶医院因 STEMI 接受急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的患者 461 例, 其中男 373 例, 女 88 例, 平均年龄(61.46±12.29)岁。PCI 成功开通心外膜血管后仍有部分患者存在心肌灌注不足的表现, 即心肌无复流(MNR)。MNR 定义为心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)血流分级 <3 级或 TIMI 3 级且心肌呈色分级(MBG)≤2。461 例患者中 98 例发生 MNR(无复流组), 363 例成功复流(复流组)。根据 MDRD(Modification of Diet in Renal Disease)公式计算 eGFR。比较两组球囊扩张时间、病变长度变化。

结果: 461 例患者中共计 98 例(21.26%)患者发生 MNR。410 例(88.94%)患者 PCI 术后冠状动脉血流达 TIMI 3 级(复流组 363 例, 无复流组 47 例); 334 例(72.45%)患者 MBG3 级(复流组 334 例, 无复流组 0 例), 两组比较差异均有统计学意义( $P<0.001$ )。与复流组相比, 无复流组发病至球囊扩张时间较长( $P<0.001$ ), syntax 评分较增加( $P<0.001$ ), 病变长度较延长( $P=0.017$ ), 差异均有统计学意义。多因素 Logistic 回归分析表明收缩压[比值比(OR):0.984, 95% 可信区间(CI):0.970~0.984,  $P=0.023$ ]、左心室射血分数(OR:0.957, 95% CI:0.913~0.987,  $P=0.031$ )、eGFR(OR:0.964, 95% CI:0.950~0.964,  $P<0.001$ )、发病至球囊扩张时间(OR:1.004, 95% CI:1.002~1.004,  $P=0.001$ )是 MNR 发生的独立危险因素。受试者工作特征(ROC)曲线显示 eGFR[曲线下面积:0.801, 95% CI:0.743~0.859,  $P<0.001$ ; 理想阈值 74.78 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>), 敏感性为 73.7%, 特异性为 77.3%]可以较好的预测 MNR 发生。

结论:eGFR 降低与 STEMI 患者行急诊 PCI 术后 MNR 的发生密切相关。

关键词 肾小球滤过率; 心肌梗死; 无复流

## Relationship Between Estimated Glomerular Filtration Rate and Myocardial No-reflow in Patients With Acute ST-elevation Myocardial Infarction

LI Feng-li\*\*, REN Fa-xin, DONG Mei.

Department of Cardiology Yuhuangding Hospital, Yantai (264000), Shandong, China

Corresponding Author: DONG Mei, Email: dongmei0212@126.com.

## Abstract

Objective: To explore the relationship between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and myocardial no-reflow (MNR) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) after primary percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods: A total of 461 eligible STEMI patients treated by primary PCI in our hospital from 2013-01 to 2015-06 were enrolled including 373 male and 88 female with the mean age of (61.46±12.29) years. MNR was defined as TIMI<grade 3 or TIMI grade 3 with myocardial blush grades (MBG)≤2. The patients were divided into 2 groups: MNR group,  $n=98$  (21.26%) and Re-flow group,  $n=363$ . eGFR was calculated by MDRD (modification of diet in renal disease) equation. The balloon dilatation time and lesion length were compared between 2 groups.

Results: There were 410 (88.94%) patients reached post PCI TIMI grade 3 including 363 in Re-flow group and 47

基金项目: 山东省自然科学基金联合专项(批准编号:ZR2014HL009)

作者单位: 264000 山东省烟台市, 烟台毓璜顶医院 心内科

作者简介: 李凤丽 住院医师 硕士 主要从事冠心病临床研究 Email:muzilishiwo@163.com 通讯作者: 董梅 Email:dongmei0212@126.com

\*现在山东省淄博市中心医院重症医学科工作(255000) \*\*Now working in Zibo City Central Hospital of Shandong Province

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2016)11-1064-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.006

in MNR group; 334 (72.45%) patients with MBG grade 3 including 334 in Re-flow group, 0 in MNR group, all  $P < 0.001$ . Compared with Re-flow group, MNR group had prolonged time from onset to balloon dilatation,  $P < 0.001$ , increased syntax score,  $P < 0.001$  and extend length of lesion,  $P = 0.017$ . Multi Logistic regression analysis showed that systolic blood pressure (OR=0.984, 95% CI 0.970-0.998,  $P = 0.023$ ), left ventricular ejection fraction (OR=0.957, 95% CI 0.913-0.987,  $P = 0.031$ ), eGFR (OR=0.964, 95% CI 0.950-0.964,  $P = 0.001$ ), the time from onset to balloon dilatation (OR=1.004, 95% CI 1.002-1.004,  $P = 0.001$ ) were the independent risk factors for MNR occurrence. The area of  $ROC_{eGFR} = 0.801$ , (95% CI 0.743-0.859,  $P < 0.001$ ) and the optimal threshold=74.78 ml/(min $\cdot$ 1.73m $^2$ ) with the sensitivity of 73.7% and specificity of 77.3% may better predict the incidence of MNR.

Conclusion: Decreased eGFR was closely related to MNR occurrence in STEMI patients after primary PCI.

**Key words** Glomerular filtration rate; Myocardial infarction; No-reflow

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1064.)

急诊经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 再灌注治疗使急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者的死亡率显著下降。但是, 心外膜冠状动脉阻塞血管的开通并不意味着心肌组织水平的有效灌注。PCI 成功开通心外膜血管后仍有部分患者存在心肌灌注不足的表现, 即心肌无复流 (MNR)。MNR 的发生与心肌梗死面积延展、心力衰竭、恶性心律失常发生密切相关, 增加急性心肌梗死 (AMI) 患者 PCI 后短期和长期死亡率, 是 AMI 患者临床预后的独立预测因子之一<sup>[1]</sup>。目前, MNR 的发生机制尚不清楚。研究表明, 内皮细胞损伤、炎症反应、氧化应激、白细胞和血小板阻塞微血管、微栓塞等可能是 MNR 发生的主要机制<sup>[2]</sup>。

估算肾小球滤过率 (eGFR) 是评估肾功能的可靠指标。研究证实, eGFR 越低, 心血管疾病发病率越高<sup>[3]</sup>, eGFR 下降是 STEMI 患者 PCI 后短期和长期预后的独立危险因子<sup>[4]</sup>。参与动脉粥样硬化的因素如内皮细胞功能障碍、血管炎症反应和氧化应激损伤可能影响肾功能, 导致 eGFR 下降。基础和临床实验均已证实慢性肾脏疾病患者存在明显的炎症反应和氧化应激状态<sup>[5]</sup>。eGFR 与 STEMI 患者 PCI 术后 MNR 发生的关系尚不清楚。本研究通过收集行急诊 PCI 的 STEMI 患者, 探讨 eGFR 与 STEMI 患者 PCI 后 MNR 发生之间的关系, 为早期识别 MNR 高危患者提供有效的预测因子。

## 1 资料与方法

对象: 收集 2013-01 至 2015-06 期间烟台毓璜顶医院因 STEMI 接受急诊 PCI 的 490 例患者的临床

资料。纳入标准: 持续性胸痛  $> 30$  min, 对硝酸甘油反应差; 12 导联标准心电图示两个或两个以上相邻导联 ST 段抬高  $\geq 0.2$  mV 或新发完全性左束支传导阻滞; 心肌损伤标志物肌酸激酶 MB 同工酶 (CK-MB) 或肌钙蛋白 I (TnI)  $\geq$  正常值上限 2 倍; 发病 12 h 内行急诊 PCI。排除标准: 既往急、慢性冠状动脉粥样硬化性心脏病或心力衰竭病史; 发病至球囊扩张时间  $> 12$  h; 未成功 PCI; 溶栓治疗; 急、慢性感染或炎症性疾病; 恶性肿瘤疾病病史。490 例患者中 29 例 (17 例因发病至球囊扩张时间  $> 12$  h, 8 例未成功 PCI, 3 例术前应用溶栓药物, 1 例自通) 被排除。本研究最终纳入 461 例 STEMI 患者。

急诊 PCI: 所有 STEMI 患者均于入院后即刻口服阿司匹林 300 mg、硫酸氢氯吡格雷 (波立维) 300 mg 后转入心导管室。采用桡动脉作穿刺点使用 5F 或 6F 动脉鞘管 (Cordis 公司, 美国) 进行选择性冠状动脉造影, 经标准体位, 多角度投射, 确定梗塞相关动脉。据血栓负荷情况决定是否应用抽吸导管 (Diver CE, Invatec) 抽吸血栓。依据梗塞相关动脉冠状动脉造影狭窄程度决定是否通过球囊扩张开通狭窄血管, 球囊预扩张后置入支架或直接置入支架。PCI 术中静脉给予普通肝素 3000~10000 IU, 必要时给予血小板糖蛋白 II b/ III a 受体抑制剂。

冠状动脉血流评估及分组: 应用 QCA 系统评价冠心病患者的冠状动脉造影结果。采用心肌梗死溶栓治疗临床试验 (TIMI) 血流分级<sup>[6]</sup>、校正的 TIMI 帧数 (cTFC)<sup>[7]</sup> 和心肌呈色分级 (MBG)<sup>[8]</sup> 评估冠状动脉血流情况。分别由 2 名心脏造影专家对造影结果进行评估, 结果不一致时, 由 2 名专家协商解决。急诊 PCI 后 MNR 定义为 TIMI  $< 3$  或 TIMI 3 且心肌呈色分级 (MBG)  $\leq 2$ 。461 例患者中 98 例发生 MNR (无

复流组), 363 例成功复流(复流组)。

eGFR: 入院即刻经肱静脉采集血样本测定血肌酐水平。根据 MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 公式计算 eGFR。MDRD:eGFR[ml/(min·1.73m<sup>2</sup>)] = 186 × 血肌酐<sup>-1.154</sup> × 年龄<sup>-0.203</sup>, 女性患者 × 0.742。

统计学方法: 采用 SPSS17.0 软件包对数据资料进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 计数资料以实际数目和百分数 (%) 表示。计量资料两组间比较采用 *t* 检验, 计数资料两组间比较采用 Fisher exact 检验。多因素 Logistic 回归分析 eGFR 与 MNR 的发生是否独立相关。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般临床资料比较(表 1)

与复流组相比, 无复流组女性患者增多 (P=0.005), 合并高龄 (P=0.002)、糖尿病 (P=0.014) 的发生率增加, 收缩压 (P<0.001) 和舒张压 (P=0.012) 下降, 入院时 killp 分级 >2 级 (P<0.001) 和左心室射血分数 (P<0.001) 代表的心功能减低, 肌酸激酶 MB 同工酶 (P<0.001) 和尿酸 (P=0.028) 水平升高, eGFR (P<0.001) 和甘油三酯 (P=0.043) 水平下降。其余指标两组间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	复流组 (n=363)	无复流组 (n=98)	P 值
年龄 (岁)	61.21 ± 12.00	65.59 ± 12.34	0.002
女性 [例 (%) ]	59 (16.25)	29 (29.59)	0.005
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	24.70 ± 2.20	25.10 ± 2.30	0.097
心率 (次/min)	74.86 ± 16.29	76.80 ± 19.74	0.319
吸烟 [例 (%) ]	174 (47.93)	45 (45.92)	0.734
高血压 [例 (%) ]	185 (50.96)	49 (50.00)	0.910
糖尿病 [例 (%) ]	124 (34.16)	47 (47.96)	0.014
收缩压 (mmHg)	131.45 ± 24.93	120.42 ± 22.97	<0.001
舒张压 (mmHg)	78.88 ± 16.77	74.18 ± 15.13	0.012
入院时 killp 分级 > 2 级 [例 (%) ]	12 (3.30)	22 (22.40)	<0.001
左心室射血分数 (%)	46.00 ± 8.00	38.00 ± 10.00	<0.001
血红蛋白 (g/dl)	147.01 ± 16.45	144.05 ± 16.06	0.114
血小板 (× 10 <sup>9</sup> /L)	205.46 ± 54.55	200.11 ± 62.55	0.405
白细胞 (× 10 <sup>9</sup> /L)	10.16 ± 3.23	10.91 ± 3.76	0.051
肌酸激酶 MB 同工酶峰值 (ng/ml)	231.1 ± 82.3	262.4 ± 80.7	<0.001
尿酸 (μmol/L)	336 ± 89.35	358.57 ± 91.89	0.028
估算肾小球滤过率 [ml/(min·1.73 m <sup>2</sup> ) ]	101.48 ± 29.96	69.46 ± 23.73	<0.001
血糖 (mmol/L)	7.11 ± 3.19	7.40 ± 2.41	0.412
胆固醇 (mmol/L)	5.07 ± 1.05	4.92 ± 1.02	0.213
甘油三酯 (mmol/L)	1.64 ± 1.22	1.38 ± 0.65	0.043
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	1.19 ± 0.27	1.20 ± 0.24	0.603
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	3.24 ± 0.89	3.25 ± 1.02	0.942

注: 1 mmHg=0.133 kPa

### 2.2 两组患者 PCI 资料比较(表 2)

共计 98 (21.26%) 例 STEMI 患者发生 MNR。410 例 (88.94%) 患者 PCI 术后冠状动脉血流达 TIMI 3 级 (复流组 363 例, 无复流组 47 例), 两组比较差异有统计学意义 (P<0.001)。334 例 (72.45%) 患者 MBG3 级 (复流组 334 例, 无复流组 0 例), 两组比较差异有统计学意义 (P<0.001)。与复流组相比, 无复流组发病至球囊扩张时间较长 (P<0.001), syntax 评分较增加 (P<0.001), 病变长度较延长 (P=0.017), 差异均有统计学意义。

表 2 两组患者经皮冠状动脉介入治疗资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	复流组 (n=363)	无复流组 (n=98)	P 值
发病至球囊扩张时间 (h)	4.77 ± 2.44	6.58 ± 3.05	<0.001
病变血管数目 (支)	1.87 ± 0.83	1.95 ± 0.83	0.428
syntax 评分 (分)	14.74 ± 8.03	20.11 ± 9.34	<0.001
术前 TIMI 0 级 [例 (%) ]	316 (87.05)	89 (90.81)	0.385
病变长度 (mm)	28.23 ± 9.85	30.81 ± 7.88	0.017
罪犯血管 [例 (%) ]			0.542
左前降支	174 (47.93)	53 (54.08)	
左回旋支	41 (11.30)	9 (9.20)	
右冠状动脉	148 (40.77)	36 (36.72)	
病变部位 [例 (%) ]			0.104
近段	201 (55.37)	60 (61.23)	
中段	133 (36.63)	36 (36.73)	
远段	29 (8.00)	2 (2.04)	
术后 TIMI3 级 [例 (%) ]	363 (100.00)	47 (47.96)	<0.001
矫正的 TIMI 帧数	26.59 ± 4.68	48.25 ± 6.91	<0.001
MBG3 级 [例 (%) ]	334 (92.01)	0 (0.00)	<0.001
抽吸导管应用 [例 (%) ]	211 (58.13)	55 (56.12)	0.404

注: TIMI: 心肌梗死溶栓治疗临床试验; MBG: 心肌呈色分级

### 2.3 MNR 的独立预测因素(表 3)

对影响事件发生的变量包括年龄、糖尿病、吸烟、收缩压、左心室射血分数、白细胞、血糖、eGFR、发病至球囊扩张时间、syntax 评分、病变长度进行回归分析。单因素分析结果提示年龄、收缩压、左心室射血分数、eGFR、发病到球囊扩张时间是 MNR 发生的危险因素 (P<0.05)。多因素 Logistic 回归分析表明收缩压 [比值比 (OR) = 0.984, 95% 可信区间 (CI): 0.970~0.984, P=0.023]、左心室射血分数 (OR: 0.957, 95% CI: 0.913~0.987, P=0.031)、eGFR (OR: 0.964, 95% CI: 0.950~0.964, P<0.001)、发病至球囊扩张时间 (OR: 1.004, 95% CI: 1.002~1.004, P=0.001) 是 MNR 发生的独立危险因素。

### 2.4 ROC 曲线结果(图 1)

显示 eGFR [曲线下面积: 0.801, 95% CI: 0.743~0.859, P<0.001; 理想阈值 74.78 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)] 对 MNR 发生具有较好的预测价值, 敏感性为 73.7%, 特异性为 77.3%。

表 3 心肌无复流的独立预测因素

项目	单因素			多因素		
	比值比	95% 可信区间	P	比值比	95% 可信区间	P
年龄	1.032	1.004~1.060	0.026	0.979	0.947~1.013	0.224
糖尿病	1.655	0.156~0.826	3.318	-		
吸烟	0.908	0.485~1.701	0.764	-		
收缩压	0.984	0.972~0.997	0.019	0.984	0.970~0.984	0.023
左心室射血分数	0.931	0.915~0.957	<0.001	0.957	0.913~0.987	0.031
白细胞	1.043	0.955~1.139	0.352	-		
血糖	1.038	0.947~1.137	0.427	-		
eGFR	0.962	0.949~0.974	<0.001	0.964	0.950~0.964	<0.001
发病至球囊扩张时间	1.004	1.002~1.006	<0.001	1.004	1.002~1.004	0.001
syntax 评分	0.102	0.002~0.011	0.173	-		
病变长度	1.026	0.997~1.057	0.082	-		

注:eGFR: 估算肾小球滤过率; -: 未做

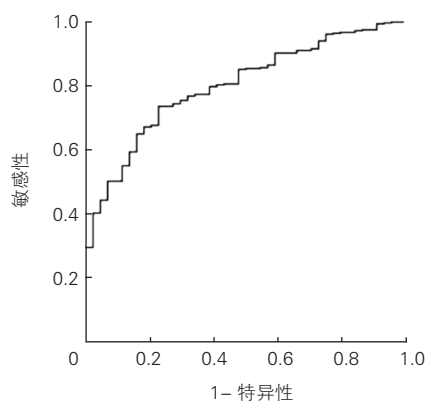


图 1 受试者工作特征曲线结果

### 3 讨论

本研究结果发现入院时 eGFR 下降是 STEMI 患者 PCI 术后 MNR 发生的独立危险因素, 有利于识别 MNR 高危患者, 为 MNR 的防治提供了新的靶点。

肾功能不全作为心血管疾病的等危症, 是一个新的心血管疾病独立危险因素。慢性肾脏疾病 2 期患者即出现动脉硬化度增加的表现<sup>[9]</sup>, 3 期(慢性肾脏病分期)患者左心室收缩和舒张功能减低, 左心房容积增加<sup>[10]</sup>。eGFR 轻度降低与左心室肥厚亦高度相关<sup>[11]</sup>。Marenzi 等<sup>[12]</sup>研究表明肾功能不全是 PCI 术后造影剂肾病的独立危险因素。Shlipak 等<sup>[13]</sup>纳入 130 000 余例 AMI 患者研究发现入院 1 个月内中度肾功能不全患者死亡率较肾功能正常者显著升高(44%vs13%), 提示慢性肾脏病与 AMI 患者预后密切相关, 其他学者研究也证实了上述研究结果<sup>[14]</sup>。此外, 有研究显示 eGFR 降低的 AMI 患者对缺血再灌注损伤的敏感性增加<sup>[15]</sup>, 是 AMI 患者 PCI 术后心肌缺血再灌注损伤的独立危险因素<sup>[16]</sup>。由此可见, eGFR 降低代表的肾功能不全是心

血管疾病的重要影响因素。

本研究发现 eGFR 下降与 STEMI 患者 PCI 术后 MNR 发生密切相关, 与近期其他学者研究结果相似。Sobkowicz 等<sup>[17]</sup>应用矫正的 TIMI 帧数(cTFC)评估终末期肾病患者冠状动脉血流量, 发现左前降支、左回旋支和右冠状动脉 cTFC 分别为  $34.7 \pm 16$ 、 $41.5 \pm 25$  和  $30.9 \pm 18$ , 较正常冠状动脉明显升高, 提示终末期肾病患者冠状动脉血流量降低。Kurtul 等<sup>[18]</sup>纳入 673 例行急诊 PCI 的 STEMI 患者, 依据入院时 eGFR 分为正常肾功能组 [eGFR >90 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>)]、轻度肾功能不全组 [eGFR 60~89 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>)] 和 中度肾功能不全组 [eGFR 30~59 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>)]。探讨入院时 eGFR 与 MNR 的相关性, 发现轻-中度肾功能不全是 MNR 独立危险因素 (OR=0.942, P<0.001)。参与动脉粥样硬化的因素如内皮细胞功能障碍、氧化应激反应和血管炎性损伤可能影响肾功能, 导致 eGFR 下降。Ferrer-Hita 等<sup>[19]</sup>研究报道肾功能不全患者多伴有高龄、糖尿病等合并症。高龄和糖尿病是肾功能不全发生和不断进展的重要危险因素。本研究中无复流组年龄较复流组显著升高, 糖尿病患者较复流组显著增多, 考虑为无复流组 eGFR 降低可能与该组患者年龄增加, 合并糖尿病患者较多有关。此外, 本研究发现收缩压降低是 STEMI 患者 MNR 的独立危险因素, 与 Zhou 等<sup>[20]</sup>研究结果一致。因此该研究结果需要除外 AMI 后心脏泵血功能减低, 收缩压下降引起的肾脏灌注减少导致的 eGFR 下降。

eGFR 下降促进 STEMI 患者 PCI 术后 MNR 发生的具体机制尚不清楚, 可能包含多种因素。eGFR 下降患者肾脏清除促炎细胞因子功能下降, 醛固酮水平升高, 常存在持续炎症-氧化状态<sup>[21]</sup>。C 反应蛋白水平是炎症反应的有效标志物。研究已表明肾功能不全早期 C 反应蛋白水平即较肾功能正常时明显升高<sup>[22]</sup>, 慢性肾功能衰竭患者 C 反应蛋白水平更是明显升高<sup>[23]</sup>。慢性肾功能损伤是一个多因素参与的复杂病理过程, 其中氧化应激在肾功能损伤不断进展中具有关键地位。Kuczmarsk 等研究表明肾大部切除鼠心肌缺血再灌注后心肌组织中氧化应激标志物 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 水平显著升高。Gür 等<sup>[2]</sup>研究证实氧化应激与 STEMI 患者发生 MNR 现象有关。由此可以推测, eGFR 下降可能加重 MNR 患者的炎症氧化应激损伤, 是 MNR 发生的重要因素之一。另外, 与

eGFR 下降相关的内皮细胞损伤<sup>[24]</sup>, 血小板活性增强和血液高凝等病理生理学状态以及慢性肾脏疾病合并急性冠状动脉综合征患者药物治疗(如抗血小板药物、他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂等)不足<sup>[25]</sup>等因素也可能在 MNR 发生中具有一定作用。

MNR 的发生是一个不断发展变化的复杂病理过程, 受多种因素影响。该研究表明入院时 eGFR 下降是 MNR 发生的独立危险因素, 为早期识别 MNR 高危患者的有效标志物, 在围手术期对 eGFR 下降患者采取肾脏保护措施可能是降低 MNR 的有效方法, 为 MNR 的防治提供了一个新的靶点。

#### 参考文献

- [1] Muller O, Trana C, Eeckhout E. Myocardial no-reflow treatment. *Curr Vasc Pharmacol*, 2013, 11: 278-285.
- [2] Gür M, Türkoğlu C, Tas kın A, et al. Paraoxonase-1 activity and oxidative stress in patients with anterior ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with and without no-reflow. *Atherosclerosis*, 2014, 234: 415-420.
- [3] Irie F, Iso H, Sairenchi T, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int*, 2006, 69: 1264-1271.
- [4] Akkaya E, Ayhan E, Uyarel H, et al. The impact of chronic kidney disease on in-hospital clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2011, 39: 276-282.
- [5] Cottone S, Lorito MC, Riccobene R, et al. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic renal failure. *J Nephrol*, 2008, 21: 175-179.
- [6] Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. *Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. Circulation*, 1999, 99: 1945-1950.
- [7] Wang MC, Tsai WC, Chen JY, et al. Step wise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45: 494-501.
- [8] van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patientstreated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Circulation*, 1998, 97: 2302-2306.
- [9] Gibson CM, Murphy SA, Morrow DA, et al. Angiographic perfusion score: an angiographic variable that integrates both epicardial and tissue level perfusion before and after facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2004, 148: 336-340.
- [10] Edwards NC, Ferro CJ, Townend JN, et al. Aortic distensibility and arterial-ventricular coupling in early chronic kidney disease: a pattern resembling heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*, 2008, 94: 1038-1043.
- [11] Shi HT, Wang XJ, Li J, et al. Association of left ventricular hypertrophy with a faster rate of renal function decline in elderly patients with non-end-stage renal disease. *J Am Heart Assoc*, 2015, Nov 9;4(11). pii: e002213. doi: 10.1161/JAHA.115.002213.
- [12] Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 1780-1785.
- [13] Shlipak MG, HeideMNReich PA, Noguchi H, et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med*, 2002, 137: 555-562.
- [14] Chan MY, Becker RC, Sim LL, et al. Reperfusion strategy and mortality in ST-elevation myocardial infarction among patients with and without impaired renal function. *Ann Acad Med Singapore*, 2010, 39: 179-184.
- [15] Song Y, Yu Q, Zhang J, et al. Increased myocardial ischemia-reperfusion injury in renal failure involves cardiac adiponectin signal deficiency. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306: 1055-1064.
- [16] Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Gal-Oz A, et al. Relation of time to coronary reperfusion and the development of acute kidney injury after ST-segment elevation myocardial infarction, 2014, 114: 1131-1315.
- [17] Sobkowicz B, Tomaszuk-Kazberuk A, Kralisz P, et al. Coronary blood flow in patients with end-stage renal disease assessed by thrombolysis in myocardial infarction frame count method. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25: 926-930.
- [18] Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, et al. Mild to moderate renal impairment is associated with no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Angiology*, 2015, Aug;66(7): 644-651. doi: 10.1177/0003319714546738.
- [19] Ferrer-Hita JJ, Dominguez-Rodriguez A, Garcia-Gonzalez MJ, et al. Renal dysfunction is an independent predictor of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Int J Cardiol*, 2007, 118: 243-245.
- [20] Zhou H, He XY, Zhuang SW, et al. Clinical and procedural predictors of no-reflow in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *World J Emerg Med*, 2014, 5: 96-102.
- [21] 赵振燕, 吴永健. 慢性肾功能不全与心血管疾病关系研究. *中国循环杂志*, 2009, 24: 477-479.
- [22] Suzuki M, Seike F, Miyoshi A, et al. Critical role of systemic inflammation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with renal dysfunction. *Int J Cardiol*, 2013, 168: 3062-3064.
- [23] 刘昱圻, 高磊, 薛桥, 等. 肾功能不全老年急性冠状动脉综合征患者远期预后. *中国循环杂志*, 2012, 27: 342-345.
- [24] Batal I, De Serres SA, Mfarrej BG, et al. Glomerular inflammation correlates with endothelial injury and with IL-6 and IL-1 $\beta$  secretion in the peripheral blood. *Transplantation*, 2014, 97: 1034-1042.
- [25] Narala KR, Hassan S, LaLonde TA, et al. Management of coronary atherosclerosis and acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Probl Cardiol*, 2013, 38: 165-206.

(收稿日期: 2015-11-26)

(编辑: 梅平)



## 冠心病研究

## 血栓弹力图中血栓最大幅度值与急性冠状动脉综合征患者冠状动脉血栓病变的关系

王媛媛, 李月红, 吴英凤, 马洪俊, 王庆生, 李咏昊, 王玉平, 张杰, 刘革明

## 摘要

目的: 血栓弹力图是临床用于检测患者即时全血出凝血状态的检测工具, 通过对急性冠状动脉综合征(ACS)患者进行血栓弹力图出凝血功能检测, 了解血栓病变与血栓弹力图参数之间的关系, 评估患者血栓风险, 指导临床抗栓治疗方案。

方法: 纳入 ACS 患者共 328 例, 均给予规范双联抗血小板治疗及经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术前常规肝素, PCI 术后 12 h 内抽取血样, 进行相关实验室检测及血栓弹力图检测分析。

结果: 根据冠状动脉造影结果分为: 血栓组及非血栓组。血栓组共 66 例, 男性 58 例, 女性 8 例; 非血栓组 262 例, 男性 212 例, 女性 50 例。实验室检查结果显示: 血栓组患者白细胞计数( $P=0.02$ )、甘油三酯( $P=0.003$ )及空腹血糖( $P=0.024$ )较高, 而非血栓组患者高密度脂蛋白胆固醇水平较高, 差异有统计学意义( $P=0.009$ )。Logistic 回归分析显示: 冠心病、血栓最大幅度(MA 值)、血凝块强度(G 值)、血浆纤维蛋白原、白细胞、甘油三酯以及空腹血糖都是血栓病变的危险因素( $P<0.05$ ), 且既往冠心病病史( $P=0.018$ , 比值比=2.197, 95% 可信区间: 1.146~4.212)以及 MA 值( $P=0.006$ , 比值比=1.138, 95% 可信区间: 1.038~1.248)是 ACS 发生血栓病变的独立预测因子。

结论: 血栓弹力图检测中的 MA 值是预测 ACS 患者血栓负荷的有效指标, 对明确诊断冠心病的患者进行血栓弹力图评估能够在临床对抗血小板治疗效果进行初步评估。

关键词 急性冠状动脉综合征; 冠状动脉血栓形成; 血栓弹力图描记术

## Relationship Between Maximal Amplitude of Thrombelastography and Intracoronary Thrombus in Patients With Acute Coronary Syndrome

WANG Yuan-yuan, LI Yue-hong, WU Ying-feng, MA Hong-jun, WANG Qing-sheng, LI Yong-hao, WANG Yu-ping, ZHANG Jie, LIU Ge-ming.

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300193), China

Corresponding Author: LI Yue-hong, Email: liyuehong512@sina.com

## Abstract

Objective: Thrombelastography (TEG) has been widely used for real-time monitoring of coagulation and bleeding systems. We want to investigate the relationship between intracoronary thrombotic lesion and TEG parameters in acute coronary syndrome (ACS) patients or guiding antithrombotic therapy.

Methods: A total of 328 ACS patients were enrolled in our research. All patients received standard dual antiplatelet therapy and routine pre-PCI treatment by heparin. Blood samples were collected at 12h after PCI to conduct laboratory test and TEG analysis.

Results: According to coronary angiography (CAG), the patients were divided into 2 groups: Thrombus group,  $n=66$  including 58 male and 8 female and Non-thrombus group,  $n=262$ . In comparison, the patients in Thrombus group had the higher levels of white blood cell (WBC) ( $P=0.02$ ), triglyceride ( $P=0.003$ ) and fasting glucose ( $P=0.024$ ); while Non-thrombus group had the higher level of HDL-C ( $P=0.009$ ). Logistic regression analysis indicated that coronary artery disease (CAD),

基金项目: 天津滨海新区重点项目(2013Bwkz009)

作者单位: 300193 天津市, 天津中医药大学(王媛媛); 天津南开医院 肾脏内科(李月红); 天津海滨人民医院 心血管内科(吴英凤、马洪俊、王玉平、张杰、刘革明), 经营管理科(李咏昊); 天津肿瘤医院(王庆生)

作者简介: 王媛媛 主治医师 博士研究生 研究方向: 心血管危重症管理及抗血小板治疗、心肾联合疾病 Email: fangjie2002@sina.com

通讯作者: 李月红 Email: liyuehong512@sina.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614(2016)11-1069-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.007

the maximal amplitude (MA) value of thrombus, intensity of clot (G value), blood levels of fibrinogen, WBC, TG and fasting glucose were the risk factors for thrombotic lesion occurrence, all  $P < 0.05$ ; previous history of CAD ( $P = 0.018$ , OR = 2.197, 95% CI 1.146-4.212) and MA value ( $P = 0.006$ , OR = 1.138, 95% CI 1.038-1.248) were the independent predictors for thrombotic lesion occurrence in ACS patients.

Conclusion: MA value of TEG is an effective predictor of thrombus burden in ACS patients; it may preliminarily assess the effect of antiplatelet therapy in clinical practice.

**Key words** Acute coronary syndrome; Intracoronary thrombus; Thrombelastography

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1069.)

急性冠状动脉综合征(ACS)是冠心病急性发病的临床类型,包括不稳定性心绞痛、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)及ST段抬高型心肌梗死(STEMI)。ACS患者有着共同的病理生理学基础:即在冠状动脉粥样硬化的基础上,粥样斑块松动、裂纹或破裂,使斑块内高度致血栓形成的物质暴露于血流中,激活血小板,引起血小板在局部黏附、聚集,形成血栓,导致血管部分或完全闭塞<sup>[1]</sup>。血栓的形成在ACS的病理发展过程中起着非常重要的作用,冠状动脉血栓往往和经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术中低复流、无复流、远端血管栓塞以及术后心肌损伤、心力衰竭及支架内血栓有关,增加患者死亡风险<sup>[2-4]</sup>。

血栓弹力图在临床中主要用于检测患者即时的全血出凝血状态,相对于传统的出凝血检测方法以及血小板功能检测方法,血栓弹力图对患者出凝血状态的评估更加稳定及快速<sup>[5-6]</sup>。血栓最大幅度(MA)值是血栓弹力图检测中评估血凝块最大强度、硬度以及稳定性的主要指标。升高的MA值往往预示着血小板的激活、血小板聚集性升高以及体内的高凝状态。既往的研究显示,MA值是缺血性卒中、脑静脉栓塞、肺栓塞以及下肢深静脉血栓的非常有效的检测方式,也是预测外科患者术后血栓事件的敏感的检测方式<sup>[7-9]</sup>。因此,本研究旨在了解ACS患者冠状动脉血栓病变临床特点、血栓弹力图MA值与ACS患者血栓病变之间的关系及血栓相关风险因子。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

纳入2013-01至2016-01天津海滨人民医院心血管内科收住、符合ACS诊断标准(包括不稳

定性心绞痛、NSTEMI及STEMI)的患者328例。所有患者均签署知情同意书。所有患者均具有缺血性胸痛症状且伴有二个或更多ST段抬高或降低 $>0.5$  mV或T波倒置,NSTEMI及STEMI胸痛时间 $>30$  min,且伴心肌酶肌酸激酶同工酶及肌钙蛋白的明显升高。排除标准:(1)伴多脏器循环衰竭的ACS患者;(2)PCI术前12 h应用溶栓药物或低分子肝素者;(3)有严重出血倾向患者;(4)伴有严重肝肾功能不全及合并恶性肿瘤疾病、不能耐受PCI患者。

### 1.2 研究资料

记录患者临床资料,包括:性别、年龄、身高、体重、既往病史、既往冠状动脉造影及PCI史,既往药物服用史[阿司匹林和(或)氯吡格雷]、收缩压、舒张压、心率。PCI术后4 h行凝血功能检测,包括:凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、血浆纤维蛋白原以及国际标准化比值。PCI术后12 h内抽取相关实验室检查血样,包括:白细胞计数、中性粒细胞绝对值、中性粒细胞百分比、红细胞计数、血红蛋白计数、血小板计数、红细胞压积、总胆红素、肌酐、尿素氮、尿酸、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血糖、糖化血红蛋白、血小板聚集率、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶。

冠状动脉造影及抗血小板治疗:患者明确ACS诊断后签署手术同意书,于导管室进行冠状动脉造影及PCI,术前常规给予普通肝素100 U/kg,术中记录:球囊扩张时间、病变血管、病变血管支数、靶病变血管、术中冠状动脉血栓积分、心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)血流分级、抽吸导管、置入支架类型(裸支架、药物涂层支架)。所有患者均给予标准剂量的阿司匹林100 mg/d,氯吡格雷75 mg/d;术前给予负荷剂量的阿司匹林300 mg、氯吡格雷

600 mg, 大于 75 岁以上患者给予负荷剂量氯吡格雷 300 mg。根据冠状动脉造影结果分为血栓组 ( $n=66$ ) 及非血栓组 ( $n=262$ )。冠状动脉血栓病变定义为: 冠状动脉造影可见明确边界的局限性腔内充盈缺损(低密度影像), 与相邻血管壁分开, 伴或不伴有造影剂滞留。

血栓弹力图测定: 采用 TEG5000 型血栓弹力图凝血分析仪及试剂盒(美国 Haemonetics 公司)测定。具体方法: 符合纳入标准的患者于 PCI 术后 12 h 内抽取静脉血 2 ml, 加入含 8% 的高岭土试剂, 翻转 5 次, 将混合好的溶液加入含 20  $\mu$ l 氯化钙的血栓弹力图检测杯中进行检测, 由计算机分析检测结果, 包括: R 值: 凝血反应时间, 正常值在 4~8 min; K 值: 凝血形成时间, 正常值在 1~4 min; MA 值: 反应正在形成的血凝块的最大强度或硬度以及血凝块形成的稳定性, 正常值为 50~60 mm; G 值: 反应血凝块强度或血栓硬度, 正常值为 6.0~13.2。G 由计算机根据 MA 值计算公式  $G = (5000 \times MA) / (100 - MA)$  [dyn/cm<sup>2</sup>] 所得。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 计数资料用例数及百分比表示。计量资料的组间比较采用独立样本  $t$  检验, 计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验, 采用二元 Logistic 回归分析法筛选血栓病变的危险因素。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况比较(表 1)

符合纳入标准的 ACS 患者共 328 例, 血栓组 66 例, 其中男性 58 例(87.9%), 女性 8 例(12.1%); 非血栓组 262 例, 其中男性 212 例(80.9%), 女性 50 例(19.1%), 差异无统计学意义( $P=0.210$ )。根据年龄分段比较, 血栓病变更易出现在 45~59 岁以及 60~74 岁之间, 但各年龄段之间差异并无统计学意义( $P=0.685$ )。既往病史资料中显示: 血栓组患者既往合并冠心病的为 21 例(31.8%), 而非血栓组既往合并冠心病的患者共 133 例(50.8%), 组间比较差异有统计学意义( $P=0.006$ )。

### 2.2 血栓病变与实验室检查(表 2)

表 2 列出了血栓组与非血栓组实验室检查数据的统计结果。结果显示: 中性粒细胞、红细胞、血小板、总胆红素、肌酐、尿素氮、尿酸、TC、

LDL-C 以及糖化血红蛋白值在两组之间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。血栓组患者通常存在较高的白细胞计数( $P=0.02$ )、TG( $P=0.003$ )及空腹血糖( $P=0.024$ ), 而非血栓组患者 HDL-C 水平较高, 差异有统计学意义( $P=0.009$ )。

表 1 两组患者基本情况比较 [例(%)]

项目	血栓组 ( $n=66$ )	非血栓组 ( $n=262$ )	$P$ 值
男性	58 (87.9)	212 (80.9)	0.210
年龄			0.685
30~44 岁	4 (6.1)	12 (4.6)	
45~59 岁	26 (39.4)	88 (33.6)	
60~74 岁	26 (39.4)	124 (47.3)	
$\geq 75$ 岁	10 (15.2)	38 (14.5)	
既往冠心病病史	21 (31.8)	133 (50.8)	0.006
高血压病史			0.711
无高血压病史	26 (39.4)	97 (37.0)	
高血压 1 级	9 (13.6)	25 (9.5)	
高血压 2 级	14 (21.2)	61 (23.3)	
高血压 3 级	17 (25.8)	79 (30.2)	
既往心力衰竭病史	6 (9.1)	21 (7.9)	0.803
既往糖尿病病史	25 (37.9)	93 (35.5)	0.775
既往脑血管病史	6 (9.1)	47 (17.9)	0.093
既往肾功能不全病史	7 (10.6)	28 (10.7)	1.000
既往有心房颤动	2 (3.0)	11 (4.2)	1.000
既往有外周血管病	1 (1.5)	2 (0.8)	1.000

表 2 两组血栓病变与实验室数据对比分析 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	血栓组 ( $n=66$ )	非血栓组 ( $n=262$ )	$t$ 值	$P$ 值
白细胞	9.22 $\pm$ 3.00	8.23 $\pm$ 3.86	2.337	0.020
中性粒细胞绝对值	6.90 $\pm$ 3.02	6.23 $\pm$ 3.61	1.380	0.169
红细胞	5.25 $\pm$ 7.30	4.40 $\pm$ 0.64	1.883	0.061
血小板	191.70 $\pm$ 42.48	201.96 $\pm$ 71.08	-1.123	0.262
总胆红素	17.32 $\pm$ 7.91	16.10 $\pm$ 7.27	1.197	0.232
肌酐	78.78 $\pm$ 37.06	74.40 $\pm$ 23.93	1.176	0.240
尿素氮	5.27 $\pm$ 2.14	5.26 $\pm$ 2.06	0.048	0.962
尿酸	339.41 $\pm$ 111.31	317.67 $\pm$ 104.48	1.491	0.137
甘油三酯	2.85 $\pm$ 2.84	2.04 $\pm$ 1.70	2.986	0.003
总胆固醇	4.65 $\pm$ 1.17	4.49 $\pm$ 0.97	1.148	0.252
高密度脂蛋白胆固醇	0.88 $\pm$ 0.20	0.97 $\pm$ 0.24	2.612	0.009
低密度脂蛋白胆固醇	2.79 $\pm$ 0.84	2.77 $\pm$ 0.89	0.117	0.907
空腹血糖	7.20 $\pm$ 2.19	6.41 $\pm$ 2.60	2.264	0.024
糖化血红蛋白	8.59 $\pm$ 9.43	7.12 $\pm$ 5.64	1.585	0.114

### 2.3 血栓病变的 Logistic 回归分析(表 3)

应用单因素 Logistic 回归分析逐一筛选对血栓病变可能存在影响的因素, 结果显示: 既往冠心病史、MA 值、G 值、血浆纤维蛋白原、白细胞、TG 以及空腹血糖均是血栓病变的危险因素( $P < 0.05$ )。而活化部分凝血活酶时间及 HDL-C 是保护因素。对上述因素以 backward 进入方式进行多因素 Logistic 回归分析显示: 既往冠心病史( $P=0.018$ , 比值比 = 2.197, 95% 可信区间: 1.146~4.212) 以及 MA 值( $P=0.006$ , 比值比 = 1.138, 95% 可信区间: 1.038~1.248) 是 ACS 发生血栓病变的独立危险因素。

表 3 单因素 / 多因素 Logistic 回归分析冠状动脉血栓病变危险因素

危险因素	单因素		多因素	
	P 值	比值比 (95% 可信区间)	P 值	比值比 (95% 可信区间)
性别	0.189	1.710 (0.768~3.809)	0.378	1.517 (0.601~3.833)
年龄	0.372	0.988 (0.963~1.014)	0.781	1.004 (0.974~1.036)
既往冠心病史	0.007	2.209 (1.247~3.914)	0.018	2.197 (1.146~4.212)
MA 值	0.000	1.073 (1.037~1.110)	0.006	1.138 (1.038~1.248)
G 值	0.008	1.077 (1.020~1.138)	-	-
血浆纤维蛋白原	0.047	1.333 (1.003~1.770)	-	-
活化部分凝血活酶时间	0.019	0.947 (0.905~0.991)	-	-
白细胞计数	0.022	1.100 (1.014~1.195)	-	-
甘油三酯	0.006	1.181 (1.050~1.328)	-	-
高密度脂蛋白胆固醇	0.010	0.174 (0.046~0.661)	-	-
空腹血糖	0.047	1.106 (1.001~1.221)	-	-

注: - : 未进入回归方程

### 3 讨论

冠状动脉血栓病变是 ACS 患者早期冠状动脉造影及 PCI 术中常见病变, 既往文献报道在 STEMI 患者中有约 55.6% 的患者冠状动脉内可见明显血栓影<sup>[10]</sup>, 7%~23% 的 NSTEMI 及不稳定性心绞痛患者早期冠状动脉造影中亦可见明显冠状动脉血栓影<sup>[11]</sup>; 而冠状动脉血栓往往和 PCI 术后低 TIMI 血流分级、心肌灌注不良、ST 段回落不良、大面积心肌损伤以及 PCI 术后心力衰竭有关, 且增加患者死亡风险<sup>[1, 2]</sup>。尽管血栓抽吸装置的使用使得一部分患者获益, 但大规模试验并没有发现抽吸导管的使用能够明显改善 ACS 患者预后<sup>[4]</sup>。冠状动脉血栓病变往往预示着患者存在高血栓负荷, 临床中增加冠状动脉血栓风险的因素很多, 诸如: 男性、吸烟、高胆固醇血症以及血管的大小、前血栓状态等等<sup>[12]</sup>, 本研究结果中显示: 328 例 ACS 患者中近 20% 的冠状动脉造影显示明显血栓影, 合并血栓病变的 ACS 患者 TG 及空腹血糖水平较高, 而既往的研究也显示: TG 及高血糖均会增加血栓风险<sup>[13, 14]</sup>。HDL-C 一直被认为是冠状动脉的保护因子<sup>[15]</sup>, 而本研究结果显示非血栓组的患者 LDL-C 水平较血栓组高, 也与既往的研究结果一致。

在外科领域中, 血栓弹力图 MA 值常常被用来评估患者的高凝或低凝状态, 既往多项研究显示: 当 MA 值 >68 mm 时, 患者出现术后血栓事件的比例大大增加, 因此 MA 值  $\geq 69$  mm 被定义为血栓弹力图高凝<sup>[16-18]</sup>。在心血管研究领域中, 既往研究表明: MA 值的升高与冠心病合并糖尿病、冠状动脉 PCI 术后冠状动脉缺血事件的发生有关<sup>[8, 9, 19-21]</sup>。本研究 66 例血栓组患者中, 在常规 PCI 术前均给予负荷剂量的双联抗血小板治疗以及术中常规肝素抗

凝, 并且于支架置入前进行血栓抽吸, 术后 12 h 内的血栓弹力图的检测中 MA 值与非血栓组相比仍明显升高, 提示血栓组患者存在较高的血栓负荷, 而 MA 值是冠状动脉血栓病变的独立危险因素。结合既往的研究结果, 可以推断升高的 MA 值预示 ACS 患者的高凝状态, 是冠状动脉不良事件的预测因子, 除外 PCI 术中应用抽吸导管减轻冠状动脉血栓负荷外, 可能还需进行整体血栓负荷的评估以及进一步的、个体化的抗栓及抗凝

治疗。

在对血栓组与非血栓组患者合并冠心病发病率的统计中提示: 在非血栓组中合并冠心病的人群更多, 这与回归分析中提示冠心病是血栓病变的独立危险因素有所冲突。由于既往是否合并冠心病主要依靠患者对既往病史的回顾、既往冠状动脉计算机断层摄影术、冠状动脉血管造影检查为主要参考依据, 因此可能导致冠心病发病率的临床统计误差。进一步的研究也将关注对存在多项冠心病高危因素, 尤其是合并缺血性胸痛患者尽早进行冠状动脉评估、对已明确诊断冠心病的患者缺血事件发生率、血栓负荷以及规范抗血小板治疗与血栓弹力图参数之间的关系, 筛选高危因素并进行早期干预。

本研究中的 ACS 患者中约 20% 冠状动脉造影发现明显血栓形成, 高血栓负荷通常与不良的 PCI 术后并发症相关, 在对血栓病变的危险因素的分析中发现既往合并有冠心病的患者往往再发梗塞时血栓负荷较重, 血栓弹力图中的 MA 值能够预测 ACS 患者的血栓风险, 在 PCI 血运重建的同时还应应对上述患者进行个体化的抗栓及抗凝治疗, 以减轻血栓及再发缺血事件。同时对存在多项冠心病高危因素且合并缺血性胸痛患者尽早进行冠心病筛查、对已诊断冠心病的患者进行规范的抗血小板治疗以及评估血栓风险应成为预防冠状动脉闭塞的主要干预措施。

#### 参考文献

- [1] Erling F, Masataka N, Jacob FB, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *European Heart Journal*, 2013, 34: 719-728.
- [2] Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2002, 23: 1112-1117.
- [3] Vlaar PJ, Svilaas T, Vogelzang M, et al. A Comparison of thrombus aspiration devices with histopathological analysis of retrieved

- material in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Inter*, 2008, 1: 258-264.
- [4] Gennaro S, Rocco ES. Thrombus aspiration in acute myocardial infarction: Rationale and indication. *World J Cardiol*, 2014, 6: 924-928.
- [5] 肖文琦, 吴永健. 血栓弹力图法与比浊法在冠心病患者血小板功能检测中的比较. *中国循环杂志*, 2013, 28: 318-320.
- [6] Durila M, Lukas P, Astraverkhava M, et al. Tracheostomy in intensive care unit patients can be performed without bleeding complications in case of normal thromboelastometry results (EXTEM CT) despite increased PT-INR: a prospective pilot study. *BMC Anesthesiology*, 2015, 15: 89-94.
- [7] Salooja N, Perry DJ. Thrombelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2001, 12: 327-337.
- [8] Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING study. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 1820-1826.
- [9] Gurbel PA, Bliden KP, Navickas IA, et al. Adenosine diphosphate induced platelet-fibrin clot strength: a new thrombelastographic indicator of long-term poststenting ischemic events. *Am Heart J*, 2010, 160: 346-354.
- [10] Jansen CH, Perera D, Makowski MR, et al. Detection of intracoronary thrombus by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 2011, 124: 416-424.
- [11] Goto K, Lansky AJ, Nikolsky E, et al. Prognostic significance of coronary thrombus in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes: a subanalysis of the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *JACC Cardio Int*, 2011, 4: 769-777.
- [12] Zhao XQ, Theroux P, Snapinn SM, et al. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: angiographic results from the PRISM- PLUS trial (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms). *Circulation*, 1999, 100: 1609-1615.
- [13] Roffi M, Brindle M, Robbins M, et al. Current perspectives on coronary revascularization in diabetic patients. *Indian Heart J*, 2007, 59: 124-136.
- [14] Pinheiro CP, Oliveira MD, Faro GB, et al. Prognostic value of stress hyperglycemia for in-hospital outcome in acute coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*, 2013, 100: 127-130.
- [15] Lüscher TF, Landmesser U, Von Eckardstein A, et al. High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target. *Circ Res*, 2014, 114: 171-182.
- [16] Kashuk JL, Moore EE, Sabel A, et al. Rapid thrombelastography (r-TEG) identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic events in surgical patients. *Surgery*, 2009, 146: 764-772.
- [17] Van PY, Cho SD, Underwood SJ, et al. Thrombelastography versus AntiFactor-Xa levels in the assessment of prophylactic-dose enoxaparin in critically ill patients. *Trauma*, 2009, 66: 1509-1515.
- [18] Rafiq S, Johansson PI, Zacho M, et al. Thrombelastographic haemostatic status and antiplatelet therapy after coronary artery bypass surgery (TEG-CABG trial): assessing and monitoring the antithrombotic effect of clopidogrel and aspirin versus aspirin alone in hypercoagulable patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2012, 13: 48.
- [19] McCrath DJ, Cerboni E, Frumento RJ, et al. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction. *Anesth Analg*, 2005, 100: 1576-1583.
- [20] Tantry US, Bliden KP, Suarez TA, et al. Hypercoagulability, platelet function, inflammation and coronary artery disease acuity: results of the Thrombotic Risk Progression (TRIP) study. *Platelets*, 2010, 21: 360-367.
- [21] 张龙, 钱海燕, 武德巍, 等. 稳定性心绞痛合并糖尿病患者的血栓弹力图检测结果分析. *中国循环杂志*, 2014, 29: 875-878.

(收稿日期:2016-06-02)

(编辑: 漆利萍)

## 冠心病研究

## 老年急性冠状动脉综合征患者血浆网膜素 -1、高敏 C 反应蛋白的表达及相关性

马慧, 张寿涛, 毛艳华, 安句英, 张清潭

## 摘要

目的: 分析老年急性冠状动脉综合征(ACS)患者血浆网膜素 -1 与高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的相关性, 探讨血浆网膜素 -1 对冠状动脉(冠脉)血管病变不稳定性影响及作用机制。

方法: 根据临床表现及冠脉造影结果入选 ACS 组 74 例、稳定性心绞痛(SAP)组 66 例, 对照组 60 例为健康体检中心或同时期行冠脉造影结果正常者, 酶联免疫吸附法测定血浆网膜素 -1 水平, 比较三组血浆网膜素 -1、hs-CRP 水平和临床特点的差异, 分析血浆网膜素 -1 与 hs-CRP 及其他临床指标的相关性。

结果: (1) 与对照组和 SAP 组相比, ACS 组血浆网膜素 -1 水平显著降低、hs-CRP 水平显著升高 ( $P$  均  $<0.05$ )。 (2) 相关性研究显示, ACS 组血浆网膜素 -1 水平与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)呈显著正相关( $r=0.262, P<0.05$ ); 与糖化血红蛋白(HbA1c)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、hs-CRP 呈显著负相关( $r=-0.25, P<0.05; r=-0.285, P<0.05; r=-0.278, P<0.05$ )。 (3) 回归分析表明 hs-CRP 为影响血浆网膜素 -1 水平的独立相关因素( $t=-3.137, P<0.05$ ), 而血浆网膜素 -1 (HR=-3.653, 95%CI: -1.157~-8.218,  $P<0.001$ )和 hs-CRP (HR=4.552, 95%CI: 1.918~9.674,  $P<0.001$ )均为 ACS 发生的独立影响因素, 调整 hs-CRP 后, 低血浆网膜素 -1 水平预测 ACS 的危险比从 -3.653 下降至 -2.374。

结论: 老年 ACS 患者血浆网膜素 -1 与 hs-CRP 浓度具有相关性, 两者均为 ACS 发生的独立影响因素, 血浆网膜素 -1 可能通过 hs-CRP 的介导影响 ACS 的发生, 提示血浆网膜素 -1 可能作为保护性因子参与了 ACS 发生的炎症过程。  
关键词 急性冠状动脉综合征; C 反应蛋白质; 网膜素 -1

### Expression and Correlation Analysis of Plasma Omentin-1 and High-sensitivity C-reactive Protein in Elder Patients With Acute Coronary Syndrome

MA Hui, ZHANG Shou-tao, MAO Yan-hua, AN Ju-ying, ZHANG Qing-tan.

Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou (256603), Shandong, China

Corresponding Author: ZHANG Qing-tan, Email: qtzhangby@126.com

## Abstract

Objective: To analyze the expression and correlation of plasma levels of omentin-1 and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in elder patients with acute coronary syndromes (ACS) and to explore the effect of omentin-1 on stability of coronary lesions with its possible mechanism.

Methods: Our research included in 3 groups: ACS group,  $n=74$ , Stable angina pectoris (SAP) group,  $n=66$  and Normal control (NC) group,  $n=60$ . Plasma levels of omentin-1 were examined by ELISA, the correlations between omentin-1 and hs-CRP with other clinical indexes were compared among different groups.

Results: ① Compared with NC and SAP groups, ACS group showed decreased plasma omentin-1 and increased hs-CRP,  $P<0.05$ . ② Correlation study presented that plasma levels of omentin-1 were positively related to HDL-C ( $r=0.262, P<0.05$ ), negatively related to HbA1c ( $r=-0.248, P<0.05$ ), cTnI ( $r=-0.285, P<0.05$ ) and hs-CRP ( $r=-0.278, P<0.05$ ). ③ Multivariate regression analysis indicated that hs-CRP was the independent influencing factor for omentin-1 ( $t=-3.137, P<0.05$ ), while omentin-1 (HR=-3.653, 95% CI: -1.157 to -8.218,  $P<0.001$ ) and hs-CRP (HR=4.552, 95% CI: 1.918 to 9.674,  $P<0.001$ ) were the independent risk factors for ACS occurrence. With adjusted hs-CRP, low plasma level of omentin-1 on predicting the risk of

作者单位: 256603 山东省滨州市, 滨州医学院附属医院 老年医学科

作者简介: 马慧 副主任医师 硕士 主要从事老年心血管疾病的临床研究及治疗 Email: maxiaobianer@126.com 通讯作者: 张清潭

Email: qtzhangby@126.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1074-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.008

ACS was attenuated from -3.653 to -2.374.

Conclusion: Plasma levels of omentin-1 and hs-CRP were correlated, either of them was an independent risk factor for ACS occurrence. Omentin-1 affecting ACS via hs-CRP mediation which suggesting that omentin-1 may play as a protector during inflammatory process of ACS.

**Key words** Acute coronary syndromes; C-reactive Protein; Omentin-1

(Chinese Circulation Journal, 2016,30:1074.)

动脉粥样硬化不稳定斑块—易损斑块的破裂是急性冠状动脉综合征(ACS)发生中最重要的始动环节,斑块内在特性是斑块不稳定性的决定因素,包括内皮功能的严重不全、炎症反应的增强及胶原平滑肌细胞数量降低。网膜素-1是新近发现的特异表达于网膜脂肪组织的脂肪细胞因子,初步研究发现其与糖脂代谢、胰岛素抵抗、炎症反应、血管内皮功能调节有关<sup>[1, 2]</sup>,可能参与ACS不稳定斑块的发生、进展及破裂。高敏C反应蛋白(hs-CRP)是组织炎症反应的急性期蛋白,可以增加ACS患者心肌氧化损伤,是反映体内炎症反应较敏感的指标。本研究检测老年ACS患者血浆网膜素-1、hs-CRP水平,通过分析血浆网膜素-1与hs-CRP的关系,探讨网膜素-1与ACS的相关性及作用机制。

## 1 资料与方法

2012-10至2013-10因胸痛入我院接受治疗并成功接受选择性冠状动脉(冠脉)血管造影术200例患者。入选标准:符合美国心脏病学会/美国心脏协会制定的关于稳定性心绞痛(SAP)、不稳定性心绞痛、非ST段抬高性心肌梗死和ST段抬高性心肌梗死的诊断标准。冠脉造影结果显示左主干、左前降支、左回旋支、和右冠脉任意一支冠脉主支狭窄程度 $\geq 50\%$ 。排除标准:(1)血液病;(2)恶性肿瘤;(3)严重的肝肾功能损害性疾病;(4)中重度心功能不全;(5)既往静脉溶栓、经皮冠脉介入治疗或冠脉旁路移植术病史;(6)瓣膜性心脏病、心脏病;(7)存在自身免疫性疾病、炎症性疾病或两周内出现过发热;(8)入院前长时间服用他汀药物或激素替代治疗。

研究对象及分组:入选200例患者,分为SAP组:66例(男39,女27),平均年龄(70.8 $\pm$ 7.5)岁;ACS组:74例(男40,女34),平均年龄(68.4 $\pm$ 7.3)岁。对照组:60例(男38,女22),平均年龄(66.9 $\pm$ 6.5)岁,为健康体检中心或同时期行冠脉造影结

果正常者(冠脉狭窄程度 $< 50\%$ ),性别、年龄均与病例组匹配,所有入选对象均为汉族老年人(年龄 $\geq 60$ 岁),均签署知情同意书,相关程序符合医学伦理学有关标准。

基本资料采集:包括年龄、性别、身高、体重、血压、吸烟史、冠心病家族史、高血压病史及糖尿病史等项目。体重指数(BMI)=体质量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。

血标本采集:所有病例均经隔夜禁食( $>10$ h)晨起取静脉血5ml,静置15min,应用3000转/min高速离心机离心15min,分离上清液,取部分于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱冻存待测血浆网膜素-1。其余当日送生化实验室检查。以上均需患者在入院24h内完成。

血标本检测:测定空腹血糖(FBG)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)均采用氧化酶法(COD-PAP),使用Modular DPP生化仪测定。糖化血红蛋白(HbA1c)测定采用高压液相法,空腹胰岛素(FINS)使用电化学发光法测定。hs-CRP采用免疫荧光法测定。血浆网膜素-1采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,ELISA试剂盒购自北京爱迪博生物科技有限公司,批内误差4%,批间误差8%。

统计学处理:所有数据由SPSS 13.0统计软件包进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组数据比较采用 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,计数资料用百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验,相关性分析采用Pearson相关分析方法,多因素分析采用多元线性回归分析法,应用Logistic回归分析评价各变量与ACS的独立相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

ACS组、SAP组及对照组一般资料及化实验室指标比较(表1):与对照组比,ACS组TG、LDL-C、

cTnI、CK-MB、hs-CRP 水平均升高, HDL-C、血浆网膜素 -1 水平显著降低, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 与对照组比, SAP 组 TG、LDL-C、hs-CRP 水平均升高, HDL-C、血浆网膜素 -1 水平显著降低; 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。与 SAP 组比, ACS 组 cTnI、CK-MB、hs-CRP 水平均升高 ( $P<0.05$ ); 血浆网膜素 -1 水平显著降低 ( $P<0.05$ ), 差异有统计学意义。其余指标差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

表 1 三组患者一般资料及生化指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

项目	对照组 (n=60)	不稳定性心绞痛组 (n=66)	急性冠状动脉 综合征组 (n=74)
年龄 (岁)	66.9±6.5	70.8±7.5	68.4±7.3
男性 [例 (%)]	38 (63.3)	39 (59.1)	40 (54.1)
吸烟 [例 (%)]	29 (48.3)	31 (46.9)	28 (37.8)
冠心病家族史 [例 (%)]	8 (13.3)	12 (18.1)	10 (13.5)
高血压 [例 (%)]	22 (36.6)	26 (39.4)	24 (32.4)
糖尿病 [例 (%)]	10 (16.6)	9 (13.6)	14 (18.9)
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	24.1±4.1	25.9±3.2	24.5±3.7
收缩压 (mmHg)	138±29	149±23	147±22
舒张压 (mmHg)	74±18	84±21	87±17
空腹血糖 (mmol/L)	7.36±2.71	8.43±4.18	8.67±3.56
糖化血红蛋白 (%)	6.5±1.2	7.1±1.5	6.8±1.7
空腹胰岛素 (mU/L)	7.5±3.4	8.9±5.6	8.6±4.5
TG (mmol/L)	1.58±1.04	1.74±1.37 <sup>*</sup>	1.93±1.50 <sup>*</sup>
TC (mmol/L)	4.09±0.82	4.42±1.12	4.61±0.96
HDL-C (mmol/L)	1.15±0.28	0.80±0.38 <sup>*</sup>	0.84±0.31 <sup>*</sup>
LDL-C (mmol/L)	2.35±0.63	3.69±1.13 <sup>*</sup>	3.88±0.94 <sup>*</sup>
cTnI (ng/mL)	0.2±0.1	0.9±0.4	11.1±5.6 <sup>△</sup>
CK-MB (ng/mL)	2.7±3.2	3.6±2.8	51.5±19.3 <sup>△</sup>
hs-CRP (mg/L)	3.78±1.54	8.66±2.02 <sup>*</sup>	15.51±4.16 <sup>△</sup>
血浆网膜素 -1 (ng/ml)	28.75±8.22	17.39±4.34 <sup>*</sup>	12.85±4.71 <sup>△</sup>

注: TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; cTnI: 心肌肌钙蛋白 I; CK-MB: 肌酸激酶同工酶; hs-CRP: 高敏 C 反应蛋白。1 mmHg=0.133 kPa。与对照组比较<sup>\*</sup> $P<0.05$ ; 与不稳定性心绞痛组比较<sup>△</sup> $P<0.05$

相关性分析与回归分析: ACS 组血浆网膜素 -1 水平与 HDL-C 呈显著正相关 ( $r=0.262$ ,  $P<0.05$ ); 血浆网膜素 -1 与 HbA1c、cTnI、hs-CRP 均呈显著负相关 ( $r=-0.245$ ,  $P<0.05$ ;  $r=-0.285$ ,  $P<0.05$ ;  $r=-0.278$ ,  $P<0.05$ )。以血浆网膜素 -1 水平为因变量, 以年龄、性别、吸烟史、糖尿病、高血压病史、体重指数、收缩压、舒张压、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FBG、HbA1c、FINS、cTnI、CK-MB、hs-CRP 等为自变量进行多元线性回归分析, 可见 HDL-C、hs-CRP 分别是影响血浆网膜素 -1 水平的独立相关因素 ( $t=2.184$ ,  $P<0.05$ ;  $t=-3.137$ ,  $P<0.05$ )。

ACS 的单因素 Logistic 回归分析 (表 2): 单因素分析可见, BMI、LDL-C、hs-CRP 及血浆网膜素 -1 是 ACS 发生的相关因素 ( $P$  均  $<0.05$ )。

ACS 的多因素 Logistic 回归分析 (表 3): 以

是否存在 ACS 为因变量, 调整性别、年龄、糖尿病、高血压病史、BMI、血压、血脂、血糖、hs-CRP、心肌酶等因素后, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示血浆网膜素 -1 浓度的降低 ( $HR=-3.653$ , 95%CI:  $-1.157 \sim -8.218$ ,  $P<0.001$ ) 和 hs-CRP 浓度的升高 ( $HR=4.552$ , 95% 可信区间:  $1.918 \sim 9.674$ ,  $P<0.001$ ) 是 ACS 发生的独立危险因素, 进一步调整 hs-CRP 浓度, 血浆网膜素 -1 浓度预测 ACS 发生的风险比从  $-3.653$  下降至  $-2.374$ 。

表 2 急性冠状动脉综合征的单因素 Logistic 回归分析结果

变量	危险比	95% 可信区间	P 值
年龄	1.113	0.498~2.037	0.721
男性	1.018	0.752~1.528	0.235
体重指数	1.356	0.889~1.842	0.043
收缩压	0.876	0.474~1.857	0.879
糖化血红蛋白	1.225	0.974~1.621	0.054
TG	0.872	0.415~1.581	0.812
TC	0.774	0.519~1.264	0.763
HDL-C	1.157	0.826~1.644	0.582
LDL-C	1.558	1.019~2.476	0.035
cTnI	1.111	1.015~1.258	0.064
CK-MB	1.089	0.745~1.568	0.175
hs-CRP	5.412	2.629~10.015	0.000
血浆网膜素 -1	-2.104	-1.178~-3.596	0.000

注: TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; cTnI: 心肌肌钙蛋白 I; CK-MB: 肌酸激酶同工酶; hs-CRP: 高敏 C 反应蛋白

表 3 急性冠状动脉综合征的多因素 Logistic 回归分析结果

变量	危险比	95% 可信区间	P 值
hs-CRP	4.552	1.918~9.674	0.000
血浆网膜素 -1	-3.653	-1.157~-8.218	0.000
血浆网膜素 -1 (调整 hs-CRP)	-2.374	-0.913~-5.727	0.000

注: hs-CRP: 高敏 C 反应蛋白

### 3 讨论

ACS 是冠心病的重要临床亚型, 由斑块的不稳定及破裂导致, 其为血管壁复杂的炎症反应, 通过激活巨噬细胞和 T 细胞, 导致结缔组织基质蛋白降解, 产生大量促炎症细胞因子, 并造成血管细胞的凋亡<sup>[3]</sup>, 目前炎症因子在斑块不稳定性的中介作用已被广泛接受。

脂肪组织可分泌多种具有生物活性的炎症相关细胞因子, 统称为脂肪细胞因子, 大量研究证实脂肪细胞因子水平在肥胖状态下改变<sup>[4]</sup>, 而近年来脂肪细胞因子与冠心病的相关性成为研究热点。网膜素 -1 是最新发现的特异性表达于网膜脂肪组织的细胞因子<sup>[1]</sup>, 目前网膜素 -1 与动脉粥样硬化及冠心病的独立相关研究较少, 处于初步探索阶段。Shang 等<sup>[5]</sup>



发现代谢综合征伴冠心病患者血浆网膜素 -1 水平明显降低, 且与冠脉造影证实的病变严重程度呈负相关。Shibata 等<sup>[6]</sup>发现男性患者中网膜素 -1 水平降低有可能预测冠心病。Liu 等<sup>[7]</sup>发现网膜素 -1 在伴有动脉粥样硬化的代谢综合征患者中显著低于不伴动脉粥样硬化的代谢综合征患者, 而且网膜素 -1 水平与颈动脉内 - 中膜厚度呈负相关。以上研究表明, 网膜素 -1 可能是冠心病的独立影响因素和预测因子, 但两者的关系及作用机制尚不明确, 有待进一步探讨。

hs-CRP 是肝细胞产生的急性期炎症因子, 是目前 ACS 重要而敏感的炎症标记物<sup>[8]</sup>, 研究发现随着 hs-CRP 水平升高, 患者冠脉事件复发率增加, ACS 患者血浆中的 hs-CRP>3.0 mg/L 时提示预后不良<sup>[9]</sup>。ACUITY 研究证实: 血浆 CRP 水平可以独立预测 ACS 患者早期和晚期的死亡率, 尤其是肌钙蛋白阳性的患者<sup>[10]</sup>, 以上提示 hs-CRP 是 ACS 发生的独立危险因素, 可预测未来的冠脉急性缺血事件。

本研究结果说明随着冠心病患者冠脉病变的出现和斑块不稳定性的增加, 网膜素水平呈下降趋势, 因此网膜素 -1 有可能用于临床检验, 为冠心病患者的早期筛查提供新的指标, 并对斑块的不稳定性进行评估和预测, 在临床工作中对患者进行早期干预治疗, 可减少临床急性心血管事件的发生。其次, 进行 Logistic 回归分析, 显示网膜素 -1 的降低为 ACS 发生的独立危险因素, 进一步提示网膜素 -1 可能参与冠脉不稳定斑块的发生发展, 低网膜素 -1 水平可以作为 ACS 的一个危险预测因子用于临床。同时在 ACS 组, hs-CRP 水平显著升高, 并且回归分析提示 hs-CRP 是 ACS 的独立相关因素, 此结果与既往研究相同<sup>[11]</sup>, 即 hs-CRP 是 ACS 的独立预测因子。

现有研究发现血浆网膜素 -1 水平在 1 型糖尿病、慢性炎症性肠病患者表达均降低<sup>[12,13]</sup>, 类风湿关节炎患者滑液网膜素 -1 水平显著低于骨关节炎患者<sup>[14]</sup>, 以上提示血浆网膜素 -1 与机体各种慢性炎症反应状态有关, 可能通过改变血管内皮的炎症状态<sup>[15]</sup>, 在动脉粥样硬化的预防和发展中起到关键的作用。而网膜素 -1 在 ACS 这一急性炎症状态中的作用尚不明确, 我们推测网膜素 -1 可能作为抗炎因子直接作用, 或通过抑制其他炎症因子的作用而影响急性炎症反应, 从而改变急性冠脉病变的不稳定性。本研究结果提示, 低网膜素 -1 水平影

响 ACS 发生发展的过程很可能与 hs-CRP 的增加有关, 网膜素 -1 可能通过抑制急性冠脉病变的炎症反应来保护病变血管, 减缓不稳定斑块的形成及破裂, 减少急性心血管事件的发生。

cTnI、CK-MB 是临床常用的反映心肌坏死的标志物, 对 ACS 的诊断及预后判断等具有重要意义<sup>[16]</sup>。本研究分析网膜素水平与 cTnI、CK-MB 相关性, 结果发现 ACS 患者血浆网膜素 -1 水平升高与 cTnI 呈负相关。因此, 血浆网膜素 -1 水平的变化有可能作为 ACS 患者心肌损伤检测及推测冠脉病变严重程度的一项新的潜在生物标记物。但未证实 cTnI 为网膜素独立影响因素, 考虑与样本量较小、cTnI 水平随发病时间变化有关, 仍需大样本实验进一步证实。

本研究发现血浆网膜素 -1 与 HbA1c 呈负相关, 提示血浆网膜素 -1 可能是机体在代谢失衡状态下分泌的一种保护性因子, 参与代谢综合征相关性心血管疾病的病理生理过程; 同时, 本研究显示血浆网膜素 -1 水平与血浆 HDL-C 呈显著正相关, HDL-C 是影响血浆网膜素 -1 的独立相关因素, 该结果与多项研究一致<sup>[17,18]</sup>。也有学者发现网膜素 -1 水平的降低与胰岛素抵抗的增强有关<sup>[16]</sup>, 故推测网膜素 -1 可能是通过增加丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 的磷酸化增强胰岛素的敏感性<sup>[2]</sup>, 并促使机体形成高胰岛素血症, 该状态下脂蛋白酶活性降低, TG 分解减少而浓度升高, 可阻碍极低密度脂蛋白转变为 HDL-C, 使 HDL-C 水平降低, 从而参与了脂质代谢、动脉硬化发展过程。具体机制尚需更多的大样本试验研究证实。但以上研究表明血浆网膜素 -1 可能是冠心病的保护性因素之一。

总之, 老年 ACS 患者血浆网膜素 -1、hs-CRP 浓度具有相关性, 两者均为 ACS 发生的独立影响因素, 血浆网膜素 -1 可能通过 hs-CRP 的介导影响 ACS 的发生, 提示血浆网膜素 -1 可能作为保护性因子参与了 ACS 发生的炎症过程。未来可深入研究进一步明确其具体作用机制, 有望将其应用于临床, 如将血浆网膜素 -1 用于临床检验, 可为冠心病患者的早期筛查提供新的指标, 并对斑块的不稳定性进行评估和预测, 低血浆网膜素 -1 水平可能成为 ACS 危险预测标志物; 对网膜素类似物进行研发, 可用于临床药物治疗, 在临床工作中对冠心病患者进行早期干预治疗, 抑制冠脉炎症过程, 减缓不稳定斑块的形成和发展, 减少临床急性心血管事件的发生。

## 参考文献

- [1] Yang RZ, Xu A, Pray J, et al. Cloning of omentin, a new adipocytokine from omental fat tissue in human. *Diabetes*, 2003, suppl 1: A1.
- [2] Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: Possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290: 1253-1261.
- [3] Finn AV, Nakano M, Narula J, et al. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30: 1282-1292.
- [4] Kadoglou NP, Avgerinos ED, Liapis CD. An update on markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Biomark Med*, 2010, 4: 601-609.
- [5] Shang FJ, Wang JP, Liu XT, et al. Serum omentin-1 levels are inversely associated with presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Biomarkers*, 2011, 16: 657-662.
- [6] Shibata R, Ouehi N, Kikuehi R, et al. Circulating omentin is associated with coronary Artery disease in men. *Atherosclerosis*, 2011, 219: 811-814.
- [7] Liu R, Wang X, Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93: 21-25.
- [8] 刘梅林, 梁文奕. 高敏 C-反应蛋白在冠心病患者诊治中的临床意义. *中国循环杂志*, 2012, 27: 165-167.
- [9] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195-2207.
- [10] Caixeta A, Stone GW, Mehran R, et al. Predictive value of C-reactive protein on 30 day and 1-year mortality in acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY trial. *Thromb and Thrombolysis*, 2011, 31: 154-164.
- [11] 刘蓉, 杨跃进, 乔树宾, 等. 高敏 C 反应蛋白对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者近期预后的预测价值. *中国循环杂志*, 2011, 22: 19-22.
- [12] Schäffler A, Zeitoun M, Wobser H, et al. Frequency and significance of the novel single nucleotide missense polymorphism Val109Asp in the human gene encoding omentin in Caucasian patients with type 2 diabetes mellitus or chronic inflammatory bowel diseases. *Cardiovasc Diabetol*, 2007, 6: 3.
- [13] Tan BK, Pua S, Syed F, et al. Decreased plasma omentin-1 levels in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2008, 25: 1254-1255.
- [14] Senolt L, Polanska M, Filkova M, et al. Vaspin and omentin: new adipokine differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 1410-1411.
- [15] Yamawaki H. Vascular effects of novel adipocytokines: Focus on vascular contractility and inflammatory responses. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34: 307-310.
- [16] Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*, 2000, 102: 1216-1220.
- [17] De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*, 2007, 56: 1655-1661.
- [18] Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408: 339-343.

(收稿日期: 2016-04-21)

(编辑: 常文静)

## 读者·作者·编者

2016 版中国科学技术信息研究所科技论文统计结果：  
2015 年《中国循环杂志》核心影响因子 1.762

2016 版科技部中国科学技术信息研究所发布的 2015 年中国科技论文统计结果表明：在全国 1 985 种科技核心期刊中，《中国循环杂志》核心影响因子 1.762，排名第 48 位。与 2014 年相比，2015 年《中国循环杂志》核心影响因子上升 37.23%，由 1.284 增至 1.762。

《中国循环杂志》是中文核心期刊和中国科技核心期刊。以从事心血管病学和相关学科的专业临床医生、科研和教学人员为读者对象，设有述评、论著、专题笔谈、病例报告、经验教训以及临床病例讨论、综述、学习园地、国内外学术动态等栏目，诚邀广大作者和读者踊跃投稿和订阅。

《中国循环杂志》编辑部

## 冠心病研究

## 中老年人高甘油三酯血症 - 腰围表型与心血管危险因素聚集关系探讨

袁宁, 黄晓波, 刘雅, 欧阳凌云, 张廷杰, 陈祥吉

## 摘要

目的: 探讨 40~79 岁中老年人高甘油三酯(TG)血症 - 腰围(HTWC)表型与心血管危险因素聚集的关系。

方法: 利用 2013 年成都市 4 个社区横断面流行病学调查的 1 004 例 40~79 岁中老年人数据, 将 HTWC 定义为 TG  $\geq$  2.0 mmol/L, 男性腰围  $\geq$  90 cm, 女性腰围  $\geq$  85 cm。分为 (1) TG 和腰围正常组 (492 例) 即血 TG < 2.0 mmol/L, 男性腰围 < 90 cm, 女性腰围 < 85 cm; (2) 单纯腹型肥胖组 (301 例) 即血 TG < 2.0 mmol/L, 男性腰围  $\geq$  90 cm, 女性腰围  $\geq$  85 cm; (3) 单纯高 TG 组 (79 例) 即血 TG  $\geq$  2.0 mmol/L, 男性腰围 < 90 cm, 女性腰围 < 85 cm; (4) HTWC 组 (132 例) 即血 TG  $\geq$  2.0 mmol/L, 男性腰围  $\geq$  90 cm, 女性腰围  $\geq$  85 cm, 共 4 组。分析该人群 HTWC 检出率及其与心血管危险因素聚集的相关性。

结果: 40~79 岁中老年人 HTWC 表型的检出率为 13.15% (男性 12.69%, 女性 13.37%), 40~79 岁人群中 HTWC 组心血管危险因素聚集检出率为 41.67%, 而 TG 和腰围正常组心血管危险因素聚集检出率为 13.21%。多因素 Logistic 逐步回归分析显示, 经校正年龄、性别、体重指数、吸烟史、糖尿病家族史及高血压家族史后, HTWC 组发生心血管危险因素聚集的检出率仍为 TG 和腰围正常组的 4.50 倍 (比值比: 4.50, 95% 可信区间: 2.84~7.12,  $P < 0.05$ )。

结论: 中老年人 HTWC 与心血管危险因素聚集密切相关, 可作为筛查心血管危险因素聚集的指标。

关键词 高甘油三酯血症; 流行病学; 腰围; 危险因素

### Relationship Between Hypertriglyceridemic-waist Phenotype and Clustering of Cardiovascular Risk Factors in Middle and Aged Population

YUAN Ning, HUANG Xiao-bo, LIU Ya, OUYANG Ling-yun, ZHANG Ting-jie, CHEN Xiang-ji.

Department of Endocrinology, Nanchong City Central Hospital, Nanchong (617000), Sichuan, China

Corresponding Author: HUANG Xiao-bo, Email: drhuangxiaobo@126.com

#### Abstract

Objective: To explore the relationship between hypertriglyceridemic-waist (HTWC) phenotype and clustering of cardiovascular risk factors in middle and aged population.

Methods: A community-based cross-sectional survey was conducted in 5 communities of Chengdu city from 2013-10 to 2014-05 and 1004 subjects from (40-79) years of age were investigated. HTWC was defined by TG  $\geq$  2.0 mmol/L and waist circumference  $\geq$  90 cm in male,  $\geq$  85 cm in female. The subjects were divided into 4 groups: ① Normal group, the subjects with TG < 2.0 mmol/L, waist circumference < 90 cm in male, < 85 cm in female,  $n=492$ , ② Simple abdominal obesity group, TG < 2.0 mmol/L, waist circumference  $\geq$  90 cm in male,  $\geq$  85 cm in female,  $n=301$ , ③ Simple hypertriglyceridemia group, TG  $\geq$  2.0 mmol/L, waist circumference < 90 cm in male, < 85 cm in female,  $n=79$  and ④ HTWC group,  $n=132$ . The detection rate of HTWC and its correlation with clustering of cardiovascular risk factors were analyzed.

Results: The prevalence of HTWC phenotype was 13.15% (12.69% in male and 13.37% in female). In HTWC group, the detection rate of clustering of cardiovascular risk factors was 41.67% (13.21% in both Simple abdominal obesity group and Simple hypertriglyceridemia group). Multi Logistic regression analysis indicated that with adjusted age, gender, body mass index, smoking history and family history of diabetes and hypertension, the detection rate of clustering of cardiovascular risk factors in HTWC group was 4.50 folds of Simple abdominal obesity group and Simple hypertriglyceridemia group (OR=4.50, 95% CI 2.84-7.12,  $P < 0.05$ ).

基金项目: 成都市科技局“中老年人糖代谢异常患病危险度评估工具在社区的验证、推广及应用”项目(成都市科技局 10YTYB272SF)  
作者单位: 617000 四川省, 南充市中心医院 内分泌科(袁宁); 成都市第二人民医院 心内科(黄晓波、张廷杰), 内分泌科(刘雅、欧阳凌云);  
遵义医学院研究生院内分泌专业(陈祥吉)  
作者简介: 袁宁 主治医师 硕士 主要从事内分泌研究 Email: 996556448@qq.com 通讯作者: 黄晓波 Email: drhuangxiaobo@126.com  
中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1079-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.009

Conclusion: HTWC phenotype was closely related to clustering of cardiovascular risk factors, it could be used as an indicator for screening clustering of cardiovascular risk factors in middle and aged population.

**Key words** Hypertriglyceridemia; Epidemiology; Waist circumference; Risk factors

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1079.)

当今中国高血压、糖尿病、高脂血症等心血管病危险因素流行趋势呈明显上升态势,导致了心血管病的发病人数持续增加,心血管病患者人数快速增长,进而威胁患者生命<sup>[1]</sup>。尽早发现心血管危险因素聚集的个体并全面干预心血管危险因素对人群心血管疾病的预防有着重要意义。国内外研究表明,将高甘油三酯(TG)血症及腰围进行联合(高TG血症-腰围,HTWC)的指标可能是一种廉价的发现青少年心血管疾病聚集的方法<sup>[2,3]</sup>。张磊等<sup>[4]</sup>研究提出HTWC表型是2型糖尿病患者合并颈动脉粥样硬化的独立危险因素。然而目前国内尚缺乏对于中老年这一心血管疾病高发人群中HTWC表型是否与心血管危险因素聚集及靶器官损害存在类似关系的研究,且有研究分析西部地区因饮食习惯偏辛辣油腻而TG水平较高<sup>[5]</sup>。因此本研究利用2013年成都市社区40~79岁人群心血管危险因素横断面流行病学调查资料进行了分析,尝试初步探讨我国西部地区中老年人群中HTWC检出率及其与心血管危险因素聚集性的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 对象

2013-10至2014-02以40~79岁人口为调查对象,采取系统整群抽样,分别对成都市成华区、锦江区及青白江区和重庆市渝北区社区进行调查。纳入标准为:常住社区5年以上的居民。排除标准为:(1)严重感染应激、严重心脑血管并发症或肝肾功能不全;(2)调查前1个月内有降脂药物服用史;(3)患1型糖尿病、其他特殊类型糖尿病、糖尿病急性并发症者及其他内分泌疾病患者;(4)长期服用激素治疗者。所有受试对象均签署知情同意书,本研究已获得成都市第二人民医院伦理委员会批准。参与问卷调查且符合纳入分析标准者1 026例,而数据资料填写齐全并纳入分析的有1 004例(97.8%),其中男性331例,女性673例,平均年龄61.48岁(男性63.33岁,女性60.55岁)。

### 1.2 调查方法

用统一设计的流行病学问卷对全部研究对象进

行现场调查,内容包括一般资料、生活方式、个人史、既往病史、家族史、体格检查、实验室检测等。由30余名经统一培训并考核合格的医护人员进行人体测量学测定及血压测定,包括:身高、腰围。采用台式秤测量被检者的身高(cm)、空腹体重(kg);用软尺测量腰围(cm),腰围的测量以肋缘与髂嵴上缘间的最小周径为准;血压取连续测量3次的平均值,每次测量间隔2 min;采静脉血测定TG、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖;无糖尿病病史者行口服75 g葡萄糖耐量试验(OGTT);血浆葡萄糖测定采用葡萄糖氧化酶法,糖化血红蛋白采用亲和层析高效液相色谱分析法,使用美国Primus公司Ultra2全自动糖化血红蛋白分析仪,并由配套的校准品和质控品进行质保。标本均于采血后2 h内进行实验室检测。

### 1.3 分组

将血TG $\geq$ 2.0 mmol/L定义为高TG血症;男性腰围 $\geq$ 90 cm,女性腰围 $\geq$ 85 cm定义为腹型肥胖<sup>[6]</sup>。将1 004例研究对象分为(1)A组(492例):TG和腰围正常组即血TG $<$ 2.0 mmol/L,男性腰围 $<$ 90 cm,女性腰围 $<$ 85 cm;(2)B组(301例):单纯腹型肥胖组即血TG $<$ 2.0 mmol/L,男性腰围 $\geq$ 90 cm,女性腰围 $\geq$ 85 cm;(3)C组(79例):单纯高TG组即血TG $\geq$ 2.0 mmol/L,男性腰围 $<$ 90 cm,女性腰围 $<$ 85 cm;(4)D组(132例):HTWC组即血TG $\geq$ 2.0 mmol/L,男性腰围 $\geq$ 90 cm,女性腰围 $\geq$ 85 cm,共4组。

### 1.4 诊断标准

纳入分析的心血管危险因素包括高血压、糖尿病和高脂血症。(1)高血压:收缩压(SBP) $\geq$ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压(DBP) $\geq$ 90 mmHg,或近2周内服降压药。(2)糖尿病诊断标准:空腹血糖 $\geq$ 7.0 mmol/L和(或)餐后2 h血糖(2 hPG) $\geq$ 11.1 mmol/L,或近2周内使用降糖药物,有明确病史;(3)高脂血症:胆固醇 $\geq$ 6.22 mmol/L,和(或)HDL-C $<$ 1.04 mmol/L<sup>[7]</sup>。3项中同时具有2个或以上者为有危险因素聚集( $\geq$ 2RFs)。

### 1.5 统计学分析方法

由两人同时采用EPIDATA3.02数据库软件录入调查问卷内容,并且进行数据校正,由SAS9.3软件

进行统计分析。计量资料以中位数(四分位间距)表示。计数资料以例数、百分数表示。对偏态分布资料在经对数转化后进行统计学检验。组间变量比较采用 SNK 检验,计数资料比较采用卡方检验,单因素 Logistic 回归分析各组与不同心血管危险因素的相关性,用多因素 Logistic 回归分析评价 HTWC 与心血管危险因素聚集的相关性。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HTWC 表型检出率及一般资料

1 004 例人群中,HTWC 总检出 132 例,占 13.15%,其中男性占 12.69%(42/331);女性占 13.37%(90/673),两性之间比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.0082;P=0.9277$ )。表 1 可见,HTWC 组的胆固醇(除单纯高 TG 组)、TG、收缩压及舒张压均高于 TG 和腰围正常组、单纯腹型肥胖组、单纯高 TG

组( $P<0.05$ ),此外,HTWC 组空腹血糖、2 hPG 均高于 TG 和腰围正常组、单纯腹型肥胖组( $P<0.05$ ),而 HTWC 组 HDL-C 低于 TG 和腰围正常组、单纯腹型肥胖组( $P<0.05$ ),且 HTWC 组较单纯高 TG 组体重指数和腰围升高( $P<0.05$ ),差异均有统计学意义。

### 2.2 各组间心血管危险因素患病率比较(表 2)

经多因素 Logistic 回归分析,校正性别、年龄、体重指数、吸烟、运动、糖尿病家族史和高血压家族史后,HTWC 组中高血压检出例数为 92 例,占 69.70%;糖尿病 36 例,占 27.27%;高脂血症 61 例,占 46.12%。提示 HTWC 组高血压、糖尿病及高脂血症的检出率分别为 TG 和腰围正常组的 3.78 倍[比值比(OR):3.78,95%可信区间(CI):2.49~5.76]、2.87 倍(OR:2.87,95%CI:1.77~4.64)及 4.66 倍(OR:4.66,95%CI:3.04~7.14, $P<0.05$ )。TG 和腰围正常组、单纯腹型肥胖组、单纯高 TG 组和 HTWC 组患病率趋势,经 Cochran-Armitage 趋势检验有统计学差异( $P<0.01$ )。

表 1 各组人群一般资料比较[中位数(Q1,Q3)]

组别	例数(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	WC(cm)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
A 组	492(167/325)	61.00(56.00,66.00)	22.31(20.70,23.83)	79.00(75.00,83.00)	5.12(4.60,5.73)	1.08(0.84,1.42)	1.67(1.39,1.97)
B 组	301(94/207)	62.50(57.00,68.00) <sup>a</sup>	26.06(24.31,27.89) <sup>a</sup>	92.00(88.75,96.00) <sup>a</sup>	5.15(4.60,5.80)	1.23(0.95,1.50) <sup>a</sup>	1.50(1.30,1.83) <sup>a</sup>
C 组	79(28/51)	61.00(56.00,66.00) <sup>b</sup>	22.67(21.08,24.02) <sup>b</sup>	80.00(77.00,83.00) <sup>ab</sup>	5.61(4.98,6.31) <sup>a</sup>	2.52(2.26,3.16) <sup>ab</sup>	1.27(1.08,1.46) <sup>ab</sup>
D 组	132(42/90)	61.00(57.00,68.50)	26.04(24.53,27.72) <sup>bc</sup>	92.00(89.00,95.50) <sup>bc</sup>	5.49(4.80,6.15) <sup>abc</sup>	2.63(2.29,3.50) <sup>abc</sup>	1.15(1.01,1.39) <sup>ab</sup>

组别	LDL-C(mmol/L)	FBG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)	HbA1c(%)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
A 组	2.83(2.41,3.31)	5.20(4.80,5.60)	5.90(4.80,7.30)	5.70(5.50,6.00)	133.00(120.50,146.50)	77.00(70.00,83.00)
B 组	2.93(2.49,3.43) <sup>a</sup>	5.40(5.00,6.00) <sup>a</sup>	6.50(5.30,8.70) <sup>a</sup>	5.80(5.60,6.20) <sup>a</sup>	141.00(127.00,159.25) <sup>a</sup>	80.00(74.00,87.00) <sup>a</sup>
C 组	3.03(2.61,3.56) <sup>ab</sup>	5.50(5.03,6.10) <sup>a</sup>	6.70(5.60,10.05) <sup>a</sup>	5.80(5.55,6.20) <sup>a</sup>	134.00(123.13,151.50) <sup>b</sup>	80.00(72.50,87.63)
D 组	2.89(2.30,3.50) <sup>c</sup>	5.70(5.20,6.75) <sup>ab</sup>	7.70(5.90,10.80) <sup>ab</sup>	5.90(5.60,6.45) <sup>a</sup>	145.00(133.75,160.00) <sup>abc</sup>	85.50(78.25,93.00) <sup>abc</sup>

注:A 组: TG 和腰围正常组; B 组: 单纯腹型肥胖组; C 组: 单纯高 TG 组; D 组: HTWC 组。BMI: 体重指数; WC: 腰围; TC: 血清总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; FBG: 空腹血糖; 2 hPG: 餐后两小时血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; HTWC: 高 TG-腰围。与 A 组比较 <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与 B 组比较 <sup>b</sup> $P<0.05$ ; 与 C 组比较 <sup>c</sup> $P<0.05$ 。1 mmHg=0.133 kPa

表 2 各组间心血管危险因素患病率比较

组别	例数(男/女)	高血压		糖尿病		高脂血症	
		例数(%)	OR(95%CI)	例数(%)	OR(95%CI)	例数(%)	OR(95%CI)
A 组	492(167/325)	188(38.11)	1	56(11.38)	1	79(16.06)	1
B 组	301(94/207)	162(53.83)	1.90 <sup>a</sup> (2.49~5.76)	49(16.28)	1.48 <sup>a</sup> (1.01~2.25)	53(17.61)	1.16(0.79~1.72)
C 组	79(28/51)	36(45.57)	1.34(0.82~2.18)	20(25.32)	2.34 <sup>a</sup> (1.28~4.28)	36(45.57)	4.32 <sup>a</sup> (2.57~7.26)
D 组	132(42/90)	92(69.70)	3.78 <sup>a</sup> (2.49~5.76)	36(27.27)	2.87 <sup>a</sup> (1.77~4.64)	61(46.12)	4.66 <sup>a</sup> (3.04~7.14)
趋势检验 <sup>d</sup>		$P<0.01$		$P<0.01$		$P<0.01$	

注:A 组: TG 和腰围正常组; B 组: 单纯腹型肥胖组; C 组: 单纯高 TG 组; D 组: HTWC 组。OR: 比值比; CI: 可信区间; TG: 甘油三酯; HTWC: 高 TG 血症-腰围;  
<sup>d</sup>: 采用 Cochran-Armitage 趋势检验。与 A 组比较 <sup>a</sup> $P<0.05$

### 2.3 各组心血管危险因素聚集的比较(表 3)

TG 和腰围正常组心血管危险因素聚集检出 65 例,检出率为 13.21%,而 HTWC 组心血管危险因素聚集检出 55 例,检出率为 41.67%,单因素 Logistic 回归分析得出,HTWC 组检出率是 TG 和腰围正常组的 4.75 倍(OR:4.75,95%CI:

3.07~7.37, $P<0.05$ )。采用多因素 Logistic 逐步回归分析,经校正性别、年龄、体重指数、吸烟、运动、糖尿病家族史和高血压家族史后,HTWC 组心血管危险因素聚集检出率仍为 TG 和腰围正常组的 4.50 倍(OR:4.50,95%CI:2.84~7.12, $P<0.05$ )。

表 3 各组心血管危险因素聚集的比较

组别	例数 (男/女)	危险因素 聚集[例(%)]	模型 1	模型 2	模型 3
			OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)
A 组	492 (167/325)	65 (13.21)	1	1	1
B 组	301 (94/207)	61 (20.27)	1.69 <sup>a</sup> (1.15~2.50)	1.57 <sup>a</sup> (1.06~2.34)	1.61 <sup>a</sup> (1.08~2.42)
C 组	79 (28/51)	23 (29.11)	2.64 <sup>a</sup> (1.51~4.63)	2.78 <sup>a</sup> (1.57~4.93)	2.75 <sup>a</sup> (1.51~4.98)
D 组	132 (42/90)	55 (41.67)	4.75 <sup>a</sup> (3.07~7.37)	4.79 <sup>a</sup> (3.06~5.70)	4.50 <sup>a</sup> (2.84~7.12)
趋势检验 <sup>d</sup>		<i>P</i> <0.01			

注: A 组: TG 和腰围正常组; B 组: 单纯腹型肥胖组; C 组: 单纯高 TG 组; D 组: HTWC 组。模型 1: 单因素 Logistic 回归分析; 模型 2: 多因素 Logistic 回归分析, 校正性别和年龄; 模型 3: 多因素 Logistic 回归分析, 校正性别、年龄、体重指数、吸烟、运动、糖尿病家族史和高血压家族史。OR: 比值比; CI: 可信区间; TG: 甘油三酯; HTWC: 高 TG 血症 - 腰围; <sup>d</sup>: 采用 Cochran-Armitage 趋势检验。与 A 组比 <sup>a</sup>*P*<0.05

### 3 讨论

李建新等<sup>[8]</sup>研究指出, 我国 35~74 岁成人肥胖和超重的发病率分别达 6.97% 和 24.83%, 且有每年递增趋势, 脂代谢异常及肥胖已对心血管健康构成威胁, 成为社会发展及经济建设的重要负担。另有研究分析, 中国超过 1/4 急性心肌梗死患者有 ≥ 3 个可纠正的心血管危险因素(吸烟、超重、高血压、糖尿病及脂代谢异常)<sup>[9]</sup>。HTWC 表型在中心型肥胖基础上引入高 TG 血症, 对其评价心血管危险因素聚集风险的效力, 近年来国内外学者在青少年及 2 型糖尿病人群中进行了初步研究, 提出上述人群中 HTWC 可作为一个简易、有效而廉价的方法用来筛查心血管疾病高危人群<sup>[2-4, 10, 11]</sup>。基于调查对象差异, 上述研究均不能反映中老年这一心血管疾病高发群体 HTWC 表型与心血管危险因素及其聚集的特征及相关性, 故本研究以血 TG ≥ 2.0 mmol/L, 腰围男性 ≥ 90 cm, 女性 ≥ 85 cm 为 HTWC 表型切点, 共检出符合 HTWC 表型中老年 132 例, 占 13.15%, 其中男性 12.69%, 女性 13.37%, 两性之间差异无统计学意义。马春明等<sup>[2]</sup>研究中青少年 HTWC 检出率为 3.3%, 提示 HTWC 表型在中老年人群中检出率较高。本研究中老年 HTWC 组中 TG、胆固醇、收缩压及舒张压较 TG 和腰围正常组、单纯腹型肥胖组、单纯高 TG 组均有统计学差异 (*P*<0.05), 而 HDL-C 低于 TG 和腰围正常组、单纯腹型肥胖组 (*P*<0.05)。中老年 HTWC 组的体重指数、腰围、LDL-C 及糖化血红蛋白较单纯腹型肥胖组差异无统计学意义, 中老年 HTWC 组的血糖指标, 空腹血糖、2 hPG 及 HbA1c 较单纯高 TG 组差异无统计学意义, 提示由于高 TG 血症被认为是胰岛素抵抗及腹型脂肪沉积过剩的代谢改变标志, 所以 HTWC 组在肥胖及血糖方面分别与单纯腹型肥胖组和单纯高 TG 组

比较差异无统计学意义。

HTWC 表型作为内脏肥胖表型与动脉硬化和糖尿病代谢危险因素密切相关<sup>[11]</sup>, 本研究发现, 多因素 Logistic 回归分析提示 HTWC 组中心血管危险因素: 高血压、糖尿病及高脂血症的检出率均最高, 分别为 69.70%, 27.27% 及 46.12%。三项心血管危险因素检出率在 4 组人群有逐渐增加趋势(趋势检验 *P*<0.01)。研究显示,

HTWC 组检出高血压的 OR 为 TG 和腰围正常组的 3.78 倍, 检出糖尿病的 OR 为 TG 和腰围正常组的 2.87 倍, 而检出高脂血症的 OR 为 TG 和腰围正常组的 4.66 倍 (*P*<0.05), 结果类似 Lemieux 等<sup>[11]</sup> 和 Zhang 等<sup>[12]</sup>, 提示腰围结合 TG 能大大提高心血管危险因素的检出率。本研究发现经多元 Logistic 回归分析后, 单纯高 TG 与高血压患病率关系无统计学意义, 这与国内外研究结果不符, 是否被其它尚未校正的因素(如脂肪肝、胰岛素抵抗等)干扰有关, 尚需进一步研究探讨。

将 HTWC、国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告(NCEP ATP-III)和国际糖尿病联盟(IDF)的代谢综合征诊断标准以 Framingham 危险量表作为评价心血管危险水平的标准进行对比的研究发现, 单用 HTWC 确定心血管危险性的能力与使用 IDF 代谢综合征评估能力相当<sup>[13]</sup>。高 TG 血症联合腰围超标的特征可能是, 因脂肪组织的相对缺陷导致来自营养过剩和缺乏体育锻炼造成多余的 TG 的存储和清除障碍。本研究发现, 中老年 HTWC 人群中近 50% 的人群存在心血管危险因素聚集现象, 表明中老年合并腹型肥胖及高血脂的人群是心血管危险因素聚集的高发人群。经 Logistic 回归分析发现中老年 HTWC 组同时存在两种及两种以上心血管危险因素的检出率较 TG 和腰围正常组、单纯腹型肥胖组、单纯高 TG 组明显升高, TG 和腰围正常组的 4.75 倍, 在校正性别、年龄、体重指数、吸烟、运动、糖尿病家族史和高血压家族史后仍存在明显升高, 中老年 HTWC 组心血管危险因素聚集检出率为 TG 和腰围正常组的 4.50 倍, 类似其它不同人群研究显示, 在青少年人群中为 4.6 倍<sup>[3]</sup>, 2 型糖尿病人群中为 9.286 倍<sup>[2]</sup>。HTWC 表型与心血管危险因素聚集的机制可能为: 腰围是内脏脂肪积累、胰岛素水平和载脂蛋白 B 水平的标记物<sup>[14]</sup>, 而空腹 TG 水平已被报道与高水平极 LDL-C (VLDL-C) 及 LDL-C

颗粒大小的降低相关<sup>[15, 16]</sup>, VLDL-C 具有预测冠状动脉疾病的能力<sup>[17]</sup>, 而小颗粒致密的 B 型低密度脂蛋白是导致动脉粥样硬化的强危险因素<sup>[18]</sup>。本研究结果还显示, 单纯高 TG 组心血管危险因素聚集 OR 为 TG 和腰围正常组的 2.75 倍 ( $P < 0.05$ ), 相对应的单纯腹型肥胖组 OR 为 TG 和腰围正常组的 1.61 倍 ( $P < 0.05$ ), 由此推导出在中老年人群中, 高 TG 血联合腹型肥胖后能增加对心血管危险因素的聚集的检出率。

综上所述, 中老年人群中 HTWC 表型作为一种简单、有效而相对便宜的检测指标与心血管危险因素聚集密切相关, 其对心血管危险因素聚集性为正常组的 4.50 倍, 针对中老年 HTWC 人群, 应尽快完成心血管危险因素的全面评估, 积极有效的早期干预心血管聚集人群可纠正心血管危险因素, 减少或延缓人群心血管疾病的发生发展。由于本研究样本来自中国西部地区, 研究结果可能因地区饮食、生活习惯不同而与其它地区存在差异, 尚需要更多地区、更大样本流行病学研究对 HTWC 表型与心血管危险因素聚集关系进行更深入的探讨和分析。

#### 参考文献

- [1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2014》概要. 中国循环杂志, 2015, 30: 617-622.
- [2] 马春明, 刘晓丽, 高国芹, 等. 青少年高甘油三酯血症 - 腰围表型与心血管危险因素聚集相关. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31: 95-98.
- [3] Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Clustering of metabolic abnormalities in adolescents with the hypertriglyceridemic waist phenotype. Am J Clin Nutr, 2006, 83: 36-46.
- [4] 张磊, 董砚虎, 徐美华, 等. 2 型糖尿病患者高甘油三酯血症 - 腰围表型与颈动脉粥样硬化相关. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28: 21-23.
- [5] 李剑虹, 米生权, 李镒冲, 等. 2010 年我国成年人血脂水平及分布特征. 中华预防医学杂志, 2012, 07: 607-612.
- [6] Arsenault BJ, Lemieux I, Després JP, et al. The hypertriglyceridemic-waist phenotype and the risk of coronary artery disease: results from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. JCMAJ, 2010, 182: 1427-1432.
- [7] 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: 390-409.
- [8] 李建新, 樊森, 李莹, 等. 我国 35 ~ 74 岁成人肥胖发病率及其可控危险因素的前瞻队列随访研究. 中华流行病学杂志, 2014, 35: 349-353.
- [9] 高晓津, 杨金刚, 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.
- [10] Wang A, Li Z, Zhou Y, et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype and risk of cardiovascular diseases in China: results from the Kailuan Study. Int J Cardiol, 2014, 174: 106-109.
- [11] Lemieux I, Almeras N, Mauriege P, et al. Prevalence of 'hypertriglyceridemic waist' in men who participated in the Quebec Health Survey: association with atherogenic and diabetogenic metabolic risk factors. Can J Cardiol, 2002, 18: 725-732.
- [12] Zhang M, Gao Y, Chang H, et al. Hypertriglyceridemic-waist phenotype predicts diabetes: a cohort study in Chinese urban adults. BMC Public Health, 2012, 12: 1081.
- [13] Blackburn P, Lemieux I, Alméras N, et al. The hypertriglyceridemic waist phenotype versus the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation clinical criteria to identify high-risk men with an altered cardiometabolic risk profile. Metabolism, 2009, 58: 1123-1130.
- [14] Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, et al. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. Am J Clin Nutr, 1996, 64: 685-693.
- [15] Gazi IF, Filippatos TD, Tsimihodimos V, et al. The hypertriglyceridemic waist phenotype is a predictor of elevated levels of small, dense LDL cholesterol. Lipids, 2006, 41: 647-654.
- [16] McNamara JR, Jenner JL, Li Z, et al. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. Arterioscler Thromb, 1992, 12: 1284-1290.
- [17] Petersen APT, Tilsted HH, Aarøe J, et al. Small dense LDL particles - a predictor of coronary artery disease evaluated by invasive and CT-based techniques: a case-control study. Lipids Health Dis, 2011, 10: 21.
- [18] 汪俊军, 张春妮, 庄一义. 低密度脂蛋白亚组分不同特性在动脉粥样硬化中的作用. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12: 227-228.

(收稿日期: 2015-11-25)

(编辑: 梅平)

## 冠心病研究

## 术前血小板聚集率与非体外循环冠状动脉旁路移植术围术期血制品使用的相关性分析

廖博, 王欣

## 摘要

目的: 探讨术前血小板聚集率 (PAR) 对非体外循环冠状动脉旁路移植术 (OPCABG) 术后早期影响, 及血小板功能与围术期血制品使用的潜在联系。

方法: 选 2014-01 至 2015-09 我院心脏外科行 OPCABG 172 例受试者为研究对象, 据 PAR 参考值分为 PAR 正常组 ( $n=79$ ) 和 PAR 减低组 ( $n=93$ )。记录两组基线资料和主次要终点事件等。

结果: 两组术前基线资料差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 有可比性; 两组术后早期临床资料自体血液回输量、引流管拔除时间、胸腔积液引流量差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 两组在术后输悬浮红细胞例数和用量差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 两组术后并发症比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

结论: OPCABG 术前 PAR 与术后输悬浮红细胞呈正相关, 但不影响术后早期不良事件发生率。

关键词 冠状动脉疾病; 血小板聚集; 冠状动脉旁路移植术, 非体外循环

**Correlation Study Between Pre-operative Platelet Aggregation Rate and Peri-operative Blood Product Application in Patients With Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting**

LIAO Bo, WANG Xin.

The 9<sup>th</sup> Ward, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: LIAO Bo, Email: csqq321@163.com

**Abstract**

Objective: To explore the impact of pre-operative platelet aggregation rate (PAR) on off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG), meanwhile to study the relationship between platelet function and blood product application during peri-operative period in relevant patients.

Methods: A total of 172 patients received OPCABG in our hospital from 2014-01 to 2015-09 were enrolled. According to PAR value, the patients were divided into 2 groups: Normal PAR group,  $n=79$  and Decreased PAR group,  $n=93$ . The baseline condition and the major, minor end-point event were recorded in both groups.

Results: The baseline condition was similar between 2 groups,  $P>0.05$ ; the early post-operative clinical condition, amount of autologous blood transfusion, the time of drainage extraction and the amount of thoracic effusion were similar between 2 groups, all  $P>0.05$ . The patients who received post-operative red blood cell suspension and the amount of red blood cell suspension application were different between 2 groups,  $P<0.05$ . The post-operative complication rate was similar between 2 groups,  $P>0.05$ .

Conclusion: Pre-operative PAR was positively related to post-operative transfusion of red blood cell suspension, while it had no impact on early post-operative adverse event occurrence in patients with OPCABG.

**Key words** Coronary artery disease; Platelet aggregation; Coronary artery bypass grafting, off-pump

(Chinese Circulation Journal, 2016, 31:1084.)



近年冠心病发病率呈现上升趋势,更多患者需要接受冠状动脉旁路移植术(CABG)治疗。抗血小板治疗是心血管血栓性事件防治的基石,随着抗血小板药物剂量增大,多联方案和新型抗血小板药应用,监测 CABG 术后缺血和出血并发症已在治疗中逐渐显现出来。至此血小板功能测试(PFT)的临床应用已成为当前心脏外科治疗的关注热点。目前广泛运用于临床的抗血小板治疗检测方法包括血小板功能分析仪(Verify Now)、多电极集合度测定法(MEA)、透光集合度测定(LTA)、血小板血管扩张剂刺激磷酸蛋白(VASP)、血小板仪(Pateletworks)、血栓弹力图(TEG)、阻抗法血小板聚集仪、锥板分析仪和血小板功能分析仪-100(PFA-100)等。PFT 在管理 CABG 围术期抗血小板治疗中所扮演的角色尚有争论,诸多研究指出 PFT 预测出血和指导风险管理仍有不确定性。Hochholzer 等<sup>[1]</sup>支持 PFT 可预测停用氯吡格雷后 CABG 潜在出血风险和指导手术时机。Rosengart 等<sup>[2]</sup>发现低血小板反应性单位(PRUs)较高 PRU 增加了凝血因子输入风险和胸腔积液引流量。近期一项荟萃分析提示大量已经建立的转化研究证实,双重抗血小板治疗期间已观察到血小板反应性的阈值水平升高与缺血性事件发生的风险升高相关<sup>[3]</sup>。在此背景下探索术前血小板聚集率(PAR)对非体外循环 CABG(OPCABG)术后患者早期转归的影响已成为一项亟待解决的临床课题。目前以 PAR 为切入点,选取我院心外科 172 例 OPCABG 患者为对象,研究不同患者术前 PAR 对 OPCABG 围术期血制品使用的影响,为冠心病手术治疗提供防治参考。

## 1 资料与方法

为减少外科操作影响,选 2014-01 至 2015-09 同一手术治疗组行 OPCABG 的 172 例患者为研究对象,男 102 例,女 70 例,年龄( $54.8 \pm 7.5$ )岁,所有患者知情同意。受试者均有不同程度活动后心前区疼痛等临床症状,纽约心脏协会(NYHA)心功能分级为 II~III 级,左心室射血分数大于 45%,完善入院检查如心电图、超声心动图以及冠状动脉造影等,明确诊断冠心病,择期 OPCABG 治疗。排除影响 PAR 的疾病如血液系统疾病、急慢性感染、血管性血友病等,排除同期行其它心脏外科手术者。

### 1.1 资料收集

用 sql server management studio 2014 软件管理临床数据。详细记录患者术前资料,重症监护病房(ICU)停留时间、术后住院时间、胸腔积液引流量,术中及术后血制品使用情况,围术期死亡、脑卒中、心肌梗死等。

### 1.2 研究方法

分组:切皮前 30 min 抽取静脉血 3 ml,以 3.8%枸橼酸钠抗凝备用,西芬斯(CFMS)血小板功能检测试剂盒测 PAR。在  $11.2 \mu\text{mol/L}$  二磷酸腺苷(ADP)时最大 PAR 参考范围为( $72.5 \pm 17.5$ )%,在 20 mg/L 花生四烯酸(AA)时最大 PAR 参考范围为( $70.0 \pm 13.0$ )%。术前服氯吡格雷用 AA 激活,仅服阿司匹林和未用药患者用 ADP 激活,172 例患者根据 PAR 参考值分为 PAR 减低组( $n=93$ )和 PAR 正常组( $n=79$ )。

术前准备:术前停抗血小板药物 5~7 天,部分予皮下低分子肝素注射替代抗凝预防急性冠状动脉综合征(ACS)。嘱控制血压、血糖、心率,戒烟戒酒等调整术前基本状态。术前禁食 8 h,禁饮 6 h。麻醉前局麻下开放右上肢静脉通路,多功能生命体征监护仪连续监测心电图、血氧饱和度等;左侧桡动脉置管测平均动脉压和动脉血气分析等。

手术方法:气管插管全身麻醉,胸骨正中切口,所有患者都采用 OPCABG 方法,开放胸腔游离左乳内动脉(LIMA)后,首次静脉注射肝素 1.5 mg/kg,术中以 1.5 mg/kg 肝素化维持活化凝血时间(ACT) $>350$  s(正常值 100~120 s),冠状动脉近远端吻合完成后以 1:1 鱼精蛋白中和肝素。术后将剩余血和术中引流血液经机器洗涤后回输。常规放置心包、纵隔及胸腔引流管,止血,逐层关胸。

术后治疗:转心外 ICU,早期丙泊酚镇静,呼吸机辅助,抗生素预防感染,监测血流动力学,据病情行补液、降压、降心率等支持治疗,术后首日胸液无明显增多即开始华法林抗凝治疗,所有患者术后将 INR 控制在 2.0~3.0。记录患者术后相关临床资料和围术期血制品使用情况等。拔除气管插管后转普通病房,无特殊情况 7 天后办理出院,3~6 个月后复诊,门诊随访。

观察指标:(1)一般资料收集:术前资料含年龄、体重、性别、心功能分级,患者的血小板计数和凝血功能等。术后资料含引流管拔除时间、ICU 停留时间、术后住院时间、术后 24 h 胸腔积液引流量、胸腔积液引流总量,术后红细胞、新鲜冰冻血浆及

血小板使用情况等。(2)终点事件评价:主要终点事件为主要不良心脑血管事件(MACCE)。次要终点事件为切口感染、术后胸腔积液、二次开胸探查止血、呼吸衰竭、心律失常等。

### 1.3 统计学分析

用 SPSS 23.0 软件行统计分析,计量资料以均数  $\pm$  标准差表示,两组间比较采用成组设计  $t$  检验;计数资料以百分数表示,两组间比较采用卡方检验。所有资料均用双侧检验,  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料分析

两组患者性别、体重、体重指数、吸烟、左心室射血分数、术前 NYHA 分级、冠状动脉病变数量、高血压、糖尿病、高脂血症、脑血管意外及外周血管病变史、慢性肾功能不全病史、慢性阻塞性肺疾病史、心肌梗死、既往心脏外科手术史、冠心病家族史等一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),有可比性。

### 2.2 两组患者术后早期临床资料分析

心包、纵隔及胸腔引流管常规于术后第 3 天内拔除(胸腔积液引流量低于 20 ml/h,持续 5~6 h)。胸腔积液量超过 200 ml/h,持续 3~4 h,行二次开胸探查止血。PAR 减低组与 PAR 正常组术后资料比较:自体血液回输量 [(323.12  $\pm$  120.81) ml vs (305.06  $\pm$  111.97) ml,  $P = 0.311$ ]、ICU 停留时间 [(58.39  $\pm$  13.79) h vs (57.57  $\pm$  12.94) h,  $P = 0.689$ ]、引流管滞留时间 [(3.82  $\pm$  0.90) d vs (3.61  $\pm$  0.93) d,  $P = 0.135$ ]、术后住院时间 [(5.66  $\pm$  0.85) d vs (5.49  $\pm$  0.80) d,  $P = 0.200$ ]、术后 24 h 胸腔积液引流量 [(391.61  $\pm$  119.64) ml vs (379.75  $\pm$  129.32) ml,  $P = 0.536$ ]、总胸腔积液引流量 [(673.12  $\pm$  228.55) ml vs (658.23  $\pm$  256.54) ml,  $P = 0.523$ ],两组间比较差异均无统计学意义。

### 2.3 两组患者血制品用量比较(表 1)

严格管理围术期输血指征,两组术后及术中输悬浮红细胞例数和用量差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组术后输新鲜冰冻血浆例数及用量差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组均未用血小板。172 例患者观察至出院无一例发生感染及其他输血相关并发症,出院时复查血红蛋白水平,两组患者均达 11 g/dL 以上。

表 1 两组患者血液制品用量比较

项目	PAR 正常组 (n=79)	PAR 减低组 (n=93)	F 值	P 值
输悬浮红细胞 [例 (%)]	12 (15.2)	26 (28.0)	4.094	0.045
输悬浮红细胞量 (U, $\bar{x} \pm s$ )	0.23 $\pm$ 0.58	0.45 $\pm$ 0.77	4.493	0.035
输冰冻血浆 [例 (%)]	10 (12.7)	13 (14.0)	0.064	0.801
输冰冻血浆量 (ml, $\bar{x} \pm s$ )	26.6 $\pm$ 81.2	43.0 $\pm$ 114.0	1.151	0.285

### 2.4 两组患者术后早期临床结果比较

93 例 PAR 减低组患者术后并发 MACCE 0 例、胸腔积液 4 例 (4.3%)、心律失常 11 例 (11.8%)、二次开胸止血 1 例 (1.1%)、呼吸衰竭 0 例;79 例 PAR 正常组患者术后并发 MACCE 0 例、胸腔积液 8 例 (10.1%)、心律失常 16 例 (20.3%)、二次开胸止血 1 例 (1.3%)、呼吸衰竭 1 例 (1.3%)。两组胸腔积液、心律失常、二次开胸止血、呼吸衰竭并发症发生情况比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组均无 MACCE,无切口感染等情况发生,所有患者顺利恢复出院。

## 3 讨论

OPCABG 作为冠心病内科治疗的延续和深入是临床治疗重症冠心病患者的常用方式之一,随着老龄化以及经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的普及,OPCABG 患者日趋高龄和严重化。OPCABG 排除体外循环不利因素,减少围术期 MACCE 等发生率。在亚洲国家 OPCABG 可能覆盖了同类手术 60% 以上,作为心脏外科血运重建主流术式,其前瞻性大规模术后临床远期结果仍鲜有报道<sup>[4]</sup>。近期血小板功能对 OPCABG 术后影响的相关研究不少,血小板是心血管疾病发病重要介质,术前血小板功能可能对胸腔积液、术中渗血、术后血制品的使用和早期转归有一定参考作用。PAR 是血小板计数条件下衡量血小板聚集程度重要的病理生理指标,体外实验中 PAR 数值越高其聚集形成血栓风险越大,是临床常用检查之一。Reed 等<sup>[5]</sup>认为 PFT 不仅对 CABG 术后输血有指导意义,也可指导其它非输血措施,如出血危险分层、管理术前抗血小板药物和个体化手术时机等,以防过度出血和输血需求。Barrera-Ramirez 等<sup>[6]</sup>指出心脏手术出血风险评估应包括血小板功能,但还未明确血小板功能具体参考值以预测患者出血风险和指导手术时机。本研究结果显示术前 PAR 减低组和 PAR 正常组自体血液回输量、ICU 停留时间、引流管拔除时间、术后住院时间、

24 h 胸腔积液引流量、总胸腔积液引流量比较差异均无统计学意义; 两组 MACCE、胸腔积液、心律失常、二次开胸止血、呼吸衰竭等比较亦无明显差异, PAR 对术后并发症发生率无影响。因术后出血和红细胞输入与继发性感染, 心肌梗死和死亡风险增加有关, 术前控制 PAR 在正常范围能显著减少术后输悬浮红细胞使用率 (28.0% vs 15.2%),  $P < 0.05$ ) 和使用量 [ (0.45 ± 0.77) U vs (0.23 ± 0.58) U,  $P < 0.05$  )。本研究的局限性: (1) 基于患者病情为非随机双盲对照临床研究, 不排除选择偏倚; (2) 单中心试验, 不排除中心特殊性偏倚。并发症发生率低、样本量小, 可致假阴性结果, 应谨慎解释相关结论; (3) 手术时间和类型也是影响术后血制品使用因素之一, 受制于病情和术者经验, 应选用同一治疗组病例。

目前, CABG 术前 PFT 仍停留在经验应用阶段, Waksman 等<sup>[7]</sup> 认为术前 PFT 有利于对患者术前出血危险分层, CABG 当天 PFT 可预测术后主要出血事件, 应根据血小板恢复情况合理管理抗血小板药物应用以及选择手术时机。Donatiello 等<sup>[8]</sup> 研究表明氯吡格雷治疗后血小板抑制和接受 CABG 患者出血之间存在关联, 术前 PFT 可指导选择性 CABG 时机和管理需要手术患者的血液制品。Kammerer 等<sup>[9]</sup> 认为对阿司匹林抵抗体外循环 CABG 患者行 PFT 可预测围术期失血, 用来指导血液制品管理, 以减少术后出血。Barrera-Ramirez 等<sup>[6]</sup> 研究指出 PFT 指导下 CABG 未增加出血和输血需求, 相比指南建议减少 25% 等待时间。近年许多研究都提倡限制围术期输血和减少出血, 因大量成份输血可增加术后感染、全身炎症反应综合征和全因死亡率等, Koch 等<sup>[10]</sup> 发现红细胞成份输血可以增加 CABG 术后 6 个月、5 年和 10 年的死亡率。目前虽不清楚这些 PFT 可否预测术后血栓形成事件或长期临床结果, 但研究显示对管理术后输血有参考价值。目前临床治疗建议心脏手术前小剂量抗血小板治疗无需检测, 大剂量治疗将血小板聚集试验 (PAgT) 抑制率维持在参考值 30%~50%。

综上所述, 两组术前一般资料和术后自体血液回输量、引流管拔管时间、ICU 停留时间、术后住院时间、24 h 胸腔积液引流量和总胸腔积液引流量差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) 有可比性。术前控制 PAR

正常可减少围术期悬浮红细胞使用, 对远期动静脉移植通畅率和血栓栓塞事件发生率影响有待进一步研究。研究显示两组围术期 MACCE 以及术后胸腔积液、二次开胸止血、心律失常、呼吸衰竭等发生率差别无统计学意义。建议有条件的医院通过 PFT 管理 CABG 患者血小板功能以助于临床病情评估和风险预测。期待进一步大规模前瞻性临床试验, 以便更好理解血小板活性和心血管疾病之间关系。

#### 参考文献

- [1] Hochholzer W, Valina CM, Amann M, et al, Intrinsic platelet reactivity before start with clopidogrel as predictor for on-clopidogrel platelet function and long-term clinical outcome. *Thromb Haemost*, 2015, 114: 109-144.
- [2] Rosengart TK, Romeiser JL, White LJ, et al, Platelet activity measured by a rapid turnaround assay identifies coronary artery bypass grafting patients at increased risk for bleeding and transfusion complications after clopidogrel administration. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146: 1259-1266.
- [3] Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, et al, Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*, 2013, 28: 109-116.
- [4] 陈纪林, 郭远林. 急性冠状动脉综合征抗血小板治疗欧美指南之异同. *中国循环杂志*, 2015, 30: 201-203.
- [5] Reed G, Hoffman E, Kumar A, et al. Platelet function testing predicts bleeding in patients exposed to clopidogrel undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: B210-B211.
- [6] Barrera-Ramirez CF, Pineda-Pompa LR, Camacho-Garcia MA, et al, Feasibility of platelet function point-of-care test in ticagrelor or clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J*, 2015, 36: 1000-1001.
- [7] Waksman R, Pendyala L, Torguson R, et al, Relationship between on-treatment platelet reactivity prior to coronary artery bypass surgery and in-hospital major bleeding the surgical timing based on platelet reactivity for coronary artery bypass graft surgery (STOP-CABG) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: B37.
- [8] Donatiello MG, Creo F, Gentile P, et al, Pretreatment with aspirin or indobufen and bleeding events in patients with coronary artery disease undergoing CABG. *G Ital Cardiol*, 2014, 15: e156.
- [9] Kammerer I, Bach J, Saggau W, et al, Functional evaluation of platelet aspirin resistance after on-pump coronary bypass grafting using multiple aggregation tests. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 59: 425-429.
- [10] Koch CG, Li L, Duncan AI, et al, Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81: 1650-1657.

(收稿日期: 2016-05-30)

(编辑: 常文静)

## 临床研究

## 中国前瞻性城乡流行病学研究的设计与方案

成小如, 严若华\*, 伯坚, 贾宣, 邓卿, 王兴宇, 王杨, 孙毅, 张红叶, 翟轶, 赵文华, 尹潞, 陈春明, 刘力生, 李卫, 代表中国前瞻性城乡流行病学(PURE-China) 研究工作组

## 摘要

目的: 介绍中国前瞻性城乡流行病学(PURE-China) 研究的设计与方案, 并对研究的合理性进行说明。

方法: 本研究来源于国际多中心队列前瞻性城乡流行病学(PURE) 研究的中国现场。研究拟纳入 40 000 名中国社区人群, 涉及全国 12 个省市的 100 余家社区, 分布在我国东部、中部、西部地区的城市和农村。研究将从社区、家庭、个体这三个水平收集研究对象的人口统计学资料、既往疾病史、生活方式(吸烟、饮酒、体力活动及膳食)等信息, 同时对研究对象进行基础的体格检查和生化检查, 并测量心电图。研究随访将至少持续 10 年, 以观察慢性非传染性疾病及其危险因素随城市化进程发生的变化。

结果: PURE-China 研究自 2005 年至 2009 年间进行受试者招募, 共纳入研究对象 46 285 人, 其中城市 22 807 人(49.3%), 农村 23 478 人(50.7%)。东部地区入选 24 807 人, 其中城市 12 232 人(49.3%), 农村 12 575 人(50.7%); 中部地区入选 10 182 人, 其中城市 5 058 人(49.7%), 农村 5 124 人(50.3%); 西部地区入选 11 296 人, 其中城市 5 517 人(48.8%), 农村 5 699 人(51.2%)。

结论: 本研究收集了中国城乡人群社会学因素与慢性非传染性疾病的重要信息, 设计与方案合理, 可以为我国慢病防治政策的制定提供参考依据, 以缓和社会发展对健康带来的不利影响。

关键词 前瞻性研究; 流行病学研究设计; 社会学; 医学

## The Design and Scheme of Chinese Prospective Urban and Rural Epidemiological Study

CHENG Xiao-ru, YAN Ruo-hua, BO Jian, JIA Xuan, DENG Qing, WANG Xing-yu, WANG Yang, SUN Yi, ZHANG Hong-ye, Zhai Yi, ZHAO Wen-hua, YIN Lu, CHEN Chun-ming, LIU Li-sheng, LI Wei (on behalf of PURE-China Investigators). State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Co-corresponding Authors: LIU Li-sheng, Email: llshl@126.com and LI Wei, Email: liwei@mrbc-nccd.com

## Abstract

Objective: To introduce the design and scheme of Chinese prospective urban and rural epidemiological (PURE-China) study and to explain the rationality of the research.

Methods: The research was conducted by international multi-center PURE study in China site, which planned to recruit approximately 40,000 individuals from more than 100 communities of 12 provinces cross the country including urban and rural areas of eastern, central and western China. Demographic information, medical history, lifestyle behaviors (tobacco/alcohol use, physical activity and dietary profile) were collected from communities, households and individuals with the basic physical, biological and ECG examinations. The follow-up study has been planned for at least 10 years to observe the changes of chronic non-communicable diseases with the risk factors during urbanization process.

Results: A total of 46,285 participants were enrolled from 2005 to 2009 those including 22,807 (49.3%) in urban and 23,478 (50.7%) in rural areas. There were 24,807 from eastern provinces including 12,232 (49.3%) in urban and 12,575 (50.7%) in rural areas; 10,182 from central provinces including 5058 (49.7%) in urban and 5124 (50.3%) in rural areas; 11,296 from western provinces including 5517 (48.8%) in urban and 5,699 (51.2%) in rural areas.

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 心血管疾病国家重点实验室(成小如、严若华、伯坚、贾宣、邓卿、王杨、孙毅、尹潞、李卫); 北京市高血压联盟研究所(王兴宇、张红叶、刘力生); 中国疾病预防控制中心(翟轶、赵文华、陈春明)

作者简介: 成小如 助理研究员 硕士 主要研究方向为流行病与卫生统计 Email: chengxiaoru@mrbc-nccd.com 共同通讯作者: 刘力生 Email: llshl@126.com; 李卫 Email: liwei@mrbc-nccd.com \* 共同第一作者: 严若华

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1088-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.011

Conclusion: The research has been collected important sociological and chronic non-communicable disease information in urban and rural areas of China. It provides the basis for preventing and controlling chronic disease during urbanization process.

**Key words** Prospective study; Design of epidemiological study; Sociology; Medicine

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1088.)

自 1949 年以来,我国人群的疾病谱发生了明显的转变,慢性非传染性疾病(慢病)逐渐成为我国最主要的疾病负担<sup>[1,2]</sup>。一方面,随着医疗水平的提高,传染性疾病和先天性疾病的致死率急剧下降,人群的预期寿命大幅延长<sup>[3]</sup>:自 1970 年到 2010 年,我国男性的平均预期寿命从 60.4 岁增加到 72.9 岁,女性从 63.5 岁增加到 79.0 岁;另一方面,城市化所带来的社会经济发展、膳食结构改变、体力活动减少和过度吸烟,共同导致了包括心血管病在内的慢病发病率迅速上升<sup>[1]</sup>:据估计,目前全国已有心血管病患者 2.9 亿,平均每 5 例成年人中就有 1 例患心血管病<sup>[4]</sup>,而慢病的死亡率更是高居死因榜首,全国约有 63% 的死亡是由慢病造成的,其中 48% 可归因于心血管病<sup>[5]</sup>。了解心血管病及其危险因素的流行情况和变化趋势,做出合理的病因学推断,对慢病的防治至关重要。

然而,我国现有的大规模流行病学调查,大多以横断面研究为主,队列研究往往只针对特定省市和地区,且随访时间有限<sup>[5]</sup>。同时,以往的慢病调查很少从社区人群着眼,通过比较疾病的城乡差别来反映城市化对疾病的影响。因此,Teo 等<sup>[6]</sup>在 2003 年建立了一个国际多中心队列——前瞻性城乡流行病学(PURE)研究,用于收集世界不同经济地区人群的社会心理、居住环境、生活方式等因素,以评价城市化对慢病的影响。中国作为该研究的主要参与国之一,研究对象人数占总样本量的 30.1% (46 285/153 996)<sup>[7]</sup>,其庞大的人口基数和特殊的聚居方式,都使中国前瞻性城乡流行病学(PURE-China)研究在研究对象选择、城乡划分、社区定义上有异于世界其他国家和地区。本文旨在介绍 PURE-China 研究的设计和方案,并对研究的合理性进行说明。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

PURE-China 研究拟纳入 40 000 例中国社区人

群,要求年龄在 35~70 岁,且足以反映不同地区及城乡的社会文化多样性。抽样方法的确定来源于慢病的多阶段发展因果链<sup>[6]</sup>,即省市的特征(如经济水平、政策及文化)影响了社区的特征(如居住环境、饮食习惯),继而影响了家庭的特征(如家庭结构、收入),这些因素共同导致了个人健康行为的差异,从而对个体的生活方式(如体力活动、膳食、心理)造成影响。不利的生活方式将带来血压、血脂、血糖等生物学指标的改变,继而引发慢病。故研究采用多阶段抽样:(1)省市的选取。在全国 34 个省级行政区中选取 12 个典型样本,要求代表不同层次的经济发展水平,同时确保当地研究者具有丰富的流行病学研究经验,能够完成高质量的长期随访。按照地域将其划分为东部(北京、江苏、山东、辽宁)、中部(山西、江西、内蒙)、西部(云南、青海、陕西、新疆、四川)三个区域<sup>[8]</sup>。(2)社区的选取。在每个省市选择若干城乡社区,同样要求考虑经济发展水平的异质性和长期随访的可行性。城市社区一般由居委会或物业、街道或邮政编码划分,农村社区一般由村落划分。为避免随访期间的城市化,农村社区应与城市相对独立(相距至少 50 km),且距医疗中心的车程不超过 45 min,以确保所有血样都能得到及时的处理和检测。研究的实施由当地社区卫生服务站组织。(3)家庭的选取。采用整群抽样,将社区中所有符合入选标准的家庭均纳入研究。家庭的入选标准为:至少有一名年龄在 35~70 岁之间的常住人口,且预计在此地居住至少 4 年。若有家庭拒绝参与研究,则需填写相应的不应答家庭问卷,以收集必要的基本信息。(4)个体的选取。入选家庭中年龄符合要求且签署知情同意书的个体。对其进行问卷调查及血样、尿样采集,并完成相关的握力、肺功能和心电图测试。

### 1.2 研究假设

PURE-China 研究认为,城市化引发的能量摄取增加和能量消耗减少是导致肥胖的直接原因,而肥胖将带来心血管病危险因素的增加;这些危险因素与遗传和环境因素相互作用,共同影响了慢病的发生。研究包括以下两个方面:(1)横断面研究部分

(2005 年~2009 年)。拟采用多阶段抽样,在全国建立约 40 000 人的城乡 1:1 匹配队列,用于评价不同地区间社会学因素的差异和相互作用,包括居住环境、膳食及营养、社会心理/社会经济、生活方式等 4 个维度;同时调查常见慢病的患病率,如糖尿病、高血压、脑卒中、冠心病、癌症等。(2) 队列研究部分(2010 年~2020 年)。完成至少 10 年的随访,以估计常见慢病的发病率,并观察疾病及其危险因素随城市化进程发生的变化。研究预期通过建立大规模长期随访队列,累积 40 余万人年的数据,一方面可以描述中国城乡人群基线入选期的疾病负担及危险因素流行情况,另一方面可以从社会、家庭和个体等多个角度出发,前瞻性地评价城市化对慢病的影响。

### 1.3 数据收集

PURE-China 研究设计了 8 套基线调查问卷、3 套随访调查问卷和 7 套随访事件报告表,以收集不同抽样单元的数据信息。

基线期调查:(1) 社区数据:“社区调查问卷”,收集社区的一般情况(公共设施/水电供应)、烟草使用和食品价格等信息,同时收集农村社区的地理位置和教育普及程度;“居住小区步行程度评价<sup>[9]</sup>”,由常住居民对社区的设施完整性、服务便捷性、规划合理性、环境舒适性、交通安全性、人身及财物安全性和居住满意度做出评价。(2) 家庭数据:“家庭普查问卷”,记录所有家庭成员的性别、年龄、教育程度、吸烟史和疾病史,同时记录最近两年过世的家庭成员情况;“家庭问卷”,对住户的房屋类型、家用设备、收支状况和室内环境进行调查;“不应答家庭问卷”,为避免随机抽取的家庭拒绝加入研究,造成选择偏倚,设置简单的问题,以采集家庭成员的基本人口统计学及危险因素的信息。(3) 个体数据:“个体问卷”,详细收集了个体的人口统计学资料、疾病史、家族史、吸烟、饮酒、意外伤害、特殊生活事件、心理压力/抑郁等情况;“体力活动问卷<sup>[10]</sup>”,主要记录了与工作、交通、家务劳动、娱乐/运动相关的体力活动;“食物频率问卷<sup>[11]</sup>”,通过回忆过去一年内不同食物的食用量和进食次数评价个体的营养摄入;体格检查结果,包括基本的人体测量学指标(腰围、臀围、体重、身高)、坐位右臂血压、心率、非优势手握力、肺功能(第 1 秒用力呼气量、用力肺活量、最大呼气流速)和心电图,测量结果记录在个体问卷中;生化检查结果,采集研究对象的空腹血样和尿样,在采血 2 h 内离心,

并将标本存放于  $-70^{\circ}\text{C}$  到  $-20^{\circ}\text{C}$  的冰箱,2 个月内用干冰运输至 PURE-China 研究中心实验室,完成生化指标测定。

随访期调查:研究预计在个体入选 1 年、2 年、3 年、6 年和 9 年这五个时间点进行随访,重新测量危险因素并收集事件。其中 1 年和 2 年随访仅记录新发事件,每 3 年 1 次的大规模随访将通过问卷,详细调查关键变量的变化情况。研究排除了计划在未来 5 年迁居及  $<35$  岁的高流动性人口,使高随访率成为可能。(1) 社区数据:通过“健康服务研究调查问卷”了解社区人群获取医疗保障的方式,以及他们对待健康问题的态度和意识。(2) 家庭数据:通过“随访家庭调查问卷”记录家庭迁居及新增/已故成员情况,并对每位已故成员的死因进行判定<sup>[12]</sup>;对住户的家用设备、收支状况和室内环境进行评估。(3) 个体数据:通过“随访参与者调查问卷”收集个体的患病及用药、吸烟、饮酒、膳食和体力活动等情况;对个体进行基本的体格检查,测量身高、体重、腰围、臀围和血压;在随访事件报告表中详细记录自前次随访起发生的硬终点事件,主要包括心肌梗死、脑卒中、心力衰竭、癌症、肺炎、伤害和死亡,记录事件发生时间、症状并获取诊断证明文件,统一由 PURE-China 研究组根据标准化定义裁定。

### 1.4 质量控制

PURE-China 研究通过中心化培训来确保研究质量。研究开始及每次随访前,各中心的主要研究者将在北京进行标准化操作培训,由 PURE-China 研究组下发印制的研究者手册和培训视频;主要研究者回到各中心后再根据标准化流程培训其他项目参与人员,力求统一规范化管理,降低研究者偏倚。PURE-China 研究组将定期前往各中心进行监察,对研究质量不合格的中心进行重新培训。另外,加拿大 PURE 全球研究组也会定期前往我国进行稽查,并召开研究者会议,对研究质量加以规范和控制。研究阶段完成后,各中心应将填写完整的问卷及表格传真或邮递至 PURE-China 研究组,由专人负责数据录入及逻辑核查,将存在疑问的数据反馈至各中心进行补充和修改,且最终数据库需由加拿大 PURE 全球研究组核验。全球数据库均具有统一的格式和结构,且每个个体拥有唯一的 ID 号,可以保证不同问卷及生化检查结果间的合并。

### 1.5 统计学方法

PURE-China 研究的统计方法主要可分为描述性分析和关联性分析两方面:(1) 描述性分析,主要

用于报告不同研究因素分组下的基线特征。定量资料以均值  $\pm$  标准差描述,定性资料以频数(百分比)描述。定量资料的组间比较通过成组  $t$  检验或方差分析实现,定性资料的组间比较通过卡方检验实现。为比较不同地区(东部、中部、西部)间的差异,观察特定指标是否随经济水平的上升有趋势性变化,研究拟采用线性回归分析(定量资料)或 Cochran-Armitage 检验(定性资料),对变量进行趋势检验。(2)关联性分析,主要用于评价研究因素对结局的影响。由于 PURE-China 研究设计及抽样的特殊性,研究在分析时需考虑社区的聚类效应,因此拟采用多水平广义线性混合模型,将省市、社区、家庭这 3 个水平作为随机效应,个体的居住环境、膳食及营养、社会心理/社会经济、生活方式这 4 个维度作为固定效应,调整年龄、性别等潜在的混杂因素,以线性回归模型(定量资料)或 Logistic 回归模型(定性资料)探索研究因素与结局之间的关联。

PURE-China 研究的样本量设计基于把握度分析,即:在探索 4 个维度的社会学因素与慢性非传染性疾病的相关性时,由于每个研究维度对于结局的影响不易估计,但我们可以依照社会学因素将社区分组,通过计算把握度来评价模型识别组间差异的能力。在研究的基线入选期(2005 年),我国慢病患病率约为 123.3%<sup>[4]</sup>,假设社区效应的组内相关系数为 0.06<sup>[6]</sup>,若将社区按 1:1 分组,则入选 100 个社区(平均每个社区 400 人)将有 90% 的把握度识别出至少 1.48 倍的组间相对风险;即便分组的比例达到 1:4,40 000 例样本也足以识别出 1.59 倍的组间相对风险。因此我们有理由认为,研究的样本量能够支撑研究目的的实现。

## 2 结果

PURE-China 研究自 2005 年至 2009 年间进行受试者招募,共纳入研究对象 46 285 人,其中城市 22 807 人(49.3%),农村 23 478 人(50.7%)。东部地区入选 24 807 人,其中城市 12 232 人(49.3%),

农村 12 575 人(50.7%);中部地区入选 10 182 人,其中城市 5 058 人(49.7%),农村 5 124 人(50.3%);西部地区入选 11 296 人,其中城市 5 517 人(48.8%),农村 5 699 人(51.2%)。如表 1 所示。

表 1 PURE-China 研究的样本分布

项目	社区			个体		
	全部(个)	城市[个(%)]	农村[个(%)]	全部(人)	城市[人(%)]	农村[人(%)]
所有地区	115	45 (39.1)	70 (60.9)	46285	22807 (49.3)	23478 (50.7)
东部地区	47	19 (40.4)	28 (59.6)	24807	12232 (49.3)	12575 (50.7)
北京	20	6 (30.0)	14 (70.0)	6853	3207 (46.8)	3646 (53.2)
江苏	13	6 (46.2)	7 (53.8)	7790	3934 (50.5)	3856 (49.5)
山东	10	4 (40.0)	6 (60.0)	8161	4091 (50.1)	4070 (49.9)
辽宁	4	3 (75.0)	1 (25.0)	2003	1000 (49.9)	1003 (50.1)
中部地区	34	11 (32.4)	23 (67.6)	10182	5058 (49.7)	5124 (50.3)
山西	18	5 (27.8)	13 (72.2)	5943	3007 (50.6)	2936 (49.4)
江西	8	1 (12.5)	7 (87.5)	2059	981 (47.6)	1078 (52.4)
内蒙	8	5 (62.5)	3 (37.5)	2180	1070 (49.1)	1110 (50.9)
西部地区	34	15 (44.1)	19 (55.9)	11296	5517 (48.8)	5699 (51.2)
云南	8	2 (25.0)	6 (75.0)	1964	1006 (51.2)	958 (48.8)
青海	10	6 (60.0)	4 (40.0)	1867	929 (49.8)	938 (50.2)
陕西	9	4 (44.4)	5 (55.6)	3783	1903 (50.3)	1880 (49.7)
新疆	5	2 (40.0)	3 (60.0)	1746	753 (43.1)	993 (56.9)
四川	2	1 (50.0)	1 (50.0)	1936	926 (47.8)	1010 (52.2)

注:PURE-China 研究:中国前瞻性城乡流行病学研究

## 3 讨论

PURE 研究收集了有关全球社会学因素与主要慢性非传染性疾病的重要信息<sup>[6]</sup>,其子研究 PURE-China 更是首次在中国建立以城乡社区人群为基础的大规模慢病队列。研究预计将累积 40 万人年的数据,足以为心血管病危险因素的确立提供足够的证据支撑。研究的多阶段因果链假设考虑了的不同经济地区的不同层面信息,从社会、家庭和个体等多角度出发,评价城市化对慢病的影响。

PURE-China 研究无论在研究目的还是研究规模上都具有其独特性。从研究目的上来说,目前尚未有类似的流行病学调查,将着眼点聚焦于心血管病及其危险因素的成因和变化趋势上。以往的研究普遍关注疾病本身,多对心血管病的流行病学特征和危险因素进行探讨<sup>[5]</sup>,然而却鲜少挖掘危险因素的成因和发展,从城市化进程的角度解读疾病谱的转变,PURE-China 研究则填补了其中的空白。另一方面,PURE-China 研究为社区、家庭和个体分别设计了不同层次的问卷,可以从多水平探索疾病发展的因果关系,同时了解关键指标在社区和家庭中的聚集性。

从研究规模上来说,PURE-China 研究建立了一个覆盖全中国的长期随访队列,为疾病的病因学

推断提供了夯实的数据基础。目前国内的慢病调查大多为横断面研究,通过抽样调查的手段了解疾病在某一时刻的流行情况,如全国营养调查、全国高血压抽样调查、全国糖尿病抽样调查等<sup>[13]</sup>,或针对特定省市人群建立的队列研究,以观察疾病在该地区的发生和发展<sup>[4]</sup>。PURE-China 研究无论在时间的长度还是空间的广度上都具有一定的优势,可以帮助我们综合了解中国慢病疾病负担的成因和变化。

综上所述, PURE-China 研究提供了我国城市化进程和心血管病发展的关键信息,且设计与方案合理,具有重要的流行病学意义。同时,研究立足于国内外多项前瞻性流行病学研究,研究者具有丰富的组织协调和现场调查经验,为研究的顺利实施提供了充分的保障。尽管研究在研究对象选择上具有一定的局限性,不能实现完全随机抽样,同时为期 10 年的大规模随访也具有相当的难度,但研究已在设计过程中最大程度地保证了数据的质量和人群的代表性,且近年来始终在有条不紊地推进。研究日后还将给出慢病发展的确证性结果,为中国慢病防治政策的制定提供参考依据,以缓和社会发展对健康带来的不利影响。

#### 参考文献

- [1] Yang G, Kong L, Zhao W, et al. Emergence of chronic non-communicable diseases in China. *Lancet*, 2008, 372: 1697-1705.
- [2] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2013, 381: 1987-2015.
- [3] Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, et al. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380: 2071-2094.
- [4] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2015》概要.中国循环杂志,2016,31: 521-528.
- [5] 胡东生,顾东风.中国 1980-2010 年心血管疾病流行病学研究回顾.中华流行病学杂志,2011,32: 1059-1064.
- [6] Teo K, Chow CK, Vaz M, et al. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *Am Heart J*, 2009, 158: 1-7.
- [7] Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*, 2011, 378: 1231-1243.
- [8] Li W, Gu H, Teo KK, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in 115 rural and urban communities involving 47000 people from China. *J Hypertens*, 2016, 34: 39-46.
- [9] Saelens BE, Sallis JF, Black JB, et al. Neighborhood-based differences in physical activity: an environment scale evaluation. *Am J Public Health*, 2003, 93: 1552-1558.
- [10] Baker PR, Francis DP, Soares J, et al. Comparison of three methods for measuring the time spent in physical activity. *Med Sci Sports Exerc*, 2000, 32: S457-464.
- [11] Cade J, Thompson R, Burley V, et al. Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires - a review. *Public Health Nutr*, 2002, 5: 567-587.
- [12] Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka S, et al. Verbal autopsy of 48 000 adult deaths attributable to medical causes in Chennai (formerly Madras), India. *BMC Public Health*, 2002, 2: 7.
- [13] 王陇德.中国居民营养与健康状况调查报告之一 2002 综合报告.北京:人民卫生出版社.2005: 3-7.

(收稿日期:2016-02-25)

(编辑:王宝茹)



## 临床研究

## 阵发性心房颤动患者肺静脉前庭首次消融术中有或无肺静脉触发灶的复发原因分析

蒋敏勇, 陈红武, 杨兵, 居维竹, 张凤祥, 杨刚, 顾凯, 邴明芳, 曹克将, 陈明龙

## 摘要

目的: 探讨阵发性心房颤动(房颤)患者肺静脉前庭首次消融术中有或无肺静脉触发灶的复发原因。

方法: 共入选 181 例阵发性房颤患者, 男性 135 例, 女性 46 例, 平均年龄(55.0±11.4)岁, 平均病史为(64.6±68.5)个月。在三维标测系统指导下行肺静脉前庭隔离术达到肺静脉-左心房电学隔离; 术后常规程序刺激诱发, 若合并室上性心律失常或者非肺静脉触发灶, 同时消融。根据术中记录到肺静脉电位翻转并触发房颤为肺静脉触发房颤组(61例), 无明确肺静脉触发房颤为无肺静脉触发房颤组(120例)。出院前所有患者均做常规体表心电图和动态心电图检查, 术后 1~3 个月, 6 个月分别再行上述随访检查。所有复发患者均接受二次消融。

结果: 所有患者术中均成功隔离肺静脉, 但无肺静脉触发房颤组中明确有 12 例为非肺静脉触发灶, 1 例位于左心房顶部, 11 例起源于上腔静脉。两组间的临床资料比较差异无统计学意义。平均随访(36.1±16.4)个月, 首次消融术后, 与无肺静脉触发房颤组相比, 肺静脉触发房颤组复发房颤率差异无统计学意义(22.9% vs 33.3%,  $P=0.15$ )。二次手术中, 无肺静脉触发房颤组中 12 例患者均再次隔离肺静脉, 其中 1 例术中发现同时存在上腔静脉触发灶。肺静脉触发房颤组中, 36 例接受再次隔离, 静脉点滴异丙肾上腺素及“弹丸式”注射三磷酸腺苷时, 16 例患者共诱导出 17 处房颤触发灶, 2 例起源于肺静脉, 15 例为肺静脉之外(其中 12 例为上腔静脉起源, 2 例起源于冠状静脉窦, 间隔处起源 1 例)。二次术后仍有 15 例复发, 其中 2 例接受三次手术, 触发灶分别位于左心房间隔与冠状静脉窦, 1 例患者四次手术, 触发灶位于左心房后壁。二次消融术后, 肺静脉触发房颤组的成功率明显高于无肺静脉触发房颤组(95.1% vs 84.1%,  $P=0.03$ )。但肺静脉触发房颤组的非肺静脉触发灶的比例明显低于无肺静脉触发房颤组, 两组比较差异有统计学意义(1.98% vs 22.5%,  $P<0.001$ )。

结论: 明确肺静脉触发灶者, 复发的主要原因是左心房肺静脉传导的恢复。无明确肺静脉触发者, 主要原因是非肺静脉触发灶, 常需要额外的消融。

关键词 心房颤动; 导管消融术

### Analysis of Atrial Fibrillation Recurrence in Patients With or Without Pulmonary Vein Triggers During Primary Circumferential Pulmonary Vein Atrium Isolation

JIANG Min-yong, CHEN Hong-wu, YANG Bing, JU Wei-zhu, ZHANG Feng-xiang, YANG Gang, GU Kai, LI Ming-fang, CAO Ke-jiang, CHEN Ming-long.

Department of Cardiology, Jiangyin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangyin (214400), Jiangsu, China

Corresponding Author: CHEN Hong-wu, Email: chw2003\_0\_79@163.com

## Abstract

Objective: To explore the reason for atrial fibrillation (AF) recurrence in patients with or without pulmonary vein (PV) triggers during primary circumferential PV atrium isolation.

Methods: A total of 181 patients with paroxysmal AF were enrolled including 135 male with the mean age of (55.0±11.4) years and mean medical history of (64.6±68.5) months. Circumferential PV atrium isolation was performed under the guidance of 3-D mapping system. Post-operative conventional programmed stimulation was performed and additional ablation was conducted at the same time if the patients combining supraventricular arrhythmia or non-PA triggers. According to operation records, the patients were divided into 2 groups: PV incurred AF group,  $n=61$  and Non-PV incurred AF group,

作者单位: 214400 江苏省江阴市中医医院 心内科(蒋敏勇); 江苏省人民医院(陈红武、杨兵、居维竹、张凤祥、杨刚、顾凯、邴明芳、曹克将、陈明龙)  
作者简介: 蒋敏勇 副主任医师 学士 主要研究方向为心律失常 Email: jiangminyongyi@sina.com 通讯作者: 陈红武 Email: chw2003\_0\_79@163.com  
中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1093-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.012

$n=120$ . All patients received ECG, dynamic ECG before discharge and they were followed-up at (1-3) months and 6 months after operation. The patients with AF recurrence would receive the second ablation.

Results: All patients had successful PV isolation. In Non-PV incurred AF group, 12 patients had clear non-PV triggers, 1 located at the roof of left atrium and 11 originated from superior vena cava. Clinical information was similar between 2 groups. During (36.1±16.4) months follow-up period, AF recurrence rates were similar between 2 groups (22.9% vs 33.3%),  $P=0.15$ . During 2<sup>nd</sup> ablation, in Non-PV incurred AF group, 12 patients received re-PV isolation and superior vena cava trigger was found in 1 patient; in PV incurred AF group, 36 patients received re-PV isolation and 17 triggers were found in 16 patients including 2 originated from PV and 15 at outside of PV as 12 originated from superior vena cava, 2 from coronary sinus and 1 from septum. There were 15 patients with AF recurrence after the 2<sup>nd</sup> ablation and 2 of the received 3<sup>rd</sup> procedure, the triggers located at left atrial septum and coronary sinus respectively; 1 patient received 4<sup>th</sup> ablation and the trigger located at the rear wall of left atrium. After 2<sup>nd</sup> ablation, the success rate in PV incurred AF group was higher than Non-PV incurred AF group (95.1% vs 84.1%),  $P=0.03$ ; while the ratio of non-PV triggers was lower in PV incurred AF group (1.98% vs 22.5%),  $P<0.001$ .

Conclusion: In patients with clear PV triggers, the major cause of AF recurrence was the recovered conduction from LA to PV; in patients without clear PV triggers, the major cause of AF recurrence was non-PV triggers and they usually need additional ablation.

**Key words** Atrial fibrillation; Catheter ablation

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1093.)

阵发性心房颤动(房颤)的发生绝大多数来源于肺静脉<sup>[1-3]</sup>,点状消融或节段性隔离肺静脉后能够根治约 70% 药物治疗无效的阵发性房颤<sup>[1-3]</sup>;预测阵发性房颤首次消融术后复发的因素包括左心房内径、房颤病程以及非肺静脉触发灶等<sup>[4-7]</sup>;部分研究提示,约 85%~90% 的房颤复发患者是由于左心房-肺静脉传导恢复,再次隔离能够增加成功率<sup>[8-10]</sup>。本研究主要分析首次消融术中有或无肺静脉触发灶的复发原因。

## 1 资料与方法

临床资料:2009-09 至 2014-09 期间共入选江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)181 例有症状而抗心律失常药物(2.3±1.1)种治疗无效的阵发性房颤患者,男性 135 例,女性 46 例,平均年龄(55.0±11.4)岁。平均病史为(64.6±68.5)个月。其中 34 例患者有原发性高血压,4 例合并冠状动脉粥样硬化性心脏病,1 例既往有脑栓塞病史。排除标准:合并严重器质性心脏病的患者。入选患者的左心房直径及左心室射血分数分别为(37.6±5.1)mm 和(63.9±5.3)%。所有患者术前均签署知情同意书。

术前准备:所有患者术前均应用华法林抗凝,调整药物剂量达到国际标准化比值 2.0~3.0 后继续抗凝 3 周;术前 3 天改用低分子肝素 5000 IU,皮下

注射,一天两次,手术当天停用 1 次;术前一天常规检查经食管超声心动图排除左心耳血栓。术前 6 h 禁食。

电生理检查:术前停用抗心律失常药物至少 5 个半衰期,服用胺碘酮者至少停用 2 个月。常规行经食管超声心动图排除左心房血栓。局部麻醉后,常规穿刺左锁骨下静脉及左、右股静脉,分别置入 10 极及 4 极标测导管至冠状静脉窦、右心室心尖部穿刺房间隔,置入 2 支 SWARTS-SL1 长鞘至左心房。穿刺房间隔成功后,常规给予肝素抗凝,并维持部分活化凝血酶原时间(ACT)在 250~300 s 之间。经多用途导管分别于左前斜 45° 和右前斜 30° 造影显示各肺静脉。一根长鞘置入环状标测电极,另一根长鞘置入冷盐水消融导管进入左心房进行标测和导管消融。使用电生理仪记录心内电图。

导管射频消融:在窦律或者房颤节律下,盐水灌注导管沿拟定消融线逐点消融<sup>[8]</sup>;方法如前所述,但采用单环状标测电极(Lasso)技术。穿刺房间隔成功后,分别行右侧和左侧肺静脉造影,在 CARTO 或 EnSite-Velocity 三维标测系统指导下构建冠状静脉窦,左心房、肺静脉及左心耳构型。模型构建成功后,于肺静脉开口外 0.5~1.0 cm 处设置消融线径,消融能量设置为心房前壁 35 W,43℃;心房顶部及后壁设置为 30 W,43℃每点消融时间 30~60 s,冷盐水流速为 17 ml/min,直至局部电压幅度下降 70% 以上或局部电位消失。在消融时,环状标测电极置

入上肺静脉记录肺静脉电活动, 消融隔离上肺静脉后, 将环状标测电极置入下肺静脉验证有无隔离。完成右侧环形消融后, 再将 Lasso 电极置于左侧肺静脉指导消融。肺静脉前庭隔离的消融终点为: 所有肺静脉电位消失且肺静脉电位不能传入左心房。

双肺静脉隔离后, 将 Lasso 电极置入上肺静脉, 消融导管置入同侧下肺静脉, 静点异丙肾上腺素 ( $4 \mu\text{g}/\text{min}$  维持), 观察 5 min 后, 静脉“弹丸式”推注三磷酸腺苷 (ATP) 验证双侧的肺静脉传导无恢复, 若恢复传导, 再次消融<sup>[11]</sup>。并重复上述步骤, 直至隔离; 同时将程序刺激排除其他合并的室上性心律失常, 如合并其他心律失常, 同时消融。术后常规程序刺激诱发, 若合并室上性心律失常或者非肺静脉触发灶, 同时消融隔离肺静脉, 根据术中记录到肺静脉电位翻转并触发房颤为肺静脉触发房颤组 61 例, 无明确肺静脉触发房颤为无肺静脉触发房颤组 120 例。

术后随访: 所有患者术后均给予先前无效的抗心律失常药物 3 个月。术后所有患者均继续使用低分子肝素抗凝 5 天, 第 2 天加用华法林, 并应用至 3 个月, 同时定期复查国际标准化比值维持在 2.0~3.0 之间。出院前所有患者均做常规体表心电图和动态心电图检查, 术后 1 个月、2 个月、3 个月、6 个月分别再行上述检查。有症状者随时门诊就诊复查心电图。

所有复发患者均接受二次消融。房颤复发的定义为: 经过 3 个月的空白期后, 任何时期通过心电图或者动态心电图记录到超过 30 s 的房性心律失常。二次手术中, 先探查肺静脉, 如果肺静脉传导恢复, 重新隔离。之后, 静脉点滴异丙肾上腺素及程序电刺激诱发心律失常。如果诱发房性心动过速或者其他室上性心律失常, 同时消融这些合并的心律失常, 或者三维标测指导下结合拖带标测技术制定消融策略。

统计学方法: 所有数据均用 SPSS 15.0 统计软件处理。连续变量用均数  $\pm$  标准差表示。连续变量的组间比较应用 Mann-Whitney  $t$  检验。分类变量应用卡方检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

导管射频消融: 181 例阵发性房颤患者术中均成功隔离肺静脉。但无肺静脉触发房颤组中有 12 例为非肺静脉触发灶, 1 例位于左心房顶部, 11 例起

源于上腔静脉。两组患者的基本临床资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 1)。

表 1 两组患者基本临床资料比较

项目	无肺静脉触发房颤组 ( $n=120$ )	肺静脉触发房颤组 ( $n=61$ )	$P$ 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	55.8 $\pm$ 12.3	54.9 $\pm$ 10.6	0.76
男性 [例 (%)]	70 (58.0)	37 (60.6)	0.76
阵发性房颤病史 (月, $\bar{x} \pm s$ )	67.3 $\pm$ 62.0	63.4 $\pm$ 65.2	0.81
左心房直径 (mm, $\bar{x} \pm s$ )	36.3 $\pm$ 4.8	38.1 $\pm$ 5.4	0.53
左心室射血分数 (% , $\bar{x} \pm s$ )	64.6 $\pm$ 4.7	63.1 $\pm$ 5.2	0.46
高血压 [例 (%)]	21 (17.5)	17 (27.8)	0.10
冠心病 [例 (%)]	2 (1.7)	2 (3.3)	0.48
脑栓塞 [例 (%)]	0 (0)	1 (1.7)	-
肺静脉触发灶部位 [例 (%)]			
左侧共干肺静脉	0	3 (5.0)	-
左上肺静脉	0	22 (36.0)	-
左下肺静脉	0	15 (24.6)	-
右上肺静脉	0	19 (31.1)	-
右下肺静脉	0	2 (3.3)	-

注: -, 无

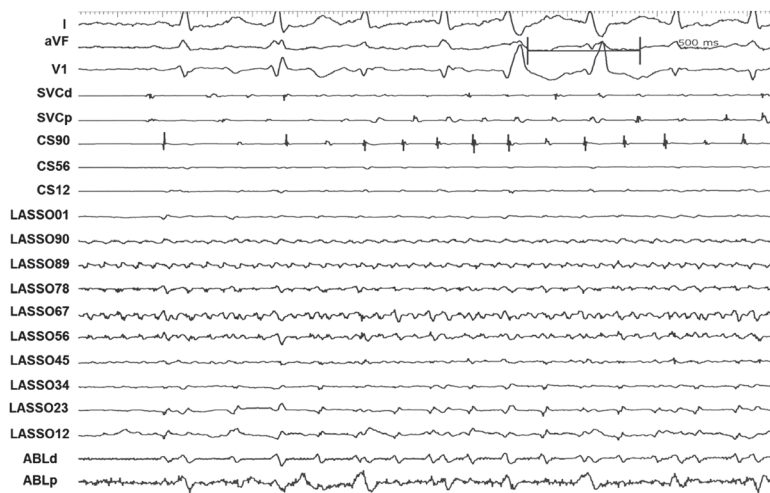
并发症: 2 例患者术中发生心脏压塞, 经心包引流后好转; 1 例患者术后出现血胸, 经引流后好转。2 例患者术后出现假性动脉瘤, 1 例患者出现动静脉瘘, 均经保守治疗后好转。

随访结果: 平均随访 12~72 ( $36.1 \pm 16.4$ ) 个月。(1) 首次消融术后, 肺静脉触发房颤组及无肺静脉触发房颤组分别有 47 例及 80 例患者无房颤复发。(2) 181 例复发的 54 例患者中, 肺静脉触发房颤组及无肺静脉触发房颤组分别有 14 例及 40 例。与无肺静脉触发房颤组相比, 肺静脉触发房颤组复发率无明显统计学差异 ( $22.9\% \text{ vs } 33.3\%$ ,  $P=0.15$ )。(3) 二次消融: ①肺静脉触发房颤组中, 12 例/14 例患者在停用抗心律失常药物 5 个半月衰期后接受了二次消融。所有患者均存在“罪犯”肺静脉传导的恢复; 10 例/12 例 ( $83.3\%$ ) 患者的左侧肺静脉传导恢复, 8 例/12 例 ( $66.6\%$ ) 患者的右侧肺静脉传导恢复, 再次隔离肺静脉, 其中 1 例术中同时发现上腔静脉触发房颤 (图 1、2), 二次消融术后仍有 1 例复发房颤。②无肺静脉触发房颤组中, 二次消融的 36 例/40 例患者, 26 例/36 例 ( $72.2\%$ ) 患者的左侧肺静脉传导恢复, 18 例/36 例 ( $50\%$ ) 患者的右侧肺静脉传导恢复, 再次隔离后, 静脉点滴异丙肾上腺素及“弹丸式”注射 ATP 时, 16 例患者共诱导出 17 处房颤触发灶, 2 例起源于肺静脉, 15 例为肺静脉之外 (其中 12 例为上腔静脉起源, 2 例起源于冠状静脉窦, 间隔处起源 1 例)。二次术后仍有 15 例复发, 其中 2 例接受三次手术, 触发灶分别位于左房间隔与冠状静脉窦, 1 例患者四次手术, 触发灶位于左心房后壁。



注: 左图为第一次消融时左上肺静脉早搏触发房颤; 右图为第二次消融时可见左侧肺静脉传导恢复同时触发房颤, 隔离后肺静脉内仍为房颤, 同时仍可见房性早搏。LASSO: 在左上肺静脉

图 1 一例典型患者的心电图



注: 与图 1 同一患者, 静脉点滴异丙肾上腺素后可见上腔静脉房早触发房颤, 环状标测电极在左上肺静脉, 可见左上肺静脉仍为房颤。LASSO: 在左上肺静脉

图 2 同一患者的心电图

二次消融术后, 肺静脉触发房颤组的成功率明显高于无肺静脉触发房颤组 [95.1% (58 例) vs 84.1% (101 例),  $P=0.03$ ]。然而, 肺静脉触发房颤组的非肺静脉触发灶的比例明显低于无肺静脉触发房颤组, 两组之间的差异具有统计学意义 (1.98% vs 22.5%,  $P<0.001$ )。

### 3 讨论

本研究发现, 首次消融术后, 肺静脉触发房颤组与无肺静脉触发房颤组的房颤复发比例相似; 二次消融术后, 肺静脉触发房颤组的成功率明显高于后者。肺静脉触发房颤组中房颤复发的主要原因为

肺静脉传导恢复, 而无肺静脉触发房颤组中, 非肺静脉触发灶可能是复发的主要原因。

众多研究提示, 绝大多数阵发性房颤起源于肺静脉<sup>[11,12]</sup>。肺静脉肌袖是左心房肌肉组织延伸入肺静脉, 动物实验的电生理及形态学研究发现肺静脉内存在类似于窦房结的起搏细胞<sup>[13]</sup>。Perez-lugones 等<sup>[14]</sup>在人的肺静脉解剖学研究中也发现存在 P 细胞、移行细胞及普肯野细胞, 这类细胞通常靠近肺静脉口部。上述研究提示, 肺静脉的致心律失常基质是绝大多数房颤发作的主要原因, 来源于肺静脉的早搏容易触发房颤。De Greef 等<sup>[15]</sup>的研究发现, 术中明确肺静脉触发灶的患者, 术后房颤的复发率明显增高, 二次手术发现, 所有的“罪犯”肺静脉均恢复传导, 这提示左心房肺静脉双向传导阻滞的重要性<sup>[16]</sup>。我们的研究同样发现, 肺静脉触发房颤组复发患者均存在左心房肺静脉传导的恢复; 然而, 我们的研究发现单次消融术后肺静脉触发房颤组的复发率明显降低; 主要原因为本研究术后常规采用静脉点滴异丙肾上腺素并推注 ATP 验证有无肺静脉传导的恢复。值得注意的是, 虽然明确为肺静脉触发, 但肺静脉触发房颤组复发率仍达到 22.9%。其中原因可能与术后观察时间较短相关, 有研究发现<sup>[17]</sup>, 阵发性房颤隔离术后, 肺静脉传导恢复的比例为 50%, 观察至 30 min 时, 传导恢复的比例为 33%, 而观察 1 h 后, 仍有 17% 的肺静脉出现传导恢复, 这也可能是本研究中肺静脉触发房颤组中复发比例较高的原因。

非肺静脉触发灶除起源于腔静脉外<sup>[18]</sup>, 也起源于心房肌细胞; 消融这些触发因素同样根治房颤<sup>[19]</sup>, 非肺静脉触发灶可起源于左心房后壁, 上腔静脉, 界嵴, Marshall 韧带, 冠状窦以及间隔等<sup>[6,7,20]</sup>。Lin 等<sup>[6]</sup>研究显示 240 例房颤患者中, 28% 的病例存在非肺静脉触发灶。此外, 非肺静脉触发灶的不可预测, 发生部位的不确定性或者术中不显现, 这也可能是无肺静脉触发房颤组部分患者需要多次消融的主要原因。本研究中, 非肺静脉触发灶分布在腔静脉, 如上腔静脉、冠状静脉窦; 同样也分布在心房肌细胞, 如左心房顶部、后壁及间隔等。此外, 肺静脉前庭

隔离后即刻应用异丙肾上腺素后诱发的非肺静脉触发灶很少,但是二次手术的时候,应用异丙肾上腺素时,常能够观察到异位触发灶,这与 Yamaguchi 等<sup>[21]</sup>的研究结果相似。但确切机制还不太清楚,可能与单次应用异丙肾上腺素诱发的比例较低有关;而二次手术时,更关注无肺静脉传导恢复患者的非肺静脉触发灶,会增加其应用次数及应用剂量。

最近, Di Biase 等<sup>[7]</sup>的多中心大样本研究发现,房颤首次消融术后的复发患者中,27%存在左心耳起源的触发灶(合并或不合并其他非肺静脉触发灶),其中 8.6%仅存在左心耳起源的触发灶。本研究中并没有发现相同部位起源的触发灶,可能是本研究的样本量较小,没有入选非阵发性房颤有关。此外,本研究还发现,1 例肺静脉触发灶患者同时合并存在上腔静脉触发灶,这类患者的电生理特征及其原因,还需要进一步研究。

本文局限性:第一,术后观察时间较短,研究显示术后 30 min 仍有肺静脉传导恢复,这可能是肺静脉触发房颤组患者中房颤复发的主要原因。第二,本研究仅入选阵发性房颤患者,并不能说明总体房颤人群的非肺静脉触发灶情况。第三,本研究只是回顾性研究,只解释部分患者的房颤发作原因,并不能解释绝大多数无肺静脉触发灶而消融术后无复发患者的电生理特性。第四,本研究没有在术前应用药物来明确触发灶部位。总之明确肺静脉触发灶者,复发的主要原因是左心房肺静脉传导的恢复。无明确肺静脉触发者,主要原因是非肺静脉触发灶,常需要额外的消融。

#### 参考文献

- [1] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998, 339: 659-666.
- [2] Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 2002, 105: 1077-1081.
- [3] Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*, 1999, 100: 1879-1886.
- [4] 吴灵敏,姚焰. 心房颤动(3). 心房颤动导管消融的远期随访. *中国循环杂志*, 2013, 28: 6-8.
- [5] Berrueto A, Tamborero D, Mont L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J*, 2007, 28: 836-841.
- [6] Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*, 2003, 107: 3176-3183.
- [7] Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation*, 2010, 122: 109-118.
- [8] Ouyang F, Antz M, Ernst S, et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation*, 2005, 111: 127-135.
- [9] Verma A, Kilicaslan F, Pisano E, et al. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation*, 2005, 112: 627-635.
- [10] Cappato R, Negroni S, Pecora D, et al. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2003, 108: 1599-1604.
- [11] Takahashi A, Iesaka Y, Takahashi Y, et al. Electrical connections between pulmonary veins: implication for ostial ablation of pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 2002, 105: 2998-3003.
- [12] Weerasooriya R, Jaïs P, Scavée C, et al. Dissociated pulmonary vein arrhythmia: incidence and characteristics. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003, 14: 1173-1179.
- [13] Chen YJ, Chen SA, Chang MS, et al. Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2000, 48: 265-273.
- [14] Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, et al. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003, 14: 803-809.
- [15] De Greef Y, Tavernier R, Vandekerckhove Y, et al. Triggering pulmonary veins: a paradoxical predictor for atrial fibrillation recurrence after PV isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, 21: 381-388.
- [16] 齐书英,李洁,胡振彦,等. 评价左心房-肺静脉的双向阻滞为终点对心房颤动消融疗效的影响. *中国循环杂志*, 2015, 30: 244-247.
- [17] Cheema A, Dong J, Dalal D, et al. Incidence and time course of early recovery of pulmonary vein conduction after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18: 387-391.
- [18] Chen YJ, Chen SA, Chen YC, et al. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation*, 2001, 104: 2849-2854.
- [19] Hsieh MH, Tai CT, Lee SH, et al. The different mechanisms between late and very late recurrences of atrial fibrillation in patients undergoing a repeated catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17: 231-235.
- [20] Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, et al. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 1054-1059.
- [21] Yamaguchi T, Tsuchiya T, Miyamoto K, et al. Characterization of non-pulmonary vein foci with an EnSite array in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*, 2010, 12: 1698-1706.

(收稿日期: 2016-02-03)

(编辑: 梅平)

## 临床研究

## 利伐沙班与华法林对心房颤动伴左心房血栓形成患者的疗效观察

吕程, 何燕, 许健, 罗蓓蓓, 钟国强, 黄伟强, 文伟明, 韦哲, 吴龙飞, 张正楠

## 摘要

目的: 观察利伐沙班与华法林对心房颤动(房颤)伴左心房血栓形成患者的溶栓疗效及安全性。

方法: 选取在我院就诊并确诊为有血栓形成的非瓣膜性房颤患者 40 例, 按患者入院时间随机分为利伐沙班组 20 例和华法林组 20 例, 利伐沙班组患者应用利伐沙班进行治疗, 华法林组患者应用华法林进行治疗, 观察期为 6 个月。比较两组患者左心房血栓溶解率、血栓栓塞率及出血发生率。

结果: 利伐沙班组附壁血栓溶解率 85.0%, 华法林组附壁血栓溶解率 70.0%, 两组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 利伐沙班组血栓栓塞率 5%, 华法林组血栓栓塞率 5%, 两组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。利伐沙班组出血率 5.0%, 华法林组出血率 10.0%, 两组比较差异亦无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

结论: 利伐沙班在非瓣膜性房颤伴左心房血栓形成患者中溶解左心房血栓的疗效方面与华法林一致, 血栓栓塞和出血风险两者比较没有显著的差异。

关键词 心房颤动; 血栓形成; 利伐沙班

### Clinical Efficacy of Rivaroxaban and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation Combining Left Atrial Thrombosis

LV Cheng, HE Yan, XU Jian, LUO Bei-bei, ZHONG Guo-qiang, HUANG Wei-qiang, WEN Wei-ming, WEI Zhe, WU Long-fei, ZHANG Zheng-nan.

Department of Geriatrics Cardiology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Naning (530021), Guangxi, China

Corresponding Author: HE Yan, Email: hyxjwxy@126.com

## Abstract

Objective: To observe the clinical efficacy and safety of rivaroxaban and warfarin in patients with atrial fibrillation (AF) combining left atrial (LA) thrombosis.

Methods: A total of 40 patients with confirmed diagnosis of non-valvular AF in our hospital were studied. According to drug therapy at admission, the patients were divided into 2 groups: Rivaroxaban group and Warfarin group,  $n=20$  in each group. All patients were observed for 6 months and the incidences of LF thrombus resolution, thromboembolism, bleeding events were compared between 2 groups.

Results: In Rivaroxaban group and Warfarin group, the rates for LA thrombus resolution were 85.0% and 70.0%,  $P>0.05$ ; for thromboembolism were 5.0% and 5.0%,  $P>0.05$ ; for bleeding events were 5.0% and 10.0%,  $P>0.05$ .

Conclusion: Rivaroxaban had the same effect with warfarin on thrombus resolution in patients with non-valvular AF combining LA thrombosis; the medication incurred risks of thromboembolism and bleeding events were similar between 2 drugs.

Key words Atrial fibrillation; Thrombus; Rivaroxaban

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1098.)

心房颤动(房颤)为临床上常见的心律失常类型, 发病率随着年龄的增长而增加<sup>[1]</sup>。左心房血栓

形成在房颤患者中的发生率为 10%~30%<sup>[2]</sup>, 血栓脱落可引起脑动脉栓塞, 是房颤患者致残率、致死率

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术与开发课题(5201303-06); 第一批广西医学高层次骨干人才培养“139”计划

作者单位: 530021 广西壮族自治区南宁市, 广西医科大学第一附属医院 老年病学心血管内科

作者简介: 吕程 住院医师 硕士 主要从事房颤患者的抗凝治疗研究 Email:lvcheng2018@163.com 通讯作者: 何燕 Email:hyxjwxy@126.com

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1000-3614 (2016) 11-1098-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.013

最高的并发症。有资料显示,非瓣膜病房颤患者卒中的风险为无房颤者的 5.6 倍<sup>[3]</sup>。大量临床试验的一致性证据提示,华法林能有效预防非瓣膜病房颤患者血栓栓塞性并发症<sup>[4]</sup>。但华法林的稳定剂量在不同种族及个体之间存在较大差异,易受食物和药物的影响,以及治疗的安全窗小,需要频繁监测国际标准化比值(INR),一直影响着华法林的使用<sup>[5]</sup>。利伐沙班为 Xa 因子直接抑制剂,具有稳定的药代动力学特性,几乎不与食物和药物发生相互作用,不需监测 INR,是一种比较理想的新口服抗凝药<sup>[6]</sup>。既往在针对尚无血栓形成的房颤患者进行研究中表示利伐沙班对于预防房颤卒中不劣于华法林<sup>[7]</sup>。荟萃分析表明,利伐沙班与华法林相比,可使房颤患者发生卒中及系统性栓塞危险下降 12%<sup>[8]</sup>。而本研究通过随机对照临床试验,选择已有左心房血栓形成的房颤患者,比较利伐沙班对于左心房血栓的溶解效果及对血栓栓塞、出血等并发症的发生率以及与华法林的优劣性。

## 1 资料与方法

**研究对象:**选择 2012-01 至 2015-03 期间在广西医科大学第一附属医院就诊的 40 例非瓣膜性房颤患者,经食道超声心动图证实左心耳或左心房有附壁血栓(大小约 9 mm × 15 mm~21 mm × 41 mm)形成。**纳入标准:**包括心电图(或 24 h 动态心电图)、经食道超声心动图证实为非瓣膜性房颤的住院或门诊患者;年龄 >18 岁;能够耐受经食道超声心动图检查;均未服用利伐沙班、华法林抗凝;经常规体检和血、尿、便常规检查,生化指标(包括肝肾功能和血脂、血糖)。排除标准为:(1)出血性卒中;(2)消化道溃疡;(3)血小板减少性疾病;(4)近 1 年内消化道及泌尿系出血史;(5)近 1 年内新发缺血性卒中;(6)严重肝肾功能不全。收集患者的临床资料包括:性别、年龄、房颤类型、体重指数、慢性心力衰竭、高血压、糖尿病、卒中。使用 CHADS2 评分评估上述房颤患者血栓栓塞事件的风险并进行危险分层,所有患者均行经食道超声心动图检查左心房有无血栓形成。

**房颤的定义和分类:**满足以下 3 条即可诊断为房颤:(1)心电图显示绝对 RR 间期不等。(2)心电图上没有明显的 P 波,但在某些导联(最常见是 V<sub>1</sub> 导联)也可以看到相对规律的心房电活动。(3)心

房两次电活动之间的间期通常是变化的,时限一般 <200 ms。阵发性房颤指房颤发作 7 天内可自行或在干预下转复。持续性房颤指房颤持续 7 天以上。非瓣膜性房颤指无风湿性二尖瓣狭窄、无机械瓣或生物瓣、无二尖瓣修复史的房颤<sup>[9]</sup>。

**经食道超声心动图检查明确存在左心房血栓:**采用 PHILIPS 彩色多普勒超声诊断仪,多平面经食道超声心动图探头,频率 6 MHz。患者检查前禁食 4~6 h,口咽部 2% 利多卡因胶浆局部麻醉。患者取左侧卧位,探头到达自门齿约 40 cm 深度时,于 0° 位置轻度固定探头,在肺动脉分叉水平可以观察到左心房及左心耳水平切面图像。分别取纵切面、大动脉短轴切面、房间隔水平和四腔心切面,仔细探查左心房及左心耳的多个部位,观察有无超声自发性显影和血栓<sup>[9]</sup>。左心房血栓的存在,需要 2 位有经验的心脏超声医师共同确认。

**分组:**按就诊时间顺序将 40 例患者随机分为利伐沙班组(拜耳医药公司,规格为 10 mg/片)和华法林组(上海九福公司,规格为 2.5 mg/片)。其中利伐沙班组 20 例,男 13 例,女 7 例,年龄 60~81 岁,平均年龄(67.1 ± 7.34)岁;华法林组 20 例,男 11 例,女 9 例,年龄 58~80 岁,平均年龄(66.3 ± 7.43)岁。两组患者临床特征见表 1。

表 1 两组患者临床特征

项目	利伐沙班组 (n=20)	华法林组 (n=20)
年龄(岁)	67 (60~81)	66 (58~80)
男/女(例)	13/7	11/9
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	25.9 (22.3~28.2)	26.1 (23.2~28.4)
心房颤动类型(例)		
持续性	16	13
阵发性	4	7
CHADS2 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	1.40 ± 0.88	1.50 ± 0.83
慢性心力衰竭(例)	1	2
高血压(例)	14	13
糖尿病(例)	6	7
既往卒中(例)	3	4

**治疗方法:**利伐沙班组给予利伐沙班 20 mg qd,不进行 INR 监测,按常规随访;华法林组给予华法林,初始剂量为 2.5 mg qd,在开始治疗时至少每周复查 INR 2 次,根据凝血指标 INR 水平调节华法林剂量,达到预定目标(INR 在 2.0~3.0)的华法林剂量作为维持剂量,INR 达到目标后每周测定 1 次,当 INR 连续 3 次均稳定在 2.0~3.0 时改为每月测 INR 1 次。观察期为 6 个月,即服药后 2 个月、4 个月、6 个月重复治疗前的各项检查,随诊中观察抗栓治疗的效果和安全性,即了解患者有无脑血管和周围血管血栓栓塞、全身任何一部位的出血以及可能与利

伐沙班和华法林有关的不良反应,如遇到出血或其他可能影响 INR 水平的情况,随时监测凝血功能,必要时调整药物剂量。随访期间对患者的原有疾病按照当前统一标准进行治疗,如原有高血压、糖尿病、冠心病、心力衰竭等疾病的患者继续服用相应的治疗药物,所有患者均不服用阿司匹林以外的非甾体消炎药和双嘧达莫(潘生丁)。

**疗效判断:**对比两组抗凝治疗后患者左心房血栓消失例数、消失时间,治疗期间新发血栓栓塞及出血事件。出血事件包括轻微出血和严重出血、最严重出血,其中轻微出血指鼻出血、牙龈出血、皮肤黏膜瘀斑、关节腔积血、月经过多等;严重出血指肉眼血尿、消化道出血;最严重出血指颅内出血<sup>[10]</sup>。

**统计学方法:**应用统计学软件 SPSS16.0,计量资料正态或近似正态分布的采用  $\bar{x} \pm s$  描述,偏态分布资料采用中位数和四分位数间距描述。治疗后两样本率的比较采用卡方检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者抗凝治疗后左心房血栓溶解情况(表 2):随访 6 个月后 40 例患者左心房或左心耳附壁血栓溶解 31 例,溶解率 77.5%。其中利伐沙班组附壁血栓溶解 17 例,血栓溶解率 85.0%;华法林组附壁血栓溶解 14 例,血栓溶解率 70.0%。利伐沙班组与华法林组附壁血栓溶解率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**表 2 两组患者抗凝治疗后左心房血栓溶解情况[例(%)]**

时间	血栓溶解	
	利伐沙班组 (n=20)	华法林组 (n=20)
2 个月	14 (70.0)	10 (50.0)
4 个月	2 (10.0)	2 (10.0)
6 个月	1 (5.0)	2 (10.0)
累计	17 (85.0)	14 (70.0)

两组患者治疗后血栓和出血发生情况:两组 40 例患者发生血栓栓塞事件 2 例,其中利伐沙班组 1 例,栓塞率 5.0%;华法林组 1 例,栓塞率 5.0%。利伐沙班组出现 1 例皮肤瘀斑,出血率 5.0%,无严重出血事件;华法林组出现 1 例牙龈出血,1 例出现消化道出血后停药,停药后出血停止,继续服用华法林,出血率 10.0%。两组患者血栓栓塞、出血发生率比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

房颤患者心房激动频率可达 350~600 次/min,无效的颤动使舒张及收缩功能异常导致心房血流受阻,加之心内膜受损、炎症因子激活导致凝血功能异常,共同促进了房颤患者血栓形成,显著增加了脑卒中的发病率和病死率。抗凝是房颤治疗的基石,维生素 K 拮抗剂(VKAs)华法林是临床上最常用的口服抗凝药<sup>[11]</sup>,使卒中的发生率减少 62%,死亡率降低 25%<sup>[4]</sup>。但华法林的有效剂量在个体之间存在较大差异,影响其抗凝效果的因素很多,如食用富含维生素 K 的食物可降低其抗凝效果,长期使用广谱抗生素抑制肠道内大肠杆菌生长导致维生素 K 合成减少而相对增加华法林药效,易造成出血。治疗安全窗窄,服用华法林治疗期间需要频繁监测凝血功能,使 INR 维持在 2.0~3.0 之间,导致患者依从性差,药物剂量掌握困难,临床应用受到限制。新型口服抗凝药物利伐沙班是直接 Xa 因子抑制剂,主要通过竞争性地与 Xa 因子的活性位点直接结合,其结合力是 VII a 因子、凝血酶、IX a 因子和 C 反应蛋白等生理性物质的 10 000 倍,对于游离或与血块结合的 Xa 因子均有抑制作用<sup>[12]</sup>,可阻断凝血机制的级联瀑布效应,达到抗凝效果,其半衰期为 9~13 h,用药方法简单,每日只需服用 1 次即可。

本研究观察 40 例非瓣膜性房颤伴左心房血栓形成患者分别口服利伐沙班与华法林抗凝治疗,无病例中途退出或停药。经 6 个月随访,利伐沙班组血栓溶解率 85.0%,华法林组血栓溶解率 70.0%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),证明在左心房附壁血栓溶解的疗效方面,两者的疗效相当。这与利伐沙班与华法林治疗左心室心尖部血栓的疗效相似<sup>[10]</sup>。2 个月随访血栓溶解率(利伐沙班组 70% > 华法林组 50%,  $P > 0.05$ ),差异无统计学意义,但在数值上似乎利伐沙班组更有优势,显示利伐沙班在治疗血栓的强度及速度上似乎优于华法林。推测其原因,其一可能为患者服药后即作为起始观察时间,此时华法林组的 INR 尚未达到预定目标(2.0~3.0),服药过程中华法林剂量需不断调整;其二可能与利伐沙班的抗凝作用更强、生物利用度高相关。此前曾有 1 例服用利伐沙班溶解左心房血栓的报道,在第 6 周时血栓完全溶解<sup>[13]</sup>。据 Silaruks 等<sup>[14]</sup>的研究,华法林用于左心房血栓形成的抗凝治疗时,INR  $\geq 2.5$



为血栓溶解的有利因素, 华法林组患者服药 2 个月后 INR 值为  $2.45 \pm 0.45$ , 进一步证实了利伐沙班在 2 个月内血栓溶解效果优于华法林。利伐沙班与华法林治疗后附壁血栓缩小、溶解的机制尚不清楚, 目前多数学者认为可能由于抗凝药物抑制新的血栓形成, 机体自身的纤溶系统激活使血栓溶解。

在新发栓塞事件对比方面, 两组患者均有 1 例出现轻微脑栓塞, 经治疗后未遗留有后遗症。在出血风险方面, 两组患者均无严重出血事件, 利伐沙班组出现 1 例皮肤瘀斑, 出血率 5.0%; 华法林组出现 1 例牙龈出血, 1 例出现消化道出血, 出血率 10.0%, 当时出血患者的 INR 均在 3.0 以上, 停药后无持续性出血, 未予输血治疗。因此, 应该加强监测 INR, 避免 INR 升高超过 3.0 以上。比较两组血栓栓塞及出血风险均无统计学差异 ( $P>0.05$ ), 提示本次研究中两组患者血栓栓塞及出血风险没有显著差异。在 ROCKET-AF 研究中表明利伐沙班组和华法林组重大和非重大出血事件的发生率相似, 证实利伐沙班临床应用的安全性与华法林相当, 而在致命性的颅内出血方面利伐沙班组要少于华法林组<sup>[7]</sup>。

综上, 利伐沙班在非瓣膜性房颤伴左心房血栓形成患者中溶解左心房血栓的疗效及安全性至少与华法林一样, 与既往房颤抗凝治疗研究结果相一致<sup>[15]</sup>, 但利伐沙班更有优势。其优势在于治疗血栓的强度及速度上优于华法林, 有稳定的药代动力学特性, 较少受食物和其他药物影响, 服用方法简单, 不需要频繁监测 INR, 患者依从性较高, 颅内及重要脏器出血发生率低于华法林, 为房颤患者预防卒中及溶解心房附壁血栓提供了新的药物选择。但是, 利伐沙班的一个较明显的劣势在于其经济成本较高, 无出血解毒剂, 尚不能在国内广泛推广。当然, 对于左心房血栓高危患者, 需定期行经食道超声心动图筛查, 做到早发现、早治疗, 减少栓塞发生, 降低致残率和死亡率。本研究的不足之处在于样本量小, 研究结果可能存在偏倚, 因此对于利伐沙班溶解左心房血栓的疗效观察还需要积累更多的临床证据。

#### 参考文献

- [1] Andrade J, Khairy P, Dobrev D, et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*, 2014, 114: 1453-1468.
- [2] Fukuda S, Watanabe H, Shimada K, et al. Left atrial thrombus and prognosis after anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation. *J Cardiol*, 2011, 58: 266-277.
- [3] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2014, 130: 2071-2104.
- [4] Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1999, 131: 492-501.
- [5] Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126: 204S-233S.
- [6] 邓文宁, 马长生. 临床规范使用抗凝药物. *中国循环杂志*, 2013, 28: 404-407.
- [7] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-891.
- [8] 钱方毅. 心房颤动口服抗凝药进展. *中国循环杂志*, 2014, 29: 473-475.
- [9] 蒋晨阳, 王云鹤. 2014AHA/ACC/HRS 房颤管理指南解读. *中国医刊*, 2015, 50: 30-35.
- [10] 李秀芬, 葛振嵘, 帕尔哈提·吐尔逊. 利伐沙班与华法林治疗左心室心尖部血栓的疗效比较. *中国循环杂志*, 2015, 30: 559-561.
- [11] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 2010, 12: 1360-1420.
- [12] Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA, et al. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm*, 2008, 65: 1520-1529.
- [13] Hammerstingl C, Pöttsch B, Nickenig G. Resolution of giant left atrial appendage thrombus with rivaroxaban. *Thromb Haemost*, 2013, 109: 583-584.
- [14] Silaruks S, Thinkhamrop B, Kiatchoosakun S, et al. Resolution of left atrial thrombus after 6 months of anticoagulation in candidates for percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Ann Intern Med*, 2004, 140: 101-105.
- [15] Kubitza D, Becka M, Roth A, et al. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subject. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24: 2757-2765.

(收稿日期: 2015-11-29)

(编辑: 梅平)

## 临床研究

## 24 例扩张型心肌病应用埋藏式心脏复律除颤器一级预防心脏性猝死的临床应用

弓旭东\*, 蒋峻

## 摘要

目的: 随访扩张型心肌病患者埋藏式心脏复律除颤器(ICD)对心脏性猝死(SCD)的一级预防作用。

方法: 选取 2013-12 至 2014-12 浙江大学医学院附属第二医院心内科扩张型心肌病患者 36 例, 其中男性 29 例(80.6%), 女性 7 例(19.4%), 平均年龄(63.0 ± 11.8)岁。36 例患者符合一级预防适应症并植入 ICD 者为 ICD 组(n=24), 由于家庭条件等原因拒绝行 ICD 治疗的患者为对照组(n=12)。治疗后 1、3、6 个月随访, 以后每 6 个月随访 1 次, 观察患者的临床症状, 随访时通过体外程控仪调出 ICD 储存的资料进行分析, 了解恶性心律失常的发生情况, ICD 的工作情况。

结果: 24 例 ICD 组患者经锁骨下静脉植入的植入 CRT-D 10 例(42%), 植入 ICD 14 例(58%), 无并发症发生。36 例患者随访 6~18 个月, ICD 组患者中 3 例患者发生心室颤动(室颤), 均除颤成功, 4 例患者发生室性心动过速, 抗心动过速起搏转复成功, 1 例患者因心房颤动快速心室率发生误放电, 通过药物控制心室率及调整 ICD 参数, 未再发生误放电。ICD 组随访时与本组入院时比较, 除 1 例植入 CRT-D 的患者左心室射血分数(LVEF)下降以外, 其余 23 例患者 LVEF 均较术前明显增高[(40.59 ± 11.71)% vs (25.12 ± 5.35)%], 与对照组随访期间比较 LVEF 显著增加, 差异均有统计学意义(P<0.05); 对照组患者心脏结构及左心室收缩功能均没有明显改善(P>0.05), LVEF 无改善[(30.47 ± 6.52)% vs (30.73 ± 6.31)%, P>0.05]。

结论: ICD 在扩张型心肌病患者 SCD 一级预防中疗效明确, 可使心脏性猝死的高危患者获益。

关键词 心肌病, 扩张型; 猝死, 心脏; 除颤器, 植入型

### Effect of Primary Prevention of Implantable Cardioverter Defibrillator on Sudden Cardiac Death in 24 Patients With Dilated Cardiomyopathy

GONG Xu-dong\*\*, JIANG Jun.

Department Cardiology, Second Affiliated Hospital of Zhejiang Medical University, Hangzhou (310000), Zhejiang, China

Corresponding Author: GONG Xu-dong, Email: gxd003110@163.com

## Abstract

Objective: To study the effect of primary prevention of implantable cardioverter Defibrillator (ICD) on sudden cardiac death (SCD) in patients with dilated cardiomyopathy.

Methods: A total of 36 patients with dilated cardiomyopathy treated in our hospital from 2013-12 to 2014-12 were studied including 29 (80.6%) male and 7 (19.4%) female with the mean age of (63±11.8) years. The patients were divided into 2 groups: ICD group, the patients had primary prevention indication with ICD implantation, n=24 and Control group, the patients refused ICD implantation for family and other reasons, n=12. The patients were examined at 1, 3 and 6 months after treatment and further follow-up study was performed every 6 months to observe clinical symptoms, analyze ICD stored data, understand the occurrence of malignant arrhythmia and to learn ICD working condition in relevant patients.

Results: Subclavian implantation was conducted in all patients. In ICD group, there were 10 (42%) patients received CRT-D and 14 (58%) received ICD, no complication occurred. All 36 patients were followed-up for (6-18) months. In ICD group, 3 patients had ventricular fibrillation (VF) and defibrillation was succeed, 4 patients had ventricular tachycardia

作者单位: 310000 浙江省杭州市, 浙江大学医学院附属第二医院 心内科

作者简介: 弓旭东 副主任医师 硕士研究生 主要从事介入心脏病学研究 Email: gxd003110@163.com 通讯作者: 弓旭东\* 现在浙江省海盐县人民医院工作 \*\*Now working in Haiyan Country People's Hospital of Zhejiang Province

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1102-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.014

and anti-tachycardia pacing cardio-version was succeed, 1 patient had erroneous discharge due to the incidence of atrial fibrillation (AF) rapid ventricular rate and it was controlled by drug therapy and adjusted ICD parameters. Compared with admission time, ICD group had 23 patients with improved post-operative left ventricular ejection fraction (LVEF) (40.59±11.71) % vs (25.12±5.35) %; compared with Control group, ICD group had increased LVEF during follow-up period, all  $P<0.05$ . In Control group, there were no significant improvement in cardiac structure, LV systolic function and LVEF (30.47±6.52) % vs (30.73±6.31), all  $P>0.05$ .

Conclusion: ICD presented obvious effect on primary prevention of SCD in patients with dilated cardiomyopathy, the high risk patients of sudden cardiac death would be beneficial.

**Key words** Cardiomyopathy, dilated; Sudden death, cardiac; Defibrillator, implantable

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1102.)

心脏性猝死 (SCD) 已成为心血管病患者的头号杀手, 在我国每年夺去大约 54.4 万人的生命<sup>[1]</sup>, 扩张型心肌病患者 SCD 临床常见。猝死的主要原因多数是恶性室性心律失常, 如室性心动过速 (室速) 和心室颤动 (室颤)。多项研究表明, 埋藏式心律转复除颤器 (ICD) 能明显降低 SCD 的发生率, 是预防基础心脏疾病患者发生 SCD 的首选方法。本文通过分析 24 例扩张型心肌病患者的临床资料及植入 ICD 后的随访结果, 观察 ICD 在扩张型心肌病患者 SCD 一级预防中的作用。

## 1 资料与方法

临床资料: 选取 2013-12 至 2014-12 入住浙江大学医学院附属第二医院心内科扩张型心肌病患者 36 例, 其中男性 29 例 (80.6%), 女性 7 例 (19.4%), 年龄 33~77 岁, 平均 (63.0±11.8) 岁, 纽约心脏学会 (NYHA) 心功能分级 II~III 级。入选标准: (1) 依据 2008 年美国心脏病学会 / 美国心脏协会 / 美国心律学会 (ACC/AHA/HRS) 心脏节律异常器械治疗指南<sup>[2]</sup>; (2) 经过标准抗心力衰竭 (心衰) 药物治疗, 均未使用抗心律失常药物; (3) 入选患者均无晕厥及晕厥前症状, 无心脏骤停、电转复等心肺复苏抢救史, 无猝死家族史。36 例患者中符合一级预防适应症并植入 ICD 者为 ICD 组 ( $n=24$ ), 由于家庭条件等原因拒绝行 ICD 治疗的患者为对照组 ( $n=12$ )。

ICD 植入: 24 例患者均在签署知情同意后植入 St. Jude Medical、BIOTRONIK、Medtronic 公司生产的 ICD, 经锁骨下静脉穿刺, 心室电极导线置于右心室心尖部, 双腔 ICD 心房电极导线置于右心房。用起搏分析仪测试起搏阈值、起搏阻抗、R 波高度满意后, 给予异丙酚和 (或) 咪唑西洋静脉全身麻醉, 测试高压阻抗, 测试完毕后 ICD 植入于左上胸大肌

与胸小肌之间的肌肉囊袋内。

ICD 参数设置: 根据患者室速或室颤的发作特征决定 ICD 参数的设定。室速治疗先给予抗心动过速起搏 (ATP), 一般是固定间期连续短阵快速刺激 3 阵, 周长递减短阵快速刺激 (ramp) 2 阵, 未转复成功者给予从低到高能量的电击治疗 (shock)。本组患者为 SCD 的一级预防治疗, 术前均无持续性室速及室颤发生, 强调治疗设置时以室颤为主, 室速为辅。心室颤动首选 20 J 电击, 无效则遂给予 30~35 J, 重复放电 1~3 次。室性心律失常事件的定义: 是指有血流动力学改变的室速或室颤。

术后随访: ICD 植入术后分别于 1、3、6 个月、以后每隔 6 个月随访 1 次, 根据 ICD 工作情况及心律失常事件的发生调整 ICD 的各项参数, 若发生电击或出现心律失常的不适症状随时回院检查。随访内容包括询问患者的临床症状如有无电击感、心慌、黑朦、晕厥、焦虑、恐惧、抑郁等, 有无心衰加重及死亡, 了解有无与 ICD 有关的并发症如感染、导线断裂、导线脱位及导线绝缘层破损、有无囊袋处皮肤的红肿及破溃等。采用体外程控仪检测起搏阻抗、起搏阈值、R 波振幅, 调出 ICD 储存的资料进行分析, 了解恶性心律失常的发作和 ICD 治疗情况, 必要时进行 ICD 诊断与治疗参数的调整。对照组每 6 个月随访一次, 记录初诊及复诊时临床症状、心功能评级及超声心动图等各项参数。

统计学方法: 应用 SPSS17.0 软件进行统计学处理, 各临床指标数据用均数 ± 标准差表示,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者的一般临床资料比较 (表 1): ICD 组及对照组均给予标准抗心衰药物治疗, 两组患者的

药物治疗(利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂、 $\beta$  受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂等)差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 1 两组患者的一般临床资料比较

项目	对照组 (n=12)	ICD 组 (n=24)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	63.0 $\pm$ 11.6	59.4 $\pm$ 11.2
男/女(例)	10/2	19/5
NYHA 心功能分级 [例 (%)]		
II 级	2 (16.7)	5 (20.8)
III 级	10 (83.3)	19 (79.2)
左心室射血分数 (%)	30.5 $\pm$ 6.5	25.1 $\pm$ 5.4
动态心电图 [例 (%)]	12 (100)	24 (100)
频发多源性室性早搏	4 (33.3)	5 (20.8)
左束支传导阻滞	3 (25)	10 (41.7)
非持续性室性心动过速	4 (33.3)	4 (16.7)
房性心动过速	1 (8.3)	2 (8.3)
用药情况 [例 (%)]		
利尿剂	12 (100)	22 (91.7)
ACEI/ARB	10 (83.3)	21 (87.5)
$\beta$ 受体阻滞剂	10 (83.3)	20 (83.3)
醛固酮拮抗剂	12 (100)	22 (91.7)

注: ICD: 埋藏式心脏复律除颤器; NYHA: 纽约心脏协会; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体阻滞剂

两组患者的随访结果: ICD 组 24 例患者中, 10 例 (41.7%) 合并左束支传导阻滞的患者植入心室再同步心律转复除颤器 (CRT-D), 其余 14 例 (58.3%) 植入 ICD, 均经锁骨下静脉植入, 无并发症发生; 随访 6~18 个月, 均未出现因恶性室性心律失常而引起的晕厥, 因恶性心律失常引起的心悸、胸闷、头晕等症状也较术前明显减少; 随访时与本组入院时比较, 除 1 例植入 CRT-D 的患者左心室射血分数 (LVEF) 下降外, 其余 23 例患者 LVEF 均较术前明显增高 [(40.59  $\pm$  11.71) % vs (25.12  $\pm$  5.35) %], 与对照组随访期间比较 LVEF 显著增加, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ , 表 2); 心功能分级提升至 I 级 8 例 (33.3%), II 级 16 例 (66.7%)。对照组 12 例患者中 2 例 (16.7%) 发生晕厥, 经抢救及植入 ICD 后无晕厥症状发作。8 例 (66.7%) 患者心悸、胸闷、头晕等症状反复发作; 12 例的患者心脏结构及左心室收缩功能均没有明显改善 ( $P>0.05$ ), LVEF 均无改善 [(30.47  $\pm$  6.52) % vs (30.73  $\pm$  6.31) %,  $P>0.05$ ]。

表 2 两组患者入院时与随访时心脏结构及功能改变 (cm,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	对照组 (n=12)		ICD 组 (n=24)	
	入院时	随访	入院时	随访
LA	4.87 $\pm$ 0.56	4.87 $\pm$ 0.87	4.63 $\pm$ 0.60	4.27 $\pm$ 0.76*
LVIDd/LVIDs	6.96 $\pm$ 0.69/5.88 $\pm$ 0.71	6.85 $\pm$ 0.72/5.82 $\pm$ 0.74	6.78 $\pm$ 0.72/5.94 $\pm$ 0.68	6.36 $\pm$ 0.91/5.15 $\pm$ 1.04
LVPWd/LVPWs	0.93 $\pm$ 0.11/1.29 $\pm$ 0.16	0.93 $\pm$ 0.15/1.03 $\pm$ 0.24	0.98 $\pm$ 0.23/1.18 $\pm$ 0.26	1.03 $\pm$ 0.17/1.36 $\pm$ 0.23
LVEF (%)	30.47 $\pm$ 6.52	30.73 $\pm$ 6.31	25.12 $\pm$ 5.35	40.59 $\pm$ 11.71* <sup>△</sup> (n=23)

注: ICD: 埋藏式心脏复律除颤器; LA: 左心房直径; LVIDd: 左心室舒张末期直径; LVIDs: 左心室收缩末期直径; LVPWd: 左心室后壁舒张末期厚度; LVPWs: 左心室后壁收缩末期厚度; LVEF: 左心室射血分数。与本组入院时比较 \* $P<0.05$ ; 与对照组随访时比较 <sup>△</sup> $P<0.05$

ICD 组患者室性心律失常事件的发生及治疗: 24 例患者随访期间 1 例 (4.2%) 患者 6 个月出现左心室导线移位, 予以重置左心室导线; 7 例 (29.2%) 患者经 ICD 记录到发生室性心律失常治疗事件, 其中 2 例患者共发作室颤 3 次 (ICD 正确识别, 给予 20 J 一次除颤终止, 患者有头昏及被电击感, 但无意识丧失及晕倒), 4 例患者发生室速 (均给予连续短阵快速刺激终止) 和 1 例患者发生心房颤动伴快速心室反应, 引起 ICD 误放电 (给予药物控制心室率和打开心室节律的稳定性功能后未再发生误放电)。

### 3 讨论

扩张型心肌病是一种以左心室或双侧心室扩张及收缩功能障碍为特征, 临床表现为心衰、心律失常、血栓栓塞及猝死, 并可发生在病程中的任何阶段的疾病。扩张型心肌病 5 年的死亡率约 20%, SCD 占死亡原因的 30%<sup>[3]</sup>。SCD 院外复苏成功率极低, 即便在医疗发达国家也仅有 1%~5%<sup>[4]</sup>。SCD 多数是由于恶性室性心律失常引起。如何预防扩张型心肌病患者 SCD 已成为目前关注的重要问题。ICD 是一种能自动检测室性心动过速和室颤并进行超速起搏抑制和电击复律的设备, 已被证实可以减少猝死、降低死亡率, 已成为治疗恶性室性心动过速预防 SCD 的一线治疗。多项 ICD 一级预防临床试验结果, 如心肌病研究 (CAT)<sup>[5]</sup>、AMIOVERT 研究<sup>[6]</sup>、DEFINITE 研究<sup>[7]</sup>、心衰患者 SCD 试验 (SCD-HeFT)<sup>[8]</sup> 等研究均表明, 给高危非缺血性扩张型心肌病患者植入 ICD 能使患者获益。

LVEF < 0.30 的患者持续性室性心动过速 (SVT)、室颤和 SCD 的发生率明显升高, LVEF 每降低 10%, 发生室颤、SVT 和 SCD 的相对危险增加 2.3 倍<sup>[9]</sup>。2008 年 ACC/AHA/HRS 发布的植入器械治疗心脏节律异常的指南把 LVEF 降低 ( $\leq 35\%$ )、NYHA 分级为 II/III 级的慢性心衰患者纳入 ICD/CRT-D 植入的 I 类适应证, 并将其作为 SCD 的一级预防对象<sup>[2]</sup>。我国学者王礼琳等<sup>[10]</sup> 对 12 例心衰患者 ICD 作心脏性猝死的一级预防, 得出 ICD 能有效预防慢性心衰患者的 SCD 的结

论。朱良枫等<sup>[11]</sup> 随访观察 ICD/ CRT-D 在中国单中心 SCD 高危患者一级预防中的临床应用。得出结论 ICD / CRT-D 能在短时间内对发生恶性快速性心律失常的患者进行识别及实施治疗, 在 SCD 一级预防中疗效明确, 可使 SCD 的高危患者获益。

本课题 ICD 组及对照组均给予利尿剂、ACEI/ ARB、 $\beta$  受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂等标准抗心衰药物治疗, 两组的药物治疗是接近, 差异无统计学意义。ICD 组中 24 例患者随访期间无一例死亡, ICD 检出 2 例患者发生室颤, 并给予除颤转为窦性心律, 成功挽救了患者的生命, 达到预防 SCD 的目的。所有患者均未出现因恶性室性心律失常而引起的晕厥, 因恶性心律失常引起的心悸、胸闷、头晕等症状也较术前明显减少。ICD / CRT 一方面可治疗合并心动过缓的患者, 并防止一些快速房性心律失常发作; 另一方面, 因为达到了房室良好同步, 可不同程度地改善心功能; 本组患者除 1 例植入 CRT-D 的患者 LVEF 下降以外, 其余 23 例患者 LVEF 均明显增高, LVEF 由  $(25.12 \pm 5.35) \%$  提升至  $(40.59 \pm 11.71) \%$ , 心功分级提升至 I ~ II 级, 生活质量明显改善。而对照组 12 例患者中 2 例 (16.7%) 发生晕厥, 经抢救及植入 ICD 后无晕厥症状发作。8 例 (66.7%) 患者心悸、胸闷、头晕等症状反复发作, 生活质量无明显改善。对照组 12 例患者 LVEF 均无明显增高, 心功分级提升不明显。

另外, 本组患者为 SCD 的一级预防治疗, 术前均无持续性室速及室颤发生, 强调治疗设置时以室颤为主, 室速为辅。室颤首次选择 20 J 转复, 如不成功, 遂给予 30~35 J 再次电击除颤, 以保证除颤成功, 以免发生血流动力学紊乱。

误放电是 ICD 术后电击的重要原因<sup>[12]</sup>。有大型临床研究报道, ICD 误放电的发生率为 15%~40%。导致 ICD 误放电的心律失常类型最常见的为房颤, 其它包括: 窦性心动过速、心房扑动、房性心动过速, 以及信号干扰产生的伪差等。本组患者中有 1 例发生误放电, 随访发现该患者放电时为心房颤动, 心室率 185 次 / min, 在室颤的诊断频率范围内, 故 ICD 误诊为室颤, 给予电击除颤。对于术前未发作过心房颤动的患者, 如之后发生心房颤动, 可打开心室节律的稳定性功能帮助识别心房颤动, 同时加用药物控制心房颤动的心室率, 以免发生诊断错误导致误放电。如果术前伴阵发心房颤动的患者可

选择双腔 ICD, 可有助于识别快速心室率的房颤以免误放电。

由于 ICD 只能解决由恶性心律失常引起的猝死, 不能减少由心衰直接引起的死亡, 因此强调长期标准抗心衰治疗以稳定心功能, 进而减少恶性心律失常的发生, 减少 ICD 放电。24 例患者术前及术后均给予标准抗心衰药物治疗, 术中及术后均未发生心衰加重及死亡, 无手术并发症发生。

本组结果表明, ICD 应用于扩张型心肌病患者 SCD 的一级预防是安全有效的, 能有效预防 SCD 及其他恶性心律失常事件的发生, 降低患者病死率, 从而使 SCD 的高危患者获益。但鉴于本组病例数少, 随访时间短, 有待进一步观察。

#### 参考文献

- [1] 华伟. 埋藏式心律转复除颤器在心脏性猝死的一级预防的应用. 中国循环杂志, 2002, 12: 403-405.
- [2] 张海澄. 2008 年 ACC /AHA /HRS 植入器械治疗心脏节律异常指南解读(二). 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2008, 22: 364.
- [3] Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med, 1994, 331: 1564-1575.
- [4] 张澍. 心律失常治疗的现代进展(6) 心脏性猝死——一个不容忽视的临床问题(续 5). 中国循环杂志, 2009, 5: 323-324.
- [5] Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). Circulation, 2002, 105: 1453-1458.
- [6] Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol, 2003, 41: 1707-1712.
- [7] Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med, 2004, 251: 2151-2158.
- [8] Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med, 2005, 352: 225-237.
- [9] Grimm W, Christ M, Bach J, et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. Circulation, 2003, 108: 2883-2891.
- [10] 王礼琳, 范洁, 孟洁, 等. 12 例慢性心衰患者植入心律转复除颤器作为心脏性猝死的一级预防. 中华心律失常学杂志, 2006, 10: 251-253.
- [11] 朱良枫, 胡晓晨, 郑良荣, 等. 植入型心律转复除颤器在心脏性猝死一级预防中的应用. 中华危重症医学杂志(电子版), 2013, 6: 6-10.
- [12] Moss AJ, Schugar C, Beck CA, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. N Engl J Med, 2012, 367: 2275-2283.

(收稿日期: 2015-11-30)

(编辑: 曹洪红)

## 临床研究

## 经导管主动脉瓣置换术后新发心房颤动的系统评价

朱灏, 任晓敏\*, 蔡金赞, 冒晨昱, 潘道蓉, 田乃亮, 张瑶俊

## 摘要

目的: 系统评价经导管主动脉瓣置换术后新发心房颤动(房颤)的发生率及预测因子。

方法: 全面检索 PubMed、Springer、Elsevier-SDOL、EMbase、SSCI、CNKI、VIP、中国生物医学文献数据库、万方数据资源系统在 2009-01 至 2016-01 期间发表的主动脉瓣置换术后新发房颤的研究文献。利用疾病患病率或发病率质量准则评价文献质量, 运用 Comprehensive Meta Analysis 软件版本 2.0 进行 Meta 分析。

结果: 最终纳入 14 个研究, 其中 4 个为多中心随机对照研究, 共包含 6 626 例接受经导管主动脉瓣膜置换术的严重主动脉瓣狭窄患者。术后新发房颤的发生率为 11.1%[95% 可信区间(CI): 10.3~11.9]。经导管主动脉瓣膜置换术后发生新发房颤的独立预测因子包括: 经心尖途径[比值比(OR)=2.16, 95%CI: 1.58~2.94,  $P<0.001$ ]、手术相关心脏事件(OR=1.59, 95% CI: 1.08~2.36,  $P=0.01$ )、手术相关出血事件(OR=1.56, 95% CI: 1.00~2.45,  $P=0.04$ )、心房过大(每增加 1mm/m<sup>2</sup>, OR=1.21, 95% CI: 1.09~1.34,  $P<0.001$ )。

结论: 经导管主动脉瓣置换术后新发房颤的发生率较高, 且可能导致严重的临床不良事件。深入研究其预测因子有利于提高主动脉瓣置换术后的安全性。

关键词 心脏瓣膜, 人工; 心房颤动; 系统分析

## Systematic Review of New-onset Atrial Fibrillation in Patients After Transcatheter Aortic Valve Replacement

ZHU Hao, REN Xiao-min, CAI Jin-zan, MAO Chen-yu, PAN Dao-rong, TIAN Nai-liang, ZHANG Yao-jun.

Department of Cardiology, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing (210006), Jiangsu, China

Corresponding Author: ZHANG Yao-Jun, Email: 13770668667@139.com

## Abstract

Objective: To systematically review the occurrence rate and predictors of new-onset atrial fibrillation (NOAF) in patients after transcatheter aortic valve replacement (TAVR).

Methods: We completely searched PubMed, Springer, Elsevier-SDOL, EMbase, SSCI, CNKI, VIP, Chinese biomedical literature database, Wanfang data resource from 2009-01 to 2016-01 for literatures regarding NOAF after TAVR. The quality of literature was assessed by Loney criteria and Jadad scale; Meta analysis was conducted by Comprehensive Meta-analysis version 2.0 software.

Results: A total of 14 eligible studies including 4 multi center randomized clinical trial were finally enrolled. There were 6626 patients with severe aortic valve stenosis received TAVR in our research. The post-procedural occurrence rate of NOAF was 11.1% (95% CI 10.3-11.9); the relevant predictors included trans-apical approach (OR=2.16, 95% CI 1.58-2.94,  $P<0.001$ ), operation related cardiac event (OR=1.59, 95% CI 1.08-2.36,  $P=0.01$ ), operation related bleeding event (OR=1.56, 95% CI 1.004-2.45,  $P=0.04$ ), larger atrial size, with each 1 mm/m<sup>2</sup> elevation (OR=1.21, 95% CI 1.09-1.34,  $P<0.001$ ).

Conclusion: The occurrence rate of NOAF was relatively high in patients with TAVR, which may incur severe clinical adverse event. Intensive study for its predictors could improve the safety of TAVR in relevant patients.

Key words Heart valve, prosthesis; Atrial fibrillation; Systematic review

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1106.)

作者单位: 210006 江苏省南京市, 南京医科大学附属南京医院 心血管内科

作者简介: 朱灏 住院医师 硕士 主要从事介入心脏病学研究 Email: 1013656830@qq.com 通讯作者: 张瑶俊 Email: 13770668667@139.com \* 为共同第一作者

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1106-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.015

经导管主动脉瓣置换术 (transcatheter aortic valve replacement, TAVR) 是一种以介入方式完成主动脉瓣置换的新技术, 由法国的 Cribier 等<sup>[1]</sup>于 2002 年首次报道, 为失去外科手术机会的严重主动脉瓣狭窄 (aortic stenosis, AS) 患者的治疗带来了希望。PARTNER A 研究表明 TAVR 治疗 AS 患者与传统的外科手术相比疗效相当, 术后随访 1 年的死亡率没有明显差异<sup>[2]</sup>。同时 PARTNER B 研究表明 TAVR 治疗组患者 1 年的死亡率和复合终点事件发生率均显著低于药物保守治疗组<sup>[3]</sup>。因此, 近年来 TAVR 已经逐渐成为高危 AS 患者的一种替代治疗选择<sup>[4]</sup>。

Framingham 研究中报道了大约有 20% 的脑卒中由心房颤动 (房颤) 引起<sup>[5]</sup>。现有研究表明, 罹患严重 AS 的高龄 (>80 岁) 患者中, 约有 25%~35% 合并有房颤<sup>[6-9]</sup>, 而术前存在的房颤是这些患者外科手术治疗后远期不良事件 (包括死亡、心力衰竭、卒中) 发生的重要危险因素<sup>[10]</sup>。而外科主动脉瓣置换手术后新发房颤作为常见并发症也一直困扰着临床<sup>[6-9]</sup>, 且与术后死亡率的增加直接相关<sup>[10]</sup>。近年来, TAVR 术后新发房颤的不断报道也引起了人们对于该并发症的关注。2014 年公布的随机对照研究 US CoreValve High Risk 试验表明, 外科主动脉瓣置换术后发生新发房颤的发生率为 30.5%, 而 TAVR 术后新发房颤的发生率为 11.7% ( $P<0.001$ )<sup>[11]</sup>。虽然 TAVR 显著降低了新发房颤的发生率, 但由于其临床后果较为严重不可被忽视。另外, 研究新发房颤的预测因子有助于临床重视预防, 从而进一步减少新发房颤, 提高患者术后生活质量, 最终改善 TAVR 术后的长期临床预后。本文旨在分析重度主动脉瓣狭窄患者接受 TAVR 治疗术后新发房颤的发生率和预测因子。

## 1 资料与方法

我们严格按照 Cochrane 协作网的 PRISMA 声明进行 Meta 分析。

### 1.1 研究纳入和排除标准

纳入标准:(1) 研究类型为已公开发表的随机对照或注册登记研究。(2) 研究对象为接受 TAVR 术的严重 AS 患者。(3) 研究报道 TAVR 术后的新发房颤发生率。

排除标准:(1) 研究未区分经 TAVR 术后患者的

房颤是否为新发。(2) 研究未报道 TAVR 术后新发房颤的发生率。(3) 无法提取数据的研究。(4) 研究中入选人群相同或重合。

### 1.2 检索策略

截止 2016-01, 使用主题词结合自由词进行检索。中文检索词包括: 主动脉瓣置换术、经导管主动脉瓣置换术、经导管主动脉瓣植入术、新发房颤。英文检索词包括: aortic valve replacement, transcatheter aortic valve replacement, transcatheter aortic valve implantation, new-onset atrial fibrillation, new atrial fibrillation。系统检索 PubMed、Springer、Elsevier-SDOL、EMbase、SSCI、VIP、CNKI、中国生物医学文献数据库、万方数据资源系统中 2009-01 至 2016-01 期间发表的有关 TAVR 术后新发房颤的文献。同时回顾参考文献和早期 Meta 分析, 纳入符合标准的研究。

### 1.3 资料提取和质量分析

由两名研究员 (朱灏、任晓敏) 独立进行文献检索、数据提取和质量评估, 当有任何不同意见时将与第三名研究员 (张瑶俊) 讨论决定。提取包括纳入研究基本情况 (设计方案、样本量), 研究对象年龄、性别、手术途径、欧洲心血管手术危险评分 (EuroSCORE) 等基线资料和新发房颤发生率、死亡率等临床事件资料。同时提取了文献中关于新发房颤预测因子的相关数据, 以及提取了各文献中关于新发房颤发生时间及持续时间所占的人数比例。

文献质量评价和控制: 由于观察性研究尚缺乏公认的质量评价标准, 本研究参考 Loney 等<sup>[12]</sup>提出的疾病患病率或发病率研究质量评价准则评价纳入文献质量。该准则从研究方法的有效性、结果的合理解释和适用范围 3 个方面设置了 8 条标准对文献进行评估和评分, 得分范围 0~8 分, 得分越高, 表示文献质量越好。根据改良 Jadad 量表 (1~3 分为低质量, 4~7 分为高质量) 评估纳入的随机对照研究的质量: 随机序列的产生、随机化隐藏和盲法, 分别为恰当 2 分, 不清楚 1 分, 不恰当 0 分, 以及有无退出与失访得 1 分或 0 分。

### 1.4 统计学分析

本研究对照 Cochrane 手册的系统评价指南, 进行标准的数据提取和计算。采用随机效应模型 (DerSimonian and Laird, D-L 模型) 计算 95% 可信区间, 设定显著水平为 0.05 (双侧), 并用森林图展示假设检验结果。使用  $I^2$  检验分析异质性, 当  $I^2>50%$  时, 认为存在显著异质性。敏感性分析通过

每次剔除一个研究并重新进行分析。所有统计分析均采用 Comprehensive Meta-Analysis Software 版本 2.0 完成。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献的基本情况

依据上述检索策略,初检获得文献共计 768 篇,通过阅读题目、摘要后,排除掉 722 篇与本文内容无关的文献,初筛后获得文献 36 篇,仔细阅读全文后,排除掉 12 篇无新发房颤相关数据的文献、5 篇

综述、3 篇重复的文献和 2 篇会议报道后,最终确定 14 篇文献的临床研究符合纳入条件。所有已纳入的文献均为英文文献,研究地点分别在美国、法国、加拿大等,其中 4 篇为多中心随机对照研究(表 1)。所纳入文献的研究时间跨度为 6 年(2010 年~2016 年)。2 篇对 TAVR 术后新发房颤的发生的独立预测因子进行了分析。文献质量评价及研究类型见表 1。

### 2.2 患者的基线特征(表 1)

本 Meta 分析包含 6 626 例接受了 TAVR 术的患者。所纳入研究的基线特征包括研究对象年龄、手术途径、欧洲心血管手术危险评分(EuroSCORE)等。

表 1 入选 14 篇文献的基线特征和质量

纳入研究	发表年份	国家	研究类型	质量评分	新发房颤(例)	样本量(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	手术途径		EuroSCORE(%, $\bar{x} \pm s$ )
								经心尖[例(%)]	经股动脉[例(%)]	
Leon 等 <sup>[3]</sup>	2010	美国	随机对照, 多中心	7 <sup>*</sup>	1	179	83.1 ± 8.6	0 (0.0)	179 (100.0)	26.4 ± 17.2
Smith 等 <sup>[2]</sup>	2011	美国	随机对照, 多中心	7 <sup>*</sup>	30	348	83.6 ± 6.8	NA	NA	29.3 ± 16.5
Motloch 等 <sup>[13]</sup>	2011	奥地利	观察前瞻, 单中心	5	3	84	81.0 ± 0.7	43 (51.2)	41 (48.8)	27.4 ± 1.8
Amat-Santos 等 <sup>[14]</sup>	2012	加拿大	观察前瞻, 单中心	5	44	138	79.0 ± 8.0	100 (72.5)	38 (27.5)	21.7 ± 15.7
Nombela-Franco 等 <sup>[15]</sup>	2012	加拿大	观察前瞻, 多中心	5	127	1 061	81.0 ± 8.0	322 (30.3)	726 (68.4)	NA
Nuis 等 <sup>[16]△</sup>	2012	荷兰	观察前瞻, 单中心	5	22	214	80.0 ± 8.0	0	204 (95.0)	13.8 (10.0, 22.0)
Stortecky 等 <sup>[17]</sup>	2013	瑞士	观察前瞻, 单中心	5	27	389	82.5 ± 5.8	76 (20.0)	308 (79.0)	24.3 ± 14.2
Adams 等 <sup>[11]</sup>	2014	美国	随机对照, 多中心	7 <sup>*</sup>	45	390	83.1 ± 7.1	NA	NA	17.7 ± 13.1
Tanawuttivat 等 <sup>[18]</sup>	2014	美国	观察前瞻, 单中心	5	31	88	84.9 ± 6.9	36 (29.2)	28 (22.8)	NA
Maan 等 <sup>[19]</sup>	2014	美国	观察前瞻, 单中心	4	21	70	84.1 ± 6.8	39 (55.7)	NA	14.3 ± 12.4
Urena 等 <sup>[20]</sup>	2014	加拿大	观察前瞻, 多中心	5	53	435	81.0 ± 8.0	NA	206 (47.4)	21.7 ± 15.0
Yankelson 等 <sup>[21]</sup>	2014	以色列	观察前瞻, 单中心	5	31	380	83.0 ± 5.6	NA	372 (98.0)	24.3 ± 14.1
Barbash 等 <sup>[22]</sup>	2014	美国	观察回顾, 单中心	5	46	228	85.0 ± 6.0	57 (25.0)	168 (74.0)	37.6 ± 27.3
Chopard 等 <sup>[23]</sup>	2015	法国	随机对照, 多中心	7 <sup>*</sup>	174	2 622	83.7 ± 6.7	477 (18.2)	1916 (73.1)	22.1 ± 12.5

注: \* :Jadad 质量评分;EuroSCORE: 欧洲心血管手术危险评分;NA: 无;△: 四分位数表示

### 2.3 新发房颤发生率及预测因子

研究结果显示 TAVR 术后新发房颤的发生率为 11.1%[95% 可信区间(CI):10.3~11.9], 见表 2。另外, 经心尖途径新发房颤发生率显著低于经股动脉途径(OR=3.265, 95%CI:2.469~4.371,  $P < 0.001$ ; 表 3)。TAVR 术后发生新发房颤的独立预测因子包括: 经心尖途径[比值比(OR)=2.16, 95%CI:1.58~2.94,  $P < 0.001$ ]、手术相关心脏事件(OR=1.59, 95%CI:1.08~2.36,  $P = 0.01$ )、手术相关出血事件(OR=1.56, 95%CI:1.00~2.45,  $P = 0.04$ )、心房过大(每增加 1 mm/m<sup>2</sup>, OR=1.21, 95%CI:1.09~1.34,  $P < 0.001$ , 表 4)。

### 2.4 敏感性分析和偏倚

每次删除一个研究, 使用固定效应模型评价其对 Meta 分析结果的影响, 未发现对总体结局产生统计学改变。使用固定效应模型和随机效应模型所得结果相似, 说明合并结果稳定性好, 基本可靠。但是由于并非所有文章都可以提取完整和适合的数据, 因此存在一定的发表偏倚。

表 2 经导管主动脉瓣置换术后新发房颤的发生率

研究名称	发生率	下限值	上限值	Z 值	P 值
Leon 等 <sup>[3]</sup>	0.006	0.001	0.039	-5.167	<0.001
Smith 等 <sup>[2]</sup>	0.086	0.061	0.121	-12.361	<0.001
Motloch 等 <sup>[13]</sup>	0.036	0.012	0.105	-5.606	<0.001
Amat-Santos 等 <sup>[14]</sup>	0.319	0.247	0.401	-4.156	<0.001
Nombela-Franco 等 <sup>[15]</sup>	0.120	0.102	0.141	-21.097	<0.001
Nuis 等 <sup>[16]</sup>	0.103	0.069	0.151	-9.625	<0.001
Stortecky 等 <sup>[17]</sup>	0.069	0.048	0.099	-13.012	<0.001
Adams 等 <sup>[11]</sup>	0.115	0.087	0.151	-12.851	<0.001
Tanawuttivat 等 <sup>[18]</sup>	0.352	0.260	0.457	-2.729	0.006
Maan 等 <sup>[19]</sup>	0.300	0.204	0.417	-3.249	0.001
Urena 等 <sup>[20]</sup>	0.122	0.094	0.156	-13.475	<0.001
Yankelson 等 <sup>[21]</sup>	0.082	0.058	0.114	-12.918	<0.001
Barbash 等 <sup>[22]</sup>	0.202	0.155	0.259	-8.334	<0.001
Chopard 等 <sup>[23]</sup>	0.066	0.057	0.077	-33.699	<0.001
总计	0.111	0.103	0.119	-49.562	<0.001

表 3 经心尖和经股动脉经导管主动脉瓣置换术后新发房颤的比较

研究名称	OR 值	下限值	上限值	Z 值	P 值
Motloch 等 <sup>[13]</sup>	7.713	0.359	143.301	1.290	0.197
Amat-Santos 等 <sup>[14]</sup>	3.269	1.250	8.545	2.416	0.016
Tanawuttivat 等 <sup>[18]</sup>	6.706	1.932	23.276	2.997	0.003
Maan 等 <sup>[19]</sup>	8.000	2.080	30.763	3.026	0.002
Barbash 等 <sup>[22]</sup>	6.577	3.244	13.336	5.223	<0.001
Chopard 等 <sup>[23]</sup>	2.441	1.730	3.445	5.079	<0.001
总计	3.265	2.469	4.317	8.304	<0.001



表 4 经导管主动脉瓣置换术后新发心房颤动的预测因子

预测因子	比值比 (95% 可信区间)	P 值	报道文献
经心尖途径	2.16 (1.58~2.94)	<0.0001	2 篇
心房过大(每增加 1 mm/m <sup>2</sup> )	1.21 (1.09~1.34)	<0.0001	1 篇
术中出血相关的事件	1.56 (1.00~2.45)	0.04	1 篇
术中心脏相关的事件	1.59 (1.08~2.36)	0.01	1 篇
有卒中病史	1.66 (1.05~2.63)	0.03	1 篇
左心室射血分数	0.93 (0.88~0.99)	0.02	1 篇

### 3 讨论

本文分析 14 篇文献后发现, TAVR 术后新发房颤的发生率为 11.1%, 这表明目前 TAVR 术后的新发房颤发生率仍较高, 影响患者临床预后。因此了解新发房颤的预测因素, 并进一步对症处理, 可以减少术后房颤的发生率。本文对 TAVR 术后发生新发房颤的独立预测因子进行了汇总包括: 经心尖途径、手术相关心脏事件、手术相关出血事件、心房过大(每增加 1 mm/m<sup>2</sup>)。这些影响因子都有相应的引起房颤的机制, 经心尖途径容易引起新发房颤可能与胸廓切开术中通气限制以及术后疼痛所引起的高肾上腺素状态有关<sup>[23,24]</sup>。而术中的心肌损伤和出血事件则被认为参与了电生理重构, 缺血和损伤导致钙离子超载现象和心肌间质纤维化, 造成电传导不均一以及局部传导阻滞或折返, 使得心房肌细胞间的缝隙连接蛋白分布改变, 影响心肌细胞间的信号传导。此外, 心房过大会导致其产生电生理特性的改变, 发放快速冲动, 驱使周围心房组织产生房颤, 并由多微波折返机制维持<sup>[25]</sup>。

新发房颤作为 TAVR 术后的常见并发症之一, 目前相关的研究和报道较少, Jørgensen 等<sup>[26]</sup>报道的发生率在 4%~32%, 与本文相似, 本文综合以往的研究数据发现了 TAVR 术后新发房颤的发生率在 0.6%~35.2%。其中 PARTNER-B 研究中新发房颤的报道率仅为 0.6%, 但是该研究早于 2010 年, 术后心电监护的时间可能不足, 也有可能是术后时间 <10 min 的新发房颤被研究者所忽略。而 Motloch 等<sup>[13]</sup>研究中报道了其发生率为 3.6%, 但文中指出所有的术后新发房颤患者均来自经心尖途径组, 而经股动脉途径组没有发生这一并发症, 该文还通过荟萃分析发现经心尖途径发生新发房颤显著低于经股动脉途径 (OR=3.265, 95%CI: 2.469~4.371, P<0.001), 这可能与采取经心尖途径中胸廓切开术中通气限制以及术后疼痛所引起的高肾上腺素状态有关<sup>[24]</sup>。另外, 大多合并有外周动脉疾病而不能施行经股动脉途径, 因此这一人群的基线特点决定了术后跨主动脉瓣膜压差仍然较高, 同时左心房压

力值也偏高, 导致折返机制发生, 产生并维持房颤心律。而 Tanawuttiwat 等<sup>[18]</sup>的研究中报道的 TAVR 术后房颤的发生率为 35.2%, 其中经心尖途径术后发生房颤的比例为 61.3%, 文中认为年龄是该研究中术后新发房颤的重要影响因素, 而对于部分合并有严重钙化的患者, 使用钙拮抗剂可能从术中缺血和损伤的钙离子超载机制方面影响术后新发房颤发生率的增加。该文通过荟萃分析报道了 TAVR 术后新发房颤的发生率情况, 为临床开展 TAVR 术后新发房颤的预防及治疗提供了参考。

各研究所报道的 TAVR 术后新发房颤的发生时间基本上集中在术后 72 h 内, 占发病患者的 86.36%~100%, 这提示我们应在临床中着重注意术后 72 h 内的心电监护, 早期发现新发房颤的发生, 且发病后的持续时间主要在 48~72 h 内, 占发病人数的 66.6%~100%, 并且均没有报道自行转复心律或相应的使用抗心律失常药物, 如普罗帕酮、胺碘酮等, 这表明 TAVR 术后新发房颤有可能是可以自愈的, 是否需要早期复律治疗, 以及如何进行复律治疗, 将有待相应的探讨术后早期复律治疗的研究。

新发房颤因其不良预后已然引起临床充分关注。France-2 注册研究中发现, 新发房颤的患者 30 d 的临床结果与无新发房颤的患者相比没有统计学差异, 而 1 年的随访发现, 新发房颤的患者全因死亡率明显较高 (20.7% vs 11.1%, P=0.003), 这说明 TAVR 术后新发房颤可能会导致远期死亡率的升高<sup>[23]</sup>。2015 年发表的一项小型随机研究 CLEAN-TAVI 研究中使用脑保护装置可以降低术后卒中的发生率, 用于预防房颤可能带来的不良后果, 改善患者远期的预后<sup>[27]</sup>, 但由于样本量较小, 尚无很强的说服力, 仍需更多的大型研究加以验证。而术后使用抗凝药物, 以减少房颤可能带来的卒中等不良后果, 其使用的适应证和使用方法目前尚无定论, 目前均按照现有的房颤治疗指南推荐进行治疗。正在进行的 BRAVO-3 随机对照研究所研究的方向正是 TAVR 术后抗凝治疗的相关问题<sup>[28]</sup>, 将有可能解决是否需要 TAVR 术后常规抗凝还是仅用于合并有房颤的患者, 是使用肝素还是使用比伐卢定治疗。

本文报道了既往研究中新发房颤的合并估计发生率, 同时对其中发生率最高及最低的研究进行了分析讨论, 此外, 对于新发房颤的预测因子进行了汇总分析及机制讨论, 然后分析了新发房颤的发生时间及持续时间特点, 并结合这一特点进行了临床应用中的探讨, 最后对于新发房颤的预后影响及未来进行了展望。

但本文也存在一定的局限性:(1)本研究入选的文献大多为非随机对照研究,样本量较小;(2)瓣膜的大小和输送系统的尺寸也是手术过程中发生大出血事件及外周血管损伤的重要诱因,入选文献中缺乏相应的研究数据;(3)本文存在一定的偏倚,并非所有文章都可以提取完整和适合的数据,同时一部分房扑的患者也纳入了相应的研究。

总之,新发房颤作为 TAVR 术后的常见并发症,发生率仍然偏高。通过有效的预防措施以及积极的抗凝等治疗,有助于减少其发生率以及相应的长期不良预后。这将为 TAVR 治疗更多、更广泛的 AS 患者提高临床安全性。

#### 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] 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.
- [3] Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1597-1607.
- [4] Vahanian A, Alfieri OR, Al-Attar N, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 34: 1-8.
- [5] Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 1998, 98: 946-952.
- [6] Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1705-1715.
- [7] Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1080-1090.
- [8] Levy F, Garayalde E, Quere JP, et al. Prognostic value of preoperative atrial fibrillation in patients with aortic stenosis and low ejection fraction having aortic valve replacement. *Am J Cardiol*, 2006, 98: 809-811.
- [9] Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, et al. Prognostic implications of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement: is there an argument for concomitant arrhythmia surgery. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82: 1392-1399.
- [10] Wang TK, Ramanathan T, Choi DH, et al. Preoperative atrial fibrillation predicts mortality and morbidity after aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 19: 218-222.
- [11] Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*, 2014, 371: 967-968.
- [12] Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, et al. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. *Chronic Dis Can*, 1998, 19: 170-176.
- [13] Motloch LJ, Reda S, Rottlaender D, et al. Postprocedural atrial fibrillation after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93: 124-131.
- [14] Amat-Santos IJ, Rodes-Cabau J, Urena M, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 178-188.
- [15] Nombela-Franco L, G. Webb J, de Jaegere PP, et al. Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*, 2012, 25: 3041-3053.
- [16] Nuis RJ, Van Mieghem NM, Schultz CJ, et al. Frequency and causes of stroke during or after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 2012, 11: 1637-1643.
- [17] Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, et al. Atrial fibrillation and aortic stenosis: impact on clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*, 2013, 1: 77-84.
- [18] Tanawuttivat T, O'Neill BP, Cohen MG, et al. New-onset atrial fibrillation after aortic valve replacement: comparison of transfemoral, transapical, transaortic, and surgical approaches. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 1510-1519.
- [19] Maan A, Heist EK, Passeri J, et al. Impact of atrial fibrillation on outcomes in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 2: 220-226.
- [20] Urena M, Hayek S, Cheema AN, et al. Arrhythmia burden in elderly patients with severe aortic stenosis as determined by continuous electrocardiographic recording: toward a better understanding of arrhythmic events after transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*, 2015, 5: 469-477.
- [21] Yankelson L, Steinvil A, Gershovitz L, et al. Atrial fibrillation, stroke, and mortality rates after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 2014, 12: 1861-1866.
- [22] Barbash IM, Minha S, Ben-Dor I, et al. Predictors and clinical implications of atrial fibrillation in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovas Interv*, 2015, 3: 468-477.
- [23] Chopard R, Teiger E, Meneveau N, et al. Baseline Characteristics and Prognostic Implications of Pre-Existing and New-Onset Atrial Fibrillation After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results From the FRANCE-2 Registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8: 1346-1355.
- [24] Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90: 368-374.
- [25] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998, 339: 659-666.
- [26] Jørgensen TH, Thygesen JB, Thyregod HG, et al. New-onset atrial fibrillation after surgical aortic valve replacement and transcatheter aortic valve implantation: a concise review. *J Invasive Cardiol*, 2015, 27: 41-47.
- [27] Van Mieghem NM, El Faquir N, Rahhab Z, et al. Incidence and predictors of debris embolizing to the brain during transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8: 718-724.
- [28] Dangas GD, Lefevre T, Kupatt C, et al. Bivalirudin Versus Heparin Anticoagulation in Transcatheter Aortic Valve Replacement. A Randomized BRAVO-3 Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 2860-2868.

(收稿日期:2016-03-10)

(编辑:许菁)

## 临床研究

## 伊伐布雷定对慢性非缺血性心力衰竭患者心率变异性的影响

何亚菲, 林文华

## 摘要

目的: 观察在标准抗心力衰竭药物治疗基础上联合伊伐布雷定对慢性非缺血性心力衰竭患者心率变异性时域参数的影响。

方法: 入选本院窦性心律的慢性非缺血性心力衰竭患者 46 例, 根据 2014 年中国心力衰竭治疗指南使用伊伐布雷定。对入选患者在使用伊伐布雷定治疗前及治疗后 8 周分别行 24 h 动态心电图检查。

结果: 在使用伊伐布雷定前, 患者的心率变异性时域参数 [ 平均 RR 间期、全部正常窦性心搏间期的标准差 (SDNN)、RR 间期平均值标准差 (SDANN)、SDNN 指数 (SDNNindex)、相邻 NN 之差 >50 ms 的个数占总窦性心搏个数的百分比 (pNN50)、相邻 RR 间期差值的均方根 (RMSSD) ] 均低于正常水平。使用伊伐布雷定治疗 8 周后, 平均心率 [ (75.6±7.5) 次/min vs (60.4±5.7) 次/min,  $P<0.01$  ]、平均 RR 间期 [ (836.0±81.0) ms vs (1011.0±86.0) ms,  $P<0.01$  ]、SDNN [ (61.6±14.8) ms vs (91.9±17.9) ms,  $P<0.01$  ]、SDANN [ (52.3±15.2) ms vs (79.7±18.1) ms,  $P<0.01$  ]、SDNNindex [ (24.3±7.1) ms vs (40.2±12.3) ms,  $P<0.01$  ]、pNN50 [ (2.7±1.6) ms vs (3.7±2.1) ms,  $P<0.01$  ]、RMSSD [ (14.9±4.2) vs (19.1±4.9) ms,  $P<0.001$  ] 均较治疗前显著改善。

结论: 非缺血性心力衰竭患者使用伊伐布雷定能显著改善心率变异性。

关键词 心力衰竭; 心率变异性; 伊伐布雷定

## Impact of Ivabradine on Heart Rate Variability in Patients With Non-ischemic Heart Failure

HE Ya-fei, LIN Wen-hua.

Department of Cardiology, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin (300457), China

Corresponding Author: LIN Wen-hua, Email: linwernhua@163.com

## Abstract

Objective: To observe the impact of ivabradine combining standard anti-heart failure (HF) drug therapy in patients with non-ischemic HF for their time domain indices of heart rate variability (HRV).

Methods: A total of 46 patients with non-ischemic HF and sinus rhythm were enrolled, ivabradine was used according to 2014 Chinese guidelines of HF treatment. 24h dynamic electrocardiogram recording was conducted before and 8 weeks after ivabradine therapy respectively.

Results: Before ivabradine treatment, the patients' time domain indices of HRV were as follows: the mean RR interval, 24h standard deviation of all normal to normal RR intervals (SDNN), standard deviation of 5min mean RR intervals (SDANN), SDNNindex, percentage of successive normal RR intervals exceeding 50 ms (pNN50) and the mean square root of differences between successive normal to normal RR intervals (RMSSD) were all lower than normal levels. With 8 months ivabradine treatment, the above indices were all improved as the following: the mean HR (75.6±7.5) bpm vs (60.4±5.7) bpm, mean RR interval (836.0±81.0) ms vs (1011.0±86.0) ms, SDNN (61.6±14.8) ms vs (91.9±17.9) ms, SDANN (52.3±15.2) ms vs (79.7±18.1) ms, SDNN index (24.3±7.1) ms vs (40.2±12.3) ms, pNN50 (2.7±1.6) ms vs (3.7±2.1) ms, all  $P<0.01$ , and RMSSD (14.9±4.2) ms vs (19.1±4.9) ms,  $P<0.001$ .

Conclusion: Ivabradine combining standard drug therapy may obviously improve HRV in patients with non-ischemic HF.

Key words Heart failure; Heart rate variability; Ivabradine

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1111.)

作者单位: 300457 天津市, 泰达国际心血管病医院 心血管内科

作者简介: 何亚菲 主治医师 硕士 研究方向为心力衰竭的发病机制及治疗 Email: 421698210@qq.com 通讯作者: 林文华 Email: linwernhua@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1111-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.016

慢性心力衰竭是心血管领域的重要公共卫生问题,是巨大的医疗、社会、经济负担,严重影响患者的生活质量。慢性心力衰竭患者的预后差,7 年病死率高达 75%<sup>[1]</sup>。心率变异性(HRV)作为一种定量、无创、可重复的用于心血管自主神经功能测定的手段,研究发现,心率变异性时域参数全部正常窦性心搏间期的标准差(SDNN)每增加 10 ms,心力衰竭患者的死亡风险下降 20%<sup>[2]</sup>。心力衰竭治疗指南推荐联合伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭<sup>[3]</sup>。伊伐布雷定是新型减慢心率的药物,是特异性心脏起搏电流(If)抑制剂,以剂量依赖性方式抑制 If,降低窦房结节律,减慢心率,进而降低心肌耗氧量<sup>[4]</sup>。本研究评估伊伐布雷定对慢性非缺血性心力衰竭患者心率变异性的影响。

## 1 资料与方法

**研究对象:**收集 2014-12 至 2015-08 期间于泰达国际心血管病医院就诊的慢性心力衰竭患者 46 例,男性 27 例,女性 19 例。入选标准:年龄 18~80 岁;慢性心力衰竭病史 3 个月以上,纽约心脏协会(NYHA)心功能 II~III 级;左心室射血分数 $\leq 35\%$ ;窦性心律,静息心率 $\geq 70$ 次/min;已行冠状动脉造影排除存在冠状动脉疾病;在入选前已接受超过 8 周的最佳药物治疗方案,包括 $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、必要时使用利尿剂。排除标准:急性失代偿性心力衰竭;合并慢性阻塞性肺部疾病;心率 $<60$ 次/min;病态窦房结综合征;II°和 III°房室传导阻滞;心房颤动或心房扑动;严重或未控制的高血压[ $>180/110$  mmHg (1 mmHg=0.133kPa)];严重的肝脏、肾脏及甲状腺疾病。

**研究方法:**符合入选标准的患者在使用伊伐布雷定前行 24 h 动态心电图检查。患者在最优化药物治疗基础上使用伊伐布雷定,初始剂量是 5 mg/次,每天 2 次口服。2 周后门诊复查,若静息心率 $>60$ 次/min,伊伐布雷定增加至 7.5 mg/次,每天 2 次口服;若静息心率 $<50$ 次/min,伊伐布雷定减量至 2.5 mg/次,每天 2 次口服;若静息心率在 50~60 次/min,维持原剂量。随访每 2 周进行 1 次,由门诊医生决定伊伐布雷定的使用剂量。治疗 8 周后复查 24 h 动态心电图。本研究获得本院医学伦理委员会的批准,并取得患者及家属的知情同意。

**动态心电图分析方法:**所有患者均采用 TLC4000 动态心电图仪连续 24 h 心电监测,由专业技术人员对动态心电资料进行回放,采用自动分析及人机对话的方式,在剔除伪差、干扰后借助专业动态心电图分析软件获得患者心率变异性时域指标。

**观察指标:**患者在进行 24 h 动态心电图检查过程中持续日常的活动和作息习惯,并记录睡眠时间。动态心电图由电生理科医师分析。分析心率变异性时域指标包括:(1)RR 间期;(2)全部正常窦性心搏间期(NN)的标准差(SDNN);(3)SDNN 指数(SDNNindex):全程按 5 min 分成连续的时间段,先计算每 5 min 的 NN 间期标准差,再计算这些标准差的平均值;(4)RR 间期平均值标准差(SDANN):全程按 5 min 分成连续的时间段,先计算每 5 min 的 NN 间期平均值,再计算所有平均值的标准差;(5)相邻 NN 之差 $>50$  ms 的个数占总窦性心搏个数的百分数(PNN50);(6)全程相邻 NN 间期差值的均方根(RMSSD)。

**统计学分析:**所有数据均使用 SPSS17.0 软件处理。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,各指标前后变化差值比较采用配对  $t$  检验;计数资料采用例数(构成比)表示。 $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 46 例患者的一般临床资料(表 1)

表 1 46 例患者的基本临床资料 [例 (%)]

项目	数值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	54.6 $\pm$ 11.8
女性	19 (41.3)
体重指数(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	23.7 $\pm$ 4.1
心力衰竭病史(年, $\bar{x}\pm s$ )	5.4 $\pm$ 2.1
高血压	21 (45.6)
吸烟史	17 (36.9)
卒中史	3 (6.5)
收缩压(mmHg, $\bar{x}\pm s$ )	121.7 $\pm$ 9.8
舒张压(mmHg, $\bar{x}\pm s$ )	73.1 $\pm$ 8.7
左心室射血分数(% , $\bar{x}\pm s$ )	23.2 $\pm$ 7.4
肌酐清除率(ml/min, $\bar{x}\pm s$ )	74.7 $\pm$ 10.4
NYHA 心功能 II 级	21 (45.6)
NYHA 心功能 III 级	25 (54.3)
第 8 周时伊伐布雷定剂量(mg, $\bar{x}\pm s$ )	4.7 $\pm$ 1.3
$\beta$ 受体阻滞剂	32 (69.5)
ACEI/ARB	31 (67.4)
利尿剂	45 (97.8)
他汀类药物	31 (67.3)
胺碘酮	7 (15.2)
强心苷类药物	7 (15.2)
埋藏式心律转复除颤器	3 (6.5)
心脏再同步化治疗	2 (4.3)

注:NYHA:纽约心脏协会;ACEI/ARB:血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂;1 mmHg=0.133 kPa

## 2.2 46 例患者在治疗前、后心率变异性比较(表 2)

与治疗前比较, 46 例患者使用伊伐布雷定治疗后平均心率显著下降, 心率变异性时域指标均显著增加( $P<0.001$ )。

**表 2 46 例患者使用伊伐布雷定治疗前、后心率变异性时域指标的比较( $\bar{x}\pm s$ )**

观察指标	治疗前	治疗后	变化百分比 (%)
心率 (次/min)	75.6±7.5	60.4±5.7*	-25.9
RR 间期 (ms)	836.0±81.0	1011.0±86.0*	26.8
SDNN (ms)	61.6±14.8	91.9±17.9*	52.7
SDANN (ms)	52.3±15.2	79.7±18.1*	54.4
SDNNindex (ms)	24.3±7.1	40.2±12.3*	59.7
RMSSD (ms)	14.9±4.2	19.1±4.9*	31.2
pNN50 (%)	2.7±1.6	3.7±2.1*	39.3

注: SDNN: 全部正常窦性心搏期间的标准差; SDANN: RR 间期平均值标准差; SDNNindex: SDNN 指数; RMSSD: 相邻 RR 间期差值的均方根; pNN50: 相邻 NN 之差 >50 ms 的个数占总窦性心搏个数的百分比。与治疗前比较 \* $P<0.001$

## 2.3 治疗前、后心率变异性时域指标与昼夜节律的关系(表 3)

与治疗前比较, 46 例患者在使用伊伐布雷定治疗后平均心率在清醒状态和睡眠状态均显著下降( $P<0.001$ ), 心率变异性时域指标在清醒状态和睡眠状态均显著增加( $P<0.001$ )。

**表 3 46 例患者使用伊伐布雷定治疗前、后心率变异性时域指标与昼夜节律的关系( $\bar{x}\pm s$ )**

观察指标	清醒状态			睡眠状态		
	治疗前	治疗后	变化百分比	治疗前	治疗后	变化百分比
心率 (次/min)	85.6±8.5	66.7±7.1*	-36.1	71.6±6.7	56.3±5.1*	-22.7
RR 间期 (ms)	672.0±81.0	861.0±63.0*	28.7	801.0±79.0	1012.0±112.0*	27.1
SDNN (ms)	52.6±14.2	81.9±18.5*	56.7	50.7±15.9	89.4±19.8*	47.6
SDANN (ms)	45.7±14.9	72.4±19.1*	54.8	43.6±15.1	69.3±22.1*	52.9
SDNNindex (ms)	22.1±7.6	34.2±11.3*	53.1	21.5±10.6	34.6±14.2*	53.9
RMSSD (ms)	10.9±3.2	14.0±3.7*	28.1	16.7±4.3	26.2±6.3*	50.8
pNN50 (%)	2.1±1.3	2.7±2.0*	29.7	4.2±2.1	6.7±2.1*	56.5

注: SDNN: 全部正常窦性心搏期间的标准差; SDANN: RR 间期平均值标准差; SDNNindex: SDNN 指数; RMSSD: 相邻 RR 间期差值的均方根; pNN50: 相邻 NN 之差 >50 ms 的个数占总窦性心搏个数的百分比。与同状态下治疗前比较 \* $P<0.001$

## 3 讨论

慢性心力衰竭发生过程中存在自主神经功能受损, 首先表现为迷走神经功能损害, 随着心力衰竭加重, 过高的儿茶酚胺刺激导致心肌  $\beta$  受体密度下调, 交感神经功能会受到损害。心率变异性通过计算窦性心律心搏间期的差异程度反映心脏交感与副交感神经对窦房结变化的调控, 是判断心脏自主神经活动的指标, 它与心血管疾病的预后相关。心率变异性降低是预测心脏病患者死亡的独立危险因素。心率变异性检测方法有两种, 时域法和频域法。

时域指标反映迷走神经的活动。

伊伐布雷定是一种新型减慢心率的药物, 是特异性心脏起搏电流 (If) 抑制剂。If 电流是在超级化过程中被缓慢激活的内向钠、钾离子流, 它决定着舒张期去极化曲线趋向于阈电位的斜率, 控制着连续动作电位的间隔<sup>[4]</sup>。伊伐布雷定通过减慢心率降低心肌耗氧量。临床试验证实, 缺血性和非缺血性心力衰竭患者使用伊伐布雷定能减慢心率、改善左室功能、提高活动耐量、改善生活质量, 且获益独立于  $\beta$  受体阻滞剂的使用<sup>[5]</sup>。2014 年中国心力衰竭治疗指南推荐在窦性心律的心力衰竭患者中联合使用伊伐布雷定。

目前国内鲜有相关文献报道在心力衰竭患者中使用伊伐布雷定对心率变异性的影响, 国外相关文献也并不多见。本研究发现, 心力衰竭患者在使用伊伐布雷定前 RR 间期、SDNN、SDANN、SDNNindex、pNN50、RMSSD 均低于正常水平, 这与之前的研究一致<sup>[6]</sup>。交感神经亢进、副交感神经低下引起自主神经系统失衡, 这是心衰相关发病率和死亡率特征, 从发病机制上来说, 应用能改善自主神经系统的药物具有重要的临床意义。本研究中, 研究对象使用伊伐布雷定

后平均心率显著下降, 心率变异性时域指标均显著增加, 心率变异性时域指标在清醒状态和睡眠状态均显著增加。我们发现使用伊伐布雷定 8 周后, 非缺血性心力衰竭患者心率变异性时域指标在睡眠状态和清醒状态均显著增加。控制静息心率目前已成为心力衰竭临床治疗的主要靶向方法<sup>[7]</sup>。

可能的机制如下: (1) 通过减慢心率延迟心脏舒张期充盈时间, 改善心脏舒张功能和心肌缺氧; (2) 抑制左室重塑<sup>[8]</sup>; (3) 抑制交感神经张力、兴奋迷走神经, 正如我们研究观察到的: SDNN 降低、pNN50 增加; (4) 通过抑制蛋白质酪氨酸磷酸酶减少内皮 NO 的生成, 抑制血管内皮系统失衡。本研究显示患者服用伊伐布雷定 8 周后心率均能控制在满意范围内, 服用的剂量要低于国外之前的研究<sup>[9]</sup>中患者服用的剂量 [(4.7±1.3) mg vs (5.8±1.6) mg], 这可能与入种不同有一定关系。研究显示,  $\beta$  受体阻滞剂、ACEI/ARB、醛固酮受体拮抗剂均能抑制交感神经兴奋, 改善心率变异性。然而, 由于这些药物的副作用,

很多患者并不能应用到指南推荐的上述药物的目标剂量。因此对不能耐受药物(β受体阻滞剂、ACEI/ARB、醛固酮受体拮抗剂)目标剂量的患者联合使用伊伐布雷定显得更有意义。Kansal 等<sup>[10]</sup>通过效价模型分析发现心力衰竭患者在常规药物治疗基础上加用伊伐布雷定能降低患者整体的用药成本,改善临床预期,但使用依伐布雷定能否改善慢性心力衰竭患者的远期预后仍需进一步观察。

#### 参考文献

- [1] Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2009, 119: 480–486.
- [2] Bilchick KC, Fetis B, Djoukeng R, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol*, 2002, 90: 24–28.
- [3] 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.
- [4] Camm AJ, Lau CP. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. *Drugs*, 2003, 4: 83–89.
- [5] Volterrani M, Cice G, Caminiti G, et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol*, 2011, 151: 218–224.
- [6] Karcz M, Chojnowska L, Zareba W, et al. Prognostic significance of heart rate variability in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 2003, 87: 75–81.
- [7] 时珊珊, 吴晓羽. 伊伐布雷定在心血管疾病中的临床研究进展. *中国循环杂志*, 2015, 30: 613–616.
- [8] Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, et al. SHIFT Investigators Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2507–2515.
- [9] Kurtoglu E, Balta S, Karakus Y, et al. Ivabradine improves heart rate variability in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*, 2014, 103: 308–314.
- [10] Kansal AR, Cowie MR, Kielhorn A, et al. Cost-effectiveness of Ivabradine for heart failure in the United States. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5: e003221.

(收稿日期:2016-04-06)

(编辑:许菁)

#### 读者·作者·编者

### 本刊已启用稿件管理系统

为顺应当今期刊网络化、数字化的发展趋势,更好地为广大作者、读者提供高质量的服务,《中国循环杂志》社于 2014 年 1 月正式启用稿件管理系统。该系统采用先进的数据库及网络技术,具有强大的数据处理和分析能力。稿件管理系统将协助作者、编辑、审稿专家、编委、总编等相关人员多位一体地进行稿件业务处理,解决编辑部对稿件网络化流程管理的需要,并实现各类查询功能,方便作者及时了解稿件进程、缩短稿件处理周期。

投稿过程中具体注意事项如下:

1 注册及投稿 ① 在浏览器中输入 <http://www.chinacirculation.org/>, 点击“作者在线投稿”第一次使用本系统进行投稿的作者,必须先注册,注册时请务必使用真实邮箱,同时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名和密码长期有效。本刊的审稿专家投稿,可点击审稿链接进行投稿。② 用户名(您的真实邮箱)和密码为您在本刊的登录信息,请牢记!忘记密码时可通过注册邮箱索取密码,密码会发送到您的邮箱。③ 注册成功后输入“用户名(您的真实邮箱)”、“密码”,点击“登录”,成功登录。④ 进入投稿界面,系统会提示首先更新个人注册信息,然后点左上角的“我要投稿”进行投稿。

2 如何查询稿件情况 稿件一经投稿成功,作者可登陆网站关注该稿件的“稿件处理流程”。如有疑问,可打电话向编辑部咨询。稿件投稿成功、退修、退稿等通知会发至投稿人的邮箱中,具体请登录系统查询。

该系统正式启用后,有关投稿及系统操作的相关问题请致电:010-60213898。

《中国循环杂志》编辑部

## 临床研究

## 利用三种点尿估算方法评估和验证中国人群 24 小时尿钠排泄量

孙怡, 伯坚\*, 彭亚光, 侯彦, 陈辉, 王兴宇, 尹潞, 王杨, 刘远立, 李卫,  
代表 PURE-China 课题协作组

## 摘要

目的: 本研究旨在验证和评价 Kawasaki、INTERSALT 和 Tanaka 三种方法估算 24 h 尿钠排泄量在中国人群中应用的可行性和准确性。

方法: 本研究是前瞻性城乡流行病学研究(PURE)的子研究, 抽取 120 名受试者(城乡各 60 名), 同时收集受试者的空腹晨尿和 24 h 尿液标本, 检测点尿和 24 h 尿液中钠、钾和肌酐水平。使用 Bland-Altman 法比较三种方法所估算出的 24 h 尿钠排泄量和实际尿钠排泄量之间的一致性。

结果: 最终 116 名受试者被纳入到最终的统计分析。实测钠排泄的平均值为 6 343 mg/d (约为盐 16.2 g/d)。Kawasaki 法是 3 种方法中偏差最小的, 平均偏差值(估测值减 24 h 实际观察值)为 -740.49 mg/d。Tanaka 法的平均偏差值是 -2 305.05 mg/d。差距最大的是 INTERSALT 法, 平均偏差值为 -2 797.39 mg/d。尽管与其他方法相比, Kawasaki 法的估测值与 24 h 实测值之间的差距较小, Bland-Altman 图显示仍有 9 人(7.76%)超出均数  $\pm 1.96$  倍标准差的一致性界线。

结论: Kawasaki 法、INTERSALT 法和 Tanaka 法三种方法估算中国城乡人群的 24 h 尿钠排泄量均存在不同程度的低估和局限, 故需制定一个适合中国人群的估算 24 h 尿钠排泄量方法, 从而更准确地评估中国人群的盐摄入量。

关键词 尿钠排泄; 24 h 尿; 时点尿

## Evaluation and Validation of 24-hour Urinary Sodium Excretion by 3 Estimating Methods

SUN Yi, BO Jian, PENG Ya-guang, HOU Yan, CHEN Hui, WANG Xing-yu, YIN Lu, WANG Yang, LIU Yuan-li, LI Wei  
(on behalf of PURE-China Investigators).

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

Corresponding Author: LI Wei, Email: liwei@mrbc-nccd.com

## Abstract

Objective: To validate and evaluate the feasibility and accuracy of 24-hour urinary sodium excretion (USE) in Chinese population by 3 estimating approaches of Kawasaki, INTERSALT and Tanaka methods.

Methods: Our research was a sub-study of "prospective urban rural epidemiology (PURE)". A total of 120 participants were selected including 60 from urban and 60 from rural areas. Morning fasting urine and 24-hour urine specimens were collected to examine the levels of sodium, potassium and creatinine in each participant. The consistencies between estimated 24-hour USE and real measured 24-hour USE were compared by Bland-Altman plots in each method respectively.

Results: There were 116 participants were enrolled for final analysis. The mean level of sodium excretion was 6343 mg/day (about 16.2 g/day of salt). Among 3 methods, Kawasaki method had the minimum mean exponent bias (estimated 24-hour USE minus real measured 24-h USE) as -740 mg/day, the mean exponent bias in Tanaka method was -2305 mg/day, in INTERSALT method was -2797 mg/day which was the maximum. Although Kawasaki method had the minimum mean exponent bias, Bland-Altman plots showed that the differences in 9 (7.8%) patients were still beyond the mean  $\pm 1.96$  standard deviation.

Conclusion: Kawasaki, INTERSALT and Tanaka methods have underestimation and limitation for evaluating 24-hour

作者单位: 100037 北京市, 北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外医院 心血管疾病国家重点实验室(孙怡、伯坚、彭亚光、侯彦、陈辉、王兴宇、尹潞、王杨、李卫); 中国医学科学院 北京协和医学院(刘远立)

作者简介: 孙怡 硕士研究生 主要从事流行病学与卫生统计研究 Email: sun\_yi@mrbc-nccd.com \* 为共同第一作者 共同通讯作者: 刘远立 Email: yliu@pumc.edu.cn 李卫 Email: liwei@mrbc-nccd.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1115-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.017

USE in Chinese population; it is necessary to develop a suitable method for measuring 24-hour USE in order to assess the salt intake amount in Chinese population.

**Key word** Urinary sodium excretion; 24-hour urine; spot urine

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1115.)

大量研究表明, 日常饮食中的高钠摄入与高血压、冠心病、中风等疾病发生有很大程度上关联性<sup>[1-7]</sup>。虽然一些指南制定了钠盐摄入的建议用量<sup>[8, 9]</sup>, 但仍存在一定争议。因此, 有必要在人群调查中对钠摄入量进行测量。目前, 24 h 尿钠排泄量是评估钠摄入量的金标准, 但是由于采样繁琐和成本较高, 这种方法往往缺乏可行性。因此有一些相对简便的方法和计算公式, 可以通过点尿样本估算 24 h 尿钠排泄量, 常见的方法如 Kawasaki 法<sup>[10]</sup>, INTERSALT 法<sup>[11]</sup>和 Tanaka 法<sup>[12]</sup>。然而, 这些方法是基于外国人群制定的, 是否同样适用于中国人群尚不清楚。本研究目的就是验证和评价这三种方法估算 24h 尿钠排泄量在中国人群中应用的可行性和准确性。

## 1 资料与方法

**研究对象:** 本研究是前瞻性城乡流病学研究(PURE)的子研究, 选取 120 名年龄在 35~70 岁的受试者(来自山西的城市和农村各 60 名)纳入此研究, 除满足 PURE 研究纳入和排除标准之外<sup>[13]</sup>, 愿意配合研究者在规定时间内完成 24 h 尿钠和晨间点尿, 并且不满足如下排除标准者即为合格:(1) 怀孕或正在

哺乳期的女性;(2) 因慢性病有饮食限制者(如肾脏疾病、癌症、艾滋病、肾衰或心力衰竭);(3) 数据不完整、缺失或违背研究方案者<sup>[14]</sup>。

**尿液采集:** 对 120 名受试者进行 24 h 尿液样本的采集, 以及 24 h 尿样采集结束时清晨第一次尿液样本(MFU)的采集, 并且记录受试者尿液采集的起止时间, 如果尿液漏采, 需记录漏采时间。所有样本被标记冷藏送往北京高血压联盟实验室, 尿钠( $\text{Na}^+$ )、尿钾( $\text{K}^+$ )使用电极法, 尿肌酐(Cr)使用酶法进行检测和分析。

**24 h 尿钠排泄计算方法:** (1) 实际观察值: 24 h 尿钠排泄 (mg/d) = 24 h 尿钠浓度 (mmol/L) × 24 h 尿量 (L/d) ×  $\text{Na}^+$  分子量 (23  $\text{Na}^+$ )。 (2) 24 h 尿钠排泄的估计值: 通过 Kawasaki 法, INTERSALT 法和 Tanaka 法三种方法计算 (详见表 1)。 (3) 平均偏差值 = 估计值 - 24 h 实际观察值。

**统计学方法:** 所有数据使用 SAS 9.4 软件进行统计分析。本数据符合正态分布且方差齐性, 故连续变量用均值 ± 标准差表示, 并使用 t 检验对两组样本的差异进行比较验证; 分类变量表示为频数(百分比)。Bland-Altman 法<sup>[15, 16]</sup>用来评价三种方法的估计值与 24h 尿钠排泄实际测量值的一致性。P < 0.05 被认为具有统计学意义。

**表 1** 三种方法计算 24 h 尿钠排泄的估算公式 (mg/d)

方法	尿液样本	24 h 尿钠排泄计算公式
Kawasaki	清晨第二次尿样*	$23 \times 16.3 \times (\text{点尿钠} / \text{点尿肌酐} \times \text{预测 24 h 尿肌酐})^{0.5}$ 预测 24h 尿肌酐(男) = $15.12 \times \text{体重} + 7.39 \times \text{身高} - 12.63 \times \text{年龄} - 79.9$ 预测 24h 尿肌酐(女) = $8.58 \times \text{体重} + 5.09 \times \text{身高} - 4.72 \times \text{年龄} - 74.95$
INTERSALT	随机点尿	男: $23 \times [(25.46 + 0.46 \times \text{点尿钠}) - 2.75 \times \text{点尿肌酐} - 0.13 \times \text{点尿钾} + 4.10 \times \text{BMI} + 0.26 \times \text{年龄}]$ 女: $23 \times [(5.07 + 0.34 \times \text{点尿钠}) - 2.16 \times \text{点尿肌酐} - 0.09 \times \text{点尿钾} + 2.39 \times \text{BMI} + 2.35 \times \text{年龄} - 0.03 \times \text{年龄}^2]$
Tanaka	随机点尿	$23 \times 21.98 \times (\text{点尿钠} / \text{点尿肌酐} \times \text{预测 24h 尿肌酐})^{0.392}$ 预测 24h 尿肌酐 = $14.89 \times \text{体重} + 16.14 \times \text{身高} - 2.04 \times \text{年龄} - 2244.45$

注: \* : 本研究中采用清晨第一次尿液样本。BMI: 体重指数 = 体重 / 身高<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>)。计量单位: 体重: kg; 身高: cm; 年龄: 岁; 点尿钠、点尿钾: mmol/L; 点尿肌酐: mg/dl; 预测 24 h 尿肌酐: mg/d。钠的分子量为 23 mg/mmol

## 2 结果

116 名受试者的人口学资料 (表 2): 120 例受试者通过问卷询问是否有尿液漏采的情况, 其中 4 人

因留尿不全或失访缺失数据被剔除, 最终有 116 名受试者被纳入分析, 女性 79 名 (68.1%), 血清肌酐的均值为 74.8  $\mu\text{mol/L}$ 。116 名受试者 24 h 尿量平均值为 (1869.05 ± 817.14) ml。

116 名受试者三种估算方法与 24 h 尿钠排泄



观察值比较: 116 名受试者 24 h 实际测量尿钠排泄平均值为 (6343.02 ± 2470.52) mg/d。三种方法算出的 24 h 尿钠排泄估计值均低于实际观测值;Kawasaki 法是三种方法中差异最小的, 平均偏差值为 -740.49 mg/d, 95% 可信区间 (CI) 为 (-1223.80~-257.18);INTERSALT 法差异最大, 平均偏差值为 -2 797.39 mg/d, 95% CI (-3250.15~-2344.62); 男性受试者的 24 h 实际观察值 (T 值 =-2.14, P=0.0342) 和 INTERSALT 法的平均估计值 (T 值 =-8.25, P<0.001) 高于女性; 而 Kawasaki 法的平均估计值则低于女性 (T 值 =4.17, P<0.001), 差异均有统计学意义 (表 3)。个体水平的平均 24 h 尿钠排泄量为 6.343 mg/d, 换算后约为盐 16.2 g/d (1 mg Na+ ≈ 2.54 mg NaCl)。

Bland-Altman 法评价三种估算方法与 24 h 尿钠排泄实际测量值的一致性结果 (图 1): Bland-Altman 图显示, 使用 Kawasaki 法, 有 9 名 (7.76%) 超出均数 ± 1.96 倍标准差的一致性界线, 92.24% 估计值分布在一致性界线之间。INTERSALT 法和 Tanaka 法得出离群值较少, 分别为 6 名和 8 名, 但其估计值与实测值之间的平均偏差 (即均值参考线与 0 点差距) 明显大于 Kawasaki 法。三种方法得出的估算值均有不同程度的低估 (即均值参考线低于 0), 并且存在比例误差的情况, 即观察值和估计值之间的差异会随着尿钠排泄水平的升高而增大。

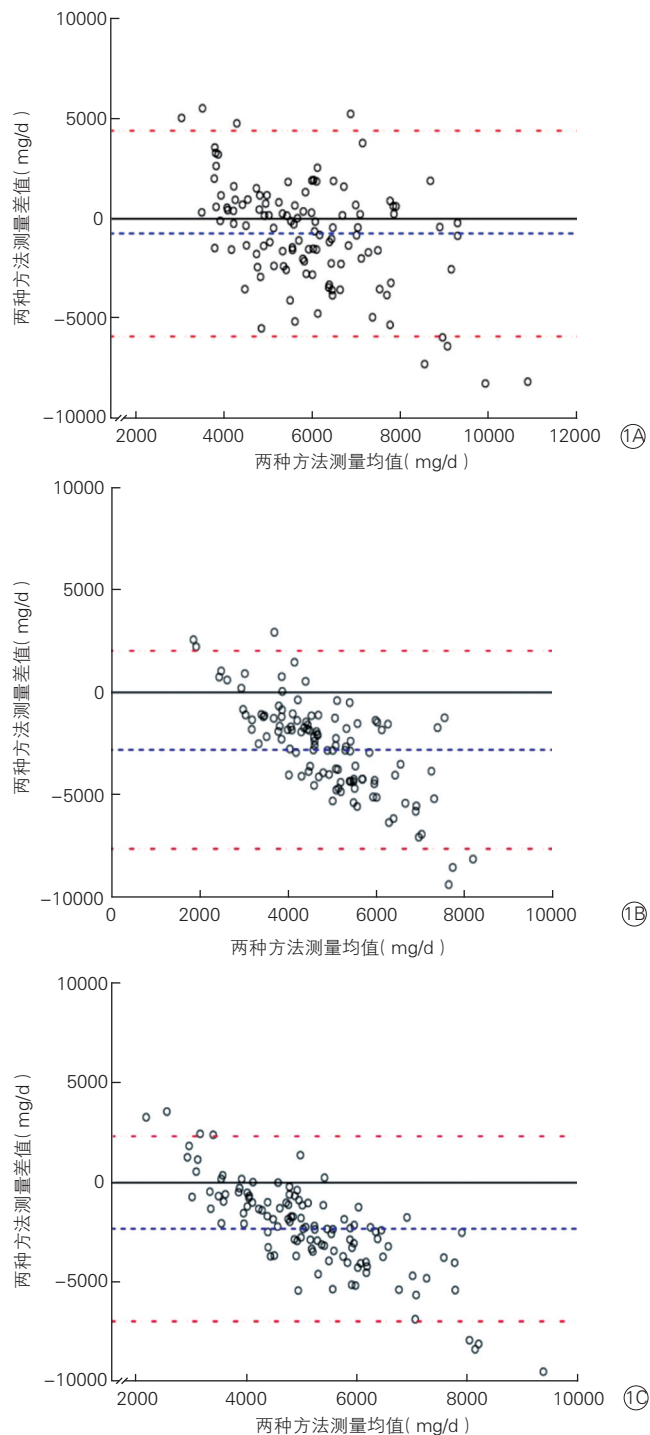
表 2 受试者的人口学资料 (n=116,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	数值
年龄	53.16 ± 8.09
年龄 >45 岁 [例 (%)]	99 (85.3)
女性 [例 (%)]	79 (68.1)
体重 (kg)	63.23 ± 10.67
身高 (cm)	159.85 ± 8.44
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	25.61 ± 6.02
清晨第一次尿样	
钠离子浓度 (mmol/L)	174.24 ± 70.60
钾离子浓度 (mmol/L)	59.20 ± 31.14
肌酐浓度 (mmol/L)	9.97 ± 6.28
24 h 尿样	
钠离子浓度 (mmol/L)	157.93 ± 50.06
钾离子浓度 (mmol/L)	27.59 ± 11.69
尿量 (ml)	1869.05 ± 817.14

表 3 受试者三种估算方法与 24 h 尿钠排泄观察值比较 (mg/d,  $\bar{x} \pm s$ )

	人数	24h 实际测量值	Kawasaki 法	INTERSALT 法	Tanaka 法
全部	116	6343.02 ± 2470.52	5602.53 ± 1471.40	3545.63 ± 873.86	4037.97 ± 772.31
女性	79	6011.69 ± 2481.83	5967.53 ± 1451.18	3181.57 ± 555.69	4026.70 ± 760.94
男性	37	7050.45 ± 2323.01*	4823.21 ± 1198.59*	4322.95 ± 926.55**	4062.03 ± 806.17
平均偏差值		参照值	-740.49	-2797.39	-2305.05
95% 可信区间		参照值	(-1223.80~-257.18)	(-3250.15~-2344.62)	(-2739.58~-1870.52)

注: 与女性受试者比较 \*P<0.05 \*\*P<0.01



注: 1A:Kawasaki 与 24 小时尿钠排泄两种方法的 Bland-Altman 图; 1B: INTERSALT 与 24 小时尿钠排泄两种方法的 Bland-Altman 图; 1C: Tanaka 24 小时尿钠排泄两种方法的 Bland-Altman 图

图 1 三种 24 h 尿钠排泄量估算方法的 Bland-Altman 图

### 3 讨论

本研究使用清晨第一次尿液估计尿钠排泄的

三种方法对 24 h 尿钠排泄量均有不同程度的低估。Bland-Altman 图显示 INTERSALT 法、Tanaka 法与 24 h 尿钠排泄的实测值存在明显的比例误差, 水平越高出现的偏倚越大。Kawasaki 法的这种误差较小, 92.24% 估计值分布在一致性界线之间, 当尿钠排泄水平较高或较低时准确性会降低。24 h 尿钠排泄水平与钠离子浓度和体积相关, 并且可能与饮酒量和出汗量相关。尿液中的肌酐排泄被认为是恒定的<sup>[17]</sup>, 所以可以用它调节钠浓度以避免波动。本研究的结果与 PURE 的全球研究结果相一致, Kawasaki 法是估算 24 h 尿钠排泄最有效且偏差最小的方法, 可以在人群流行病学研究中应用<sup>[13]</sup>。

然而, 根据 2013 年美国社会营养年度会议研讨会摘要<sup>[18]</sup>, 美国人群通过点尿样本和公式计算, Kawasaki 法(使用清晨第二次尿液样本)估算 24 h 尿钠排泄平均偏差最大, 而 INTERSALT 法(使用早晨、下午或晚上尿液样本)和 Tanaka 法(使用隔夜尿液样本, 即清晨第一次尿液)偏差较小<sup>[19]</sup>。Kawasaki 使用日本人群清晨第二次尿液样本得出相关系数 0.73。Tanaka 通过类似的估计方法, 但使用随机点尿样本, 得出日本人群的相关系数为 0.54<sup>[12]</sup>。另一项在美国的研究中, 所有通过点尿样本和预测方程算出的估计值与 24 h 观测值只有中度相关, 即相关系数在 0.4~0.6 之间。估计值与实测值一致性的波动说明各方法应用于不同人群时存在差异。本研究是结合中国 PURE 研究随访流程, 故只选用清晨第一次尿液来估计 24 h 尿钠排泄量, 而其他时点的尿液样本算出的估计值与 24 h 观测值的相关程度需要进一步评估和验证。

尽管与其他方法相比, Kawasaki 法与 24 h 观测水平之间的差距较小, Bland-Altman 图仍描绘出了一定的低估和局限性, 这将会影响此方法利用清晨第一次尿液估计 24 h 尿钠排泄量的有效性和准确性。准确性低可能与中国人群饮食的高盐摄入有关。这也表明, 使用这三种方法估测中国人群 24 h 尿钠排泄量并不合适, 也可能不适用于高盐摄入水平的人群。在 2002 年中国全国营养健康调查<sup>[20]</sup>中, 城市人群钠摄入量 6 007 mg/d(约为盐 15.4 g/d), 农村人群钠摄入量 6 369 mg/d(约为盐 15.6 g/d)。另一项中国城市和农村人口食品消费的调查表明<sup>[21]</sup>(包含来自中国 31 个省份的 68 962 名参与者), 利用 24 h 膳食回忆法得出中国人群盐摄入量的平均水平为 12 g/d(农村 12 g/d、城市 11 g/d)。一项 INTERMAP<sup>[22]</sup>流行病学横断面研究, 包括来自四个国家(美国、中

国、英国、日本)的 4 680 名参与者, 发现中国的 24 h 尿钠排泄的平均水平偏高, 为 13.4 g/d, 而日本为 11.7 g/d, 美国为 9.6 g/d, 英国为 8.6 g/d。研究者对其中的中国人群进一步分析表明, 北京、山西、广西三个地区 24 h 尿钠排泄均值分别约为 16.1 g/d、15.7 g/d、和 8.1 g/d。本研究的人群来自山西省农村和城市的普通居民, 受试者的血清肌酐的均值为 74.8  $\mu\text{mol/L}$ , 间接说明本研究纳入人群肾功能正常。通过 24 h 尿钠排泄得出的平均水平与上述研究基本一致, 提示中国人群的 24 h 尿钠排泄偏高, 经换算后的盐摄入量约 16.2 g/d。其中, 农村盐摄入量约为 16.9 g/d, 略高于城市盐摄入量 15.5 g/d。

然而, 本研究也存在一定局限性。第一、在中国, 尤其是农村地区, 多数年轻人和男性会外出工作, 常住在家里的妇女和中老年人在此研究人群中占了很大比例(女性占 68.1%, 年龄超过 45 岁者占 85.3%)。Kawasaki 法和 INTERSALT 法的计算公式取决于性别, 它会在一定程度上避免性别差异。而年轻和年老人群在 24 h 尿钠排泄量估算方法上的潜在差异需要进一步的研究; 第二、人体中尿液的钠浓度会随时间截点变化而变化, 从而估算的 24 h 尿钠排泄量也会产生很大变动, 也有研究表明下午或晚上的点尿样本钠浓度能够更好地估算 24 h 尿钠排泄<sup>[23]</sup>。因本研究是在中国 PURE 研究随访基础上开展的, 研究对象需在上午来门诊采集空腹血样, 采集清晨尿液更容易操作实施, 故此次留尿的时点是在清晨做 24 h 尿钠测定之前, 而不是测定的 24 h 之中的随机点尿, 不能准确的代表当天尿钠排泄量, 这也可能是导致一致性较差的原因之一。第三、虽然 24 h 尿钠排泄量是评估人群整体平均钠摄入量的推荐方法, 但是因人体尿钠排泄随时受到自身及环境等因素的影响, 一次测量 24 h 尿钠排泄的方法对于估计个人水平的钠摄入量并不够准确。

综上所述, Kawasaki 法, INTERSALT 法和 Tanaka 法三种方法估算中国城乡人群的 24 h 尿钠排泄量均存在一定程度的低估, 其中 Kawasaki 法偏差最少。更精确的 24 h 尿钠排泄估算方法需要针对中国人群制定和验证, 特别是高盐摄入人群, 从而更方便用于大型流行病学调查准确评估中国人群的盐摄入量。

#### 致谢

作者对在招募受试者和收集数据中做出贡献的 PURE-China 课题协作组所有成员表示感谢。

PURE-China 研究者: 刘力生<sup>\*\*</sup>, 李卫<sup>\*\*</sup>, 陈

春明, 王克安, 侯希新, 赵文华, 张红叶, 常晓红, 何新叶, 伯坚\*, 孙毅, 陈辉, 刘旭, 白秀林, 刘冰, 胡泊, 郭晋, 李健, 李娟, 杨军, 张莉, 邓卿, 陈涛, 徐涛, 王伟, 成小如, 王兴宇, 赵秀文, 贾宣, 王杨, 高楠, 李东\*, 陈狄\*, 金辉, 田继文, 张军, 李印东\*, 何朝, 游凯, 程文龙, 田秀珍\*, 李鸿泓\*, 周强, 孙宏岩, 王玫, 狄晋玲, 吴建权, 吴建方\*, 顾建新\*, 周义红, 强德仁, 许敏锐, 石素逸, 钱珍珍\*, 刘正榕, 董长林\*, 向全勇\*, 万明, 李俊\*, 唐金华, 莫永珍\*, 卞茸文, 娄青林, 路方红\*, 刘振东\*, 孙尚文, 张华, 赵颖馨, 孙法连, 侯彦\*, 王俊英, 马桂兰, 吴银生\*, 刘国钦, 刘天璐\*, 王慧娟\*, 李晓霞\*, 高峰, 刘迎葛, 安瑞祺, 智亚红, 张鹏\*, 郭宝霞\*, 刘瑜\*, 付敏繁, 邢晓杰, 李宁\*, 汤新成, 叶舒黎, 邹丹, 甘启芦, 雷仁生\*, 胡丽华; 张世英\*, 曹民治\*, 韩爱英, 武建国\*, 艾德尔艾力·阿有甫\*, 米提乌拉, 热萨莱提, 王慧, 文前, 廖晓阳\*, 赵茜, 刘健康, 许国番, 邓文清, 张晓琳

注: \*: 主要研究者; \*: 分中心主要研究者

#### 参考文献

- [1] Conlin PR. Eat your fruits and vegetables but hold the salt. *Circulation*, 2007, 116: 1530-1531.
- [2] Elliott P, Walker LL, Little MP, et al. Change in salt intake affects blood pressure of chimpanzees: implications for human populations. *Circulation*, 2007, 116: 1563-1568.
- [3] Anderson CA, Appel L J, Okuda N, et al. Dietary sources of sodium in China, Japan, the United Kingdom, and the United States, women and men aged 40 to 59 years: the INTERMAP study. *J Am Diet Assoc*, 2010, 110: 736-745.
- [4] He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2013, 346: 1325.
- [5] Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*, 2007, 334: 885-888.
- [6] 王文. 我国高血压流行趋势与防治状况. *中国循环杂志*, 2011, 26: 407-409.
- [7] 刘国仗, 张宇清. 高血压及其危险因素的综合防治. *中国循环杂志*, 2011, 16: 323.
- [8] WHO. Prevention of Cardiovascular Disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. WHO Press 2007.
- [9] 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.
- [10] Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, et al. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1993, 20: 7-14.
- [11] Brown IJ, Dyer AR, Chan Q, et al. Estimating 24-hour urinary sodium excretion from casual urinary sodium concentrations in Western populations: the INTERSALT study. *Am J Epidemiol*, 2013, 177: 1180-1192.
- [12] Tanaka T, Okamura T, Miura K, et al. A simple method to estimate population 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J Hum Hypertens*, 2002, 16: 97-103.
- [13] Mente A, O'Donnell MJ, Dagenais G, et al. Validation and comparison of three formulae to estimate sodium and potassium excretion from a single morning fasting urine compared to 24-h measures in 11 countries. *J Hypertens*, 2014, 32: 1005-1015.
- [14] Teo K, Chow CK, Vaz M, et al. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: Examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *Am Heart J*, 2009, 158: 1-7.
- [15] Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1986, 1: 307-310.
- [16] 李镡冲, 李晓松. 两种测量方法定量测量结果的一致性评价. *现代预防医学*, 2007, 34: 3263-3266.
- [17] Kawasaki T, Uezono K, Itoh K, et al. Prediction of 24-hour urinary creatinine excretion from age, body weight and height of an individual and its application. *Nihon Koshu Eisei Zasshi*, 1991, 38: 567-574.
- [18] Cogswell ME, Elliott P, Wang CY, et al. Assessing U. S. sodium intake through dietary data and urine biomarkers. *Adv Nutr*, 2013, 4: 560-562.
- [19] Cogswell ME, Wang CY, Chen TC, et al. Validity of predictive equations for 24-h urinary sodium excretion in adults aged 18-39 y. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98: 1502-1513.
- [20] 李立明, 饶克勤, 孔灵芝, 等. 中国居民 2002 年营养与健康状况调查. *中华流行病学杂志*, 2005, 26: 478-484.
- [21] 翟凤英, 何宇纳, 马冠生, 等. 中国城乡居民食物消费现状及变化趋势. *中华流行病学杂志*, 2005, 26: 485-488.
- [22] Elliott P, Stamler J, Dyer AR, et al. Association between protein intake and blood pressure: the INTERMAP Study. *Arch Intern Med*, 2006, 166: 79-87.
- [23] Dyer AR, Martin GJ, Burton WN, et al. Blood pressure and diurnal variation in sodium, potassium, and water excretion. *J Hum Hypertens*, 1998, 12: 363-371.

(收稿日期: 2016-01-15)

(编辑: 曹洪红)

## 基础与实验研究

## 不同剂量培哚普利对兔急性心肌梗死后循环血内皮祖细胞动员作用

谈红, 孟楠, 张夏晓, 苏莉, 张国明, 李晓燕, 公雪, 陈英剑, 姜蕴珊

## 摘要

目的: 研究不同剂量培哚普利对兔急性心肌梗死(AMI)后循环血中内皮祖细胞(EPCs)数量的影响, 及循环血浆中血管内皮生长因子(VEGF)、血管紧张素 II(Ang II)及血管紧张素 1~7(Ang1~7)含量的变化。

方法: 选择清洁级(2.2±0.3) kg 新西兰大白兔, 开胸及部分结扎左前降支处理, 将存活的实验用兔随机分为四组, A 组为假手术组(n=7); B 组为 AMI 组(n=6); C 组为小剂量培哚普利组(n=6); D 组为大剂量培哚普利组(n=6)。分别于 1、3、7、14、28 天采血, 用流式细胞仪计数循环血中内皮祖细胞(EPCs)的数量, 酶联免疫吸附法(ELISA)检测循环血中 VEGF、Ang II、Ang1~7 的含量。

结果: AMI 后, 四组外周循环血中 EPCs 数量、VEGF 的含量随着时间的推移均逐渐增加, 于第 7 天达到高峰, 之后逐渐降低, D 组上述趋势变化最明显, 且 28 天时 D 组较 B 组、C 组仍能维持在较高水平 [EPCs:(0.066±0.005)% vs (0.059±0.005)%, (0.062±0.003)%; VEGF(114.692±9.599) pg/ml vs (84.058±4.608) pg/ml, (102.570±10.869) pg/ml], 差异均有统计学意义(P 均 <0.05); 四组 Ang II 的含量增多, 于第 3 天达到高峰, 之后逐渐下降, 下降幅度以 D 组最为明显; Ang1~7 在手术组第 1 天有明显下降趋势, 之后逐渐增多, 随着时间推移呈逐渐增多的趋势, 以 D 组更为明显。

结论: 培哚普利可促进 AMI 兔外周循环血中 EPCs 的动员及 VEGF、Ang1~7 含量的增多, 降低 Ang II 的水平, 且应用大剂量培哚普利干预效果更明显。

关键词 心肌梗死; 内皮祖细胞; 培哚普利

**Effect of Different Doses of Perindopril on Endothelial Progenitor Cell Mobilization in Rabbit Model of Acute Myocardial Infarction**

TAN Hong, MENG Nan, ZHANG Xia-xiao, SU Li, ZHANG Guo-ming, LI Xiao-yan, GONG Xue, CHEN Ying-jian, JIANG Yun-shan.

Department of Cardiology, General Hospital of Jinan Military Command, Jinan (250000), Shandong, China

Corresponding Author: TAN Hong, Email: tanhong3769@163.com

**Abstract**

Objective: To study different doses of perindopril on circulating blood endothelial progenitor cells (EPCs) mobilization and the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), angiotensin II (AngII), angiotensin 1-7 (Ang1-7) in rabbit model of acute myocardial infarction (AMI).

Methods: AMI model was established in New Zealand white rabbits by partial ligation of left anterior descending artery, the mean body weight of animal was (2.2±0.3) kg. Surviving rabbits were divided into 4 groups: ① Sham operation group, n=7, ② AMI group, n=6, ③ AMI+small dose of perindopril group, n=6 and ④ AMI+large dose of perindopril group, n=6. Peripheral blood was taken at 1, 3, 7, 14, 28 days of AMI, blood levels of EPCs were examined by flow cytometry; VEGF, AngII and Ang1-7 were measured by ELISA.

Results: Within 4 weeks of AMI, blood levels of EPCs, VEGF were increasing in all 4 groups, they reached the peak

基金项目: 济南军区总医院院长基金(2013MS05)

作者单位: 250000 山东省济南市, 济南军区总医院 心内科(谈红、张夏晓、张国明、李晓燕、公雪), 干部保健二科(苏莉), 检验科(陈英剑); 辽宁省锦州市, 锦州医科大学济南军区总医院研究生培养基地(孟楠、姜蕴珊)

作者简介: 谈红 主任医师 教授 博士 主要从事冠心病和高血压的基础与临床研究 Email: tanhong3769@163.com 通讯作者: 谈红

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614(2016)11-1120-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.018

at day-7 followed by gradually decreasing, the most obvious trend was in Group ④. Compared with Groups ②, ③, at day-28 of AMI, Group ④ had the higher levels of EPCs ( $0.066\pm 0.005$ ) % vs ( $0.059\pm 0.005$ ) %, ( $0.062\pm 0.003$ ) % and VEGF ( $114.692\pm 9.599$ ) pg/ml vs ( $84.058\pm 84.608$ ) pg/ml, ( $102.570\pm 10.869$ ) pg/ml, all  $P<0.05$ . AngII level was elevated after AMI, its reached the peak at day-3 followed by gradually decreasing, the most obvious reduction was in Group ④. Ang1-7 level presented obvious decreasing trend at day-1 followed by gradually increasing; in Groups ③, ④, it was initially reduced and as time went on, the trend had been increasing especially in Group ④.

Conclusion: Perindopril may promote EPCs mobilization, increase blood levels VEGF, Ang1-7 and decrease AngII in rabbit model of AMI; such effects were more obvious in large dose of perindopril intervention.

**Key words** Myocardial infarction; Endothelial progenitor cells; Perindopril;

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1120.)

心血管疾病已经成为发达国家的“第一杀手”，其中又以急性心肌梗死（AMI）最为严重，给患者带来极大威胁，严重影响了患者生存质量。内皮祖细胞（EPCs）是一种能直接分化为血管内皮细胞的前体细胞，并参与血管新生及损伤内皮的修复。但 EPCs 在外周循环中含量较少，近年研究表明可通过多种因素刺激骨髓产生 EPCs。2012 欧洲心力衰竭指南及 2014 中国心力衰竭指南均指出血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）是心力衰竭治疗的基石，近年来对 ACEI 应用于 AMI 患者的研究也较多。但是 ACEI 类药物对 AMI 后 EPCs 的动员作用及 EPCs 与血管内皮生长因子（VEGF）、血管紧张素 II（Ang II）、及血管紧张素 1~7（Ang1~7）含量变化的相互关系的研究较少。本文旨在应用培哌普利干预兔 AMI 模型，研究不同剂量培哌普利对兔 AMI 后循环血中 EPCs 数量变化及其与 VEGF、Ang II、Ang1~7 含量变化的关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

本研究于 2015-03 至 2015-10 完成，雄性清洁级新西兰大白兔（ $2.2\pm 0.2$ ）kg 28 只，14 周龄，购于济南西岭角养殖繁育中心。培哌普利片由施维雅天津制药有限公司提供，异硫氰酸荧光素（FITC）标记的 CD34 和藻胆色素蛋白（PE）标记的血管内皮生长因子受体-2（VEGFR-2）多克隆抗体，及未标

记的 CD34 多克隆抗体（购于北京博奥森生物技术有限公司），VEGF 及 Ang II、Ang1~7 酶联免疫吸附实验（ELISA）试剂盒（购于上海江莱生物科技有限公司），溶血素 Lysing Solution（购自美国 BD 公司），Sunrise Remote 型酶标仪（奥地利 Tecan 公司），TCS-SP2 型激光共聚焦显微镜（德国 Leica 公司），EPICS-XL 流式细胞仪（美国 Beckman-Coulter 公司），XDH-3 型动物用心电图描记仪，医用离心机 B600A（北京白洋设备仪器厂）。

### 1.2 兔 AMI 模型建立和分组

模型的建立：参考董安平<sup>[1]</sup>的实验方法并加以改进，建立兔 AMI 模型的方法。以 10% 水合氯醛耳缘静脉内注射（3 ml/kg 体重）作为基础麻醉量，以后视兔的反应每次增加 1 ml。保持自然呼吸状态，仰卧位固定，四肢刺入监测电极，描记术前心电图（图 1）。沿胸骨左缘 1.5 cm 处由下向上切开皮肤，暴露及钝性分离胸大小肌、第 2 和第 3 肋间肌，充分止血。于胸骨左缘 1.5 cm 处钝性反复钳夹肋骨后剪断第 3 肋骨，同样的方法剪断第 2、4 根肋骨，充分暴露胸腔，提起心包并纵向剪开，可视及前室间沟及心大静脉，于左心房下缘下约 1~2 cm 处用 3/0 无创伤缝合线结扎与心大静脉伴行的左前降支，进针深度 1.0~1.5 mm。观察心肌颜色变化，观察到心肌由鲜红色变为暗红色，同时描记心电图（图 2），可见到 ST 段弓背向上抬高，确定 AMI 模型建立成功，逐层关闭胸腔。肌注青霉素钠针剂 80 IU/d × 3 天，清醒后放回笼中喂养。

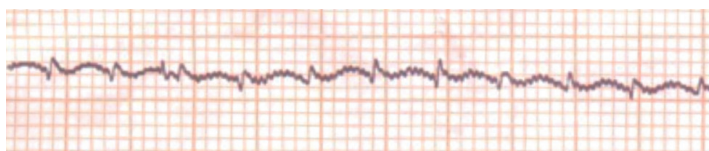


图 1 术前正常 I 导联

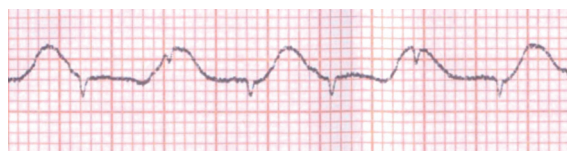


图 2 结扎后 I 导联

实验分组及处理:术前预适应饲养 1 周,将实验用兔随机分为 A、B、C、D 四组, A 组为假手术组,仅对兔进行开胸处理,打开心包后用 3/0 无创缝合线在左心房下缘下约 1~2 cm,进针深度 1.0~1.5 mm,只穿线不结扎;B、C、D 组按照上述 AMI 建立方法进行左前降支的结扎。A 组 ( $n=7$ ) 生理盐水处理 (2 ml/kg); B 组 ( $n=6$ ) 生理盐水处理 (2 ml/kg); C 组 ( $n=6$ ) 小剂量培哌普利处理 (0.218 mg/kg); D 组 ( $n=6$ ) 大剂量培哌普利处理 (0.436 mg/kg)<sup>[2]</sup>。生理盐水及药物均为每天同一时间进行灌胃,共喂养 28 天。1、3、7、14、28 天耳缘静脉采血。流式细胞计数,并分离血浆于  $-80^{\circ}\text{C}$  保存待检。

### 1.3 流式细胞仪检测循环血全血中 EPCs 含量

术后分别于 1、3、7、14、28 天行耳缘静脉采血,将血置于真空乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝管中,稍混匀后尽快送检,移取 50  $\mu\text{l}$  全血至离心管中<sup>[3]</sup>,加入膜抗体 [5  $\mu\text{l}$  PE anti-mouse CD309 (VEGFR-2), 10  $\mu\text{l}$  FITC anti-rabbit CD34], 以同型抗体作对照,室温避光保存 30 min,以使荧光标记的抗体与抗原结合充分。加 2 ml 溶血素混匀,室温避光放置 5 min,使血细胞充分溶解。两次离心并洗涤后制成细胞悬液,采用流式细胞仪检测,并对检测结果采用流式细胞仪分析软件分析 CD34+/VEGFR-2+ 的 EPCs 在全血中所占比例。

### 1.4 ELISA 检测血浆中 VEGF、Ang II 及 Ang1~7 的含量

分别于 1、3、7、14、28 天行耳缘静脉采血,血置于真空 EDTA 抗凝管中,稍混匀后尽快送检。440  $\times$  g 离心 8 min,取血浆保存于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱中待

测。采用 ELISA 试剂盒检测,酶标仪在波长 450 nm 处测定各个样本的吸光度值,检测血浆中 VEGF、Ang II、Ang1~7 的含量。

### 1.5 统计学方法

统计分析应用 SPSS22.0 for windows 统计软件包,所有数据均用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。正态性检验、方差齐性检验和重复测量资料方差分析。选择  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组实验动物外周循环血 EPCs 在全血中的含量

外周循环血 EPCs 在 A 组与 B 组之间,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),即 AMI 模型建立有效。各时间点 B 组、C 组、D 组两两之间比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1。术后各组及 A 组有外周循环血 EPCs 的动员,并于第 7 天达到高峰,然后动员作用逐渐下降。上述变化趋势于应用培哌普利干预后更加明显,并且应用大剂量培哌普利的 D 组在 28 天时 EPCs 仍维持在较高水平。

### 2.2 各组实验动物外周循环血 VEGF 在血浆中的含量

外周循环血 EPCs 在 A 组与 B 组之间,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),即 AMI 模型建立有效。各时间点 B 组、C 组、D 组两两之间比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 2。手术后各组及 A 组外周循环血 VEGF 的含量有增多,第 7 天达到最高水平,然后逐渐下降。上述变化趋势于 D 组更加明显,并且于 28 天后仍维持在稍高于正常的水平。

表 1 四组不同时间点外周循环血 EPCs 在全血中含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	EPCs (%)				
	1 d	3 d	7 d	14 d	28 d
A 组 ( $n=7$ )	0.035 $\pm$ 0.003	0.052 $\pm$ 0.003	0.057 $\pm$ 0.007	0.049 $\pm$ 0.003	0.043 $\pm$ 0.004
B 组 ( $n=6$ )	0.034 $\pm$ 0.002 <sup>*</sup>	0.079 $\pm$ 0.007 <sup>*</sup>	0.096 $\pm$ 0.005 <sup>*</sup>	0.067 $\pm$ 0.007 <sup>*</sup>	0.059 $\pm$ 0.005 <sup>*</sup>
C 组 ( $n=6$ )	0.036 $\pm$ 0.002 <sup>△</sup>	0.108 $\pm$ 0.019 <sup>△</sup>	0.152 $\pm$ 0.001 <sup>△</sup>	0.082 $\pm$ 0.006 <sup>△</sup>	0.062 $\pm$ 0.003 <sup>△</sup>
D 组 ( $n=6$ )	0.036 $\pm$ 0.004 <sup>△△</sup>	0.127 $\pm$ 0.029 <sup>△△</sup>	0.199 $\pm$ 0.012 <sup>△△</sup>	0.092 $\pm$ 0.005 <sup>△△</sup>	0.066 $\pm$ 0.005 <sup>△△</sup>

注: EPCs: 内皮祖细胞; A 组: 假手术组; B 组: 空白对照组; C 组: 小剂量培哌普利组; D 组: 大剂量培哌普利组。与 A 组比<sup>\*</sup>  $P < 0.05$ ; 与 B 组比<sup>△</sup>  $P < 0.05$ ; 与 C 组比<sup>△△</sup>  $P < 0.05$

表 2 四组不同时间点外周循环血 VEGF 在血浆中的含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	VEGF (pg/ml)				
	1 d	3 d	7 d	14 d	28 d
A 组 ( $n=7$ )	59.510 $\pm$ 7.697	65.309 $\pm$ 6.871	80.056 $\pm$ 9.052	65.130 $\pm$ 7.910	57.934 $\pm$ 6.838
B 组 ( $n=6$ )	72.807 $\pm$ 7.745 <sup>*</sup>	114.235 $\pm$ 10.440 <sup>*</sup>	140.203 $\pm$ 8.421 <sup>*</sup>	114.038 $\pm$ 8.303 <sup>*</sup>	84.058 $\pm$ 4.608 <sup>*</sup>
C 组 ( $n=6$ )	102.368 $\pm$ 8.049 <sup>△</sup>	176.438 $\pm$ 10.923 <sup>△</sup>	200.548 $\pm$ 12.997 <sup>△</sup>	168.508 $\pm$ 13.687 <sup>△</sup>	102.570 $\pm$ 10.869 <sup>△</sup>
D 组 ( $n=6$ )	124.803 $\pm$ 9.419 <sup>△△</sup>	198.365 $\pm$ 13.817 <sup>△△</sup>	227.352 $\pm$ 20.326 <sup>△△</sup>	184.508 $\pm$ 12.204 <sup>△△</sup>	114.692 $\pm$ 9.599 <sup>△△</sup>

注: VEGF: 血管内皮生长因子; A 组: 假手术组; B 组: 空白对照组; C 组: 小剂量培哌普利组; D 组: 大剂量培哌普利组。与 A 组比<sup>\*</sup>  $P < 0.05$ ; 与 B 组比<sup>△</sup>  $P < 0.05$ ; 与 C 组比<sup>△△</sup>  $P < 0.05$

### 2.3 各组实验动物外周循环血 Ang II 在血浆中的含量

外周循环血 Ang II A 组与 B 组之间, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 即 AMI 模型建立有效。各时间点 B 组、C 组、D 组两两之间比较, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 3。手术后各组及 A 组外周循环血于 AMI 第 1 天开始就有 Ang II 含量的增多, 于第 3 天达到高峰, 然后 Ang II 的含量随着时间推移逐渐下降。其中 D 组下降幅度较 C 组大, 并于 28 天时外周循环血中 Ang II 的含量维持在较低水平。

### 2.4 各组实验动物外周循环血 Ang1~7 在血浆中的含量

外周循环血 Ang1~7 A 组与 B 组之间, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 即心肌梗死模型建立有效。各时间点 B 组、C 组、D 组两两之间比较, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 4。手术后各组外周循环血中 Ang1~7 的水平第 1 天明显降低, 之后随着时间的推移含量有上升趋势, 但各时间点仍较 A 组为低。C 组、D 组 Ang1~7 的含量于 AMI 第 1 天降低, 之后随时间推移含量有上升趋势, 并且于第 7 天外周循环血中 Ang1~7 的含量超过 A 组, 且与 B 组比较能够维持在较高水平, 上述变化趋势以 D 组更为明显。

表 3 四组不同时间点外周循环血 Ang II 在血浆中含量比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	Ang II (pg/ml)				
	1 d	3 d	7 d	14 d	28 d
A 组 (n=7)	98.525±8.683	104.709±12.929	91.324±10.777	83.906±8.813	72.472±6.551
B 组 (n=6)	304.801±18.655*	315.347±18.606*	294.406±13.466*	200.170±14.066*	82.811±8.826*
C 组 (n=6)	301.790±15.357 <sup>△</sup>	306.114±14.435 <sup>△</sup>	227.612±18.901 <sup>△</sup>	142.913±14.637 <sup>△</sup>	77.871±8.590 <sup>△</sup>
D 组 (n=6)	298.252±10.237 <sup>△▲</sup>	300.635±12.875 <sup>△▲</sup>	200.615±10.777 <sup>△▲</sup>	108.298±14.873 <sup>△▲</sup>	60.089±7.428 <sup>△▲</sup>

注: Ang II: 血管紧张素 II; A 组: 假手术组; B 组: 空白对照组; C 组: 小剂量培哌普利组; D 组: 大剂量培哌普利组。与 A 组比 \* $P<0.05$ ; 与 B 组比<sup>△</sup> $P<0.05$ ; 与 C 组比<sup>▲</sup> $P<0.05$

表 4 四组不同时间点外周循环血中 Ang1~7 在血浆中的含量比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	Ang1~7 (pg/ml)				
	1 d	3 d	7 d	14 d	28 d
A 组 (n=7)	117.213±15.008	103.580±10.383	111.324±14.529	115.607±13.507	120.691±20.131
B 组 (n=6)	79.610±10.106*	48.157±12.575*	57.602±8.490*	65.918±10.919*	72.622±7.578*
C 组 (n=6)	82.240±10.465 <sup>△</sup>	86.135±10.575 <sup>△</sup>	117.375±15.180 <sup>△</sup>	155.887±19.885 <sup>△</sup>	177.493±11.518 <sup>△</sup>
D 组 (n=6)	88.133±11.237 <sup>△▲</sup>	92.533±10.397 <sup>△▲</sup>	138.288±10.044 <sup>△▲</sup>	183.763±18.030 <sup>△▲</sup>	197.023±12.663 <sup>△▲</sup>

注: Ang1~7: 血管紧张素 1~7; A 组: 假手术组; B 组: 空白对照组; C 组: 小剂量培哌普利组; D 组: 大剂量培哌普利组。与 A 组比 \* $P<0.05$ ; 与 B 组比<sup>△</sup> $P<0.05$ ; 与 C 组比<sup>▲</sup> $P<0.05$

## 3 讨论

EPCs 是一种能直接分化为血管内皮细胞的前体细胞, 它能同时表达 CD34、CD133 和 VEGFR-2 三种细胞表面标志物。AMI 是因冠脉急性狭窄或闭塞而导致的急性心肌细胞损伤坏死。近年来, 对 AMI 发生后缺血、缺氧所致 EPCs 的动员作用有颇多研究。但由于外周循环中 EPCs 的自身动员能力有限, 药物干预对其的动员作用近年来备受关注。现已有关于培哌普利对 AMI 伴有糖尿病患者 EPCs 动员的研究<sup>[4]</sup>, 且我们在之前的临床研究中得出培哌普利对循环血 EPCs 有一定的动员作用, 可显著改善血管内皮功能, 且较大剂量效果更显著<sup>[5]</sup>。但是不同剂量培哌普利对兔单纯 AMI 后循环血中 EPCs 的动员作用研究相对较少, 且对 EPCs 的动员与循环血中 VEGF、Ang II、Ang1~7 含量变化趋势的阐述也较少。

AMI 发生后, 组织缺氧促使实质细胞和炎症细

胞合成并释放 VEGF 等促血管生长因子, 动员 EPCs 释放入外周血, 并趋化 EPCs 整合到血管新生的活跃区域, 参与内皮修复及血管新生<sup>[6]</sup>, 减少 AMI 的缺血面积。更多的 EPCs 动员又可进一步促进 VEGF 等的释放, 反过来进一步促进循环外周血中 EPCs 的动员及释放。近年来研究倾向于 AMI 发生后, 缺血缺氧组织释放大量的 VEGF, 结合 VEGFR-2 受体, 进而激活三磷酸肌醇/蛋白激酶 B 信号通路, 动员 EPCs 迁移, 在 AMI 后血管新生中有重要作用<sup>[7-9]</sup>。Ang II 能够促进 EPCs 的衰老, 减少外周血循环中 EPCs 的数目<sup>[10-11]</sup>, 减弱 EPCs 的内皮修复能力<sup>[12]</sup>。AMI 患者冠状动脉发生急性闭塞而导致心肌缺血, 激活肾素-血管紧张素系统 (RAS), 使患者 Ang II 的水平增高, 促进 EPCs 衰老。有研究表明氨氯地平可改善糖尿病大鼠缺血诱导的骨髓 EPC 动员障碍, 这种作用可能通过改善 VEGF/内皮型一氧化氮合酶信号通路活化而介导<sup>[13]</sup>。现指出 Ang II 抑制血管内皮细胞释放一氧化氮 (NO), 减少动员的 EPCs 向外周迁移, 抑制血管活性物质的表达, 从

而导致血管内皮功能障碍,影响受损心肌的再灌注<sup>[14-15]</sup>。对 Ang1~7 的研究均从它的心血管保护作用切入,如血管损伤后,内、外源性的 Ang1~7 均可减少内膜损伤的面积,并且增加 NO 的释放量。动脉粥样硬化过程中 Ang1~7 可以抗衡 Ang II 与 AT1 结合所产生的炎症反应<sup>[16]</sup>、纤维化及细胞凋亡。那么 Ang II 及 Ang1~7 对 EPCs 的动员作用是否也均通过上述通路及 NO 相联系起作用仍需进一步研究,并且 AMI 后 EPCs 动员与循环血中 Ang1~7 含量变化趋势之间的联系研究较少。

ACEI 类药物可以抑制 RAS 系统,抑制激肽酶 II 的降解,增加 NO 的释放,从而活化基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 通路,动员 EPCs 向外周血迁移。降低 Ang II 的水平,提高循环血中 Ang1~7 的水平,从两条相反的途径来进一步保护心肌细胞。ACEI 类药物作为心血管病基本用药,已被许多临床和基础实验证明可以改善 EPCs 的动员和功能<sup>[17-19]</sup>,可增加 VEGF 信号分子的表达<sup>[20, 21]</sup>,进而参与 EPCs 的动员。一些实验研究也显示 ACEI 类药物可以延缓动脉粥样硬化相关疾病的发展,并指出这个作用可能与调节 EPCs 的动员相关,而独立于其扩血管及降压作用之外<sup>[20]</sup>。高璐等<sup>[22]</sup>的研究认为,培哚普利对大鼠缺血肢体的血管再生有明显促进作用,并增加 VEGF 的表达。培哚普利能够改善 AMI 伴 2 型糖尿病患者的 VEGF-EPC 动员通路障碍<sup>[4]</sup>。那么培哚普利是否能够促进免 AMI 后循环血中 EPCs 的动员及 VEGF、Ang1~7、Ang II 含量的增多,为此次实验的研究背景。

基于上述的研究背景,本实验旨在研究大剂量的培哚普利是否能更有效的促进 AMI 发生后循环血中 EPCs 的动员和 VEGF 的生成,以及更加有力的提高 Ang1~7 的水平,降低 Ang II 的水平。实验结果显示,AMI 发生后,培哚普利干预可增加循环血中 EPCs 的动员,提高循环血中 VEGF 及 Ang1~7 的水平。并随时间而变化。

AMI 发生后,自身调节启动,外周循环血中 VEGF 的含量增多,以促进 EPCs 动员增加,迁移至缺血区。但是自身的作用较弱,不足以克服 AMI 所导致的缺血、缺氧对心肌的损害。本实验证明应用培哚普利,可以促进 VEGF 的生成,进一步促进循环血中 EPCs 数量增多,有利于梗死区新生血管的生成和损伤血管修复,大剂量培哚普利上述效果更为明显。AMI 后自身炎症系统激活,Ang II 的含量增多,致使心室重构发生,影响 AMI 后心功能的

恢复。另外一条保护性机制即 Ang1~7 的含量可能因为 Ang II 水平的升高而更为降低。通过此次实验可以证明,培哚普利可以降低循环血中 Ang II 的含量,提高 Ang1~7 的含量,且大剂量培哚普利在上述效果更加明显。上述实验研究的各因子之间,存在着互为因果的关系,但 EPCs、VEGF、Ang1~7 及 Ang II 含量之间的相关性,有待进一步增加样本量的研究。

后续工作我们将研究培哚普利对 AMI 后心室重构,新生毛细血管形成及远期心功能改善方面的影响,并针对通路机制进行进一步的设计和研究。

#### 参考文献

- [1] 董安平, 韩克, 马爱群, 等. 兔心肌梗死模型的建立及心功能的超声评价. 中国医学影像技术, 2003, 19: 964-966.
- [2] 徐淑云. 药理实验方法学. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 1861.
- [3] 陈伟, 谈红, 李晓燕, 等. 冠心病患者外周血内皮祖细胞数量差异及其对内皮功能的影响. 山东大学学报: 医学版, 2012, 50: 73-76.
- [4] 孙佳音, 翟琳, 叶嘉欣, 等. 培哚普利急性心肌梗死伴 2 型糖尿病患者内皮祖细胞动员及预后的影响. 上海医学, 2012, 35: 189-193.
- [5] 谈红, 王雪, 李晓燕, 等. 培哚普利对冠心病患者循环血内皮祖细胞及血管内皮功能的影响. 中国循环杂志, 2015, 30: 22-25.
- [6] Ho TK, Shiwen X, Abraham D, et al. Stromal-cell-derived factor-1 (SDF-1)/CXCL12 as potential target of therapeutic angiogenesis in critical leg ischaemia. *Cardiol Res Pract*, 2012, 2012: 143209.
- [7] Goldstein LJ, Gallagher KA, Bauer SM, et al. Endothelial progenitor cell release into circulation is triggered by hyperoxia-induced increases in bone marrow nitric oxide. *Stem Cells*, 2006, 24: 309-318.
- [8] Liesmaa I, Leskinen HK, Kokkonen JO, et al. Hypoxia-induced expression of bradykinin type-2 receptors in endothelial cells triggers NO production, cell migration, and angiogenesis. *J Cell Physiol*, 2009, 221: 359-366.
- [9] Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med*, 2003, 9: 370-376.
- [10] You D, Cochain C, Loinard C, et al. Combination of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril and the diuretic indapamide activate postnatal vasculogenesis in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325: 766-773.
- [11] Min LJ, Mogi M, Iwanami J, et al. Angiotensin II type 2 receptor deletion enhances vascular senescence by methyl methanesulfonate sensitive 2 inhibition. *Hypertension*, 2008, 51: 1339-1344.
- [12] Li H, Liu Q, Wang N, et al. Correlation of different NADPH oxidase homologues with late endothelial progenitor cell senescence induced by angiotensin II: effect of telmisartan. *Intern Med*, 2011, 50: 1631-1642.
- [13] 董莉, 孙佳音, 康丽娜, 等. 氨氯地平对糖尿病大鼠心肌梗死后骨髓内皮祖细胞动员及血管新生的改善作用. 中国循环杂志, 2014, 29: 718-722.
- [14] Yung LM, Wong WT, Tian XY, et al. Inhibition of renin-angiotensin system reverses endothelial dysfunction and oxidative stress in estrogen deficient rats. *PLoS One*, 2011, 6: e17437.
- [15] Sakuta T, Morita Y, Satoh M, et al. Involvement of the renin-angiotensin system in the development of vascular damage in a rat model of arthritis: effect of angiotensin receptor blockers. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 1319-1328.



- [16] 杨光, 何希, 余萍, 等. 动脉粥样硬化中血管紧张素(1-7)mas受体途径与血管炎症的关系. 西南民族大学学报, 自然科学版, 2015, 41: 17-23.
- [17] You D, Cochain C, Loinard C, et al. Combination of the angiotensin converting enzyme inhibitor perindopril and diuretic indapamide activate postnatal vasculogenesis in spontaneously hypertensive rats. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 325: 766-773.
- [18] Muller P, Kazalov A, Jagoda P, et al. ACE inhibition promotes upregulation of endothelial progenitor cells and neoangiogenesis in cardiac pressure overload. Cardiovasc Res, 2009, 83: 106-114.
- [19] Cacciatore F, Bruzzese G, Vitale DF, et al. Effects of ACE inhibition on circulating endothelial progenitor cells, vascular damage, and oxidative stress in hypertensive patients. Eur J Clin Pharmacol, 2011, 67: 877-883.
- [20] Wang CH, Verma S, Hsieh IC, et al. Enalapril increases ischemia induced endothelial progenitor cell mobilization through manipulation of the CD26 system. J Mol Cell Cardiol, 2006, 41: 34-43.
- [21] Toblli JE, Cao G, DeRosa G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiogenesis in myocardium of obese Zucker rats. Am J Hypertens, 2004, 17: 172-180.
- [22] 高璐, 于德民. 培哚普利促进肢体缺血后血管新生的实验研究. 天津医科大学学报, 2007, 13: 340-342.
- (收稿日期: 2016-03-15)  
(编辑: 常文静)

## 病例报告

### 继发于主动脉夹层的急性心肌梗死一例

臧嘉斌, 张焕基, 郭攸胜, 吴剑胜, 魏文斌, 伍贵富

#### 1 临床资料

患者, 男性, 62岁, 因“突发胸痛、腹痛 30 min”于 2015-12-21 来诊。自述为剧烈胸骨后压榨样疼痛, 伴上腹痛, 无后背撕裂样疼痛, 无其他放射痛, 伴大汗淋漓, 持续 30 min 无缓解。既往有“高血压 3 级, 很高危、上消化道出血”病史。有长期大量吸烟史。查体: 体温 36.2℃, 脉搏 88 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 130/70 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。神志清, 体型偏胖, 痛苦面容, 双肺呼吸音清, 未闻及啰音, 心界向左下扩大, 心率 88 次/min, 律齐, 心尖区及胸骨左缘 3~4 肋间可闻及 3/6 级舒张期杂音, 无心包摩擦音, 腹膨隆, 腹软, 脐周及上腹部有压痛, 无反跳痛, 四肢干暖。结合心电图相关导联 ST 段抬高及肌钙蛋白水平升高, 入院诊断“冠心病急性下壁、右心室 ST 段抬高型心肌梗死, Killip I 级”, 予负荷量阿司匹林及氯吡格雷口服后, 行急诊介入治疗, 冠状动脉(冠脉)造影示: 冠脉右优势型, 右冠脉起始段至第二转折处 70%~90% 弥漫性长病变狭窄, 远段 99% 次全闭塞, 左冠脉未见狭窄, 在右冠脉病变处共置入支架 3 枚。术后约 30 min 患者桡动脉穿刺口渗血明显、腹痛加重、大汗淋漓、呕吐咖啡色胃内容物、血压下降、指脉氧下降, 结合阳性体征(心音遥远)、实验室检查(纤维蛋白原 0.8 g/L、D-二聚体 209 380 μg/L)及心脏超声, 考虑“纤维蛋白溶解纤溶亢进(继发性); 上消化道出血; 急性心包填塞”, 经心包穿刺置管引流术、胃肠减压、抑酸护胃、纠正凝血功能等抢救措施后, 患者生命体征趋于稳定。2015-12-22 复查心脏超声示: 主动脉窦部、升部及胸段增宽, 主动脉瓣反流(轻~中度)。2015-12-23 主动脉计算机断层血管造影示: 主动脉全程可见真假腔, 头臂动脉及左肾动脉受累, 破口位于升主动脉根部及腹主动脉远段。修正诊断“主动脉夹层(DeBakey I 型)”, 调整治疗方案以降血压、控制心室率、止痛、镇静为主。

其后发现右侧大腿痛觉减退, 双下肢肌力减低, 合并腹泻、排尿障碍、尿潴留, 经多学科合作内科治疗后症状改善出院。因患者经济原因未行外科手术。

#### 2 讨论

以胸痛为首发症状的急性主动脉夹层, 可出现酷似急性心肌梗死的临床表现, 因治疗方案大径相庭, 其误诊可导致严重后果。继发于主动脉夹层的急性心肌缺血或梗死的发生率为 10%~15%, 抗栓或溶栓治疗有可能短暂改善心肌梗死的症状, 但对主动脉夹层患者的预后非常不利, 死亡率由 24% 上升至 70%, 死亡原因多见于心包填塞。诱发急性心肌梗死的主动脉夹层多见于 DeBakey I 型。回顾病例, “主动脉夹层”一元论解释患者病情的发展最为合适: 夹层破口位于升主动脉根部右前方累及右冠状动脉, 表现为心肌梗死心电图特点; 累及主动脉瓣出现心脏听诊杂音; 累及腹腔干致肠系膜缺血引起腹痛; 左肾动脉与假腔相通引起血肌酐水平升高; 后期出现尿潴留、双下肢肌力减退及浅感觉障碍, 推测与脊髓缺血损伤有关, 但未行磁共振检查以明确诊断。在这类急诊手术时, 时间固然重要, 但发现冠脉造影有疑点时, 比如单支血管长狭窄病变而未见到明显粥样斑块, 需提高警惕, 同时对主动脉根部进行造影可减少误诊、漏诊的发生率。本病例几乎囊括了主动脉夹层的所有并发症及合并凝血功能障碍, 病情复杂凶险, 后由多学科协作抢救, 挽救生命。

目前, 对 DeBakey I 型主动脉夹层合并急性 ST 段抬高型心肌梗死的综合治疗方案仍未达成共识, 有主动脉修复术及冠脉搭桥手术成功案例报道, 但术后出现心功能不全发生率高, 早期诊断及手术时机的选择相当重要。总体治疗原则不变, 在维持生命体征的前提下尽早恢复缺血心肌细胞的供血。

(收稿日期: 2016-05-11)

(编辑: 常文静)

作者单位: 518033 广东省, 深圳市福田区人民医院 心脏中心

作者简介: 臧嘉斌 住院医师 硕士 主要研究方向为冠状动脉介入治疗 Email: zangjb@mail2.sysu.edu.cn 通讯作者: 张焕基 Email: 317075952@qq.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1125-01

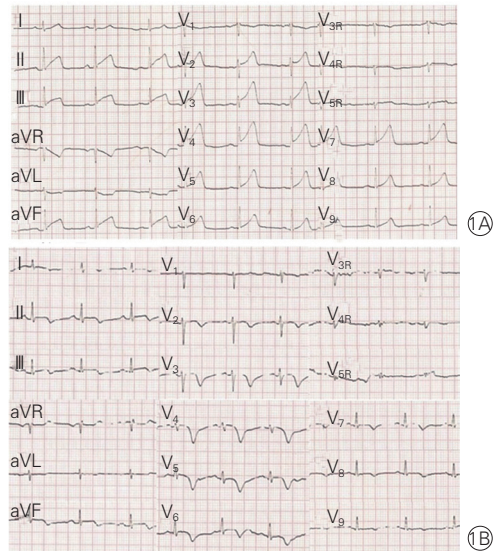
## 病例报告

## 急性心肌梗死心电图特殊表现二例

高国峰, 张峻, 高晓津, 赵雪燕, 杨跃进, 吴元

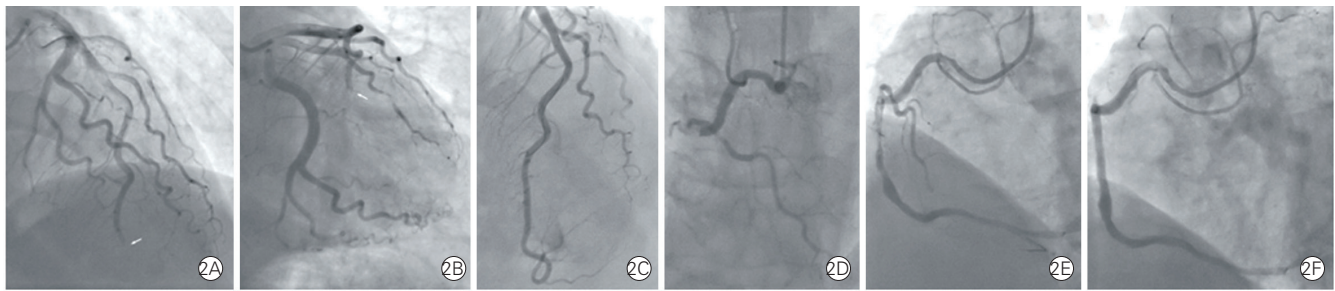
## 1 临床资料

病例 1: 女性, 47 岁, 因发作性胸痛 6 天, 加重并持续 2 小时于 2015-09-06 入院。入院 6 天前饱餐后出现胸骨后疼痛, 向双上肢放射, 持续半小时自行缓解。2015-09-05 晚 22 时再次胸痛, 持续不缓解。23:23 就诊于我院急诊。既往体健。入院查体: BP: 158/90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), HR: 62 bpm, 心肺查体 (-), 双下肢无水肿。心电图: II、III、aVF、V<sub>2</sub>~V<sub>7</sub> 导联 ST 段抬高 0.1~0.3 mV, V<sub>8</sub>~V<sub>9</sub> 导联 ST 段略抬高; 经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后心电图相应导联 ST 段回落; 第 3 日心电图相应导联 T 波倒置。符合急性 ST 段抬高型心肌梗死心电图的演变过程 (图 1)。床旁超声心动图: 左心室射血分数 (LVEF) 57%, 前间隔中下段及左心室心尖部室壁运动减低。急诊冠状动脉造影提示前降支远段 100% 闭塞、血栓形成, PCI 术后血流恢复 (图 2A-2C)。2 周后正电子发射断层成像 (PET/CT): 心尖部血流灌注及代谢均轻度受损, 灌注/代谢匹配, 约占左心室的 2%; 左心室心腔不大, 整体收缩功能正常, LVEF 72% (图 3A)。诊断: 冠状动脉粥样硬化性心脏病、急性广泛前壁下后壁心肌梗死、心功能 I 级 (killip 分级)。



注: 1A: 急诊心电图: 可见 II、III、aVF、V<sub>2</sub>~V<sub>7</sub> 导联 ST 段抬高 0.1~0.3 mV, V<sub>8</sub>~V<sub>9</sub> 导联 ST 段略抬高; 1B: 第 3 日心电图: 相应导联 T 波倒置。符合急性 ST 段抬高型心肌梗死心电图的演变过程

图 1 病例 1 心电图动态演变过程



注: 病例 1: (2A-2C) 2A、2B: 造影提示前降支远段 100% 闭塞、血栓形成 (箭头); 2C: 导丝通过后以及支架置入后血流恢复。病例 2: (2D-2F) 2D: 冠状动脉造影提示右冠中段右心室支发出后 100% 闭塞; 2E: 导丝通过及球囊扩张后右冠血流恢复; 2F: 支架置入后右心室支闭塞, 尝试开通右心室支未成功

图 2 病例 1 和病例 2 急诊冠状动脉造影和经皮冠状动脉介入治疗图像

病例 2: 男性, 60 岁, 因发作性胸痛 1 月余于 2015-04-15 入院。患者近 1 月余反复发作胸痛不适, 多于劳力、情绪激动时出现, 休息 10 min 左右缓解。1 月前当地医院冠状动脉螺旋 CT 血管造影 (CTA): 前降支近端及回旋支轻度狭窄, 右冠中远段闭塞, 陈旧性心肌梗死。规律口服药物后, 仍有劳力时胸痛发作。既往患者高血压 10 年, 糖尿病 8 年。吸烟史 40 年, 未戒烟。入院查体: BP: 120/60

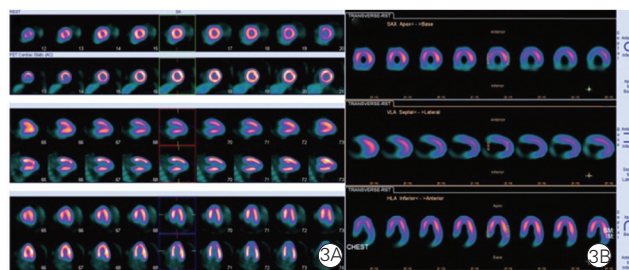
mmHg, HR: 90 bpm, 心肺查体 (-), 双下肢无水肿。入院心电图: 完全性右束支传导阻滞 (图 4A)。超声心动图: LVEF: 52%, 左心室下后壁基底段、中间段及侧壁基底段运动幅度减低。2016-04-16 冠状动脉造影提示前降支近段 50% 狭窄、中段 70% 狭窄, 回旋支远段弥漫 90% 狭窄, 第一钝缘支 70% 狭窄, 右冠中段右心室支发出后闭塞、前降支及回旋支为右冠提供侧枝循环; 右冠 PCI 过程中右心

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: 高国峰 主治医师 博士 主要从事心内科临床工作 Email: ggg03@163.com 通讯作者: 吴元 Email: WuYuan9898@sina.com

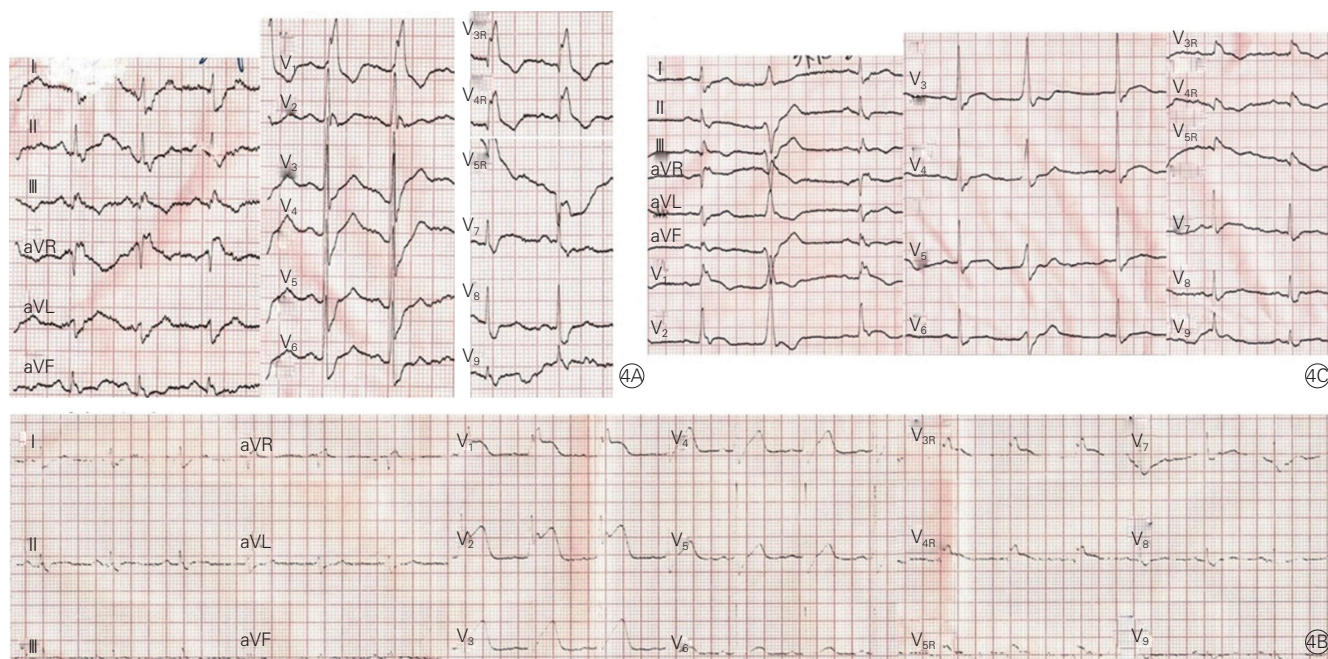
中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1126-03

室支受压而闭塞, 尝试开通右心室支未成功(图 2D-2F)。PCI 术后心电图可见  $V_1 \sim V_2$  导联 ST 段抬高。后出现心室颤动, 立即电除颤后转复窦性心律。除颤后心电图可见  $V_{3R} \sim V_{5R}$  和  $V_1 \sim V_3$  导联 R' 波振幅降低、ST 段抬高, 其中  $V_2$  导联 ST 段抬高幅度最大。出院前心电图可见  $V_{3R} \sim V_{5R}$  和  $V_1 \sim V_3$  导联 R' 波振幅降低至基本消失、ST 段回落(图 4B、4C)。术后床旁超声心动图心包未见异常。出院前超声心动图:LVEF:53%, 左心室下后壁基底段、中间段及侧壁基底段运动幅度减低; 与术前相比无明显变化。心肌灌注显像: 左心室下后壁、后侧壁血流灌注严重受损(图 3B)。出院诊断: 冠状动脉粥样硬化性心脏病、PCI 相关心肌梗死、陈旧性下后侧壁心肌梗死、心律失常、心室颤动、室性期前收缩、完全性右束支传导阻滞、心功能 I 级(killip 分级)、高血压病、2 型糖尿病。



注:3A: 病例 1: 正电子发射断层显像/X 线计算机断层成像(PET/CT)提示心尖部血流灌注及代谢均轻度受损;3B: 病例 2: 心肌灌注显像提示左心室下后壁、后侧壁血流灌注严重受损, 未见室间隔和左心室前壁受累

图 3 病例 1 PET/CT 图, 病例 2 心肌灌注显像图



注:4A: 入院时心电图: 提示完全性右束支传导阻滞;4B: 除颤后心电图: 可见  $V_{3R} \sim V_{5R}$  和  $V_1 \sim V_3$  导联 R' 波振幅降低、ST 段抬高, 其中  $V_2$  导联 ST 段抬高幅度最大; 4C: 出院前心电图: 可见  $V_{3R} \sim V_{5R}$  和  $V_1 \sim V_3$  导联 R' 波振幅降低至基本消失、ST 段回落

图 4 病例 2 心电图动态演变

## 2 讨论

心电图是诊断心肌梗死最常用的工具, 并且能够告诉我们心肌梗死的位置和范围。但是需要指出的是, 心电图判断心肌梗死的范围仍然有一定的局限性, 需要结合临床综合判断。

病例 1 患者梗死相关冠状动脉为前降支远段, 通过 PET/CT 证实心肌梗死范围为左心室心尖部。但是心电图 ST 段抬高的导联十分广泛。如此小的梗死面积对应如此广泛的导联的 ST 段抬高, 与大家的一般认识并不相符。但是通过分析该病例的特点, 就能够理解梗死部位与心电图表现之间的逻辑关系。该患者的前降支走行距离长, 绕过了心尖, 提供了一部分下壁的血供。前降支闭塞会导致前壁  $V_1 \sim V_4$  导联 ST 段抬高, 当闭塞位置位于第一对角支开口近端时, 缺血范围包括了前壁大量的心肌, 即使同时存在部分下壁心肌缺血, 整个损伤向量的方向仍然向前且向上, 除了  $V_1 \sim V_4$  导联 ST 段抬高外心电图还表现 II、III、aVF 导联 ST 段压低; 当闭塞位置位于第一对角支远端时,

由于前壁心肌缺血范围较小, 连同下壁缺血的心肌使缺血范围在左心室长轴切面上呈 U 形, 整个损伤向量的方向向前向下, 心电图同时出现  $V_1 \sim V_4$ 、II、III、aVF 导联 ST 段抬高。该患者前降支闭塞部位位于远段, 缺血范围位于四个壁的心尖段和心尖部, 整个损伤向量在空间中向前向左向下, 这就能够解释为什么在心电图上表现为前壁和下壁导联广泛抬高, 甚至 ST 段明显抬高的范围延展到  $V_7$  导联, 其中  $V_4$  导联抬高幅度最大, 反而  $V_1$  导联未见 ST 段抬高, 因为  $V_1$  导联的方向与损伤向量的大致垂直。

病例 2 患者在择期 PCI 术中发生右心室支闭塞, 造成单纯右心室心肌梗死, 与心电图  $V_1$  和  $V_2$  导联 R' 逐渐降低相符合, 但是术后心电图表现为  $V_1 \sim V_3$  导联 ST 段明显抬高, 与大家的一般认识并不相符。通常情况  $V_1 \sim V_2/V_3$  导联 ST 抬高提示间隔梗死, 而最终患者的心肌灌注显像未见间隔梗死。实际上,  $V_1 \sim V_3$  导联 ST 段抬高也可以是右心室心肌梗死的表现, 很容易被误诊为前间隔或前壁心肌梗

死,此前已有许多病例报道。这与右心室在胸腔内的位置有关,右心室位于左心室的右前方,与  $V_1 \sim V_2$  导联位置相对应,发生单纯右心室心肌梗死时,损伤向量的方向朝向  $V_1 \sim V_2$  导联,使  $V_1 \sim V_2$  导联 ST 段明显抬高,同时  $V_{3R} \sim V_{5R}$  和  $V_3$  导联 ST 段亦抬高,幅度小于  $V_1 \sim V_2$ 。所以右心室心肌梗死的判定标准—— $V_{4R}$  导联 ST 段抬高的幅度大于  $V_{3R}$  导联,并不适用于所有右心室心肌梗死,根据是否合并其

他部位心肌缺血以及右心室在胸腔内位置的变化,ST 段抬高幅度最高的可以为  $V_{4R} \sim V_2$  其中任意导联,需要临床医生灵活判断。鉴别单纯右心室和前壁心肌梗死也可以通过 ST 段抬高幅度最高的导联判断,前壁心肌梗死往往  $V_3$  及之后的导联抬高最为显著。

(收稿日期:2016-06-30)

(编辑:汪碧蓉)

## 病例报告

### 特发性肺动脉高压致慢性心力衰竭一例

韩苏,孙志军

#### 1 临床资料

患者男性,26岁,主因“间断气短1年余,加重伴双下肢水肿1个月”入院。患者1年前快步行走及重体力活动后出现喘息气短,休息后逐渐缓解,无胸闷、胸痛等症状,未予重视。之后上述症状间断出现,1个月前症状加重,少量活动即出现气短,双下肢水肿逐渐加重,遂入我院诊治。患者自发病以来偶有咳嗽咳痰,痰呈白色泡沫样,无胸闷、胸痛,无恶心、呕吐,无腹泻、腹痛,无头晕、头痛等,夜间睡眠可,饮食较差,近期体重增加约3kg。既往史:发现血压升高6年余,未规律口服降压药物治疗,血压最高180/120 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。否认糖尿病、冠心病等慢性病病史;否认手术外伤及输血史。家族史:父亲患有高血压病,父亲及叔叔40岁左右猝死病史。入院查体:体温36.4℃,血压170/120 mmHg,脉搏70次/min,呼吸18次/min,神清语利,轮椅推入病房,浅表淋巴结未触及肿大,口唇无发绀。颈静脉充盈,双肺呼吸音粗,双肺底可闻及湿啰音,心律齐,肺动脉瓣听诊区第二心音亢进伴分裂。腹软,脐周皮下可触及包块6~7个,散在分布,大小不等。无压痛、反跳痛及肌紧张,肝脾肋下未触及,肝肾区无叩痛,双下肢及双足重度水肿。足背动脉可及。实验室检查:血红蛋白179 g/L;N末端B型利钠肽原5146 pg/ml;血浆B型利钠肽1690.5 pg/ml;尿蛋白3+,红细胞6.1/HP,红细胞形态畸形率60%;24h尿蛋白3.34 g/d;C反应蛋白(CRP)4.9 mg/L;尿素氮5.7 mmol/L,肌酐107.5 μmol/L,尿酸710.9 μmol/L;甲状腺功能检查、心肌酶谱、肌钙蛋白I、血脂系列、肝炎病毒、梅毒及人类免疫缺陷病毒正常,血清补体、抗O、CRP、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗核抗体系列、抗心磷脂抗体等均为阴性。血清免疫球蛋白轻链、尿免疫球蛋白轻链、血清单克隆免疫球蛋白、尿单克隆免疫球蛋白均阴性。辅助检查:心电图示窦性心律,完全性右束支传导阻滞,右心室肥大复极异常。心脏彩超示:右心室显著肥大,右心室中下部多发增粗肌小梁结构,右心室内径44 mm,室间隔呈弧形,突向左心室比例明显减少,室间隔参与右心室活动,三尖瓣环扩张,关闭时探及轻度反流信号,间接估测肺动脉收缩压大于50 mmHg,下腔静脉内径约20 mm。胸部增强CT:双肺散在少许渗出性病变,感染?以双

肺上叶下段为著,肺动脉高压右心衰竭,伴腹膜后多发静脉迂曲扩张,胸壁软组织内渗出。患者入院后予对症利尿,控制血压,碱化尿液等治疗,患者症状略有好转,复查化验指标较前改善,但现有的检查结果尚不能证明有其他因素导致患者出现严重的肺动脉高压,结合其有早发猝死的家族病史,对其完善右心导管检查及肺动脉造影,肺动脉造影未见明确充盈缺损,右心导管检查提示静息状态下肺动脉平均压(mPAP)明显升高为74 mmHg,肺动脉楔嵌压(PAWP)正常为10 mmHg,肺血管阻力(PVR)明显升高为45.4 Wood,应用万他维进行急性肺血管扩张试验提示为阴性。最终诊断为特发性肺动脉高压。

#### 2 讨论

特发性肺动脉高压(IPAH)是指没有明确原因呈单克隆细胞增生和致死性病变的肺动脉高压,在临床中较为少见,其起病隐匿,常以心力衰竭为主要症状就诊,死亡率较高,即使明确诊断,3年存活率也仅为60%。临床中常因检查手段不足而不能明确诊断,早期诊断和及时治疗有助于改善患者预后。

IPAH好发于20~40岁人群,男女比例1:5。患者早期症状不明显,当出现心力衰竭等多已进入晚期。确诊需排除所有可能引起肺动脉压升高的继发因素,如结缔组织病、肺栓塞、肺静脉阻塞病、先天性心脏病、肺血管炎、肺间质病、肝硬化及门脉高压、甲状腺功能异常等。排除继发因素后,还需完善右心导管检查,IPAH的诊断标准为mPAP ≥ 25 mmHg, PVR > 3 Wood,而肺毛细血管楔压、左心房压力、左心室舒张末压 < 15 mmHg,心排量正常或减低,不再将活动状态下肺动脉平均压 > 30 mmHg 作为诊断标准。

IPAH的基础治疗主要针对右心功能不全和肺动脉血栓形成等方面,包括吸氧、利尿、控制心率、抗凝等治疗。靶向治疗包括钙通道受体阻滞剂(CCB)、前列环素类药物、内皮素受体拮抗剂和5型磷酸二酯酶抑制剂等。但只有急性肺血管扩张试验阳性的患者适用于CCB类药物,当内科治疗无效的情况下,可选择肺移植等外科治疗方法。

(收稿日期:2016-08-30)

(编辑:卢芳)

作者单位:110072 辽宁省沈阳市,中国医科大学附属盛京医院(滑翔院区)第二心血管内科  
作者简介:韩苏 主治医师 硕士 主要研究方向为冠心病 Email:423764497@qq.com 通讯作者:孙志军 Email:sunj\_99@163.com  
中图分类号:R54 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2016)11-1128-01

## 病例报告

## 激素治疗 IgG4 相关性胆管炎后致心脏逆重构一例

魏钟海, 王涟, 张宁, 冯学兵

## 1 临床资料

患者女性, 38 岁, 因体检发现心电图呈完全性左束支传导阻滞 (CLBBB) 于 2014-05 前来我院就诊。患者无劳力性呼吸困难、胸痛、心悸、晕厥、夜间阵发性呼吸困难等症状。既往史: 2012 年因“胆囊炎”行胆囊切除术。2013 年因“胆总管狭窄”行肝外胆管切除术, 术后病理诊断为“IgG4 相关性胆管炎”, 术后长期服用熊去氧胆酸。否认高血压、糖尿病、脑卒中、高脂血症、吸烟、早发冠心病家族史。查体: 体温 36.8℃, 脉搏 78 次/min, 呼吸 14 次/min, 血压 110/70 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。颈静脉无充盈, 双肺未闻及啰音, 心律齐, 未闻及病理性杂音。腹部体征阴性, 双下肢无水肿。辅助检查: 血常规、甲状腺功能、肌钙蛋白 T 均正常, 血浆 B 型利钠肽 (BNP) 215 pg/ml。胸片提示心影略增大, 心电图提示窦性心律, CLBBB。心脏彩超显示: 室间隔心肌厚度 (IVSTd) 0.86 cm, 左心室后壁心肌厚度 (LVPWTd) 0.84 cm, 左心室舒张末期径 (LVDd) 6.4 cm, 左心室射血分数 (LVEF) 40%。初步诊断: 特发性扩张型心肌病, 心功能 I 级 (NYHA 分级)。予血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 常规剂量 + 琥珀酸美托洛尔 23.75 mg qd 口服。2015-01, 患者复查心电图仍显示 CLBBB, 而复查心脏彩超示 IVSTd 0.7 cm, LVPWTd 0.7 cm, LVDd 6.6 cm, LVEF 32%。遂将琥珀酸美托洛尔增加至 47.5 mg qd, ACEI 也滴定至靶剂量。2015-02, 患者出现劳力性呼吸困难复诊, 听诊双下肺少许湿啰音, 遂加用呋塞米 10 mg qd + 螺内酯 20 mg qd 口服, 患者心力衰竭症状逐渐改善。2015-11, 门诊复诊心电图仍可见 CLBBB, LVEF 未见改善。予查冠状动脉 CT 血管造影未见冠状动脉有狭窄性病变, 查心肌磁共振, 提示心肌灌注未见异常, 造影剂注射后 15 分钟未见心肌延迟强化。鉴于患者在优化药物治疗一年多心功能无明显改善, 窦性心律合并 CLBBB, 建议其行心脏再同步化治疗, 但患者拒绝, 并继续依照当前剂量服用抗心力衰竭药物。2016-01, 患者在免疫科门诊复诊, 查自身抗体阴性, 血沉正常, 但 IgG4 血清浓度显著增高, 达 14.9 g/L, 遂开始服用甲基泼尼松片 16 mg qd + 雷公藤 2 片 qd。3 个月后复查 IgG4 血清浓度下降至 4.87 g/L, 遂将甲基泼尼松片减量至 8 mg qd。2016-05 患者在我科门诊复查心电图发现 CLBBB 完全消失, QRS 波时限和形态完全恢复正常, 复查心脏彩超: LVDd 缩小至 5.7 cm,

LVEF 升高至 50%。就此考虑患者心力衰竭可能与 IgG4 相关, 建议其行心肌活检以进一步确诊, 患者拒绝。遂建议患者继续口服当前的抗心力衰竭药物, 并且 3 个月后再复查心脏彩超和心电图。

## 2 讨论

导致射血分数降低的心功能不全的原发病较多, 其中 2/3 是由于心肌缺血导致。对于该患者而言, 其病史特点和各项辅助检查结果可排除冠心病、瓣膜病、浸润性心肌病等病因, 特发性扩张型心肌病可能性最大。

心力衰竭治疗有两个目标, 一是改善临床症状, 二是降低远期死亡率。但该患者尽管接受优化心力衰竭治疗 1 年多, 但 LVEF 无明显改善。令人意外的是, 患者在接受激素和免疫抑制剂治疗免疫系统疾病后, 心脏却发生了明显地逆重构, 心腔缩小, LVEF 大幅度提升, CLBBB 也完全消失。这一结果否定了特发性扩张型心肌病的诊断。根据患者既往病史, 推测其心功能的损害也是由于 IgG4 相关性疾病所导致。

IgG4 相关性疾病是最近十余年才认识到的一种免疫系统疾病, 这种疾病可引起 IgG4 浓度显著升高, 并累及全身多个组织和器官损害。IgG4 相关性疾病对心脏的影响主要表现为冠状动脉狭窄、扩张或动脉瘤形成, 这些改变认为是因炎症细胞浸润所致。病理切片上可见大量单核细胞和淋巴细胞浸润粥样斑块, 同样也聚集在血管外膜区域中。该患者冠状动脉无严重狭窄, 心肌灌注正常, 所以其 CLBBB 和 LVEF 的减低并非缺血导致。患者心力衰竭可能是 IgG4 相关性疾病通过其他病理生理机制介导所致, 既往未有报道。患者心功能下降可能是 IgG4 导致 CLBBB 出现, 然后 CLBBB 再导致 LVEF 下降和心腔扩大, 也可能 CLBBB 和 LVEF 下降都是 IgG4 直接介导结果。对于 CLBBB 的出现是否明显早于 LVEF 的下降目前尚无法明确, 但从激素治疗后 CLBBB 消失和 LVEF 提升同时出现来看, 推测 CLBBB 的出现和 LVEF 的下降均由 IgG4 直接导致。值得注意的是, IgG4 相关心力衰竭确诊的金标准仍然是心肌活检, 但患者拒绝接受检查, 所以目前诊断是基于现有各项检查结果的临床诊断。

(收稿日期: 2016-07-04)

(编辑: 卢芳)

基金项目: 本研究由南京市卫生局重点课题 (ZKX13023)、江苏省卫计委指导性课题 (Z201514) 资助  
作者单位: 210008 江苏省南京市, 南京大学医学院附属鼓楼医院 心内科  
作者简介: 魏钟海 主治医师 硕士 主要研究方向为冠心病介入治疗和心力衰竭综合治疗 Email: weizhnjjs@yeah.net  
通讯作者: 王涟 Email: wanglian@medmail.com.cn  
中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1129-01

## 学术动态

## 对近期发表的高血压研究的认识

王文

近 2 年来, 国内外杂志发表了一系列有关高血压流行与防治情况的调查数据及临床试验的结果, 引起了大家的关注, 某些方面出现争论。如何客观评估我国高血压的流行情况、防治效果及国内外临床试验的结果, 本文仅谈一些个人粗浅认识, 供同道参考。

### 1 关于我国人群高血压的患病率、知晓率、治疗率和控制率

Wang 等<sup>[1]</sup>2015-10 发表的中国过去 10 年高血压负担, 该文系统分析了 3 750 个研究中 178 个, 包括 2 901 464 例参与者。发现人群高血压患病率为 28.9%[95% 可信区间 (CI): 27.5~30.4], 最低陕西省 (15.0%), 最高辽宁省 (42.0%); 高血压治疗率为 35.3%, 控制率为 13.4%。

Lewington 等<sup>[2]</sup>2016-03 发表的中国高血压负担 (CKB) 和心血管死亡的伴随危险。这是一项慢性病前瞻性队列研究, 在海南等 10 个省市筛查 500 223 例 35~74 岁的成年人, 2004-08 至 2009-08 入选, 至 2 0 1 4 年平均随访 7.2 年, 累积心血管死亡 7 028 例。结果显示, 18 岁及以上成人高血压患病水平为 32.5%。CKB 研究人群高血压治疗率 30.5%, 血压控制率 4.2%, 治疗人群血压控制率 30.9%。血压控制率低于西方国家, 伴随心血管死亡率的增加。

国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局 2015-06 发布的中国居民营养与慢性病状况报告 (2015 年) 表明: 2012 年中国 18 岁及以上居民高血压患病率为 25.2%, 其中城市为 26.8%, 农村为 23.5%, 与 2002 年相比, 患病率呈上升趋势。高血压人群知晓率为 46.5%, 治疗率为 41.1%, 控制率 13.8%, 与 2002 年相比, 分别上升 16.3%、16.4% 和 8.6%<sup>[3]</sup>。

国家心血管病中心牵头的十二五心血管病抽样调查, 部分省市完成的高血压知晓率、治疗率和控

制率均高于 2012 年水平。

Wang 等<sup>[1]</sup>发表的高血压患病率的研究是汇总分析, 是将各地区分散高血压调查数据的汇总而成的, 不是前瞻性抽样调查。CKB 是我国 10 个城市或地区的慢性病前瞻性研究, 并非人群高血压的抽样调查, 高血压控制率比 2002 年还要低, 与国家发布的 2012 年数据差别甚大, 难以解释, 是否与样本偏移有关值得探讨。国家卫生和计划生育委员会 2015 年发布的 2012 年我国人群高血压患病率、知晓率、治疗率和控制率数据, 是代表国家发布官方数据, 可供大家参考应用。

### 2 关于心脑血管死亡人数与标化死亡率

中国疾病预防控制中心 Zhou 等<sup>[4]</sup>2016-10 在 Lancet 发表中国 1990-2013 年疾病负担文章。分析了我国 1990-2013 年疾病死亡的状况, 提出年龄标化死亡率的变化。2013 年与 1990 年比较, 心血管病、缺血性心脏病、脑血管病死亡人数分别增加 46%、91% 和 47.7%, 而年龄标化死亡率则分别为下降 21.0%, 增加 2.6% 和下降 20.9%。脑血管病死亡中, 缺血性卒中、出血性卒中死亡人数分别增加 148.1%、17.9%, 而年龄标化死亡率则前者增加 28.8%, 后者下降 37.7%。高血压心脏病死亡人数增加 12.4%, 标化死亡率下降 41.3%。

Zheng 等<sup>[5]</sup>回顾分析辽宁农村 60 岁以上老年高血压患者 5 006 例, 随访 4.8 年, 观察血压水平与心血管事件的关系, 结果收缩压 140~150 mmHg (1 mmHg=0.33 kPa) 者与小于 140 mmHg 者相比, 明显增加了心血管事件、心血管死亡及总死亡的风险。认为美国成人高血压指南 (JNC8) 的老年人血压目标不适合中国老年高血压患者。

我国进入老龄化社会, 近一段时间内心脑血管病发病人数及死亡人数仍将增加, 但经过人群防治和医疗机构急救效果的改善, 年龄标化死亡率呈下

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

作者简介: 王文 研究员 主要从事高血压的研究 Email:wangwen5588@vip.sina.com

中图分类号: R54 文献标识码: C 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1130-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.019

降趋势。脑血管病、出血性卒中、高血压心脏病等标化死亡率下降提示我国高血压防控取得一定效果和进步。60 岁以上老年高血压患者的血压目标小于 150/90 mmHg 不适合中国,若患者能耐受,降至 140/90 mmHg 以下可能获益更多。我们不能照搬国外的指南。

### 3 高血压随机对照临床试验与系统汇总分析

美国心肺血研究所资助的强化与常规血压控制的随机临床试验 (SPRINT)<sup>[6]</sup> 于 2015 年发表。SPRINT 入选 9 361 例高血压患者,随机分为强化降压治疗组或常规组,结果强化组收缩压降至 121.4 mmHg,比常规组(收缩压 136.2 mmHg)明显降低;强化治疗组心脑血管事件风险下降 25%,心血管死亡风险下降 43%,总死亡风险降低 27%。结论是将收缩压降至 120 mmHg 与 <140 mmHg 相比,可降低重要心血管事件,但低血压及肾功能损害发生率较高。

Ettehad 等<sup>[7]</sup> 对高血压临床试验作了系统回顾和汇总分析,纳入 123 个研究 613 815 例患者。结果提示,收缩压每降 10 mmHg,可明显降低重要心血管事件发生风险 20%,冠心病 17%,脑卒中 27%,心力衰竭 28%;结果认为收缩压降至 130 mmHg 以下,可降低高血压伴高危患者的心血管发生风险。

Thomopoulos 等<sup>[8]</sup> 于 2016-01 发表了更强化与弱强化降压治疗试验汇总分析文章。更强化降压组与弱强化降压组比较,血压 132.3/77.1 mmHg 比 140.4/80.8 mmHg,净下降 8/3 mmHg,更强化降压组脑卒中发生风险下降 29%,冠心病风险下降 10%,心力衰竭下降 10%,心血管死亡减少 21%,总死亡减少 12%。随访中血压目标 SBP<130 mmHg 与  $\geq 130$  mmHg 者比较,脑卒中风险减少 29%,冠心病减少 14%,心力衰竭减少 19%,心血管死亡减少 20%,总死亡减少 16%。结论是更强化降压组比弱强化降压组可减少脑卒中、冠心病、心血管死亡及总死亡,收缩压降至 130 mmHg 以下更有益。

2016-04 美国心脏病学会 (ACC) 会议发布心脏结局预防评估研究 -3 (HOPE-3)<sup>[9]</sup> 结果。该研究旨在探索无心血管病史的中等程度心血管病风险的患者,单独或联合进行调脂治疗或降压治疗能否降低患者主要心血管事件风险。共纳入 12 705 例心血管中危受试者,入选标准为:女性 > 60 岁或男性 > 55 岁,并伴至少一项下述危险因素:腰臀比男  $\geq 0.90$ ,女  $\geq 0.85$ ,吸烟,高密度脂蛋白胆固醇 <1.0 mmol/L (男)或 <1.3 mmol/L (女),空腹血糖受损或糖耐量受损或仅需饮食控制的糖尿病,早期肾

功能异常,早发冠心病家族史。排除确诊动脉粥样硬化性心血管病的患者或对试验用药有禁忌证者。采用 2x2 析因设计,分别比较瑞舒伐他汀 (10 mg) 与安慰剂,或坎地沙坦 (16 mg) / 氢氯噻嗪 (12.5 mg) 与安慰剂对受试者终点事件发生风险的影响。第一主要复合终点事件为心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中,第二复合终点事件还包括心脏骤停复苏、心力衰竭和动脉血运重建。中位数随访时间 5.6 年。研究结果发现,单独的降压治疗未能使受试者获益,但降胆固醇治疗或降胆固醇联合降压治疗可降低受试者复合终点事件发生率。

在降压治疗试验部分,受试者基线血压为 138.1/81.9 mmHg,随访期间或坎地沙坦 (16 mg) / 氢氯噻嗪 (12.5 mg) 治疗组血压较安慰剂组降低 6.0/3.0 mmHg。两组第一主要复合终点事件发生率分别为 4.1% 和 4.4% ( $P=0.40$ )。但基线血压 >143.5 mmHg 亚组患者中,接受降压药物治疗的患者发生第一主要复合终点事件显著低于安慰剂组 ( $P<0.02$ )。这提示降压治疗对高血压患者是有益的,对正常高血压的患者降压治疗对心血管事件的影响不显著。

HOPE-3 研究的降脂治疗部分结果很值得思考。本研究受试者基线低密度脂蛋白胆固醇水平为 3.31 mmol/L,在随访结束时瑞舒伐他汀治疗组受试者的低密度脂蛋白胆固醇水平较安慰剂组降低 26.5%。两组患者第一主要复合终点事件发生率分别为 3.7% 与 4.8% ( $P=0.002$ , NNT=91)。该研究结论表明,对于中等程度心血管风险的人群,应用瑞舒伐他汀 (10 mg, QD) 治疗可以显著降低主要复合终点事件发生率。

单个临床试验的背景,入选与排除标准,治疗药物,对照组使用对照物,随访间期,终点指标等不同,故临床试验的结果有差别。SPRINT<sup>[6]</sup> 是美国官方机构心肺血研究所主持的多中心随机对照高血压临床试验,结果可信度高。该研究是对美国以往降压临床试验 (如 ACCORD) 结果的挑战,也是对 JNC8 老年人血压目标的挑战。结果表明一般高血压患者血压降得低一点,对预防心血管事件有益,其不良反应是可预见的和可控制的。临床上不可能均把收缩压降至 120 mmHg 以下,但降至 140 或 130 mmHg 以下是安全有效。

高血压临床中的汇总分析,不同的目的、不同的方法可能对同一类临床试验的汇总分析结果有差异。近几年欧洲高血压知名专家做的系统分析和汇总分析,可以作为参考。其结果第一,钙拮抗剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受

体拮抗剂、 $\beta$ 受体阻滞剂与安慰剂比较,均可明显降低高血压患者血压水平,降低脑卒中、心血管病等事件。第二、在规范化治疗和随访下,将高血压患者收缩压降至 $<130$  mmHg,对高危患者是有益的,可进一步降低心血管事件。

HOPE-3<sup>[9]</sup>是一级预防试验,入选对象不是患者,而是中老年伴有心血管危险因素中等程度的受试者,样本量大,随访时间长,降压治疗对基线血压水平较高者有益,对正常-高值血压水平者未能降低心血管事件;他汀治疗可使心血管中危受试者明显降低心血管事件风险。

#### 4 总结

我国成人高血压患病率为 25.2%;人群知晓率、治疗率和控制率分别达 46.5%, 41.1% 和 13.8%,与 2002 年相比,有明显的进步。

我国进入老龄化社会,加之人们不良生活方式盛行,故心脑血管病死亡人数不断增加,疾病负担加重;但心脑血管病年龄标化死亡率呈下降趋势,2013 年与 1990 年比较,脑血管病标化死亡率和出血性卒中标化死亡率分别下降 21% 和 38%。

对临床试验及汇总分析,要具体评估,要结合其他同类研究的结果,综合分析,不要盲目照搬某一项临床试验结果。目前研究仍然认为,降低高血压患者的血压水平,是减少脑卒中等事件的关键。降压治疗血压目标有争议,但对大多数高血压患者而言,至少降至 140/90 mmHg 以下,对某些高危患者,能耐受情况下,降至 130/80 mmHg,可能更有益。我国高血压的主要并发症是脑卒中,降低高血压患者

的血压水平是预防脑卒中的关键,因而适当降低血压水平是合适的。

#### 参考文献

- [1] Wang Y, Peng X, Nie X, et al. Burden of hypertension in China over the past decades: Systematic analysis of prevalence, treatment and control of hypertension. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23: 792-800.
- [2] Lewington S, Lacey B, Clarke R, et al. The Burden of Hypertension and Associated Risk for Cardiovascular Mortality in China. *JAMA Intern Med*, 2016, 176: 524-532.
- [3] 国家卫生计生委疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015). 北京: 人民卫生出版社. 2015.
- [4] Zhou M, Wang H, Zhu J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*, 2016, 387: 251-272.
- [5] Zheng L, Li J, Sun Z, et al. Relationship of blood pressure with mortality and cardiovascular events among hypertensive patients aged  $\geq 60$  years in rural areas of china: a strobe-compliant study. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e1551.
- [6] SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*, 2015, 373: 2103-2116.
- [7] Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2016, 387: 957-967.
- [8] Thomopoulos C1, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 2016, 34: 613-622.
- [9] Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2032-2043.

(收稿日期: 2016-08-01)

(编辑: 宁田海)



## 综述

## 北美冠状动脉血运重建适宜性指南的推广及启示

林深, 饶辰飞综述, 郑哲审校

**摘要** 20 年来, 随着冠状动脉(冠脉)血运重建技术在北美的迅速发展, 过度治疗现象愈发严重。为规范治疗, 北美各心脏协会颁布了血运重建治疗临床指南, 但指南的推荐有限, 在复杂的临床实践中应用十分局限。2009 年, 全美多家心脏协会联合颁布了《冠脉血运重建适宜性指南》(2012 年更新), 该指南以设计临床场景的方式, 极大改善了传统指南实用性不足的问题。随后, 研究者们围绕适宜指南开展了一系列冠脉血运重建质量评价及质量改善研究, 并最终改善了北美血运重建的过度治疗现象。本文将对北美适宜性指南的开发及推广做一综述, 并探讨北美经验对我国的启示。

**关键词** 综述; 冠状动脉血运重建; 指南

冠状动脉(冠脉)血运重建治疗, 包括冠脉旁路移植术(CABG)及经皮冠脉介入治疗(PCI), 是冠心病治疗的主要方法。近 20 年来, 血运重建技术在北美发展迅速, 特别是 PCI 技术。2001 年全美 PCI 支架植入总数已达 20 世纪 90 年代初的 7 倍, PCI 术及心导管检查量均提高 2 倍以上, 且数量仍在不断上升<sup>[1]</sup>。同时期的流行病学研究显示北美各地区的冠心病发病率并未出现显著差异, 而 PCI 的手术量及比例却表现出显著的地区差异性<sup>[2, 3]</sup>。这种差异无法完全以各地区不同的人口学特点进行解释, 而被认为与临床实践相关<sup>[2, 4]</sup>。这提示各地区医生在为冠心病患者选择治疗策略时没有统一的标准, 医生们对血运重建指征理解不一使得 PCI 技术在北美地区出现使用不当的情况。这种不适宜的 PCI 能否改善患者预后不甚明确, 却增加了围术期并发症的风险, 并使治疗费用逐年上升, 特别是部分稳定性心绞痛的患者<sup>[5]</sup>。为改善这一状况, 北美各心脏协会颁布了血运重建临床指南, 明确了各种冠心病治疗方式的优劣和适应证。但临床指南提供的推荐极其有限, 而临床实践中的情况又极其复杂, 临床医生常无法从指南中得到对应的推荐, 这严重影响了指南的实用性, 很难真正改善医疗质量。

研究者们开始寻求提高指南实用性的方法, 20 世纪 80 年代末, 美国 RAND 公司和加州大学设计的一种方法被提出可以应用于临床决策评价<sup>[6]</sup>。这种方法融合了现有的高级别证据、临床指南和多学科专家团队的投票意见, 对每一种具体临床场景下的治疗策略进行适宜性评分(分值为 1~9 分)的计算, 分值越高表明患者的获益越大于风险。根据此方法, 2009 年, 美国心脏病学会基金会/美国心脏协会(ACCF/AHA)联合全美多家心脏协会组建了 17 人的专家组共同颁布了北美首部《冠脉血运重建适宜性指南》<sup>[7]</sup>(下称“指南”), 并随血运重建治疗的进展进行指南更新<sup>[8]</sup>。该指南以患者诊断、心绞痛症状、无创检查提示心脏缺血的范围和程度、抗缺血药物治疗情况及冠脉病变为变量设计了 183 种临床场景, 对每种场景下是否适宜进行血运重建治疗分为适宜(评分 7~9

分)、可能适宜(评分 4~6 分)和不适宜(评分 1~3 分)。该指南贴近具体临床场景, 极大地改善了传统临床指南实用性不足的问题。然而指南的推荐半数基于专家共识, 如何让人们遵循这样的指南, 改善北美冠脉血运重建合理程度? 指南的颁布仅仅是个开始, 研究者们开始进行探索。

一系列质量评价研究首先明确提出了 PCI 治疗不当的问题。2011 年, Chan 等<sup>[9]</sup>首次根据指南评价了美国国家心血管注册研究(NCDR)数据库中 2009-07-01 至 2010-09-30 在全美 1 091 家中心行 PCI 患者的治疗决策, 500 154 例 PCI 患者被分配到指南各临床场景中并根据指南推荐判断 PCI 的适宜程度。最终, 急诊 PCI 中 98.6% 被指南评价为治疗选择适宜; 非急诊 PCI 中, 50.4% 适宜、38.0% 可能适宜、11.6% 不适宜。该研究认为美国急诊 PCI 的适宜程度较高, 而择期 PCI 约有 50% 可能过度治疗。随后, 不断有研究应用不同地区、不同数据库的数据进行血运重建治疗适宜性评价, 均得到相似的结论, 文章分别发表在 JAMA、JACC 等顶级杂志中, 巨大的影响力引起了医生们的关注和思考。

研究反映出择期 PCI 严重的过度治疗现象, 立即引发热议。许多医生们认为指南可能夸大了血运重建的过度使用, 指出指南不是评价血运重建治疗的金标准, 许多策略选择并没有高级别证据支持, 约半数基于专家共识, 这样的指南虽改善了传统指南的实用性, 但指导临床实践的科学性不足。缺乏科学依据成为指南推广的障碍。

如何论证指南的科学性? 2012 年加拿大的一项研究做出了尝试。考虑到急诊血运重建适宜程度较高, 研究旨在阐明指南指导非急诊冠脉血运重建的有效性, 提出遵指南推荐选择治疗方案将改善患者预后的假设。研究随机选出 CCN 数据库中 2006-04-01 至 2007-03-31 渥太华地区行冠脉造影的稳定性心绞痛患者, 其中 1 628 例患者依照指南推荐被分为“适宜(冠脉血运重建)组”、“可能适宜组”和“不适宜组”, 比较各组中治疗选择遵循指南推荐与不遵循者 3 年的全因死亡率和急性冠脉综合征(ACS)复发入院率。结果显示行血

运重建者与保守治疗者的总事件率在“适宜组”中为 11.8%、16.1%，危险比(HR)=0.61[95%可信区间(CI):0.42~0.88]，“不适宜组”中为 14.2%、9.4%，HR=0.99(95%CI:0.48~2.02)。适宜组中行血运重建者预后明显优于保守治疗；不适宜组虽未得到阳性结果，但保守治疗并不增加事件发生率<sup>[10]</sup>。2015 年，Bradley 等<sup>[11]</sup>的研究进一步进行了补充，该研究应用 Courage 研究的数据进行了与加拿大研究相同的队列设计，旨在论证 PCI 治疗无显著获益的人群中指南指导临床实践的科学性，比较各组内全因死亡、非致死性心肌梗死、术后再血管化及西雅图心绞痛量表(SAQ)评分。结果显示再血管化率在适宜组(HR=0.65,  $P<0.001$ )、可能适宜组(HR=0.49,  $P=0.001$ )中显著降低；适宜组中行 PCI 者 SAQ 评分在 1、3、6、12 月随访时优于保守治疗者( $P<0.01$ )。这些研究表明，遵循指南推荐进行血运重建策略选择可以改善患者预后，并缓解冠心病症状、提高生活质量。这使指南以及围绕指南开展的治疗合理性评价研究得到医生们的认可，为指南的进一步推广奠定了基础。

随着指南及相应的质量评价研究被越来越多的医生采纳和接受，研究者们开始尝试质量改善，通过监管与反馈督促医生们改善 PCI 的适宜程度。全美范围内，一些国家级医疗质量改善计划将 PCI 的适宜性纳入其中，全美民间声誉极高的 Choosing Wisely 计划是一项旨在改善医疗浪费及不合理应用的计划，该计划聘请全美各领域专家针对医疗决策不当的问题为患者提出 5 项建议，冠脉血运重建的“五项避免”随即被推出，提示患者及医生在决定 PCI 治疗之前必须关注的问题<sup>[12]</sup>；心血管领域内，2011 年全美约 1 500 家单位参与的 NCDR Cath PCI 注册登记数据库开始向每家协作单位反馈其 PCI 适宜程度，并提供全美情况进行比较，呼吁各家医院改

善 PCI 适宜程度，同时，各地区陆续开展质量评价研究，结果均发表在知名度极高的期刊，客观地反映各地区血运重建治疗现状；各个心脏中心也开始自我监督，伊利诺伊州 Unity Point Trinity 医院心脏中心自 2012 年开始以指南为依据进行每季度一次的 PCI 同行评议并定期在本中心反馈结果，最终该中心 2012~2013 年 PCI 总量每年下降 17%，PCI 相关的医保报销费用降低 36%<sup>[13]</sup>。

上述研究的发表及相应监管的实施使全美 PCI 使用不当的得到了媒体、民间与政府等方面前所未有的关注。美国各研究机构和媒体开始关注医生诊疗选择不当的问题，华盛顿邮报等主流媒体、期刊及网站纷纷发文进行探讨，这使普通民众也开始关注这一问题，更加客观地对待医生的治疗建议。PCI 过度治疗造成的医疗资源浪费及社会负担，使得美国医疗决策者调整了医疗政策。全美医保审核体系 NCD (National coverage determination) 开始将 PCI 的适宜程度作为理赔的依据之一，已有部分病例因进行了不适宜的 PCI 被扣除或减少了保险报销额度；此外，各州也颁布了相应的政策，较有代表性的是密西根州政府在 2014 年将 PCI 适宜程度纳入医疗改善奖惩计划“pay-for-performance”，该计划将根据 PCI 的适宜程度对责任医生进行奖励和惩罚。

在各方面的不懈努力下，近期的趋势研究发现非急诊 PCI 数量、不合理率明显下降<sup>[13]</sup>(表 1)。这样的结果令人振奋，与耗费人力财力巨大的临床研究相比，这一系列研究仅用 6 年时间就极大改善了现状。不仅验证了适宜性指南指导临床实践的有效性，为临床医生的决策提供了更实用的指导，提高了整体医疗水平，更为临床质量改善研究提供了新的思路。

表 1 北美血运重建治疗发展趋势研究

作者, 期刊	时间	数据来源	评价依据	主要结果
Bradley, Circulation <sup>[14]</sup>	2015	COAP 项目数据库, 2006-2013 年华盛顿州 51 872 例行 PCI 患者	2012 版适宜指南	2013 年与 2010 年相比, 总择期 PCI 量下降 43%, 适宜 PCI 率由 26% 升至 38%, 不适宜 PCI 率从 16% 降至 13%。 2010 年~2013 年与 2006 年~2009 年相比, 稳定性心绞痛患者择期 PCI 降低 43%
Desai, JAMA <sup>[13]</sup>	2015	NCDR 数据库, 2009-07-01 至 2014-12-1 全美 270 万行 PCI 患者	2012 版适宜指南	2009 年~2014 年, 非急诊 PCI 中不适宜率由 26.2% 降至 13.3%; 非急诊 PCI 总数下降(2010 年: 89 704 例; 2014 年: 59 375 例)
Puri, Am J Cardiol <sup>[15]</sup>	2016	Unity Point Trinity 中心 2010 年~2013 年 4 969 例行 PCI 患者	2012 版适宜指南	2012 年~2013 年, PCI 总量较前年分别下降 17%; 择期与急诊 PCI 的比值由 1.36 降至 1.02; PCI 相关的医保报销费用降低 36%

注: COAP: 临床结局评价计划; NCDR: 美国国家心血管注册研究; PCI: 经皮冠脉介入治疗; CABG: 冠状动脉旁路移植术

当然，冠脉血运重建适宜性改善研究还远没有结束。首先，指南本身的科学性和实用性仍需在实践中继续完善。虽然指南的科学性已得到证实，但个别场景的推荐因临床证据不足仍未得到医生们的普遍认可；相关证据不充分及专家组意见不一致使得许多场景的推荐并不明确（可能适宜），且指南尚未包含所有临床场景，这都限制了指南的实用性。其次，虽然全美 PCI 不适宜程度总体上得到显著改善，但医院间的差距仍十分明显。截至 2015 年，全美各家大型医院不适宜 PCI 比率的四分位间距为 5.9%~22.9%，在不适宜率最高的 190 家医院中，35.8% 改善缓慢，9.5% 甚至在指南颁布的前两年还出现了不适宜率的上升<sup>[13]</sup>。研究仍应继续，并在今后着重寻找医院间差异的原因。另外，“治疗不足”的问题尚不明确。Dennis 等的研究表明，在指南认为适宜行血运重建

的患者中，约 1/3 患者进行了药物治疗，且与行冠脉血运重建的患者相比预后不佳。在“治疗过度”得到改善的同时，“治疗不足”同样应得到改善，需要进一步研究给出答案<sup>[10]</sup>。

启示与展望：我国冠脉血运重建治疗近十年快速发展，2014 年，我国 CABG 达 31 530 例，PCI 约 45 万例，出现使用不足和使用过度并存的现象。我国每百万人手术量 <400 例/年，远低于发达国家(>1 000 例/年)，PCI 与 CABG 手术总量比约 15:1，远远高于发达国家平均值 3.3:1<sup>[16]</sup>，同时，综合我国缺少广为使用的临床指南，针对专科医生的培训、反馈和质量监管力度较弱等原因，预计我国血运重建技术的不合理使用情况可能更为严重。北美血运重建适宜性改善研究在医疗电子化和大数据兴起的时代，为改善我国冠脉血运重建质量提供了重要的方法学基础。但我国国情与北美有较大差

距, 结合国外经验, 以下问题值得探讨。

我国应建立大型心脏疾病注册登记数据库。在北美血运重建适宜性改善研究中, NCDR、CCN 等大型注册登记数据库再次体现了它们的价值, 成为整个“实践-评价-反馈”体系的核心, 为一系列质量改善研究提供了实时的数据支持及强有力的监督反馈<sup>[9, 13, 17, 18]</sup>。我国注册登记研究起步较晚, 随着我国医疗事业的发展 and 心血管疾病负担的加重, 建立冠脉血运重建注册登记数据库, 完善相关医疗评价体系将为质量改善研究奠定基础。

我国应遵循本土化的适宜标准。北美指南发布后, 我国也有专家进行了解读, 但尚未有研究采用美国适宜指南评价中国的情况。对此, 日本学者曾尝试应用北美适宜指南评价本国 PCI 适宜程度, 并认为评价的结果并不能准确反映日本情况, 特别是最新的 12 版适宜指南将负荷试验作为评价 PCI 适宜程度的重要标准, 认为负荷试验高危的无症状患者是 PCI 的适应证, 未行负荷试验者不应行 PCI 术, 而日本因为医疗体制及传统等原因, 接受负荷试验的患者不足 5%, 这使得部分合理的 PCI 被错误的评价为不合理。我国国情与日本在各方面极其相似, 根据国外经验, 建立符合本国国情的适宜指南可能更有利于准确评价本国医疗实践适宜情况, 改善医疗质量。

目前, 具有我国特色的冠脉血运重建适宜性指南已经发表<sup>[19]</sup>。该指南由国家卫生计生委发起, 国家心血管病中心组织开展, 由高润霖院士牵头发起, 邀请国内 24 位心外科、介入、流行病学专家组建委员会, 依据 RAND 方法集体讨论投票完成。指南以北美适宜性指南为蓝本进行了本土化的场景设计, 确保了指南的权威性和实用性。目前, 由国家心血管病中心牵头, 以该指南作为标准的质量评价研究已在北京市多家单位开展。以非干预的手段, 对医疗实践结果进行评价, 为医疗工作者、政府及患者等提供医疗决策依据, 并通过“实践-评价-反馈”方式改善医疗质量, 将使每一位冠心病患者获益并极大减轻疾病的社会负担。

#### 参考文献

- [1] Lucas FL, DeLorenzo MA, Siewers AE, et al. Temporal trends in the utilization of diagnostic testing and treatments for cardiovascular disease in the United States, 1993–2001. *Circulation*, 2006, 113: 374–379.
- [2] Ko DT, Tu JV, Samadashvili Z, et al. Temporal trends in the use of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass surgery in New York State and Ontario. *Circulation*, 2010, 121: 2635–2644.
- [3] Fisher ES, Bynum JP, Skinner JS. Slowing the growth of health care costs — lessons from regional variation. *N Engl J Med*, 2009, 360: 849–852.
- [4] Ko DT, Wang Y, Alter DA, et al. Regional variation in cardiac catheterization appropriateness and baseline risk after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 716–723.
- [5] Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1503–1516.
- [6] Brook RH, Chassin MR, Fink A, et al. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care*, 1986, 2: 53–63.
- [7] Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53: 530–553.
- [8] Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 857–881.
- [9] Chan PS, Patel MR, Klein LW, et al. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2011, 306: 53–61.
- [10] Ko DT, Guo H, Wijeyesundera HC, et al. Assessing the association of appropriateness of coronary revascularization and clinical outcomes for patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 1876–1884.
- [11] Bradley SM, Chan PS, Hartigan PM, et al. Validation of the appropriate use criteria for percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE trial). *Am J Cardiol*, 2015, 116: 167–173.
- [12] Society for Cardiovascular A. Five things physicians and patients should question. *Choosing Wisely Website*. 2014.
- [13] Desai NR, Bradley SM, Parzynski CS, et al. Appropriate use criteria for coronary revascularization and trends in utilization, patient selection, and appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2015, 314: 2045–2053.
- [14] Bradley SM, Bohn CM, Malenka DJ, et al. Temporal trends in percutaneous coronary intervention appropriateness: insights from the clinical outcomes assessment program. *Circulation*, 2015, 132: 20–26.
- [15] Puri P, Carroll J and Patterson B. Cost savings associated with implementation of peer-reviewed appropriate use criteria for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*, 2016, 117: 1289–1293.
- [16] 朱德明, 龙村, 黑飞龙. 2014 中国心脏外科和体外循环数据白皮书. *中国体外循环杂志*, 2015, 133: 129–131.
- [17] Bradley SM, Chan PS, Spertus JA, et al. Hospital percutaneous coronary intervention appropriateness and in-hospital procedural outcomes: insights from the NCDR. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5: 290–297.
- [18] Bradley SM, Spertus JA, Kennedy KF, et al. Patient selection for diagnostic coronary angiography and hospital-level percutaneous coronary intervention appropriateness: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *Jama Intern Med*, 2014, 174: 1630–1639.
- [19] 国家心血管病中心《中国冠状动脉血运重建适宜性标准的建议》工作组. 中国冠状动脉血运重建适宜性标准的建议(试行). *中国循环杂志*, 2016, 214: 313–317.

(收稿日期: 2016-06-08)

(编辑: 汪碧蓉)

## 综述

## 基因检测在肥厚型心肌病诊断、治疗及预后评估的应用进展

翟姗姗综述, 樊朝美审校

**摘要** 肥厚型心肌病(HCM)是由编码心肌肌小节蛋白的基因突变所导致的最常见的遗传性心脏病,其主要特点为无继发原因的左心室肥厚,发病率大约 1/500,亦是青少年和运动员心源性猝死(SCD)的最常见原因。随着二代测序技术在 HCM 疾病相关领域的广泛应用,基因检测在疾病早期诊断、治疗及预后方面的作用日益显著,本文分别从基因检测技术的进展及该进展在诊断与鉴别诊断、探讨异质性机制、开展新型药物、评估不同预后及优生优育等各方面进行阐述。

**关键词** 综述; 心肌病, 肥厚型; 基因

肥厚型心肌病(HCM)是指并非完全因心脏负荷异常引起的,以室壁厚度增加为表现的遗传性心肌病<sup>[1]</sup>,亦是青少年及运动员心源性猝死(SCD)的主要原因,尽早诊断、治疗尤为重要。基因检测有助于 HCM 的早期诊断,但一代测序技术的低检出率及高成本限制了其在临床中的应用,近年来二代测序技术(NGS)的广泛应用弥补了一代测序技术的不足。本文就基因检测在 HCM 诊断、治疗及预后评估的应用进展做一综述。

### 1 基因检测技术的进展

传统的化学降解法、双脱氧链终止法以及在它们的基础上发展来的各种 DNA 测序技术统称为第一代 DNA 测序技术,因其成本高、速度慢以及序列少等缺点,已不能满足深度测序和重复测序等大规模基因组测序的需求。所以,以高通量为特点的 NGS 应运而生,不再需要大肠杆菌进行体内扩增,而是直接通过聚合酶或者连接酶进行体外合成测序,可快速并低成本地获得大规模 DNA 序列信息。NGS 主要分为三类:(1)靶向基因测序(Target-NGS)是对特定疾病的所有已知致病基因进行测序,主要用于诊断;(2)全外显子测序(WES)是对基因所有编码区进行测序,多在 Target-NGS 无法测得突变时,用于明确可疑遗传性疾病的致病突变;(3)全基因组测序(WGS)是指对全基因组 30 亿 bp DNA 测序,包括编码区及非编码区,主要是用来明确新发致病基因与疾病的关系<sup>[2]</sup>。

值得注意的是,NGS 亦存在以下不足:(1)高通量的实现以牺牲序列片段为代价,NGS 测序长度为 400 bp,小于一代测序的 1000 bp,NGS 序列长度的减少使得基因组或转录组的后续拼接较一代测序差,致其错误率偏高,故目前 NGS 测序后的结果仍需应用一代测序如 Sanger 法验证;(2)NGS 采用体外扩增的办法,样品处理须经过多重步骤,步骤的增加引入各种误差,可能导致假阳性率较高;(3)NGS 所得的海量数据是科研工作者面对的更大的挑战,如何充分挖掘隐藏在原始数据中的生物学意义并解释相应生物学现象是一大难

题,如肌联蛋白这一基因突变的 HCM 致病性较难分辨确认,因为约有 3% 的正常人可能携带该基因突变<sup>[3]</sup>。

综上所述,鉴于 NGS 测序步骤及结果的复杂性,建议心脏病学家、基因遗传学家及基因咨询学家等多学科共同合作分析、解释测序结果并向患者及其家属提供适当建议<sup>[3]</sup>。

### 2 基因检测在 HCM 诊断与鉴别诊断中的作用

HCM 基因检测最初仅限于实验室研究,现在主要用于 HCM 的诊断与鉴别诊断<sup>[4]</sup>。随着 NGS 在 HCM 中的广泛应用,不仅能够检出罕见的肌节蛋白突变及非肌节蛋白突变<sup>[5]</sup>,还能够发现大片段 DNA 的拷贝数变异(CNV)、倒位(inversion)和平衡易位(balanced translocation)等结构变异(SV),以及表观遗传学中 DNA 甲基化水平和组蛋白修饰因子的改变,探讨这些结果的临床意义将有助于解释 HCM 的异质性及预后。NGS 还可检出非 HCM 致病突变如桥粒蛋白突变、离子通道蛋白突变,另外 NGS 亦可检出拟表型基因突变。如, Fabry 病的  $\alpha$  半乳糖苷酶基因(GLA)突变,这有助于 HCM 的鉴别诊断。

### 3 基因检测有助于解释 HCM 的异质性

HCM 异质性突出是临床面临的重大挑战。HCM 患者可无症状,也可早期发生 SCD,有研究表明这种异质性可能受以下因素的影响:(1)致病基因不同;(2)致病突变所累及氨基酸位置不同;(3)修饰因子的影响。

HCM 的致病基因突变可能与心室形态结构相关:早期研究提示 HCM 的室间隔呈反向曲线形者较乙状形者的突变阳性率更高(79% vs 8%)。Bos 等<sup>[6]</sup>发现其原因在于反向曲线形肥厚的 HCM 患者多为肌节蛋白基因突变所致,乙状形肥厚的 HCM 患者多为 Z 盘基因突变所致,而最初应用一代测序的基因仅包括肌节蛋白基因并无 Z 盘基因,所以出现反向曲线形者突变阳性率高这一结论。Lopes 等<sup>[7]</sup>发现细胞膜锚蛋白基因(ANK2)突变的 HCM 患者,其最大室间隔厚度较其他基因型明显增加。最近的 HCM 基因型与心脏磁共振成像对

基金项目:“重大新药创制”科技重大专项-《心血管创新药物临床研究技术平台建设》(2012ZX09303-008-001);2010 年国家临床重点专科建设项目-《卫生部重点实验室项目》

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 卫生部心血管药物临床研究重点实验室  
作者简介:翟姗姗 博士 主要从事肥厚型心肌病相关研究 Email:shan02shan09@163.com 通讯作者:樊朝美 Email:fred\_fan2004@aliyun.com  
中图分类号:R54 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2016)11-1136-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.021

照研究表明,局灶性心肌纤维化在基因型阳性者中较阴性者多见,而弥漫性心肌纤维化在基因型阴性者中较基因阳性者多见<sup>[8]</sup>。以上研究初步提示,特定的基因突变与 HCM 心室形态结构可能有相关性。

HCM 与其他遗传性心肌病的致病基因突变重叠和并存: Haas 等<sup>[9]</sup>应用 Target-NGS 发现扩张型心肌病(DCM)、HCM、离子通道心肌病等致病突变的重叠比例较高。Schaefer 等<sup>[10]</sup>对一个 6 个月大小猝死的左心室致密化不全患者进行 NGS 测序分析,发现其携带肌球蛋白结合蛋白 C (MYBPC3) 双复合突变(Lys505del、Pro955fs)。此外,亦有研究发现,同一个家系中同时存在两种以上遗传性心肌病的致病基因突变,如 Wang 等<sup>[11]</sup>对一 HCM 合并长 QT 综合征(LQT)的家系进行基因检测,发现该家系同时存在 LQT1 与 HCM 致病突变。对 SCD 高危人群的基因型进行分析,发现其多突变比例较多<sup>[12]</sup>。随着 NGS 在临床中的进一步应用,有可能发现更多不同心肌病之间致病基因的重叠以及并存的现象,这有可能是遗传性心脏病异质性显著的一个重要原因。

目前关于基因型-表型的关系仍无定论,相信大样本多中心 HCM 基因型随访研究的开展,将有助于揭示基因型-表型的关系。

#### 4 基因检测在 HCM 治疗中的作用

##### 4.1 药物治疗的新视点

药物、酒精消融术及手术治疗可以改善 HCM 患者的症状并提高生活质量。但并不能够逆转已病变的心肌,亦不能改善 HCM 患者的长期预后。针对以上问题,新开展了一些药物的探索性动物研究,并发现氯沙坦、辛伐他汀、螺内酯以及抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸等可以减轻 HCM 小鼠心肌纤维化程度和减少胶原成分,而以上小鼠均是某种特定 HCM 致病突变转基因所建立的动物模型。因此,将来基因检测结果可以指导特定致病基因突变的 HCM 治疗<sup>[3]</sup>。亦有研究表明在 MYH7-Arg403Gln 或 MYH7-Arg719Trp 转基因小鼠发生左心室肥厚前,分别给予地尔硫卓、氯沙坦,可以减轻心肌纤维化程度并延缓左心室肥厚的进程<sup>[3]</sup>。

现今, HCM 的早期干预临床研究相对较少,近期有人将 HCM 基因型阳性携带者随机分为地尔硫卓治疗组与安慰剂组,2 年后发现地尔硫卓治疗组左心室壁厚度及质量、舒张期充盈和心肌肌钙蛋白 I 水平均较安慰剂组有所改善<sup>[13]</sup>。相信随着基因型阳性携带者的大规模随访队列研究的增多,将能明确 HCM 的早期干预是否有益。

##### 4.2 组织工程和再生医学

HCM 新药的开发与设计受到两方面制约:(1) 缺少能够精准体现 HCM 病理生理的体外模型;(2) 业已建立的小鼠动物模型与人类基因组存在一定差异。所以,应用类似于正常心肌结构、生物力学的仿生成分和可分化为 HCM 心肌细胞的多能干细胞进行研究,不仅可以加深对 HCM 发病机制、基因型与表型相关性的理解,而且还可行特异突变 HCM 的药物研究,达到精准治疗目的<sup>[14]</sup>。

心脏再生工程中成纤维细胞逆转为正常心肌细胞对于 HCM 的治疗尤为重要。如果在 HCM 发病早期就能够成功逆转左心室肥厚,就可以减少心肌纤维化、延缓病程、减少 SCD,尽管这种逆转可以实现,但其技术难度大、成功率低。纳米技术的出现将有效改进该逆转过程,它可携带包含逆转

所需 miRNA 和转录因子的载体靶向定位于 HCM 患者的成纤维细胞并促其逆转,从而达到治疗目的。此外,纳米技术凭借其高浓度、高选择性、高通透性、高联合性等四大优势,不仅可将特异药物运送到靶向细胞,还可运送特异的基因,可用于研究 HCM 特异基因致病机制及相应治疗方案。

#### 5 基因检测在预后评估中的作用

##### 5.1 基因检测可否确定良性与恶性突变

早期研究认为肌钙蛋白 T (TNNT2)、 $\beta$  肌球蛋白重链 (MYH7) 为“恶性突变”, MYBPC3 为“良性突变”,以上均为家族性 HCM 研究,随后大样本散发 HCM 研究发现上述结论并不成立。MYBPC3 与 MYH7 型 HCM 在发病年龄、室壁厚度、外科手术比例及猝死家族史等方面并无差异,随后 Page 等<sup>[15]</sup>也发现 MYBPC3 并非均晚期发病、预后好,这类基因型的 HCM 临床表型仍存在极大异质性,故不能认为 MYBPC3 属于“良性突变”。TNNT2 基因型的大样本队列研究发现该突变患者的心血管死亡风险与正常人群无异,将其认为是“恶性突变”亦不合理<sup>[16]</sup>。

尽管,某种特定致病基因与预后的明确相关性仍无定论,但大多数研究认为 HCM 基因型阳性者比基因型阴性者的预后差<sup>[7]</sup>,基因型阳性者发病年龄更早、更易发展为心力衰竭、SCD 家族史更为多见、非对称性左心室肥厚比例较多、左心室肥厚程度和心血管死亡风险更重。HCM 的良、恶性基因之分还存在很多争议,尚不能单纯依据基因测序来决定 HCM 的预后,仍需用传统临床危险分层指标来识别 SCD 高风险患者。

##### 5.2 多突变与预后的关系

即使在传统 SCD 危险因素时,多突变 HCM 患者的恶性心律失常、SCD、左心室极度肥厚、终末期心力衰竭的发生率等心血管死亡风险均较单基因突变的 HCM 患者明显升高<sup>[17]</sup>。随着 NGS 的应用, HCM 双突变率从一代测序技术所发现的 5% 上升到 38%, 三突变或更多突变达 12.8%<sup>[9]</sup>。Girolami 等<sup>[18]</sup>提出多突变 HCM 的临床表型加重为基因剂量效应所致,即两种或以上异常基因过度表达叠加产生的效应。但另有研究表明基因突变之间存在相互作用,双突变或多突变在 HCM 中的致病机制并非为单纯的剂量叠加,而是第二个突变与第一个突变相互作用从而加重表型<sup>[19]</sup>。多突变引起表型加重的机制需在分子、细胞、动物实验中进一步分析,现已发现钙离子通道调节基因表达下调以及转录因子 STAT-3 的上调与双突变致病性加重相关<sup>[12]</sup>,这一发现对今后的研究将有极大帮助。

#### 6 基因检测与家系筛查

先证者家系成员基因筛查的前提是先证者的致病突变已明确,值得注意的是,采用一代测序技术能够明确突变的先证者仅占 50%,而且其中很多突变致病性质未明。因此,仅有有限的先证者家系可以进行基因筛查。NGS 则可以显著提高 HCM 先证者致病突变检出率,并显著降低先证者家系基因筛查成本。现在基因筛查的主要应用目的为在家族性 HCM 的家系成员中筛查出基因型阴性的成员并告知其无发病可能,减少其心理负担和不必要的长期随访。但是, HCM 的“无罪宣告”需特别谨慎。同时必须向基因型阴性的成员告知如有不适,也需及时就诊。究其原因归为以下四点:(1) 既往认为无或不确定致病性的突变有可能为致病突变;(2) 先证者可

能为多突变, 而使用一代测序技术的基因筛查仅进行单个突变的筛查, 遗漏了第 2 个或第 3 个致病突变; (3) 实验室等因素的人为错误; (4) 原始突变, 初期先证者并无突变, 子代新生的原始突变。总之, HCM 家系成员基因筛查的应用看似容易, 但其结果的解释与建议需要多学科合作方能最优化。

### 7 基因检测与优生优育

产前遗传诊断是指在妊娠初期对患者外周血、羊水及脐带血等进行基因检测, 有助于早期发现胎儿是否携带致病基因, 但是该方法除在检测时机、准确性、安全性诸多方面仍存在问题外, 如何处理基因型阳性携带者还存在医学伦理问题。因为并非所有致病基因携带者在其一生中均会出现临床表型。产前遗传诊断在大部分国家非合法, 其他手段如收养、人工授精、使用捐赠的配子以及胚胎植入前遗传学诊断 (PGD) 等有助于优生优育。其中, PGD 是一种用于阻断遗传性疾病的新兴技术, 它是经体外受精或卵胞浆内单精子显微注射技术获得的多个受精卵, 在体外培养至 8~10 细胞期的胚胎卵裂球时, 移出 1~2 个卵裂球进行 PCR 或 FISH 检测, 筛选掉其中携带致病突变的胚胎卵裂球, 仅移植未携带致病突变的遗传型正常的胚胎。这种方法的优点是体外培养的达到 6~8 细胞期的卵裂球都被认为是全能的, 1 个或 2 个卵裂球的移去不会影响胚胎的进一步发育。该技术不仅避免出生遗传性疾病胎儿, 还可使因为遗传问题而不能生育的夫妇顺利生育健康婴儿, PGD 明显优于传统产前诊断方法。随着单细胞分子生物学检测手段的不断完善, 对更多的遗传性疾病进行 PGD 已成为可能。近期 Kuliev 等<sup>[20]</sup>对 9 组遗传性心脏病的夫妻行 PGD, 明确了其在遗传性心脏病中应用的优势及安全性, 尤其是对有青年 SCD、植入型心律转复除颤器 (ICD)、室性心动过速、心脏移植等家族史的夫妻有很大帮助, 达到遗传性心脏病的生殖阻断目的。

### 8 总结与展望

基因检测有助于 HCM 早期诊断, 二代测序技术不仅能提高致病突变检出率与经济效益比值, 还可发现新发的致病突变及突变形式, 并进一步揭示基因型与表型的关联性。基因检测在评价 HCM 预后及优生优育方面亦有帮助, 多突变有可能是 HCM 患者 SCD 危险因素之一。尽管心脏组织工程、再生医学、纳米技术处于起步阶段, 但联合研究将有助于了解 HCM 的发病机制和开发新的药物。

#### 参考文献

- [1] Elliott PM, Anastasakis A. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014, 35: 2733-2779.
- [2] MacArthur DG, Manolio TA, Dimmock DP, et al. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. *Nature*, 2014, 508: 469-476.
- [3] Ho CY. Genetics and clinical destiny: improving care in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2010, 122: 2430-2440.
- [4] 崔宏丽, 王东, 冯新星, 等. 肥厚型心肌病致病基因型与临床表现的关系及基因筛查在肥厚型心肌病筛查及疾病鉴别诊断中的作用. *中国循环杂志*, 2015, 30: 149-153.
- [5] 李世杰, 王继征, 朱昌盛, 等. 非心肌特异肌小节相关基因在肥厚型心肌病患者中的表达研究. *中国循环杂志*, 2015, 30: 27-28.
- [6] Bos JM, Ommen SR, Ackerman MJ. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: one, two, or more diseases? *Curr Opin Cardiol*, 2007, 22: 193-199.
- [7] Lopes LR, Syrris P, Guttman OP, et al. Novel genotype-phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*, 2015, 101: 294-301.
- [8] Ellims AH, Iles LM, Ling LH, et al. A comprehensive evaluation of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance imaging: linking genotype with fibrotic phenotype. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15: 1108-1116.
- [9] Haas J, Frese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2015, 36: 1123-1135.
- [10] Schaefer E, Helms P, Marcellin L, et al. Next-generation sequencing (NGS) as a fast molecular diagnosis tool for left ventricular noncompaction in an infant with compound mutations in the MYBPC3 gene. *Eur J Med Genet*, 2014, 57: 129-132.
- [11] Wang L, Zuo L, Hu J, et al. Dual LQT1 and HCM phenotypes associated with tetrad heterozygous mutations in KCNQ1, MYH7, MYLK2, and TMEM70 genes in a three-generation Chinese family. *Europace*, 2016, 18: 602-609.
- [12] Kelly M, Semsarian C. Multiple mutations in genetic cardiovascular disease: a marker of disease severity? *Circ Cardiovasc Genet*, 2009, 2: 182-190.
- [13] Ho CY, Lakdawala NK, Cirino AL, et al. Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expression. *JACC Heart Failure*, 2015, 3: 180-188.
- [14] Vunjak Novakovic G, Eschenhagen T, Mummery C. Myocardial tissue engineering: in vitro models. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014, 4: a014076.
- [15] Page SP, Kounas S, Syrris P, et al. Cardiac myosin binding protein-C mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy: disease expression in relation to age, gender, and long term outcome. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012, 5: 156-166.
- [16] Pasquale F, Syrris P, Kaski JP, et al. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin T gene. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012, 5: 10-17.
- [17] Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Double or compound sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a potential link to sudden death in the absence of conventional risk factors. *Heart Rhythm*, 2012, 9: 57-63.
- [18] Girolami F, Ho CY, Semsarian C, et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1444-1453.
- [19] Dorn GW, McNally EM. Two strikes and you're out: gene-gene mutation interactions in HCM. *Circulation Research*, 2014, 115: 208-210.
- [20] Kuliev A, Pomerantseva E, Polling D, et al. PGD for inherited cardiac diseases. *Reprod Biomed Online*, 2012, 24: 443-453.

(收稿日期: 2016-03-06)

(编辑: 王宝茹)

## 综述

## 骨形态发生蛋白参与心血管疾病形成的机制探讨

高安琪、于丹丹、张之然综述, 赵鹏审校

**摘要** 近年来, 骨形态发生蛋白(BMP)参与心血管疾病形成的研究逐渐增多; 不同的 BMP 分型在机体组织器官中的分布有着显著性差异, 主要通过信号传导通路, 诱导且参与血管动脉的粥样硬化形成过程, 可累及冠状动脉、肺动脉、肾动脉等全身血管系统, 从而引起动脉管腔狭窄、管壁硬化, 甚至阻力升高、心脏扩大等等。因此, 对 BMP 的深入研究将有望为临床心血管疾病的防治提供一条新思路。

**关键词** 综述; 骨形态发生蛋白质类; 心血管疾病

骨形态发生蛋白(BMP)是转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )超家族的成员之一, 最初被发现是由于其能够诱导异位组织骨化和软骨形成; 然而, BMP 的生物学作用不仅局限于骨的形成和发育, 还参与了全身所有组织器官的形成和分化, 包括心脏、血管、胃肠、呼吸、泌尿、生殖及神经系统的胚胎发育、生长和分化等。2016 年 Morrell 等<sup>[1]</sup>提出: BMP 及其受体是胚胎发育和器官形成的重要调节器, 也是心血管结构和功能调控的关键之一。在本篇综述中, 我们将深入地阐述 BMP 与心血管疾病形成的相关性。

### 1 BMP 的起源

1965 年 Urist 等<sup>[2]</sup>观察到: 将脱钙骨基质植入大鼠或家兔的皮下或肌肉中能够诱导相应组织向骨细胞分化, 表明此脱钙骨基质中含有某种促进骨形成的活性物质; 而且从其提取物中分离得到了一种酸性蛋白质, 也能够使未分化的间充质定向分化为成骨细胞, 增加胶原的合成和骨组织的钙化形成; 因此, Urist 等<sup>[2]</sup>将此种酸性蛋白质命名为 BMP。

### 2 BMP 的结构与分类

BMP 的前体是由一个信号蛋白和一个由 100~125 个氨基酸组成的羧基末端(C 端)组成, 经过特定的剪切、修饰等等可转化为成熟 BMP 蛋白质; 其中, 大部分 BMP 的 C 端含有 7 个高度保守的半胱氨酸残基, 形成多个二硫键, 2 个或 2 个以上的多肽链再形成二聚体; 这种典型的、局部二硫键结构, 也被称为半胱氨酸结。因此, 成熟的 BMP 是由多个半胱氨酸结组成的同型或异型二聚体, 再由细胞内分泌到细胞间隙或血浆中, 与靶细胞表面的相应受体结合, 从而发挥生物学效应<sup>[3]</sup>。

目前, 已证实的 BMP 家族成员有 40 多个, 除 BMP-1 外, 其他 BMP 成员均属于 TGF- $\beta$  家族<sup>[4]</sup>。按照其同源性可将 BMP 分为 4 组: (1) BMP-2 和 BMP-4; (2) BMP-5、BMP-6 和 BMP-7; (3) BMP-12、BMP-13 和 BMP-14; (4) BMP-3b 和 BMP-3。另外, 外源性 BMP 的免疫原性较差, 一般不引起免疫排斥反应, 只有轻微的刺激能力<sup>[5, 6]</sup>。

和 TGF  $\beta$  家族的其他成员一样, BMP 主要通过和丝氨

酸-苏氨酸激酶受体结合, 即 I 型和 II 型受体, 两者结合后组成异四聚体复合物; 然而, 与 TGF  $\beta$  不同的是, BMP 与 II 型受体有更大的亲和力。基于 BMP 受体的同源结构, BMP I 型受体细分为两个亚组: BMP 受体 IA 型(BMPR-IA)、BMP 受体 IB 型(BMPR-IB); II 型 BMP 家族的受体包括 BMP- II 型受体(BMPR-II)、激活素 II A 型受体(ACR-IIA)和激活素 II B 型受体(ACR- IIB)。BMPR-II 是选择性蛋白, 而 ACR-IIA 和 ACR-IIB 也可被活化素、生长分化因子和节点等活性因子激活。BMPR-II 和 ACR-IIA 在间充质细胞衍生的组织中均有广泛地表达, 其中, BMPR-II 在内皮细胞层和血管内膜层中也有较高水平的表达<sup>[7-10]</sup>。

### 3 BMP 的生物学作用

BMP 主要分布于骨皮质、骨周围组织及中枢神经系统, 对骨的生长和分化起着“举足轻重”的作用。BMP-2 的信使核糖核酸(mRNA)可在骨组织和间充质组织中表达, 如肢芽、心脏和颌骨滤泡等; 还与血管钙化的关系最为密切, 可能与氧化应激、炎症反应和高血糖有关。BMP-3 mRNA 在大部分组织中检测不到, 仅在大脑和肺组织中有少量表达; BMP-4 的分子结构类似 BMP-2, 但其分布却与 BMP-2 有着明显的差异, 它在心脏中的分布是肺脏和肾脏水平的 2 倍以上, 因而, BMP-4 对心脏的胚胎发育起着重要的作用; BMP-5 和 BMP-6 mRNA 主要在肺组织表达; BMP-7 mRNA 则在肾脏、膀胱和肾上腺等组织中表达; BMP-9 通过间变性淋巴瘤激酶-1(ALK-1)介导的信号通路, 调节成骨细胞的分化和血管平滑肌细胞的钙化<sup>[11]</sup>。

BMP 作为一种细胞分化和凋亡的有效调节因子, 与相应受体结合后, 再通过三条信号通路: (1) Smad 信号通路; (2) p38 促分裂原活化蛋白激酶(p38 MARK)信号通路; (3) Ras/ERK 信号通路, 从而对细胞生物学功能进行正性或负性调节, 来维持组织和器官的发育与修复。

### 4 BMP 参与心血管疾病的形成

BMP 活性升高与动脉血管的粥样硬化和钙化, 以及炎症

基金项目: 黑龙江省教育厅基金项目(12541544); 国家自然科学基金(81301276); 黑龙江省大学生创新创业训练计划项目(1022620152382)

作者单位: 150001 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第一医院 心血管内科

作者简介: 高安琪 住院医师 学士 主要从事动脉硬化研究 Email: gaq2822@163.com 通讯作者: 赵鹏 Email: hrbzyz@sina.com

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1139-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.022

反应密切相关;然而,BMP 表达降低则加速肺动脉高压(PAH)和遗传性出血性毛细血管扩张症的形成与进展<sup>[1]</sup>。BMP 参与心脏和循环系统的动态平衡,对维持和发展心血管系统的完整性和稳定性起着重要的作用。

#### 4.1 动脉粥样硬化

BMP 信号在内皮细胞中通过脂蛋白来诱导活性氧(ROS)是动脉粥样硬化所必需的一个关键过程<sup>[12]</sup>;BMP 信号和 ROS 表达的增加可促使平滑肌细胞向成骨细胞转化,从而促进后续血管的粥样硬化的形成与发生。Derwall 等<sup>[13]</sup>证实:BMP 在粥样硬化和钙化的动脉内膜中表达增强;BMP 与受体结合后,可通过激活的还原型辅酶 II(NADPH)氧化酶-1,增加内皮细胞 ROS 的产生,导致细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、环氧化酶-2(COX-2)的诱导以及促炎症的转录程序的启动<sup>[14]</sup>。

BMP-4 是一种促炎症和促动脉粥样硬化的细胞因子,可以增加巨噬细胞本身的吞噬功能和内源性炎症因子的表达。Chul 等<sup>[15]</sup>通过对 1 044 例男性患者进行冠状动脉造影术,发现血清 BMP-4 的浓度与男性冠状动脉疾病(CAD)发病率呈负相关;而且,男性患者多支血管病变的血清中 BMP-4 水平要比单支冠状动脉狭窄病变为显著地降低 $[(16.3 \pm 22.6) \text{ pg/ml}$  vs  $(22.0 \pm 28.4) \text{ pg/ml}$ ,  $P < 0.01$ ]。其后,Chul 等<sup>[15]</sup>在校正其他心血管危险因素后,降低的血清 BMP-4 水平仍是 CAD 风险发生的一个独立预测因子[比值比(OR)=0.992,  $P=0.01$ ]。然而,此项研究中没有证实女性血清 BMP-4 和 CAD 之间的关联性;推测:这可能与女性雌激素的保护作用有关。

过去 5 年中,多项临床研究<sup>[16-18]</sup>证明:BMP 参与心肌梗死后心肌重构的过程,血清中 BMP-4 水平与 CAD 的进展程度密切相关,且是独立于其他危险因素。van Dijk 等<sup>[19]</sup>指出在动脉粥样硬化病变形成的早期就伴有激活的 TGF- $\beta$  和 BMP 表达变化。

#### 4.2 PAH

BMPR-II 基因突变是遗传性肺动脉高压(HPAH)的重要致病原因之一。Long 等<sup>[20]</sup>利用 PAH 疾病的易感小鼠动物模型,将一个重组的 BMP-9 注入小鼠体内,目的在于靶向增强血管内皮中 BMPR-II 的生物学效应;研究证实:在小鼠的 PAH 动物模型中 BMPR-II 表达上调,肺动脉的压力有所缓解;由此得出:BMP-9 蛋白不仅保护肺动脉内皮细胞免于凋亡和保持血管稳定性,同时也增加 BMPR-II 基因的表达,强化 BMPR-II 信号的表达;从而升高的 BMP-9 水平具有阻断细胞凋亡和增强血管稳定性的能力。

此外,内皮素-1(ET-1)和 BMPR-II 间的相互作用也能够诱导 PAH 的肺动脉平滑肌细胞(PA-SMCs)增生。在临床研究中,PAH 患者的血清中 BMPR-II 和 BMP-4 水平的表达降低,而 gremlin-1、gremlin-2 的表达却增加,其可能通过经典的 TGF- $\beta$  1/smads2/3 信号途径发挥内皮细胞损伤作用。ET-1 处理的 PA-SMCs 也可诱导细胞内 gremlin-1 和 gremlin-2 水平呈剂量依赖性增加,而 BMP-2、BMP-4 和 BMPR-II 的表达降低,从而恶化 PA-SMCs 的生物学功能且延缓 BMPR-II 信号传导<sup>[21]</sup>。BMP-2 和 BMP-4 主要是通过 BMPR-II 的磷酸化,激活内皮型一氧化氮合酶(eNOS),进而诱导血清中一氧化氮(NO)水平生成增加。作为 BMP-2 和 BMP-4 的拮抗剂,高浓度的 gremlin-1 水平可能导致 BMPR-II 信号通路障碍,从而抑制 BMP 对血管的保护作用而表现为加速细胞凋亡

和血管硬化的作用。ET-1 通过增加 PA-SMCs 分泌的内源性 gremlin-1 表达,从而下调 BMPR-II 的生物学效应。这也意味着 gremlin-1 可作为 PAH 中 ET-1 拮抗治疗的替代指标<sup>[22]</sup>。

#### 4.3 肾动脉高压

BMP-7 作为肾纤维化的负性调节因子,通过维持上皮细胞表型、逆转心内膜的上皮向间质转化,来抑制肾脏上皮细胞的凋亡。Dalino 等<sup>[23]</sup>选取 85 例慢性肾脏病(CKD)患者和 41 名健康人进行研究;CKD 患者的 BMP-2 血清水平显著地高于对照组( $P < 0.0001$ )。过氧化氢( $\text{H}_2\text{O}_2$ )对体外培养血管平滑肌细胞进行预处理,当内皮细胞暴露于  $\text{H}_2\text{O}_2$  一段时间后,内皮细胞中 BMP-2 表达显著地增加;同时,也诱导内皮细胞的骨化标志物--碱性磷酸酶(ALP)表达的上调。BMP-7 蛋白可增加基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的表达、促进细胞外基质的降解、降低多种促炎症因子表达、影响 TGF- $\beta$  1/Smads 传导途径以及 TGF- $\beta$  1 的互逆作用,从而对肾间质纤维化起到预防和逆转的作用<sup>[24]</sup>。

#### 4.4 糖尿病血管病变

糖尿病促使动脉粥样硬化在血糖异常的早期已经开始,心血管风险也随之增加<sup>[25]</sup>。Son 等<sup>[17]</sup>发现:血清 BMP-4 水平与收缩压、甘油三酯、游离脂肪酸、心-踝血管指数和颈动脉内膜中层厚度呈负相关,也与 2 型糖尿病患者的动脉僵硬度呈反比。然而,2 型糖尿病患者比正常对照组的 BMP-2 有较高的血清水平,且与 2 型糖尿病患者的动脉粥样斑块形成呈正相关<sup>[26]</sup>;血管的病变可恶化心肌重构,加速糖尿病心肌病的形成与进展<sup>[27]</sup>。

#### 4.5 BMP 与先天性心脏病

先天性心脏病是机体在胚胎时期心血管发育异常而引起的畸形性疾病,约占新生儿出生率的 1%~5%。其中,流出道缺陷占很大比例。Bai 等<sup>[28]</sup>研究发现,在小鼠流出道发育的过程中 BMP-4 和 BMP-7 的表达被有条件地删除或屏蔽;下调 BMP-4 和 BMP-7 的表达将导致心内膜的上皮向间质转化的缺陷,降低心脏神经嵴的生成,同时机体会出现永存性的动脉干。

先天性心脏病的 20%~30% 是由于心脏瓣膜的异常;例如:胚胎期心内膜的上皮向间质的转化促使心内膜垫和阀的形成,而心肌特异性 BMP-2、BMP-4、ALK-2 或 ALK-3 蛋白表达不足或缺陷均可延缓心内膜的上皮向间质的转化,甚至心脏内膜形成的缺陷<sup>[29-32]</sup>。BMP 主要通过诱导启动 HAND2 使心内膜分化,启动重组人肌球蛋白轻链 7(MYL7)和 mCherry-NTR 来进行胚胎心肌的生成与分化;因而,心肌源性 BMP 提供了心内膜分化所必需的关键信号<sup>[33]</sup>。Dietrich 等<sup>[34]</sup>和 Laura 等<sup>[35]</sup>也证明心肌源性 BMP 的表达与心脏重构期的心内膜形成密切相关;且 BMP 结合内皮调节器(BMPER)可以通过整合 BMP-2 介导的细胞信号,调整心内膜的上皮向间质转化与分布,参与相关细胞外基质的沉积。

#### 5 结语

BMP 的研究已涉及心血管疾病的发生、发展,包括冠状动脉、肺动脉、肾动脉等全身血管,然而,目前 BMP 具体机制尚不甚明了;例如:不同 BMP 蛋白分型对心血管疾病的量化作用;BMP 表达是否与性别、年龄、种群存在相关性;BMP 基因在体内的表达时间和数量的调控机制;药物对 BMP 表达的干预和安全性等等这些问题都有待进一步研究。



## 参考文献

- [1] Morrell NW, Bloch DB, Ten Dijke P, et al. Targeting BMP signalling in cardiovascular disease and anaemia. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13: 106–120.
- [2] Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science*, 1965, 150: 893–899.
- [3] 安新玲, 韩金祥, 王世立. 骨形态发生蛋白的研究进展. *食品与药品*, 2009, 11: 69–73.
- [4] Kawabata M, Imamura T, Miyazono K. Signal transduction by bone morphogenetic proteins. *Cytokine Growth Factor Rev*, 1998, 9: 49–61.
- [5] 刘永斌, 王峰, 荣威恒. 骨形态发生蛋白的研究进展. *畜牧与饲料科学*, 2005, 26: 35–37.
- [6] 李广恒, 侯筱魁. 骨形态发生蛋白基础及其基因治疗的研究进展. *中国矫形外科杂志*, 2002, 9: 65–68.
- [7] ten Dijke P, Yamashita H, Sampath TK, et al. Identification of type I receptors for osteogenic protein 1 and bone morphogenetic protein 4. *J Biol Chem*, 1994, 269: 16985–16988.
- [8] Nohno T, Ishikawa T, Saito T, et al. Identification of a human type II receptor for bone morphogenetic protein 4 that forms differential heterogenic complexes with bone morphogenetic protein type I receptors. *J Biol Chem*, 1995, 270: 22522–22526.
- [9] Rosenzweig BL, Imamura T, Okadome T, et al. Cloning and characterization of a human type II receptor for bone morphogenetic proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 7632–7636.
- [10] David L, Mallet C, Mazerbourg S, et al. Identification of BMP9 and BMP10 as functional activators of the orphan activin receptor-like kinase 1 (ALK1) endothelial cells. *Blood*, 2007, 109: 1953–1961.
- [11] Zhu D, Mackenzie NC, Shanahan CM, et al. BMP-9 regulates the osteoblastic differentiation and calcification of vascular smooth muscle cells through an ALK1 mediated pathway. *J Cell Mol Med*, 2015, 19: 165–174.
- [12] Hulsmans M, Holvoet P. The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(1–2): 70–78.
- [13] Derwall M, Malhotra R, Lai CS, et al. Inhibition of bone morphogenetic protein signaling reduces vascular calcification and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32: 613–622.
- [14] Wong WT, Tian XY, Chen Y, et al. Bone morphogenetic protein-4 impairs endothelial function through oxidative stress-dependent cyclooxygenase-2 upregulation: implications on hypertension. *Circ Res*, 2010, 107: 984–991.
- [15] Chul S, Oak-Kee H, Mee K, et al. Serum bone morphogenetic protein-4 contributes to discriminating coronary artery disease severity. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e1530.
- [16] Guo W, Dong D. Bone morphogenetic protein 4: a novel therapeutic target for pathological cardiac hypertrophy/heart failure. *Heart Fail Rev*, 2014, 19: 781–788.
- [17] Son JW, Jang EH, Kim MK, et al. Serum BMP 4 levels in relation to arterial stiffness and carotid atherosclerosis in patients with Type 2 diabetes. *Biomark Med*, 2011, 5: 827–835.
- [18] Stahls P, Lightell D, Moss SC, et al. Elevated serum bone morphogenetic protein 4 in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6: 232–238.
- [19] van Dijk RA, Engels CC, Schaapherder AF, et al. Visualizing TGF- $\beta$  and BMP signaling in human atherosclerosis: a histological evaluation based on Smad activation. *Histol Histopathol*, 2012, 27: 387–396.
- [20] Long L, Ormiston ML, Yang X, et al. Selective enhancement of endothelial BMPR-II with BMP9 reverses pulmonary arterial hypertension. *Nat Med*, 2015, 21: 777–785.
- [21] Maruyama H, Dewachter C, Belhaj A, et al. Endothelin-Bone morphogenetic protein type 2 receptor interaction induces pulmonary artery smooth muscle cell hyperplasia in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34: 468–478.
- [22] Wellbrock J, Harbaum L, Stamm H, et al. Intrinsic BMP Antagonist Gremlin-1 as a Novel Circulating Marker in Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung*, 2015, 193: 567–570.
- [23] Dalfino G, Simone S, Porreca S, et al. Bone morphogenetic protein-2 may represent the molecular link between oxidative stress and vascular stiffness in chronic kidney disease. *Atherosclerosis*, 2010, 211: 418–423.
- [24] Archdeacon P, Detwiler RK. Bone morphogenetic protein 7 (BMP7): a critical role in kidney development and a putative modulator of kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2008, 15: 314–320.
- [25] 王松鹤. 动脉僵硬度与影响高血压预后的心血管危险因素相关性的研究进展. *中国循环杂志*, 2015, 30: 196–198.
- [26] Ming Z, Jaskanwal D, Fei-long W, et al. Increased plasma BMP-2 levels are associated with atherosclerosis burden and coronary calcification in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 64.
- [27] 颜贵英, 胡松. 糖尿病心肌病中微血管病变的研究进展. *中国循环杂志*, 2015, 30: 505–507.
- [28] Bai Y, Wang J, Morikawa Y, et al. Bmp signaling represses Vegfa to promote outflow tract cushion development. *Development*, 2013, 140: 3395–3402.
- [29] Jiao K, Kulesa H, Tompkins K, et al. An essential role of Bmp4 in the atrioventricular septation of the mouse heart. *Genes Dev*, 2003, 17: 2362–2367.
- [30] Wang J, Sridurongrit S, Dudas M, et al. Atrioventricular cushion transformation is mediated by ALK2 in the developing mouse heart. *Dev Biol*, 2005, 286: 299–310.
- [31] Park C, Lavine K, Mishina Y, et al. Bone morphogenetic protein receptor 1A signaling is dispensable for hematopoietic development but essential for vessel and atrioventricular endocardial cushion formation. *Development*, 2006, 133: 3473–3484.
- [32] Rivera-Feliciano J, Tabin CJ. Bmp2 instructs cardiac progenitors to form the heart-valve-inducing field. *Dev Biol*, 2006, 295: 580–588.
- [33] Palencia-Desai S, Rost M, Schumacher J, et al. Myocardium and BMP signaling are required for endocardial differentiation. *Development*, 2015, 142: 2304–2315.
- [34] Dietrich AC, Lombardo VA, Veerkamp J, et al. Blood flow and Bmp signaling control endocardial chamber morphogenesis. *Dev Cell*, 2014, 30: 367–377.
- [35] Laura D, Pamela L, Yaxu W, et al. BMPER Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in the Developing Cardiac Cushions. *PLoS One*, 2015, 10: e0139209.

(收稿日期:2016-02-19)

(编辑:梅平)

## 综述

## 心房颤动合并心力衰竭的治疗发展方向

马文韬综述 樊晓寒、张澍审校

**摘要** 心力衰竭(心衰)和心房颤动(房颤)是有着高发病率和死亡率的两大心血管疾病。他们有着共同的危险因素和病理生理机制,经常共存。心衰合并房颤预后不良,对临床医生的治疗提出了更高挑战。本文旨在阐明心衰和房颤的共同病理生理学,以及心衰合并房颤治疗的新的发展方向。

**关键词** 综述;心房颤动;心力衰竭

心力衰竭(心衰)和心房颤动(房颤)存在高发病率和死亡率,随着人类预期寿命的增加,发病率逐年增加,加重社会经济负担。此两种心血管疾病因病理生理学特征相互影响,彼此促进,形成恶性循环,心衰程度越重,房颤发病率越高。本文旨在总结国内外心房颤动合并心衰病理生理学、临床药物治疗及非药物治疗的最新研究进展,探索房颤合并心衰未来临床诊疗的发展方向。

### 1 心力衰竭合并心房颤动的流行病学

心衰和房颤患病率逐年增加,有预期寿命的增加和心血管总死亡率减少的原因<sup>[1]</sup>。美国弗兰明汉(Framingham)心脏研究报告,心衰患者房颤的年发生率为54%,房颤患者中心衰的年发生率为33%。在多个慢性心衰的临床试验中,纽约心脏病协会心功能分级(NYHA)II~III级的为10%~27%,NYHA IV可达到50%<sup>[2]</sup>。房颤与心衰并存的患者,远期预后差。2015年Ferreira等<sup>[3]</sup>的观察研究和随机临床试验表明心衰存在房颤患者的再住院、住院天数和住院死亡率增加。Mamas等<sup>[4]</sup>开展包括30 000例以上的心衰患者荟萃分析,表明合并房颤患者的死亡率增加了33%。据估算,我国房颤患者超过800万,心衰合并房颤患者超过264万例<sup>[2, 5, 6]</sup>。这两种慢性病的结合将会对医疗产生巨大的影响。

### 2 心房颤动合并心力衰竭的发生机制

房颤与心衰相互作用,存在年龄、吸烟、肥胖、高血压、糖尿病、肾功能损害、心脏瓣膜病、冠状动脉疾病和阻塞性睡眠呼吸暂停等共同的危险因素,病理生理机制、神经内分泌、电生理和血流动力学的变化均使两者彼此促进,形成恶性循环。

#### 2.1 血流动力学方面

(1)左心室压力增高:左心室充盈压升高是心衰血流动力学的一个标志性特征,它可以通过收缩或舒张功能障碍引起<sup>[7]</sup>。当功能性二尖瓣关闭不全时,随着左心室重构的增加,心房压力进一步增大。(2)电生理的重构:与心脏结构重构相对应的是电生理的重构,心房和心室发生节律变化,交感神经兴奋性增高、增加触发活动、心率加快、心房不应期缩短,增加心房除极和复极的自律性、增加触发活动,易于发生房

颤。心房牵张和纤维化,心房传导性和兴奋性不均一,增大除极和复极离散,容易产生折返,促使房颤发生和维持。(3)心功能进一步丧失:房颤加速了静息心率和反应心率,缩短左心室充盈时间,损失有效的心房收缩,加重心房舒张功能衰竭,持续快速心室率影响收缩功能,房室同步丧失,心输出量下降。合并房颤的慢性心衰患者每搏量、心输出量、峰值耗氧量均较窦律时下降,影响高达25%的心输出量<sup>[8]</sup>。

#### 2.2 神经内分泌

(1)对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活化:直接导致心律失常的重塑,血管紧张素II引起心房纤维化和不均一传导。(2)肾上腺素激活: $\beta$ -肾上腺素能激活是心衰的重要特征,可能也会影响房颤的病理生理。

#### 2.3 细胞层面:

(1)细胞外基质改变:在细胞间质中成纤维细胞与心室的大小、结构和僵硬程度有关。如果房颤持续存在,心脏结构发生变化,促进心房肌细胞,体积增加肌节错位,糖原沉积,和缝隙连接重构。(2)细胞内钙超载,钙传导改变和钙超载,导致后除极和心律失常<sup>[3, 4]</sup>。

### 3 心力衰竭合并心房颤动的药物治疗

$\beta$ 受体阻滞剂是房颤和心衰的第一线药物。比索洛尔、美托洛尔、卡维地洛已被证明在心脏衰竭的死亡率显著效益,是标准化治疗的一部分。洋地黄类药物如地高辛应用于心衰急性发作时房颤伴快心室率,或应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和 $\beta$ 受体阻滞剂后仍有症状的收缩功能减低[左心室射血分数(LVEF) $\leq 40\%$ ]的患者,或不能耐受室率控制者。Vamos等<sup>[9]</sup>在观察性研究和随机对照试验的荟萃分析的亚组分析中有关于地高辛死亡率增加,但同样有研究支持地高辛与死亡率没有关联<sup>[10, 11]</sup>,分析原因是临床医生更倾向于对严重心衰的患者应用地高辛,导致即使复杂的统计模型也不能调整的偏差<sup>[12]</sup>。

关于药物复律,目前指南上房颤合并心衰可用的抗心律失常药物仅限于多非利特或胺碘酮,然而两者都有相关的安全问题。胺碘酮是目前心衰合并房颤的一线抗心律失常药物,但是具有多器官毒性,因此其长期应用需要充分监测。多中

心、随机对照房颤与充血性心衰 (AF-CHF) 研究也发现, 应用胺碘酮控制节律并不能使心衰患者受益, 长期应用胺碘酮不良反应明显且不能降低病死率<sup>[13]</sup>。多非利特可导致 QT 间期延长和尖端扭转型室性心动过速 (室速), 需要严密监测 QT 间期、电解质和肾脏功能, 2014 年房颤指南指出院外不可以使用多非利特进行药物复律。新一代 III 类抗心律失常药物决奈达隆, 在房颤维持窦性心律的治疗中已获大量循证依据, 但因失代偿心衰甚至心功能 II 级者应用决奈达隆后死亡率增加, 特别是提前终止的随机对照临床试验 PALLAS, 决奈达隆与安慰剂相比, 增加了卒中、心肌梗死、全身系统栓塞或心血管死亡联合终点 2.3 倍, 增加心血管原因住院治疗或死亡 1.9 倍。欧洲和美国的房颤治疗指南均不建议决奈达隆用于重症心衰 (NYHA III / IV 级)。

抗凝治疗是唯一被证实可以减少房颤患者远期死亡率的治疗。在一项超过 30 年随访跟踪的 Framingham 心脏研究中, 在控制其他危险因素后, 房颤增加了 5 倍卒中风险。LVEF 降低与脑卒中独立相关<sup>[14]</sup>, 抗凝治疗在房颤合并心衰患者中至关重要, 通过使用 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分评估抗凝指征, 并权衡出血风险, 在无禁忌证的情况下, 抗凝推荐所有房颤合并心衰患者。华法林为抗凝治疗的基石, 可以减少 66% 的缺血性中风相对危险性<sup>[15]</sup>。最近, 新型口服抗凝药物与华法林对比的 4 项随机对照试验显示了瞩目的优势, 一批新型口服抗凝药物已进入临床使用, 其中包括直接凝血酶抑制剂达比加群酯<sup>[16]</sup>, 以及三种 Xa 因子抑制剂利伐沙班<sup>[17]</sup>、阿哌沙班<sup>[18]</sup>, 和依度沙班<sup>[19]</sup>。临床荟萃分析, 与华法林相比, 新型抗凝药的全因死亡和心血管死亡发生率相对风险均减少 11%<sup>[20, 21]</sup>, 比华法林治疗存在较低的颅内出血率, 应用前景令人期待。

#### 4 心力衰竭合并心房颤动的非药物治疗

##### 4.1 射频消融

节律控制和室率控制一直房颤治疗的热点, 理论上维持窦性心律对心衰患者有益, 但是多个临床研, 如 AFFIRM<sup>[22]</sup>、AF-CHF<sup>[23]</sup>、RACE<sup>[24]</sup>、STAF<sup>[25]</sup> 等研究结果表明, 两种治疗策略对终点事件的影响是一致的, 节律控制没有达到满意的结果, 分析原因有心衰合并房颤很难转复, 且复发率高, 现有抗心律失常药物存在控制节律有效率低和不良反应。新药决奈达隆不适用于重症心衰患者, 目前尚未研发出适用于所有心功能分级的新型抗心律失常药物, 最近国内外研究热点围绕房颤射频消融术上, 使心衰患者从维持窦律中获益。

对于抗心律失常药物治疗失败的患者, 导管消融能明显改善房颤且避免抗心律失常药物毒性, 临床实践中使用已增加, 成为心衰患者房颤治疗的重要途径之一。多个临床研究表明, 明确的窦性心律恢复, 可显著改善 6 分钟步行距离、LVEF 和生活质量, 并可能逆转心室重构。此外, 因心律过速导致的心动过速性心肌病, 在恢复窦性心律后可使部分患者心衰症状完全缓解。近年来主要的房颤合并心衰的射频消融随机对照研究试验较多, 在 PABA-CHF 研究中 81 例药物难治性轻中度心衰合并房颤患者, 分为房室结消融加心脏再同步治疗 (CRT) 组与导管消融组, 导管消融组有 71% 维持窦性心律, 并能生活质量, 6 分钟步行时间和 LVEF 改善<sup>[26]</sup>。在 ARC-HF、CAMTAF 试验中, 随机分为消融组和药物控制室率组, 可见相似的结果<sup>[27, 28]</sup>。2013 年 Jones 等<sup>[29]</sup>发表对

持续心衰合并房颤患者经导管消融与药物组的随机化试验表明, 导管消融在 1 年后可明显提高患者的生存质量以及神经内分泌功能, 心衰症状也逐步得到改善。2016 年公布的多中心随机对照 AATAC 试验入选轻中度心衰及双腔 ICD/ 心室再同步心律转复除颤器 (CRT-D) 的持续性房颤患者 203 例, 分为消融组和胺碘酮药物组, 随访 2 年, 射频组有 70% 患者维持窦律, 在维持窦律、全因死亡及再住院射频组均明显优于胺碘酮组<sup>[30]</sup>。进一步的临床试验将有助于制定房颤合并心衰的策略, 另外还有三个重要的研究, 长期随访探讨临床终点事件评价射频消融获益, CASTLE-AF、RAFT-AF、CABANA 正在进行中<sup>[31-34]</sup>。

##### 4.2 控制节律的手术方法

传统的手术治疗, 如迷宫手术, 可有效控制节律, 特别是在接受瓣膜病或血管重建手术。迷宫手术是将左、右心房的心肌内做多个切口, 主要中断折返通路的潜在结构。虽然手术通常避免在心衰患者中应用, 它已被证明是安全和有效的, 能显著改善 LVEF, 心功能分级和心衰症状<sup>[35]</sup>。但是由于手术本身的创伤性和风险, 很少以控制节律为目的而实施该手术。目前多个研究试验正在进行探索外科创伤更小的术式进行消融, 利用胸腔镜进行非连续的心外膜消融灶, 可以产生完全的肺静脉隔离。在一项研究中 101 例患者, 其中 30% 有心衰症状, 在术后 1 年有 66% 患者摆脱了房颤, 主要并发症发生率为 6%<sup>[36]</sup>。

##### 4.3 心脏再同步化治疗 (CRT)

CRT 已成为心衰非药物治疗的一线选择, 双心室同步起搏的益处已经多个试验证实, 它能降低死亡率, 防止再住院, 改善症状和生活质量。但房颤对于 CRT 存在显著相关的无反应率。23 个观察性研究的荟萃分析表明, 包括 7 495 例房颤患者有较高的 CRT 无反应率 (35% vs 28%,  $P=0.001$ )<sup>[37]</sup>, 房室不同步和快速心室率可能是影响 CRT 反应的原因。2014 年中国心衰诊断和治疗指南建议, 对于永久房颤患者, NYHA 心功能 III/IV 级, 自身心室率缓慢需要起搏器者, 房室结消融导致起搏依赖, 静息心率  $\leq 60$  bpm, 活动心率  $\leq 90$  bpm, 可以考虑 CRT-P/CRT-D, 并且进一步强调起搏依赖, 确保双心室起搏尽可能接近 100%, 避免不适当的放电, 必要时应考虑房室结消融确保足够的起搏比例。

#### 5 总结

在临床, 房颤和心衰常同时存在, 相互促进, 死亡率增加。房颤和心衰具有许多共同的危险因素和发病机制。房颤合并心衰, 很多证据表明使用药物及电复律本身是无效的节律控制策略, 并没有优于室率控制。原因可能节律控制难以维持, 抗心律失常药物负面作用。作为一种节律控制策略的房颤射频消融, 越来越多的证据表明, 明确的窦性心律恢复, 可以改善心衰症状和左心室功能。将来新型抗心律失常药物的研发、房颤导管消融和外科消融技术的进步将使心衰患者从维持窦律中获益, 进而改善预后。

#### 参考文献

- [1] Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*, 1997, 6: 1360-1369.
- [2] 慢性心力衰竭合并心房颤动诊断与治疗中国专家共识, *中国医刊*, 2011, 46: 78-84.

- [3] Ferreira JP, Santos M. Heart failure and atrial fibrillation: from basic science to clinical practice. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 3133–3147.
- [4] Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11: 676–683.
- [5] 顾东风, 黄广勇, 何江, 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: 3–6.
- [6] 马长生, 刘少伟. 心力衰竭合并心房颤动的治疗策略进展. *内科理论与实践*, 2014, 9, 11–15.
- [7] 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.
- [8] Deedwania PC, Lardizabal JA. Atrial fibrillation in heart failure: a comprehensive review. *Am J Med*, 2010, 123: 198–204.
- [9] Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*, 2015, 36: 1831–1838.
- [10] Gheorghiu M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J*, 2013, 34: 1489–1497.
- [11] Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, et al. Digoxin use and subsequent outcomes among patients in a contemporary atrial fibrillation cohort. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 2691–2698.
- [12] Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin therapy: a systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*, 2015, 35: h4451.
- [13] Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2667–2677.
- [14] Hays AG, Sacco RL, Rundek T, et al. Left ventricular systolic dysfunction and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Stroke*, 2006, 37: 1715–1719.
- [15] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014, 383: 955–962.
- [16] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139–1151.
- [17] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883–891.
- [18] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981–992.
- [19] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981–992.
- [20] Dentali F, Riva N, Crowther M, et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation*, 2012, 126: 2381–2391.
- [21] 钱方毅. 心房颤动口服抗凝药进展. *中国循环杂志*, 2014, 29: 473–475.
- [22] Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*, 2004, 109: 1509–1513.
- [23] Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2667–2677.
- [24] Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002, 347: 1834–1840.
- [25] Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 1690–1696.
- [26] Khan MN, Jais P, Cummings J, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1778–1785.
- [27] Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 1894–1903.
- [28] Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7: 31–38.
- [29] Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 1894–1903.
- [30] Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation vs. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*, 2016, 133 : 1637–1644.
- [31] Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, et al. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13: 131–147.
- [32] US National Library of Medicine. NCT01420393. *ClinicalTrials.gov*, 2015, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01420393>.
- [33] Moreno J, Zamorano JL. The CABANA trial. *Eur Heart J*, 2014, 35: 1908–1909.
- [34] 张澍. 导管消融能否作为心房颤动的一线治疗方法—国际大规模临床试验 STOP-AF 及 CABANA 研究解读. *中国循环杂志*, 2011, 26: 404–406.
- [35] Ad N, Henry L, Hunt S. The impact of surgical ablation in patients with low ejection fraction, heart failure, and atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 40: 70–76.
- [36] Gehi AK, Mounsey JP, Pursell I, et al. Hybrid epicardial-endocardial ablation using a pericardioscopic technique for the treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2013, 10: 22–28.
- [37] Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*, 2011, 8: 1088–1094.

(收稿日期: 2016-02-19)

(编辑: 曹洪红)

CONTENTS OF ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

**Coronary Heart Disease Research**

- Application of Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers in AMI Patients in Central Rural Area of China From 2001 to 2011—China PEACE Retrospective Acute Myocardial Infarction Study**  
 HUO Xi-qian, LIU Jia-min, WU Xue-kun, et al.·····( 1045 )
- Impact for Incomplete Correction of Myocardial Ischemia on Long-term Prognosis in Patients With Acute Revascularization**  
 LI Jie-hui, WANG Qi, YANG Xiu-bin, et al.·····( 1051 )
- Clinical Investigation for Effects of Branch Balloon Protection Technology in Patients With Coronary Bifurcation Lesions**  
 MENG Xiao-xue, BAI Ming, ZHANG Zheng.····· ( 1056 )
- Relationship Between Helicobacter Pylori Infection and Anti-platelet Therapy Induced Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients After Percutaneous Coronary Intervention**  
 LIU Jing, ZHANG Tie-liang, DAI Yuan-hui, et al.····· ( 1060 )
- Relationship Between Estimated Glomerular Filtration Rate and Myocardial No-reflow in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction**  
 LI Feng-li, REN Fa-xin, DONG Mei.····· ( 1064 )
- Relationship Between Maximal Amplitude of Thrombelastography and Intracoronary Thrombus in Patients With Acute Coronary Syndrome**  
 WANG Yuan-yuan, LI Yue-hong, WU Ying-feng, et al.····· ( 1069 )
- Expression and Correlation Analysis of Plasma Omentin-1 and High-sensitivity C-reactive Protein in Elder Patients With Acute Coronary Syndrome**  
 MA Hui, ZHANG Shou-tao, MAO Yan-hua, et al.·····( 1074 )
- Relationship Between Hypertriglyceridemic-waist Phenotype and Clustering of Cardiovascular Risk Factors in Middle and Aged Population**  
 YUAN Ning, HUANG Xiao-bo, LIU Ya, et al.····· ( 1079 )
- Correlation Study Between Pre-operative Platelet Aggregation Rate and Peri-operative Blood Product Application in Patients With Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting**  
 LIAO Bo, WANG Xin.····· ( 1084 )

**Clinical Research**

- The Design and Scheme of Chinese Prospective Urban and Rural Epidemiological Study**  
 CHENG Xiao-ru, YAN Ruo-hua, BO Jian, et al.····· ( 1088 )
- Analysis of Atrial Fibrillation Recurrence in Patients With or Without Pulmonary Vein Triggers During Primary Circumferential Pulmonary Vein Atrium Isolation**  
 JIANG Min-yong, CHEN Hong-wu, YANG Bing, et al.·····( 1093 )
- Clinical Efficacy of Rivaroxaban and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation Combining Left Atrial Thrombosis**  
 LV Cheng, HE Yan, XU Jian, et al.····· ( 1098 )
- Effect of Primary Prevention of Implantable Cardioverter Defibrillator on Sudden Cardiac Death in 24 Patients With Dilated Cardiomyopathy**  
 GONG Xu-dong, JIANG Jun.····· ( 1102 )
- Systematic Review of New-onset Atrial Fibrillation in Patients After Transcatheter Aortic Valve Replacement**  
 ZHU Hao, REN Xiao-min, CAI Jin-zan, et al.····· ( 1106 )
- Impact of Ivabradine on Heart Rate Variability in Patients With Non-ischemic Heart Failure**  
 HE Ya-fei, LIN Wen-hua.····· ( 1111 )
- Evaluation and Validation of 24-hour Urinary Sodium Excretion by 3 Estimating Methods**  
 SUN Yi, BO Jian, PENG Ya-guang, et al.·····( 1115 )

**Basic and Experimental Research**

- Effect of Different Doses of Perindopril on Endothelial Progenitor Cell Mobilization in Rabbit Model of Acute Myocardial Infarction**  
 TAN Hong, MENG Nan, ZHANG Xia-xiao, et al.·····( 1120 )

# 阿乐<sup>®</sup> ALE

## 阿托伐他汀钙片

### Atorvastatin Calcium



## 降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)，预防动脉粥样硬化性心脑血管疾病

京药广审(文)第 2016080373 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。孕妇服用本品可能对胎儿造成伤害。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可知；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、嗝气、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 北京嘉林药业股份有限公司

ISSN 1000-3614 CN 11-2212/R 邮发代号：82-212 国内每期定价：15.00 元