

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

ISSN 1000-3614
CN 11-2212/R

中国循环杂志



ZHONGGUO XUNHUAN ZAZHI

CHINESE CIRCULATION JOURNAL

2016年9月 第31卷 第9期（总第219期）

目次

述评

冠心病计算机断层摄影术功能成像的应用现状及前景 吕滨, 戴汝平 (833)

计算机断层摄影术应用研究

冠状动脉双源计算机断层摄影术血管功能成像评价冠心病的初步研究 熊青峰, 马小静, 陈艳, 等 (836)

计算机断层摄影术冠状动脉造影对血流储备的评价 范迪, 崔光彬, 李强, 等 (840)

少见部位心脏黏液瘤的多层计算机断层摄影术和超声心动图诊断评价 李炜, 夏娟, 孙庆军, 等 (844)

临床研究

中国急性心肌梗死不同 Killip 分级患者的临床特征、治疗和预后

情况分析 陈冬生, 栾献亭, 杨进刚, 等 (849)

葡萄糖耐量受损患者胰岛素抵抗与冠状动脉侧支循环的相关性研究 常学伟, 邱春光, 张守彦, 等 (854)

吸烟对不同性别、年龄人群急性 ST 段抬高型心肌梗死发病风险的

相关性研究 张妮, 向定成, 张金霞, 等 (858)

冠状动脉内应用依替巴肽对急性心肌梗死患者冠状动脉无复流

和心肌灌注的影响 薛玲, 吴伟利, 贾小倩, 等 (862)

半乳糖凝集素-3、可溶性基质溶素-2 检测对心力衰竭诊断的

相关性研究 徐晓晓, 贾如意, 王涛, 等 (866)

亚临床甲状腺功能减退与冠状动脉旁路移植术后患者院内治疗

相关性研究 王恒, 李立环, 姚允泰, 等 (870)

首次确诊的中老年 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化影响因素的相关性研究 刘小阳, 刘超, 郑桃林, 等 (874)

21 例乳头肌肥厚型心肌病的临床特点分析 刘博, 马爱群 (878)

心肺运动试验对评估肺动脉高压患者西地那非药物效果的作用 唐毅, 柳志红, 安辰鸿, 等 (881)

左向右分流型先天性心脏病并肺动脉高压患者血浆中核因子- κ B 的

浓度变化及其与肺动脉高压关系的分析 朱丹, 郭彩艳, 彭彬, 等 (885)

闭式体外循环辅助下经右胸前外侧小切口微创心脏外科手术的临床总结 郭能瑞, 孙鹏飞, 张森, 等 (888)

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%的不良事件，详见说明书。

详见处方内容（不良反应、注意事项等）详见说明书。



本广告仅供医学药学专业人士阅读

地址：上海市静安区延安中路1228号静安嘉里中心办公楼3座19层 电话：(86 21) 22266666 传真：(86 21) 62885521 邮编：200040

【进口药品注册证号】 H20140436

【进口药品分装批准文号】 国药准字J20130083

【分装企业名称】 赛诺菲（杭州）制药有限公司

【分装企业地址】 杭州市滨江区江陵路325号

晶型II发明专利号：ZL99807458.6

浙药广审（文）第 2016010018 号

基础与实验研究

- 福辛普利对自发性高血压大鼠氧化应激水平及血管功能的影响 刘正旺, 杨华, 杨振宇, 等 (892)
蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白通路在七氟醚后处理保护心肌缺血再灌注中的作用 张静, 余鹏, 袁林辉, 等 (896)
神经调节蛋白 1 对高糖损伤的心肌细胞的保护作用及其机制 罗明雄, 陈小丹, 魏玲 (902)
通心络对同型半胱氨酸诱导大鼠心肌微血管内皮细胞损伤的干预作用及氧化应激机制研究 位庚, 刘红利, 李红蓉, 等 (908)

病例报告

- 巨大冠状动脉瘤样扩张并发急性心肌梗死一例 汪浩, 肖骏, 张泰 (877)
利伐沙班治疗非瓣膜性心房颤动左心耳血栓一例 郑黎晖, 樊晓寒, 姚焰 (891)
支架置入导致冠状动脉破裂抢救成功一例 刘玉果, 陈静, 郑振国, 等 (913)
难治性收缩性心力衰竭的优化治疗一例 周虹, 李广平, 袁如玉 (914)
反复发热、喘憋及突发意识障碍一例 王芳菲, 许钧杰, 陈未 (915)

难忘病例

- 谈医学生涯中部分难忘病例 (五十九) 陈在嘉 (916)

综述

- 急性冠状动脉综合征特殊人群的抗栓治疗新进展 王欢欢, 袁晋青 (918)
射血分数保留性心力衰竭的病理生理机制和治疗进展 柴珂, 王华, 杨杰孚 (921)
经皮肺动脉瓣置入术——现状和未来方向 刘倩倩, 逢坤静 (924)
脱氢表雄酮在肺动脉高压中的研究进展 张艺韬, 曾伟杰, 程康林 (928)
左心室受累的致心律失常心肌病研究进展 范思洋, 樊晓寒 (931)
二尖瓣脱垂的流行病学与病因学研究进展 郭颖, 黄晓红 (934)

读者·作者·编者

- 本刊已启用稿件管理系统 (895)
心血管中文期刊影响因子排名:《中国循环杂志》第二 (917)

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 戴汝平 陈在嘉 陈兰英 郭静莹 程昱声 胡盛寿 唐朝枢 顾东风 王天佑 赵连成 柯元南 李建军 吴学思 何作祥 张健 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	梅平 本期责任排版 彭中康 通联部 陈闻 佟金 新媒体部 卢芳

中国循环杂志

ZHONGGUO XUNHUAN ZAZHI
CHINESE CIRCULATION JOURNAL

月刊 Monthly

1986年3月创刊
Established in March, 1986

主编 高润霖
Editor-in-Chief GAO Run-lin

副社长 杜玉环
Vice President DU Yu-huan

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

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

通联部主任 陈闻
Director, Liaison Department CHEN Wen

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

主管 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会

主办 中国医学科学院
100730, 北京市东单三条九号

编辑 中国循环杂志编辑委员会
100037, 北京市西城区北礼士路 167 号
(阜外医院内)
电话(传真): (010) 68331758
Email: xunhuanzazhishe@sina.com

出版 中国循环杂志社
100037, 北京市西城区北礼士路 167 号
电话(传真): (010) 68331758

印刷 博大时代(北京)印刷有限公司

发行 国内: 北京报刊发行局
国外总发行: 中国国际图书贸易总公司
100048, 北京市车公庄西路 35 号
国外发行代号: BM 5982

邮购 中国循环杂志通联部
100037, 北京市西城区北礼士路 167 号
电话: (010) 68331974 68331758
Email: zgzhzz@vip.163.com

订购 全国各地邮电局
邮发代号: 82-212

Supervisor National Health and Family Planning
Commission of the People's Republic of China

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

Editing Editorial Board of Chinese Circulation Journal
167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China
(In: Fu Wai Hospital)
Tel (Fax): 86-10-68331758
Email: xunhuanzazhishe@sina.com

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

Printing Printshop Bodashidai Beijing

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

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

National Mail-Order
Code: 82-212

第 31 卷 第 9 期 (总第 219 期) 2016 年 9 月 24 日出版
Vol. 31 No. 9 (Serial No. 219) Publication date: September 24, 2016

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

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

《中国核心期刊(遴选)数据库》收录
中文核心期刊

中国循环杂志

核
心
刊

《中国循环杂志》于1986年3月创刊

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

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

广告经营许可证: 京西工商广字第0162号

编辑: 中国循环杂志编辑委员会

出版: 中国循环杂志社

发行: 国内: 北京报刊发行局

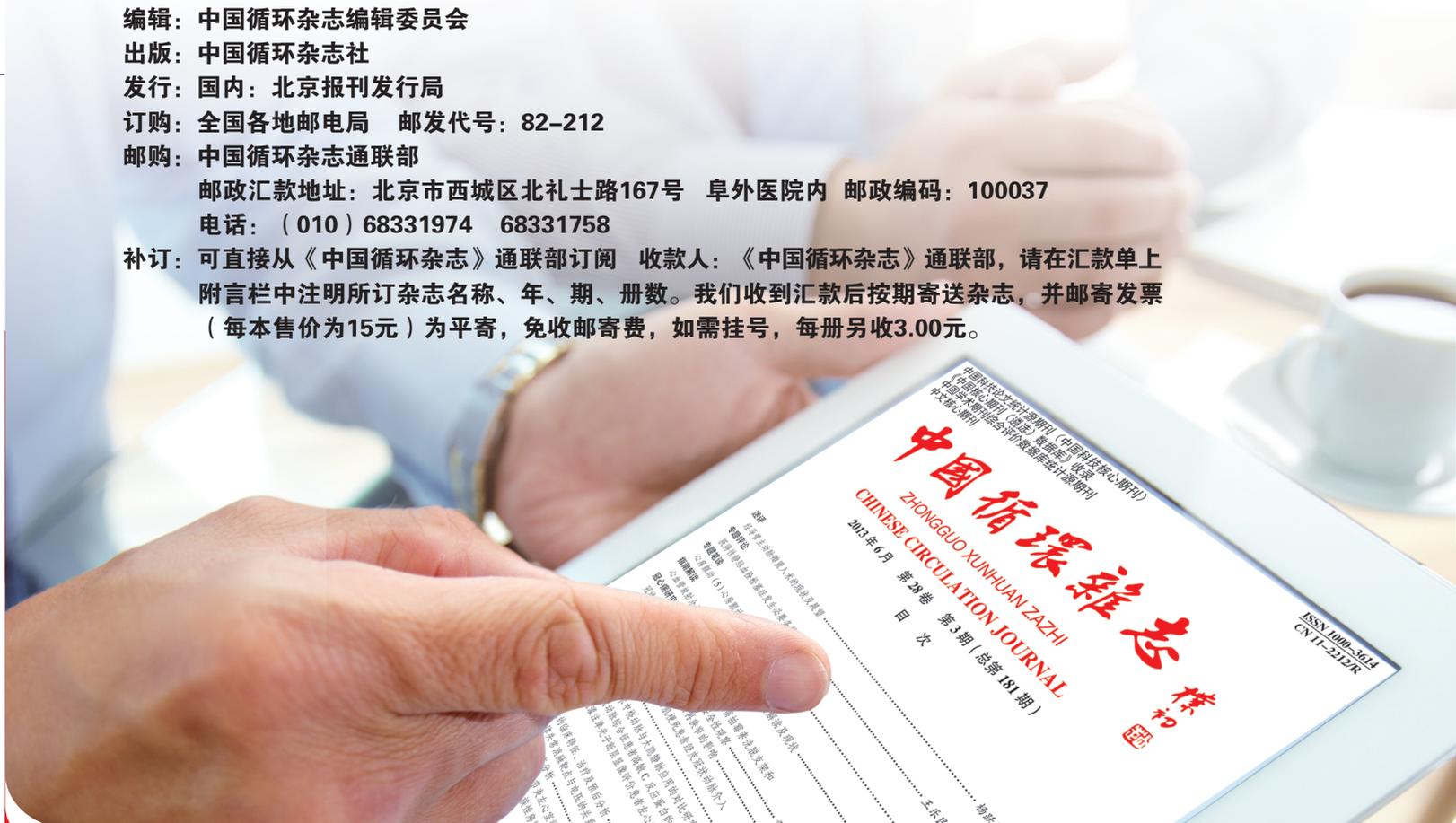
订购: 全国各地邮电局 邮发代号: 82-212

邮购: 中国循环杂志通联部

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

电话: (010) 68331974 68331758

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



欢迎订阅《中国循环杂志》

订阅电话: 68331974 68331758

Email: zgxhzz@vip.163.com

述评

冠心病计算机断层摄影术功能成像的应用现状及前景

吕滨, 戴汝平

摘要 临床医学的进步离不开医学影像设备的发展和应用技术水平的提高。计算机断层摄影术(CT)冠状动脉血管成像应用短短十年, 已经成为门诊筛查、排除或者确诊冠心病的重要工具。近年 CT 心肌灌注成像(CTP)和 CT 血流储备分数(CT-FFR)等功能学 CT 影像技术迅速推出, 并获得重要循证医学研究证据, 临床广泛关注, 被认为具有改变临床诊断和治疗路径、优化冠心病诊疗策略和改善预后的作用。本文对这些新技术的现状和前景做一简要介绍, 以期尽快在我国获得临床应用。

关键词 评论; 体层摄影术, X 线计算机; 心肌灌注成像; 血流储备

目前冠心病的临床诊断技术分为“解剖”诊断和“功能”诊断两类。“解剖”诊断用于观察冠状动脉粥样硬化斑块及其所造成的管壁及管腔改变, 主要诊断技术包括有创的经导管冠状动脉造影(CAG), 血管内超声(IVUS)、光学相干断层(OCT), 以及无创的计算机断层摄影术(CT)冠状动脉造影(CTA)、心脏磁共振成像(CMR)等, 用以评价冠状血管解剖结构。“功能”诊断用于评估冠状动脉狭窄的血流动力学、心肌血流灌注及心脏运动功能, 主要诊断技术包括: 运动负荷心电图、心肌灌注成像(MPI)、超声心动图、单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)、正电子发射断层(PET)和 CMR 等及上述方法的负荷试验。近来, CT“功能”成像技术逐步进入临床应用阶段。

当前, 冠心病的诊断仍以 CAG 显示的冠状动脉管腔狭窄 $\geq 50\%$ 为诊断金标准。但是, 临床实践证明, 除了管腔狭窄程度以外, 斑块评估及心肌血流灌注等功能评估对于治疗策略制定不可或缺, 甚至更为重要。当前, 在多种检查技术中, CTA 能够同时兼顾“解剖”和“功能”检查。诚如所知, 64 排或更高档次 CT 设备已经广泛应用于临床, 对冠状动脉斑块和管腔狭窄程度等“解剖”诊断得到认可, 近几年开发的 CT“功能”成像已成为研究和临床应用热点。本文仅对冠心病 CT 功能成像新技术做简要介绍。

1 CT 功能成像技术

1.1 连续动态 CT 心肌灌注成像(dynamic CT perfusion imaging, CTP)

该技术是通过连续扫描获得对比剂灌注心肌的时间衰减曲线(时间密度曲线, TDC), 通过数学模型计算心肌血流量(MBF)值, 计算原理可理解为 TDC 曲线的上升斜率与血流量相关, 而曲线下面积与血流体积相关。目前该技术在高端 CT 设备上均有软硬件支持, 最大优势是能够定量评估心肌内血流和灌注量。

1.2 CT 血流储备分数(CT fractional flow reserve, CT-FFR)

冠状动脉 FFR 是指存在狭窄病变时, 血管的最大血流量与假设不存在狭窄病变时所能获得的最大血流量之比, 换算成压力, 即狭窄远端压力与狭窄近段血管的压力之比, 比值 < 0.75 , 说明该狭窄具有血流动力学意义。因此, FFR 测量需要用导管技术完成。而 CT 采用 CTA 图像, 经后处理软件分析获得 FFR 值, 称为 CT-FFR。该图像能够显示冠状动脉血管狭窄和斑块信息, 同时能够提供任意血管部位的 FFR 值。CT-FFR 技术的优势是, 它只需要一次 CT 扫描, 不需应用腺苷等负荷药物, 却能够提供解剖和功能测量指标。

1.3 CT 心脏运动成像

早在 20 世纪 80~90 年代, 电子束 CT (electron beam CT, EBCT) 通过心脏“电影”技术, 实现了心脏运

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 放射影像中心
作者简介: 吕滨 主任医师 放射影像科主任 博士 主要从事心血管病影像学研究 Email: blu@vip.sina.com 通讯作者: 戴汝平
Email: rupingdai2013@163.com
中图分类号: R541.4 文献标识码: C 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0833-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.001

动功能成像, 可以评估心室整体(global)和区域(regional)运动功能。目前的多排螺旋 CT 亦可以实现, 只是由于全心动周期扫描, X 线辐射剂量较高, 而且, 磁共振成像及超声心动图可以很好实现该功能, 目前在临床不提倡常规应用, 因此本文不做介绍。

2 冠心病 CT 功能成像的临床应用现状

2.1 连续动态 CTP 的临床应用研究

目前已经有较多的研究证实, CTP 与核素等传统 MPI 技术相比, 具有良好诊断一致性。Kurata 等首次应用 16 排 MDCT 对 12 例疑似冠心病患者进行动态负荷 CTP 临床试验, 与 SPECT 比较诊断一致性可达 83%。Blankstein 等应用第一代双源 CT (dual source CT, DSCT) 对 34 例疑似冠心病患者进行动态心肌负荷 CTP, 与 SPECT 相比较, CTP 诊断敏感性、特异性、阳性预测值 (PPV) 和阴性预测值 (NPV) 分别为 84%, 80%, 71%, 90%, 从而证实 CTP 可以初步用于临床对心肌缺血的诊断。随着 CT 技术发展, Nasir 等开始应用 320 排宽体探测器对 20 例患者进行 CTP 检查, 同样与临床常用的 SPECT 相比, CTP 诊断敏感性、特异性、PPV、NPV 分别提升为 94%、98%、94% 和 98%。

CORE320 是第一项 CTP 领域国际多中心临床试验, 共入组 381 例稳定性心绞痛患者。其结果证实, 以 CAG 为参照, 相比于 SPECT, CT 对冠心病的诊断更加准确, 受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积分别为 0.78 和 0.69; 而在心肌缺血诊断方面, CT 较 SPECT 检查的优势是 CTA (观察解剖) 与 CTP (观察功能) 结合, 较单独 CCTA 或 SPECT 可获得额外的诊断价值, ROC 曲线下面积可以提升为 0.87。

Cury 等进行的另一项多中心、多厂家 CTP 非劣效性临床试验结果证实, CTP 与 SPECT 具有良好的诊断一致性 (87%), CTP 诊断可逆性心肌灌注缺损的敏感性、特异性、准确性分别为 90%、84% 和 85%, 而 CTA 以 50% 狭窄为标准, 诊断心肌缺血的准确性仅为 69%, 从而证实 CTP 诊断有意义狭窄的准确性明显优于 CTA。Bamberg 等采用 $MBF < 75 \text{ ml} / (100 \text{ g 心肌重量} \cdot \text{min})$ 作为诊断标准, 同时应用 CTA 图像的狭窄率诊断指标, 显示 CT 诊断有血流动力学意义冠状动脉血管狭窄的敏感性和特异性分别达到 93% 和 87%。

2.2 CT-FFR 的临床应用研究

2009 年新英格兰杂志发表了著名的 FAME-1 研究结果, 提出基于造影(解剖)和 FFR (功能) 指导的再血管化治疗与单纯造影指导相比, 可以降低 28% 的主要心脏不良事件 (MACE)。后续的随访显示, 对于没有血流动力学意义的狭窄, 再血管化治疗患者并不获益。因此, FFR 测量迅速成为临床诊断缺血和支架介入治疗适应证的标准。CT-FFR 也随之兴起。

2011 年发表了 CT-FFR 的第一个国际多中心研究 DISCOVER-FLOW, 共纳入 103 例稳定性心绞痛患者, 以经导管测量的 FFR < 0.80 为缺血诊断标准, 在血管水平 CT-FFR 诊断有意义缺血性狭窄的准确性为 84.3%, 敏感性为 87.9%, 特异性为 82.2%; 而 CTA 诊断的准确性为 58.5%, 敏感性为 91.4%, 特异性仅为 39.6%, 说明 CTA 基于狭窄的诊断, 导致过高的假阳性。2012 年发表了 DeFACTO 研究, 该研究纳入 252 例患者, 以经导管测量的 FFR 值为金标准, CT-FFR 与 CTA 相比, 对于存在中度狭窄 (30%~70%) 的患者, 在不降低诊断特异性的情况下, CT-FFR 诊断的敏感性从 CTA 的 37% 提高到 82%。随后的 2014 年, CT-FFR 领域又发表了 NXT 研究, 该研究的试验方法相似, 纳入 254 例患者, 以经导管 FFR 结果为参照, 再次证明了 CT-FFR 较 CTA 单纯观察管腔狭窄, 可以显著提高诊断具有血流动力学意义狭窄病变的特异性 (从 34% 提高到 79%), 减少了假阳性病例, 间接说明了单纯依赖管腔狭窄“解剖”诊断的限度。

2.3 CTP 和 CT-FFR 的临床应用限度

(1) CTP 应用限度: CTP 普及应用需要高端设备提供软、硬件支持, 扫描的辐射剂量较高、图像伪影、以及检查耗时等。目前仅国际高端 CT 设备具有 CTP 扫描和图像后处理分析功能。一次 CTA 加上负荷 CTP 检查, 患者需要接受 5~10 毫西弗 (mSv), 与 SPECT 辐射剂量 (12.7 ± 0.4) mSv 相当。通过提高时间分辨率、改善扫描模式、低管电压成像、管电流调制及运用迭代重建算法等手段有助于降低辐射剂量。

CTP 可以量化诊断, 但是诊断标准不够确定。以 $MBF < 75 \text{ ml} / (100 \text{ g 心肌重量} \cdot \text{min})$ 为诊断缺血的标准, 图像伪影常常会导致假阳性。通过增加探测器覆盖范围、控制心率, 改进校正算法等, 有助于改善伪影干扰、提高图像质量和诊断准确性。该领域的最新荟萃分析对一共 24 篇文章 1 507 例患者进行总结, 目前 CTP 各研究间存在较大变异, 各研究的样本量多数都不大, CT 扫描方案也不尽相同, 指出以后标准化 CT 操作技

术是必要的。

(2) CT-FFR 应用限度:CT-FFR 成像原理本身存在局限性,因为它是模拟腺苷负荷后血管的最大充血状态,而不是真正的应用腺苷,如有微循环障碍的患者,CT-FFR 难以将其准确建立模型,因而准确性降低。CT-FFR 对 CTA 原始图像有很高的要求,如图像的运动伪影、大量钙化等,在一定程度上限制了其临床应用。另外 CT-FFR 目前全球仅美国 Heart Flow 一家公司有软件可以完成此项工作。

3 冠心病 CT 功能成像的应用前景

3.1 对临床诊断路径的改变

冠心病的诊断即需要解剖诊断又需要功能诊断,特别是对于有意义狭窄病变的血流动力学评估,以及供血区域心肌缺血的诊断则显得十分重要,因为该血管拟行再血管化(冠状动脉支架和搭桥手术)治疗,靶血管治疗的适应证选择就显得十分重要。通过将 CTA 与 CTP 或者 CT-FFR 的结合,可以提高冠心病诊断的特异性,精准诊断缺血“肇事血管”和“肇事病变”,减少不必要的过度介入治疗,使得 CT 成为能够进行冠心病解剖加功能诊断的“一站式”评估技术。

目前循证医学研究初步证明,CTA 阳性辅以 CTP 为患者带来更大的获益,即 CTA 和 CTP 均为阳性,则推荐患者行进一步的 CAG 进而选择介入或者冠状动脉搭桥手术治疗。但是,可能约 20% 以下的患者出现 CTA 阳性(>70% 以上狭窄)而 CTP 阴性,或者 CTA<70% 狭窄(不够介入治疗指征)而 CTP 阳性,则需要密切结合临床,做出最利于患者的治疗决策。最近也有文献证明,这样的诊断流程较传统的首选功能影像学诊断、以及首选造影诊断,经济效益比(cost-effective)是最合理的见流程图 1。

3.2 CT 功能成像具有广泛临床应用前景

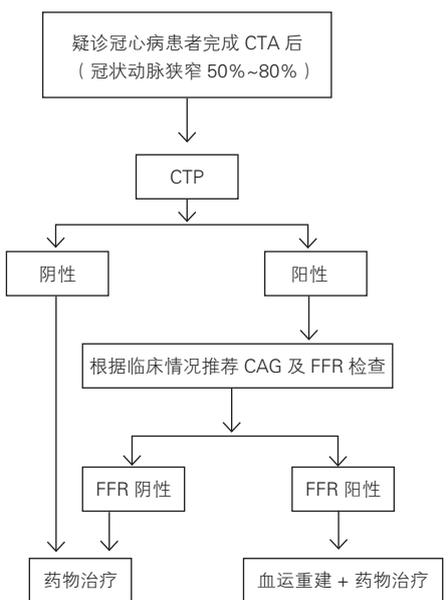
最近两年,基于 CTA 解剖诊断的循证医学研究已经证明,单纯的 CTA,较过去基于单纯功能影像诊断路径,已经能够让患者在 3 年随访中获益更多。但是,目前尚缺乏 CTA 加 CTP 或者 CTA 加 CT-FFR,即解剖加功能一站式诊断,除了能够进一步提高诊断准确性以外,是否能够更加降低冠心病事件,从而让患者更加获益的证据。推荐上述诊断路径,需要大型临床试验来证实。目前 CTP 软件硬件已具备条件在国内 5~10 家医院开展研究,而 CT-FFR 则需要在国内实现软件的突破。在此之前,推广 CT 功能学检查的临床应用,需要明确适应证患者、规范扫描和测量技术参数、增加患者安全性,以及完成这些技术的卫生经济学评价。

4 总结

经过 10 余年的临床应用,CTA 评价冠状动脉解剖病变(狭窄和斑块)已经成熟而被广泛认可。上述基于 CT 的功能成像技术,主要包括连续动态 CTP 和 CT-FFR,一经问世和发表,便引起极大关注。该技术属于无创,不增加患者负担,辐射剂量已经显著降低,安全性高,性价比高,容易普及。对冠心病的精准治疗,有重要意义。未来需要通过前瞻性随机大样本的循证医学研究,进一步规范成像技术、诊断标准,使 CT 这项唯一能够实现冠状动脉解剖和功能评价的无创技术,更好地应用于临床为患者服务。“精准医疗”影像学先行。

(收稿日期:2016-07-09)

(编辑:梅平)



注:CTA:计算机断层摄影术(CT)冠状动脉造影;CTP:连续动态 CT 心肌灌注成像;CAG:冠状动脉造影;FFR:血流储备分数

图 1 CTA+CTP 的诊断流程

计算机断层摄影术应用研究

冠状动脉双源计算机断层摄影术血管功能成像评价冠心病的初步研究

熊青峰, 马小静, 陈艳, 陈鑫, 李炜, 双东思, 许娟, 李林, 陈险峰

摘要

目的: 运用冠状动脉双源计算机断层摄影术(CT)血管功能成像初步评价冠心病。

方法: 我院自 2014-09 至 2015-10 期间在临床疑似非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者 200 例中入选经双源 CT 血管造影(Dual-source CT angiography, DSCTA)判断左冠状动脉前降支管腔狭窄为临界值的患者共 57 例, CT 检查后 1 周内行选择性冠状动脉造影(Selective Coronary Angiography, SCA)证实其狭窄程度, 并行导管法测量血流储备分数(FFR), 以 FFR 0.80 为临界值将 57 例患者分为 FFR < 0.80 组 27 例和 FFR ≥ 0.80 组 30 例, 测量左心室前壁、侧壁心肌及左心室腔 CT 值及舒张期、收缩期节段室壁厚度, 比较各组前壁与侧壁相对 CT 值差异, 以及前壁与侧壁舒张末期心肌厚度及室壁增厚率。

结果:(1) FFR < 0.80 组前壁与侧壁心肌比较: 相对 CT 值($P=0.000$)、舒张末期心肌厚度($P=0.000$)、心肌增厚率($P=0.001$)均减低, 差异均有统计学意义。(2) FFR ≥ 0.80 组前壁与侧壁心肌比较: 相对 CT 值($P=0.000$)、舒张末期心肌厚度($P=0.018$)均减低, 差异均有统计学意义; 心肌增厚率($P=0.186$)差异无统计学意义。(3) FFR < 0.80 组与 FFR ≥ 0.80 组比较: 前壁相对 CT 值($P<0.05$)及心肌增厚率($P<0.001$)均减低, 差异均有统计学意义, 而心肌舒张末期心肌厚度差异无统计学意义(P 值为 0.964)。

结论: CT 测定的数据具有临床治疗病例选择的参考价值。

关键词 冠状动脉疾病; 体层摄影术, X 线计算机; 心血管造影术; 血流储备

Preliminary Evaluation of Coronary Artery Disease by Dual-source CT Functional Imaging in Relevant Patients

XIONG Qing-feng, MA Xiao-jing, CHEN Yan, CHEN Xin, LI Wei, SHUANG Dong-si, XU Juan, LI Lin, CHEN Xian-feng. Imaging Center, Wuhan Asia Heart Hospital, Wuhan (430000), Hubei, China
Corresponding Author: MA Xiao-jing, Email: 1256760455@qq.com

Abstract

Objective: To preliminarily evaluate coronary heart disease (CAD) by dual-source CT vascular functional imaging in relevant patients.

Methods: A total of 200 patients with suspected non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) in our hospital from 2014-09 to 2015-10 were enrolled, 57 of them received dual-source CT angiography (DSCTA) and diagnosed for critical value of left anterior descending (LAD) stenosis; the patients were further examined by selective coronary angiography (SCA) within 1 week to confirm the degree of stenosis. Meanwhile, fractional flow reserve (FFR) was measured and taking FFR 0.8 as cut off point, the patients were divided into 2 groups: FFR<0.8 group, $n=27$ and FFR≥0.8 group, $n=30$. The values of left ventricular anterior wall, side wall, left ventricular cavity and the segmental thickness in diastolic and systolic stages were measured; relative CT value between ventricular anterior wall and side wall was compared, myocardium thickness at the end-diastolic stage was also compared.

Results: ① In FFR<0.8 group, compared with the side wall, anterior wall had decreased relative CT value ($P=0.000$), myocardium thickness at the end-diastolic stage ($P=0.000$) and myocardial wall thickening rate ($P=0.001$). ② In FFR≥0.8 group, compared with the side wall, anterior wall had decreased relative CT value ($P=0.000$), myocardium thickness at the end-diastolic stage ($P=0.018$), while similar myocardial wall thickening rate ($P=0.186$). ③ Compared with FFR≥0.8 group, the patients in FFR<0.8

基金项目: 2015 年湖北省自然科学基金资助(WJ2015MB170)

作者单位: 430000 湖北省武汉市, 武汉亚洲心脏病医院 影像中心(熊青峰、马小静、陈艳、陈鑫、李炜、许娟、李林、陈险峰), 介入中心(双东思)

作者简介: 熊青峰 副主任医师 硕士 研究方向: 冠心病影像诊断 Email: qingtong17@126.com 通讯作者: 马小静 Email: 1256760455@qq.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0836-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.002

group presented reduced relative CT value in anterior wall ($P<0.05$) and myocardial wall thickening rate ($P<0.001$), while similar myocardium thickness at the end-diastolic stage ($P=0.964$).

Conclusion: CT information may provide the reference value for treating patients in clinical practice.

Key words Coronary artery disease; Tomography, X-ray computed; Coronary angiography; Flow reserve

(Chinese Circulation Journal, 2016, 31: 836.)

在临床上诊断冠心病往往依据临床症状、心电图和实验室检查, 由于缺少功能学指标, 临床决策常倾向于最佳药物保守治疗。血流储备分数 (FFR) 是评价血管功能相关病变的最佳指标, 研究表明^[1], FFR 可以改善患者的长期预后。冠状动脉多层螺旋计算机断层摄影术 (CT) 血管造影评价血管管壁斑块及管腔狭窄程度技术成熟, 还可评价心肌灌注及心肌功能^[2, 3]。本研究以 FFR 为标准, 通过冠状动脉双源 CT 血管功能成像评价冠心病, 初步探讨冠状动脉管腔解剖狭窄联合节段心肌功能在鉴别冠心病功能相关血管病变的价值。

1 资料与方法

病例选择: 选择我院自 2014-09 至 2015-10 期间在我院住院疑似非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者 200 例。入选标准:(1) 依据近 1 个月内出现明显诱因的心绞痛, 或出现静息心绞痛, 或心绞痛发作次数突然增多;(2) 持续时间延长;(3) 诱发阈值降低;(4) 程度加重。共入选 57 例(男 32 例, 女 25 例), 平均年龄 (58.00 ± 6.02) 岁; 其中不稳定性心绞痛 44 例(主要临床表现为轻微活动胸痛, 舌下含服硝酸甘油不能完全缓解, 血超敏肌钙蛋白正常); 非 ST 段抬高型急性心肌梗死 13 例[心电图 ST 段压低 ≥ 0.1 mV, 或一过性 (< 30 min), 或 T 波倒置 ≥ 0.2 mV, 其中 7 例表现为频繁胸痛, 休息时难以缓解, 2 例表现为活动耐量明显减低, 1 例表现为静息胸痛, 1 例血超敏肌钙蛋白轻度升高, 2 例胸痛症状不典型, 心电图正常]。冠状动脉 CT 血管造影及同期选择性冠状动脉造影 (SCA) 检查结果均为左前降支临界病变(狭窄程度 50%~70%)。

冠状动脉 CT 血管造影及静息心肌灌注扫描方法: 使用第二代双源螺旋 CT 进行扫描 (Siemens Somatom Definition FLASH, Siemens, 德国)。患者检查前训练呼吸并屏气 10 s, 然后行心脏平扫, 扫描范围为气管分叉下方 10~15 mm 至心脏隔面, 扫

描参数为管电压 120 kV, 管电流为 80 mAs, 准直 64 mm \times 0.6 mm, 螺距 0.20~0.50, 旋转时间 330 ms。扫描时间 7~11 s。应用对比剂示踪法, 在主动脉根部层面选择感兴趣区监测 CT 值, 触发阈值 120 HU。当兴趣区内密度达到预设值时自动启动冠状动脉及静息心肌灌注扫描, 心电门控方式扫描。扫描参数 120 kV, 380~430 mAs。根据体重指数调节对比剂用量, 对比剂使用非离子造影剂欧乃派克经肘正中静脉穿刺注入, 注射速率 3.9~4.3 ml/s, 用量 60~75 ml, 后续 30 ml 生理盐水。扫描结束后, 原始数据分别在心动周期 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80% 相位上进行横断面图像重组, 并传入工作站, 行最大密度投影 (MIP)、多平面重建 (MPR) 和曲面重建 (CPR) 成像, 要求主动脉根部 CT 值 330~380 HU, 筛选出图像质量最佳者用于冠状动脉管径、节段心肌密度及心肌功能评价。采用美国心脏协会冠状动脉改良分段方法, 由 3 名高年资医师对冠状动脉 13 个主要节段进行评价。

冠状动脉狭窄的判断: 运用飞利浦公司冠状动脉多层螺旋 CT 血管造影后处理软件进行分析, 即血管狭窄程度 = (狭窄段近心端正常血管直径 - 狭窄处直径) / 狭窄段近心端正常血管直径 $\times 100\%$ 。选取左心室短轴面乳头肌水平心肌前壁及侧壁 CT 值评价节段心肌密度, 测量舒张期 (二尖瓣完全开放) 及收缩期 (二尖瓣完全关闭) 心肌厚度, 计算室壁增厚率。

SCA 及 FFR 测量: 所有患者均采用数字平板造影机进行, 常规多体位投照。利用 Radi 或 Volcano S5 压力导丝系统测量冠状动脉内压力, 用 6 F 或 7 F 指引导管测量主动脉根部或冠状动脉口部压力。获取静息状态下冠状动脉狭窄远端压力与主动脉根部或冠状动脉口部压力的比值 (Pd/Pa 值) 后, 经股静脉或肘静脉输注腺苷 ($140 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$), 持续 3~6 min 或冠状动脉内注射 (右冠状动脉: 20~60 μg , 左冠状动脉: 40~120 μg) 激发最大充血状态, 读取压差最大时的 FFR 值。

分组: 以 FFR 值 0.80 为分界, FFR < 0.80 组 27 例,

男性 15 例, 女性 12 例, 其中不稳定性心绞痛 16 例, 非 ST 段抬高型急性心肌梗死 11 例。FFR ≥ 0.80 组 30 例, 男性 17 例, 女性 13 例, 其中不稳定性心绞痛 28 例, 非 ST 段抬高型急性心肌梗死 2 例。

统计学分析: 采用 SPSS 14.4 软件进行单因素方差分析, 数据采集用 $\bar{x} \pm s$ 表示。选择自身对照, 以正常回旋支血管相应供血区的左心室侧壁心肌作为对照。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

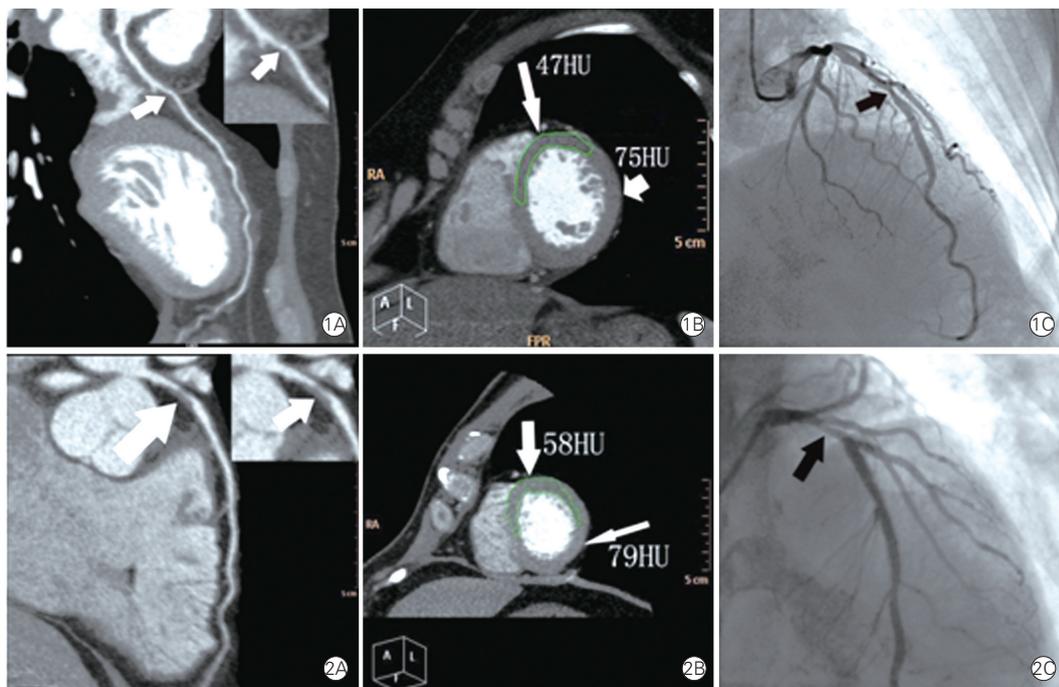
双源 CT 血管造影 (DSCTA) 诊断结果: 两组患者经 DSCTA 诊断冠状动脉左前降支管腔狭窄 (图 1A、2A), 左心室短轴乳头肌水平可见前壁及前间隔早期血流灌注减低 (图 1B、2B), 同期经 SCA 证实冠状动脉左前降支为临界病变 (狭窄程度 50%~70%, 图 1C、2C)。

两组患者血管临界病变功能学评估结果 (表 1): (1) FFR < 0.80 组前壁与侧壁心肌比较: 相对 CT 值 (P=0.000)、舒张末期心肌厚度 (P=0.000)、心肌增厚率 (P=0.001) 均减低, 差异均有统计学意义。(2) FFR ≥ 0.80 组前壁与侧壁心肌比较: 相对 CT 值 (P=0.000) 及舒张末期心肌厚度 (P=0.018) 均减低差异均有统计学意义, 心肌增厚率虽减低, 但差异无统计学意义 (P=0.186)。(3) FFR < 0.80 组与 FFR ≥ 0.80 组比较, 前壁心肌相对 CT 值 (P<0.05)、心肌增厚率 (P<0.001) 均减低, 差异具有统计学意义, 而心肌舒张末期心肌厚度差异无统计学意义 (P=0.964)。

表 1 两组患者血管临界病变功能学评估结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	心肌相对 CT 值	P 值	舒张末期心肌厚度 (mm)	P 值	心肌增厚率 (%)	P 值
FFR < 0.80 组	27		0.000		0.000		0.001
前壁		0.220 \pm 0.019		5.900 \pm 0.739		0.12 \pm 0.226	
侧壁		0.290 \pm 0.015		7.270 \pm 0.968		0.34 \pm 0.185	
FFR ≥ 0.80 组	30		0.000		0.018		0.186
前壁		0.240 \pm 0.018*		5.8 \pm 1.317		0.35 \pm 0.141**	
侧壁		0.300 \pm 0.014		6.680 \pm 1.238		0.41 \pm 0.161	

注: FFR: 血流储备分数; CT: 计算机断层摄影术。与 FFR < 0.80 组同指标前壁比较 *P<0.05 **P<0.001



注: 图 1 为一典型病例, 男性患者 49 岁, 诊断冠心病, 心绞痛, 心肌钙蛋白正常。1A: 冠状动脉双源计算机断层摄影术 (CT) 血管造影 (DSCTA) 显示左冠状动脉前降支近中段管壁软斑块, CT 值 37 HU, 管腔狭窄 70%。1B: 左心室短轴靠近心尖部前壁及前间隔心肌密度减低。1C: 选择性冠状动脉造影 (SCA) 显示冠状动脉左前降支近中段管腔狭窄 70%, 血流储备分数 (FFR) 0.75, 行经皮冠状动脉介入治疗 (PCI)。图 2 为一典型病例, 男性患者 52 岁, 诊断冠心病, 心绞痛, 心肌钙蛋白正常。2A: DSCTA 显示冠状动脉左前降支近中段管壁软斑块, CT 值 40 HU, 管腔狭窄 70%。2B: 左心室短轴乳头肌水平前壁及前间隔心肌密度减低。2C: SCA 显示左冠状动脉前降支中段管腔狭窄 70%, FFR 0.81, 行药物保守治疗

图 1~2 冠状动脉 DSCTA 及 SCA 结果

3 讨论

心肌缺血是临床中实施经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的直接依据。PCI 术前评价由管腔狭窄导致的节段心肌缺血及心肌功能减低是行血管重建术的重要前提。多层螺旋 CT 冠状动脉造影 (CTA) 评价冠状动脉管腔狭窄程度属无创性检查, 造影剂用量及辐射剂量较以往明显减低^[4, 5], 其评价管腔狭窄准确性较以往明显提高^[6]。2015 年欧洲心脏

病协会已推荐对低中危冠心病患者适合行冠状动脉 CTA 检查。然而,对于临界性病变或管壁钙化明显时,单纯基于血管解剖形态判断的冠状动脉 CTA 检查,由于缺少与血流动力学相关的功能学指标,高估或低估管腔狭窄程度,误导临床决策事件时有发生。文献报道^[7],影像融合技术可提高对冠心病心肌缺血的认识,这种融合是血管解剖与心肌功能的有机结合,可明显提高对冠心病的认识。

冠状动脉 CTA 检查技术成熟,其基本流程为用高压注射器经肘静脉注射非离子型含碘造影剂,通过一次肺循环,首次到达冠状动脉循环,属于心肌首过灌注范畴。DSCTA 具备较高的时间分辨率和空间分辨率,可通过测量节段心肌 CT 值来反映心肌早期灌注,通过测量节段心肌厚度及增厚率反映节段心肌功能。将冠状动脉管腔解剖狭窄联合节段心肌早期灌注及节段心肌功能,可为冠心病诊断提供更多客观依据。临床中,SCA 对于 30%~70% 临界病变,临床决策常处于两难境地,一方面,为避免发生本不必行 PCI 的检查,临床常给予最佳药物治疗,但可能漏掉一些应当积极 PCI 治疗的临界病变的病例,而这些临界病变恰恰是临床发生主要不良心血管事件的重要危险因素^[8]。因此,仅依据冠状动脉解剖狭窄程度来决定治疗策略存在明显不足。FFR 检查是目前准确判断功能相关血管病变的可靠手段。一般认为,比值 ≥ 0.80 时,相应节段心肌缺血可能性小,而当比值 < 0.80 时,相应节段心肌很可能有缺血^[9]。FFR 结合 SCA 能明确病变血管是否为功能相关血管,从而指导支架置入,改善患者预后^[1],但无疑增加患者医疗费用^[10]。另一方面,SCA 和血管内超声认定冠状动脉重度狭窄需要行 PCI 治疗,由于可能并不是功能相关的管腔狭窄,对这些不存在功能意义的管腔狭窄进行干预并不能改善患者预后^[11]。

本研究中,病变血管解剖狭窄均为临界病变,与正常侧壁心肌比较,两组前壁心肌相对 CT 值均减低,且前壁心肌舒张末期厚度均较侧壁心肌变薄,说明血管临界病变可导致相应节段心肌早期血流灌注减低,进而阻碍心肌主动舒张,应引起足够重视。两组间前壁心肌相对 CT 值具有统计学差异,这提示早期血流灌注减低虽然不等于心肌缺血,但可导致心肌缺血,而舒张末期两组间前壁心肌厚度并没有统计学差异,这又说明当早期血流灌注减低时,舒张末期相应节段心肌的主动舒张功能降低,这是一种可逆的适应性调节,一旦血流灌注改善,这种主动舒张功能也会随之改善。本研究还发现,

虽然两组病例均为临界病变,但导致的临床结果并不相同,说明仅凭冠状动脉管腔狭窄程度并不能判断功能相关的血管病变,需要结合血管病理解剖及相应节段心肌功能综合分析。另外,心肌增厚率在两组中的表现也并不相同,FFR < 0.80 组前壁与侧壁以及两组间前壁心肌增厚率均具有统计学差异,而 FFR ≥ 0.80 组前壁与侧壁心肌增厚率统计学差异不明显,说明心肌增厚率能更好的反映病变血管的功能,与既往文献报道一致^[12]。

因此,单纯依据冠状动脉管腔解剖狭窄程度决定治疗方式存在明显不足。冠状动脉 DSCTA 检查,将血管解剖狭窄与功能指标相结合,对判断冠心病病情具有重要作用。

参考文献

- [1] Kirtane AJ, Marshall JJ. The benefit of ischemia-based revascularization for stable ischemic heart disease: the impact of FAME 2. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81: 1-3.
- [2] 杨蓓,肖建伟,金朝林,等.基于 64 层 CT 的左冠状动脉前降支动脉硬化程度与左心功能改变相关性研究. *放射学实践*, 2010, 25: 1245-1248.
- [3] 张传臣,张兆琪,王精,等.320 层容积 CT 心肌灌注成像对心肌灌注缺损的诊断价值. *中华放射学杂志*, 2012, 42: 396-400.
- [4] 葛尚,王涛,潘昌杰,等.双源 CT “双低”冠状动脉成像质量及辐射剂量的研究. *中华放射医学与防护杂志*, 2015, 35: 226-230.
- [5] Park EA, Lee W, Kim KW. Iterative reconstruction of dual-source coronary CT angiography: assessment of image quality and radiation dose. *Inter J Cardiac Imaging*, 2012, 28: 1775-1786.
- [6] 吴宁,蒲红,王娜,等.慢性完全闭塞冠状动脉患者介入术前双源 CT 评估及指导分析. *介入放射学杂志*, 2015, 23: 1069-1072.
- [7] 赵英,王蓓,焦建,等.单一影像与融合影像对比评价 2 型糖尿病冠状动脉病变对心肌血供影响的研究. *中国循环杂志*, 2012, 27: 25-28.
- [8] Lansky AJ, Goto K, Cristea E, et al. Clinical and angiographic predictors of short- and long-term ischemic events in acute coronary syndromes: results from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy (ACUITY) trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3: 308-316.
- [9] De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2012, 367: 991-1001.
- [10] Sakurai S, Takashima H, Waseda K, et al. Influence of plaque characteristics on fractional flow reserve for coronary lesions with intermediate to obstructive stenosis: insights from integrated-backscatter intravascular ultrasound analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2015, 31: 1295-1301.
- [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] 张学洪,叶雪存,葛郁芝,等.实时三维超声心动图评价冠心病室壁运动幅度及舒张功能. *中国循环杂志*, 2012, 27: 274-277.

(收稿日期: 2016-02-05)

(编辑: 梅平)

计算机断层摄影术应用研究

计算机断层摄影术冠状动脉造影对血流储备的评价

范迪, 崔光彬, 李强, 朱佳, 王玮, 夏国志, 项羽

摘要

目的: 计算机断层摄影术冠状动脉(冠脉)造影(CTA)评价血流储备的准确性及临床应用价值。

方法: 回顾性分析 2013-10 至 2015-10 于第四军医大学唐都医院、陕西省人民医院住院患者 43 例, 男 29 例(67.4%), 平均年龄(60.2±10.1)岁。入选患者均在冠脉造影术前 1 周内行 CTA 检查, 两项检查的间隔时间均为(5.4±1.6) d。选择冠脉临界病变(狭窄 50%~70%)为靶血管, 经导管压力导丝测定血流储备分数(FFR), 记录相关影像数据, 计算 CTA 测定的血流储备分数(FFR_{CT})。

结果: 入选 43 例患者中共计 48 段冠脉为靶血管, 以 FFR 为金标准, FFR_{CT} 诊断准确性 83.3%, 敏感性 75.0%, 特异性 89.3%, 阳性预测值 83.3%, 阴性预测值 83.3%; 与 FFR 呈显著相关($r=0.704$, $P<0.001$); Bland-Altman 分析显示 95% 一致界限为(-0.12~0.16), 95.8% (46/48) 点落在一致性界限内, 4.2% (2/48) 点在 95% 一致性界限外, 两者具有良好一致性; 受试者工作特征曲线下面积 0.871 (95% 可信区间: 0.770~0.973)。

结论: CTA 能够准确评价血流储备, 有望成为指导冠脉临界病变治疗策略选择的检查方法。

关键词 冠状动脉疾病; 体层摄影术, X 线计算机; 血流储备分数; 心肌; 心血管造影术

Evaluation of Fractional Flow Reserve Determined by CT Coronary Angiography in Relevant Patients

FAN Di, CUI Guang-bin, LI Qiang, ZHU Jia, WANG Wei, XIA Guo-zhi, XIANG Yu.

Department of Radiology, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an (710038), Shannxi, China

Corresponding Author: CUI Guang-bin, Email: cuightd@163.com

Abstract

Objective: To evaluate the accuracy and clinical value of fractional flow reserve (FFR) determined by CT coronary angiography (CTA) in relevant patients.

Methods: A total of 43 patients treated in our hospitals from 2013-10 to 2015-10 were retrospectively studied. There were 29 (67.40%) with male gender, the average age was (60.2±10.1) years. The patients received CTA at 1 week prior coronary angiography (CAG), the interval between CTA and CAG was (5.4±1.6) days. FFR was measured by both CAG and CTA (FFR_{CT}) in selected target vessel which was defined as maximal diameter reduction 50% to 70%. The imaging data were recorded and compared, FFR_{CT} was calculated.

Results: 48 vessels from 43 patients were eligible for analysis as target vessels. FFR_{CT} was evaluated based on the gold criteria of FFR. FFR_{CT} had the diagnostic accuracy at 83.3%, sensitivity 75.0%, specificity 89.3% and positive predictive value was 83.3%, negative predictive value was 83.3% respectively. FFR and FFR_{CT} showed obvious correlation ($r=0.704$, $P<0.001$); Bland-Altman analysis presented good concordance with 95% limits of agreement for FFR_{CT} and FFR value ranged from -0.12 to 0.16, and 95.8% of the points (46/48) fell in the 95% limit of agreement, Receiver operating characteristic curve indicated that AUC of FFR_{CT} was 0.871 (95% CI 0.770-0.973).

Conclusion: CTA could accurately assess FFR, and FFR_{CT} might be used in guiding the treatment for patients with intermediate coronary stenosis in clinical practice.

Key words Coronary artery disease; Tomography, X-ray computed; Fractional flow reserve, myocardial; Coronary angiography

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:840.)

作者单位: 710038 陕西省西安市, 中国人民解放军第四军医大学第二附属医院(唐都医院)放射科(范迪、崔光彬、李强、朱佳、王玮); 西安交通大学第一附属医院 心内科(夏国志); 陕西省人民医院 心内科(项羽)

作者简介: 范迪 住院医师 学士 主要从事冠状动脉疾病的影像学研究 Email: hatoz@126.com 通讯作者: 崔光彬 Email: cuightd@163.com
中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0840-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.003

冠状动脉(冠脉)临界病变干预策略的选择一直颇受争议,经导管压力导丝测定血流储备分数(FFR)是评价临界病变是否引起心肌缺血的金标准^[1];但因其有创性、费用昂贵及手术并发症等,临床开展有一定难度。结合计算机断层摄影术(CT)冠脉造影(CTA)与计算流体力学技术,模拟冠脉血流动力学,计算病变血管 CTA 测定的血流储备分数(FFR_{CT}),是一项崭新无创检测体系,其诊断准确性及临床应用价值引起广泛关注^[2]。

1 资料与方法

研究对象:回顾性分析 2013-10 至 2015-10 于第四军医大学唐都医院及陕西省人民医院住院患者 43 例,男 29 例(67.4%),平均年龄(60.2±10.1)岁。体质量指数(25.4±6.1)kg/m²,高血压 27 例(62.8%),糖尿病 13 例(30.2%),高血脂 19 例(44.2%),吸烟 16 例(37.2%);接受常规药物治疗(抗血小板类、他汀类等)40 例(93.0%)。纳入标准:冠脉造影(CAG)示血管直径>2.0 mm、最重狭窄 50%~70%;行导管压力导丝测量冠脉内压力,术前 1 周内行 CTA 检查。排除标准:1 周内病情恶化、急性或陈旧性心肌梗死、既往行冠脉血运重建术、左主干病变、心肌桥、腺苷及造影剂过敏等。

CTA 检查:43 例患者均在 CAG 术前 1 周内行 CTA 检查,德国西门子公司 Somatom Definition 双源 CT,检查前 3 min 舌下含服硝酸甘油 0.5 mg,以 5.0 ml/s 双筒高压注射碘普罗胺(370 mg/ml)50~80 ml 和生理盐水 40 ml 冲洗。扫描范围从气管分叉至心脏膈面,扫描参数设定:管电压 120 kV,管电流 450 mA,准直 0.5 mm×64×2,转速 0.35 s,重建层厚 0.5 mm、间隔 0.5 mm。将扫描图像传输到 Vitrea Fx 工作站,三维重建冠脉树,经 HeartFlow 软件(Inc, Redwood City, California)处理获得 FFR_{CT} 结果^[3]。

CAG 检查:43 例患者与 CTA 检查的时间间隔均为(5.4±1.6) d。经桡动脉或股动脉途径依次行左、右血管造影,造影前冠脉内给予硝酸甘油 200 μg,至少采集 5 个投射体位的左冠脉影像及 2 个投射体位的右冠脉影像,必要时加其他体位至冠脉各段能够充分显示,取狭窄程度最重的体位,以直径法测定病变血管狭窄程度。

FFR 测定:美国圣犹达公司提供检测系统,经

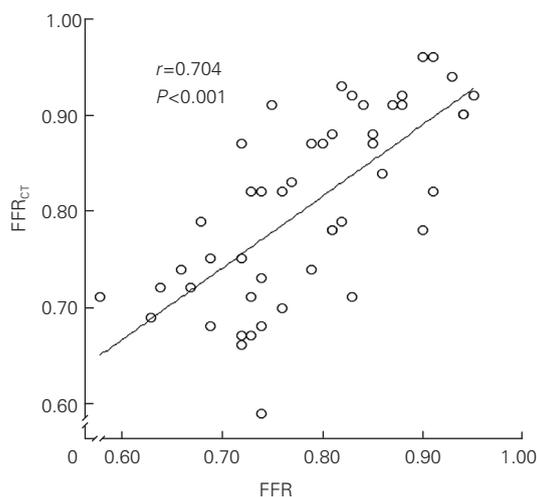
指引导管送入压力感受器至靶血管的近端(主动脉根部或冠脉口部),然后前送压力感受器至病变远端;18 G 针头经股静脉输注腺苷[140 μg/(kg·min), 3~6 min]或冠脉内弹丸式注射(右冠脉:40 μg,左冠脉 60 μg)激发最大充血状态;分别记录压力数值,计算 FFR = 压力导丝测量狭窄远端冠脉内平均压(Pd) / 指引导管测量主动脉根部或冠脉口平均压(Pa)。

统计学方法:所有数据应用 SPSS13.0 统计软件处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以百分比表示。诊断试验四格表计算准确性、敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值;受试者工作特征(ROC)曲线测定曲线下面积;相关性检验采用 Spearman 相关分析。MedCalc 绘制 Bland-Altman 图进行一致性分析。*P*<0.05 为有统计学意义。

2 结果

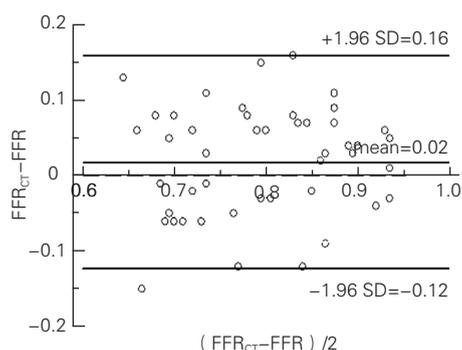
冠脉造影结果:43 例患者中 52 段冠脉为临界病变,其中右冠脉 10 段(19.2%),前降支 34 段(65.4%),回旋支 8 段(15.4%);对比 CTA 检查结果,1 例右冠的临界病变低估为 25%,1 例前降支病变高估为 90%,1 例回旋支病变高估为 75%,1 例漏诊;以上 4 支血管予以剔除,最终确定以检查同一部位临界病变的段冠脉为靶血管 48 段。CAG 时患者的心率比做 CTA 检查时的慢[(68.0±5.8)次/min vs (71.1±9.3)次/min],差异无统计学意义(*t*=1.957, *P*=0.053);靶血管的狭窄程度比较[(61.3±6.0)% vs (63.0±4.2)%],差异无统计学意义(*t*=1.629, *P*=0.107)。

FFR_{CT} 对血流储备的评价:靶血管 FFR_{CT}(0.81±0.10)与 FFR(0.79±0.09)比较无统计学意义(*t*=0.970, *P*=0.334)。Spearman 相关分析显示 FFR_{CT} 与 FFR 呈显著相关(*r*=0.704, *P*<0.001, 图 1);Bland-Altman 分析显示 95% 一致界限(-0.12~0.16),95.8%(46/48)点落在一致性界限内,4.2%(2/48)点在 95% 一致性界限外,说明两者具有良好一致性(图 2)。以 FFR<0.75 为判定心肌缺血的为标准,FFR_{CT} 诊断准确性 83.3%,敏感性 75.0%,特异性 89.3%,阳性预测值 83.3%,阴性预测值 83.3%。ROC 曲线下面积 0.871(95% 可信区间:0.770~0.973, 图 3)。



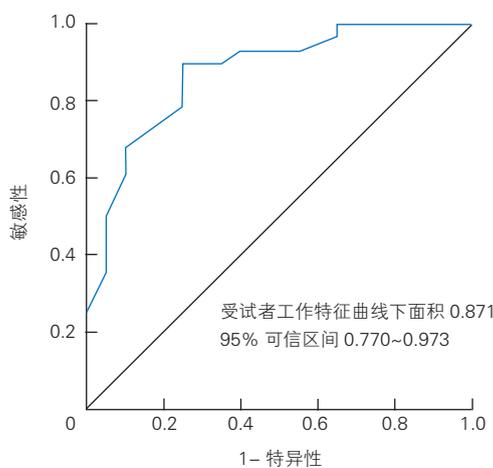
注: FFR_{CT}: CTA 测定的血流储备分数; FFR: 血流储备分数; CTA: 计算机断层摄影术冠状动脉造影

图 1 FFR_{CT} 与 FFR 的 Spearman 相关分析



注: FFR_{CT}: CTA 测定的血流储备分数; FFR: 血流储备分数; CTA: 计算机断层摄影术冠状动脉造影

图 2 FFR_{CT} 与 FFR 的 Bland-Altman 分析



注: FFR_{CT}: CTA 测定的血流储备分数; CTA: 计算机断层摄影术冠状动脉造影

图 3 FFR_{CT} 的受试者工作特征曲线下面积

3 讨论

冠脉临界病变是指 CAG 直径法测定狭窄程度为 50%~70%，国内外的焦点聚集于如何规范化治疗。众所周知，CAG 只是对血管的解剖评价，无法提供心肌缺血的客观征象。1993 年 Pijls 等^[4]首次提出 FFR 是冠脉狭窄性病变的功能性评价的可靠指标，对治疗方案的选择具有重要的指导价值。最近美国心脏病学会和美国心脏协会 (ACC/AHA) 关于冠脉介入治疗指南更新中推荐临界病变进行 FFR 测定，FFR<0.75 具有功能血流动力学意义，主张介入治疗或者冠状动脉旁路移植术，FFR ≥ 0.75，建议行药物保守治疗。因此，目前一致认为 FFR 是评价冠脉狭窄病变引起心肌缺血的金标准。FFR 作为一种有创的检查手段，存在诸多缺点，尚不能在临床上普及。随着医学图像分析和后处理技术的发展，FFR 测定技术是利用计算机方法模拟流体力学原理，将计算流体力学应用于 CTA 技术，对冠脉血管狭窄病变处的血流储备分数进行无创评价。CTA 获得冠脉三维图像，再用 HeartFlow 软件根据冠脉解剖学信息模拟冠脉血流情况，通过图像分割技术提取冠脉树和左心室的质量，获取病变部位病理生理学信息，包括斑块位置、范围、管腔狭窄程度和血流速度、平均动脉压、血液密度及粘度等参数，采用计算流体力学方法模拟静息和腺苷负荷状态下冠脉血流速度和压力，经过复杂运算，模拟计算获得冠脉树上任意一点的 FFR_{CT}^[3]。因此，FFR_{CT} 是一种将计算机影像学重建技术和模拟流体力学的功能学分析相结合的崭新方法。此过程耗时，每个病例评价大约 5 h；但作为一种无创的检查，无需药物负荷及更多放射剂量，节约医疗费用，同时对多支病变血管进行分析，不仅可以无创地鉴别心肌缺血，而且能准确定位罪犯血管及其病变部位，为进一步精准的再血管化治疗提供依据。对于微血管病变、左心室肥厚、侧支循环、陈旧性心肌梗死和金属支架等因素均直接影响 FFR_{CT}，故本研究严格纳入标准以排除这些因素干扰试验结果^[3, 5]。

迄今为止有关 FFR_{CT} 方面研究较少，现已公布的临床验证了其应用价值和准确性。DISCOVER-FLOW 研究结果显示，FFR_{CT} 诊断缺血性狭窄病变的准确性为 84.3%，敏感性为 87.9%，

特异性为 82.2%，ROC 下面积为 0.90；分析认为与有创 FFR 相比， FFR_{CT} 具有较高的诊断准确性，能精确识别引起心肌缺血的狭窄性病变^[6]。DeFACTO 研究针对中度狭窄(30%~70%)的 FFR_{CT} 相对于 CTA 的诊断敏感度从 37% 提高到 82%^[7]。NXT 研究采取多中心、前瞻性设计， FFR_{CT} 对临界病变导致心肌缺血具有较高的检验效能，其准确性 86%、敏感性 84%、特异性 86%，而且与有创 FFR 相关性良好 ($r=0.82$, $P<0.001$)^[8]。综上所述， FFR_{CT} 结合了 CTA 和 FFR 的优势，可以从结构和功能两方面来评估冠脉狭窄性病变。

在本研究中，靶血管狭窄程度 CTA 结果略高估于 CAG 结果，但无统计学意义，可以消除心率、药物、检查时间间隔、阅片主观等因素的干扰。 FFR_{CT} 与 FFR 测定值无差异，并且两者亦呈显著相关 ($r=0.704$, $P<0.001$)；同时发现 FFR_{CT} 诊断准确性 83.3%，敏感性 75.0%，特异性 89.3%，阳性预测值 83.3%，阴性预测值 83.3%。ROC 曲线下面积 0.871；表明 FFR_{CT} 对临界病变的血流储备具有较高诊断价值；经 Bland-Altman 分析， FFR_{CT} 与血流储备评价的金标准具有良好一致性。

因此，我们认为对于血流储备评价， FFR_{CT} 与 FFR 同样有较高诊断准确性，作为一种无创地检查手段可用于指导冠脉临界病变的治疗策略选择。 FFR_{CT} 的出现，将迈向解剖性狭窄与功能性缺血相结合的崭新时代，实现对冠心病“一站式”诊疗。本研究局限性在于小样本、回顾性分析，入选病例需同时行 CTA 及 CAG 检查，存在选择性偏倚，并且 FFR_{CT} 是模拟而非实际情况下冠脉负荷状态，其应用价值需进一步采取多中心、大样本前瞻性临床研究以获取更多的循证医学证据，相信具有广泛的临床应用前景^[9]。

参考文献

- [1] 延荣强, 陈纪林. 冠状动脉临界病变的有创评价和治疗. 中国循环杂志, 2012, 174: 156-158.
- [2] Kakouros N, Rybicki FJ, Mitsouras D, et al. Coronary pressure-derived fractional flow reserve in the assessment of coronary artery stenoses. Eur Radiol, 2013, 23: 958-967.
- [3] Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. J Am Coll Cardiol, 2013, 61: 2233-2241.
- [4] Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and lateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation, 1993, 87: 1354-1367.
- [5] 王莽原, 宋江平, 胡盛寿. 血流储备分数的临床应用和优缺点及近期进展. 中国循环杂志, 2015, 30: 599-601.
- [6] Koo BK, Erglis A, Doh JH, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. J Am Coll Cardiol, 2011, 58: 1989-1997.
- [7] Nakazato R, Park HB, Berman DS, et al. Non-invasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography from coronary lesions with intermediate stenoses severity: results from the DeFACTO study. Circ Cardiovasc Imaging, 2013, 6: 881-889.
- [8] Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. Diagnostic performance of non-invasive fractional reserve derived from CT angiography in suspected coronary disease: The NXT trial. JACC, 2014, 63: 1145-1155.
- [9] Min JK, Koo BK, Erglis A, et al. Usefulness of noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms for intermediate stenoses confirmed by quantitative coronary angiography. Am J Cardiol, 2012, 110: 971-976.

(收稿日期: 2015-11-30)

(编辑: 曹洪红)

计算机断层摄影术应用研究

少见部位心脏黏液瘤的多层计算机断层摄影术和超声心动图诊断评价

李炜, 夏娟, 孙庆军, 马小静, 王黎, 陈鑫, 熊青峰, 彭志远

摘要

目的: 通过分析心脏多发或少见部位黏液瘤患者的影像学资料, 探讨多层计算机断层摄影术(MSCT)和超声心动图对其联合检查的必要性。

方法: 收集我院 2003-02 至 2015-12 经手术证实的 14 例多发和非起源于左心房卵圆窝的心脏黏液瘤, 分析其 MSCT 征象, 并与超声心动图结果对照。

结果: 14 例患者中超声心动图明确诊断 12 例, 准确率约 85.7%; MSCT 诊断 11 例, 准确率约 84.6%。术前超声心动图和 MSCT 对此类多发或非常规位置起源心脏黏液瘤的诊断准确率基本相当且优势互补, 超声心动图对于瘤体的运动、瘤蒂的位置、形态和附着点判断优于 MSCT。而 MSCT 可同时排除有无肺动脉栓塞以及冠状动脉病变。

结论: 多发或起源少见部位的心脏黏液瘤既有着与常规单发左心房黏液瘤相似的影像学表现, 又有其特殊征象, 两种检查方法密切结合, 可对此类疾病及其并发症诊断达到较高的水平, 为手术创造良好条件。

关键词 心脏黏液瘤, 多发; 体层摄影术, X 线计算机

Evaluation of Multi-slice CT and Echocardiography in Diagnosing Multiple Cardiac Myxoma Originated From Special Site of the Heart

LI Wei, XIA Juan, SUN Qing-jun, MA Xiao-jing, WANG Li, CHEN Xin, XIONG Qing-feng, PENG Zhi-yuan.

Imaging Center, Wuhan Asia Heart Hospital, Wuhan (430000), Hubei, China

Corresponding Author: MA Xiao-jing, Email: 1256760455@qq.com

Abstract

Objective: To explore the necessity of multi-slice CT (MSCT) and echocardiogram in diagnosing multiple cardiac myxoma or myxoma originated from special site of heart via analyzing medical imaging features.

Methods: A total of 14 patients with multiple cardiac myxoma or myxoma not originated from left atrium fossa ovale were studied; the patients had operation confirmed diagnosis in our hospital from 2003-02 to 2015-12, the imaging features of MSCT and echocardiography were analyzed and compared.

Results: There were 12/14 patients diagnose by echocardiography with the accuracy of 85.7% and 11 patients diagnosed by MSCT with the accuracy of 84.6%. MSCT and echocardiography had similar pre-operative accuracy and complimentary advantages for diagnosing multiple cardiac myxoma or myxoma not originated from regular site of heart. Echocardiography was superior for examining the motion, pedicle position, shape and attachment point of cardiac myxoma; MSCT may exclude pulmonary embolism and coronary artery disease at meanwhile.

Conclusion: Unconventional cardiac myxoma not only has similar image signs to typical single myxoma from left atrium, but also has the specific features; MSCT combining echocardiogram examinations could make more accurate diagnosis and provide a better condition for surgical treatment.

Key words Cardiac myxoma, multiple; Tomography, x-ray computed

(Chinese Circulation Journal, 2016,31: 844.)

作者单位: 430000 湖北省武汉市, 武汉亚洲心脏病医院 影像中心

作者简介: 李炜 副主任医师 学士 主要研究方向为心血管影像诊断 Email: liyu5586@sina.com 通讯作者: 马小静 1256760455@qq.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0844-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.004

心脏黏液瘤是临床上最常见的良性心脏肿瘤,有其特定的好发部位和典型的影像学特征,一般术前诊断不难,但临床往往发现一些较少见的病例,表现为非卵圆窝起源、多发、有家族发病倾向以及手术切除后易复发等特点,如何做到准确诊断,把握手术时机和术后随访,需要进行探讨。本文收集我院近年来所遇见的非起源左心房卵圆孔心脏黏液瘤的患者,将其影像学和病理资料做回顾性分析,旨在研究影像学对此类较为特殊心脏黏液瘤的诊断及其临床价值。

1 资料与方法

临床资料:2003-02 至 2015-12 期间我院行手术切除、有完整影像学资料[含多层计算机断层摄影术(MSCT)和超声心动图]并经手术证实为非起源于左心房卵圆窝的心脏黏液瘤 14 例,其中右心黏液瘤 8 例,左心房多发黏液瘤 2 例,左心房侧壁、二尖瓣区黏液瘤 4 例。男性 8 例,女性 6 例,年龄 15~65 岁,中位年龄 48.1 岁。

检查方法及设备:荷兰 Philips Brilliance 64 排 CT、德国 Siemens SOMATOM Definition 双源 CT 及 Siemens SOMATOM Definition Flash 双源 CT。扫描参数:(1) Philips Brilliance 64 排 CT 扫描参数:80~120 kV, 250~600 mAs, pitch:0.20~0.23, 球管旋转时间:0.40 s/周, FOV:160~200 mm, 矩阵:512×512, 层厚:0.67 mm, 重建间隔 0.33 mm。(2) Siemens SOMATOM Definition 双源 CT 扫描参数:80~120 kV, 200~400 mAs, pitch:0.18~0.30, 球管旋转时间:0.33 s/周, FOV:150~200 mm, 矩阵:512×512, 层厚:0.75 mm, 重建间隔 0.40 mm。(3) Siemens SOMATOM Definition Flash 双源 CT:80~120 kV, 200~400 mAs, pitch:0.18~0.30, 球管旋转时间:0.28 s/周, FOV:150~200 mm, 矩阵:512×512, 层厚:0.75 mm, 重建间隔 0.40 mm。扫描方案:扫描范围自气管隆突下至膈下 1 cm, 包括整个心脏。心率≤70 次/min, 无心律不齐者使用 Philips Brilliance 64 排 CT 扫描, 心率≥70 次/min 及心律不齐者使用 Siemens SOMATOM Definition 双源 CT 及 Siemens SOMATOM Definition Flash 双源 CT 扫描。检查前进行呼吸屏气训练,屏气时间 10~15 s,扫描时屏气 10~15 s。为降低患者的辐射剂量应用心电图(ECG-pulsing)管电流调节技术和 Care Dose 4D 技术(动态曝光剂量调

节技术),对于无心律不齐患者使用前瞻性心电门控技术可进一步降低辐射剂量。使用非离子型碘对比剂,浓度为 270~370 mgI/ml,注射时间为 10~15 s, 50~80 ml, 3.0~5.5 ml/s。使用 MEDRAD 双筒高压注射器,在注射完对比剂后注射生理盐水 30~40 ml, 3.0~5.5 ml/s。采用对比剂示踪技术(Bolus Tracking)扫描,兴趣区设在气管分叉水平降主动脉或升主动脉,阈值为 140~180 Hu,达到阈值后延迟 3~5 s 扫描。重建期相:Philips Brilliance 64 排 CT 常规重建 40%、75%, Siemens SOMATOM Definition 双源 CT 及 Siemens SOMATOM Definition Flash 双源 CT 由机器自动选择最佳收缩期和最佳舒张期,再根据图像质量重建其它期相。

病理检查方法:所有标本均经 10% 中性福尔马林固定,常规石蜡包埋,苏木素-依红(HE)染色,部分标本加做过碘酸雪夫染色(AB-PAS)特殊染色。

影像结果分析:以病理结果为金标准,将超声心动图和 MSCT 对瘤体的活动度、瘤体内钙化、瘤蒂的显示、以及瘤体囊性变、是否合并肺动脉栓塞这五种不同征象进行分析比较,在提供完整病史的前提下,采用双盲法分别由两位放射和超声心动图的副主任医师阅片及观察超声心动图录像,作出诊断,意见不统一时,提交全科讨论,得出最终结论。

2 结果

瘤体的影像学特征及病理分析:14 例患者瘤体边界清晰,肺部、纵隔未见病变,1 例巨大右心房内黏液瘤合并中度心包积液,余无心包积液。术后病理诊断均为良性黏液瘤,瘤体大体外观类似球形的 7 例,分叶状 6 例,乳头状 1 例,直径约 14.0~62.5 mm。

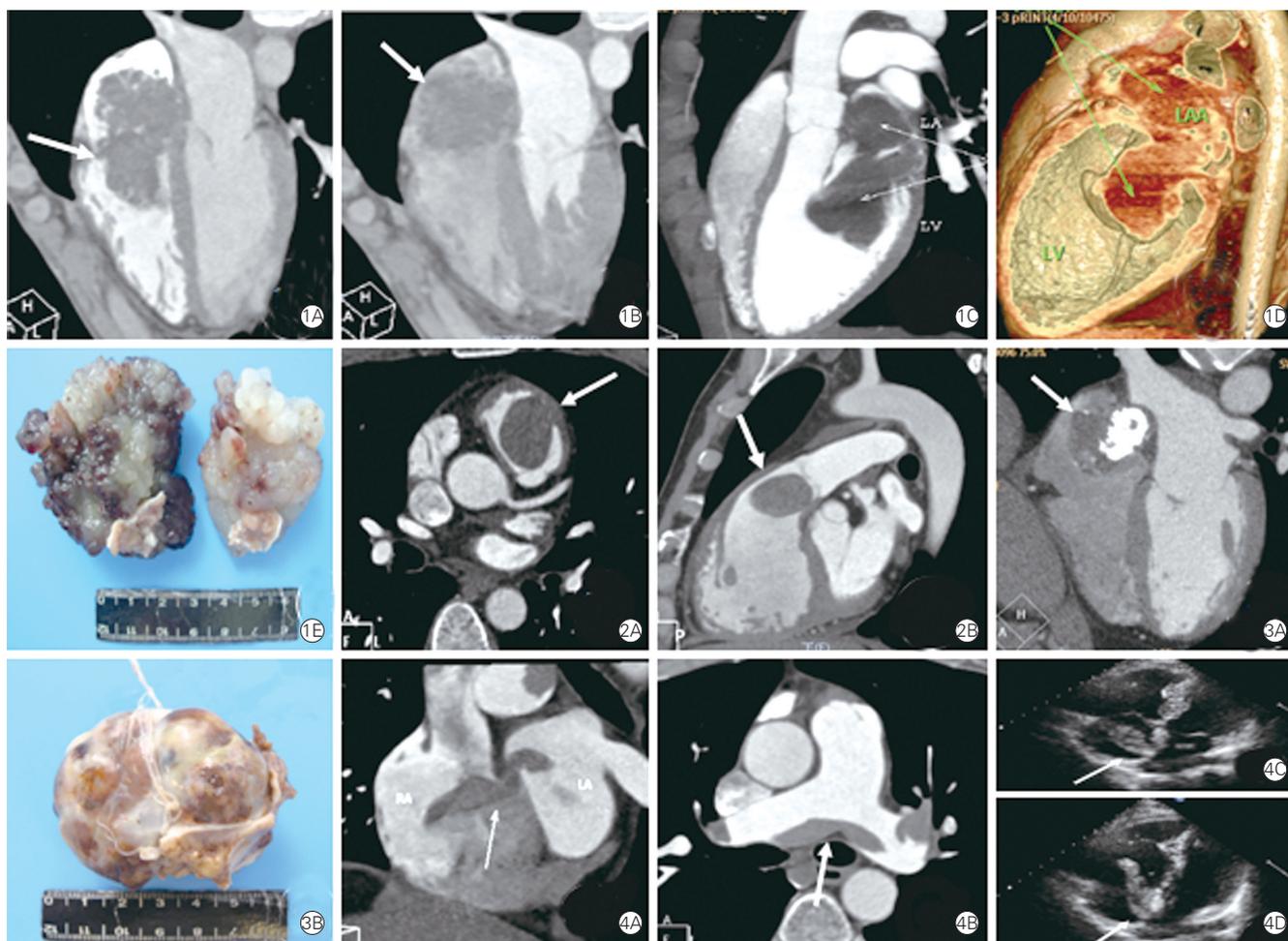
14 例患者术后病检均可见瘤蒂,瘤体根部大多有纤维组织和较短的蒂与房间隔卵圆窝或非正规位置相连,长约 10~22 mm。在瘤蒂的附着下随着高速血流来回摆动是黏液瘤最具特征性的标志,影像学表现为舒张期部分瘤体越过房室瓣进入心室,收缩期瘤体完全回缩入心房,瘤体基底部位位于房间隔卵圆窝处(图 1A、1B)。有 2 例左心房多发黏液瘤,均为青少年男性,其中 1 例瘤蒂附着于二尖瓣后瓣瓣根及左心房耳(图 1C~1E),该患者术后 6 年突发咯血,经肺血管 MSCT 检查发现黏液瘤复发,复发瘤体位于右心(图 1A、1B),并发左肺下叶后基

底段肺栓塞;另 1 例瘤蒂附着于房间隔前上缘、后下缘(临近房室环处)。2 例瘤体附着于二尖瓣瓣环和前瓣。1 例基底附着于左心房右侧壁(临近右上、下肺静脉)。1 例左心房侧壁宽基底巨大黏液瘤。右心房黏液瘤 6 例,均为有蒂单发病灶,5 例蒂附着于房间隔卵圆窝侧(图 1A、1B);1 例蒂附着于下腔静脉入右心房处,其中 2 例合并肺动脉栓塞。右心室流出道黏液瘤 1 例,蒂附着于右心室流出道前壁,超声心动图提示收缩期部分瘤体随血流冲击进入肺动脉瓣口,术后标本瘤体呈胶冻样组织,病理诊断为右心室流出道黏液瘤(图 2A、2B)。右心室黏液瘤 1 例。

14 例患者中 10 例患者超声心动图可清晰描写瘤蒂的形态、部位及蒂的长短影响黏液瘤的活动度。

而 MSCT 仅对其中 1 例右心黏液瘤瘤蒂有较清晰的描述,其余病例瘤蒂均显示欠清。因为瘤蒂一般较短,且呈软组织密度,MSCT 影像中瘤蒂大多数为瘤体所遮盖,而超声心动图检查对显示运动的物体有着天然的优势,但瘤蒂过短、瘤体与心脏连接面呈明显宽基底、以及超声心动图切面未能与瘤蒂呈切线位也影响了瘤蒂的显示。

对瘤体活动度及瘤蒂的观察,超声心动图、MSCT 与病理对照结果见表 1。MSCT 和超声心动图检查对心脏黏液瘤钙化的显示率相同,对于钙化超声心动图表现为强光点或强光斑,病灶内可见大小不一钙化,多以散在斑点状钙化为主,有 1 例右心房黏液瘤瘤体大部分钙化呈石化黏液瘤(图 3A、3B)。



注:图 1A、1B:患者术后 6 年复查,舒张和收缩期,垂直于室间隔的心脏长轴位 MIP 图,右心房、心室内可见团块状充盈缺损,活动度大。图 1C:术前斜冠状位 MIP 图显示左心房、室内不规则团块状充盈缺损,边界清晰,其内密度均匀,未见明显钙化。图 1D:矢状位三维容积成像显示瘤体之一部分位于左心房耳部(箭头所示)。图 1E:术后巨检黏液瘤两个,呈乳头状增生,均有蒂,切面示大部分区域出血、坏死,镜检黏液瘤由黏液基质和黏液细胞组成。图 2A、2B:右心室流出道内见一椭圆形充盈缺损,边界清晰,密度低且均匀,基底与右心室流出道前壁关系密切。图 3A:垂直于室间隔的心脏长轴位 MIP 图显示右心房内团块状充盈缺损,边界清晰,瘤体大部分钙化,图 3B:为术后病理标本显示瘤体包膜完整,质硬,呈砂石感,几乎成为完全钙化的包块,诊断黏液瘤石化。图 4A~4D:右心室影像图

图 1~4 少见部位心脏黏液瘤的影像图

表 1 14 例患者心脏黏液瘤影像学表现及病理对照分析 [例(%)]

项目	超声心动图	MSCT	病理
瘤体活动度	12 (85.7)	10 (71.4)	-
瘤体内钙化	2 (21.4)	2 (21.4)	2 (21.4)
瘤蒂的显示	10 (71.4)	1 (7.1)	14 (100)
瘤体囊变	3 (21.4)	2 (14.3)	4 (28.6)
肺动脉栓塞	0 (0)	2 (21.4)	-

注: MSCT: 多层计算机断层摄影术; -: 无

14 例患者中超声心动图明确诊断 12 例, 准确率约 85.7%; MSCT 诊断 11 例, 准确率约 84.6%。超声心动图与 MSCT 均未诊断的 2 例患者中, 1 例右心房黏液瘤, 瘤体巨大呈分叶状, 合并少到中量心包积液, 活动度低, MSCT 检查发现合并大面积肺动脉栓塞, 延迟扫描有轻度强化, 因此两种影像学均提示需除外恶性肿瘤可能; 另 1 例二尖瓣黏液瘤, 因瓣膜黏液瘤罕见^[1], 超声心动图和 MSCT 均仅提示二尖瓣区良性占位性病变。1 例患者右心室黏液瘤, 因瘤体活动度不大, 仅在超声心动图下可见瘤体有蒂附着于右心室游离壁轻度运动, 因此超声心动图提示黏液瘤; 而 MSCT 提示右心室良性占位性病变。

黏液瘤新生血管的形成及其并发症: 14 例患者中, 合并冠心病的 2 例, 占 14.3%, 其中前降支和右冠状动脉病变各 1 例; 冠状动脉粥样硬化 6 例, 冠状动脉正常的 6 例。7 例右心系统黏液瘤中, 2 例发现有肺动脉栓塞。14 例患者均未发现瘤体新生血管; 但在黏液瘤手术中, 有 3 例回旋支分支-左心房瘘^[2, 3], 说明有部分患者的冠状动脉参与瘤体的血供, 从而也证实了瘤体强化的原因。

3 讨论

典型的心脏黏液瘤活动度大, 有蒂附着于房间隔卵圆窝左心房侧, 收缩和舒张期可见瘤体越过二尖瓣来回摆动, 加上瘤体内低密度为主, 夹杂大小不一钙化, 据统计, 黏液瘤钙化的发生率约 14%, 而且右心的黏液瘤钙化率较高^[4]。对于此类病例, MSCT 和超声心动图诊断准确率几乎为 100%。但部分黏液瘤并不是起源于房间隔卵圆孔, 或多点、多腔室分布, 经随访可有黏液瘤复发, 常常合并卡尼尔综合征, 其发生率约占黏液瘤中的 7%^[5-7]。此类患者诊断相对复杂, 而且容易复发, 术前明确诊断和密切的术后随访显得尤为重要, 直接决定患者的预后。

单发右心房黏液瘤影像表现非常典型, MSCT 增强扫描显示界限清晰、边缘光整(规则或不规则)团块状充盈缺损, 瘤体内密度不均匀, 可有不规则轻度强化影及不同程度钙化; 特异性的影像学征象就是瘤体活动度大, 有蒂附着于房间隔中央部, 收缩期和舒张期通过三尖瓣在右心房、心室之间来回运动(图 1A、1B)。而对于左心房非卵圆窝起源或多发的黏液瘤, 因其起源部位罕见, 瘤体活动度不大而相对不易明确诊断。此类病例需要和心脏原发或转移的恶性肿瘤相鉴别, 恶性肿瘤瘤体呈宽基底侵袭性生长, 与周边组织分界不清, 无明显活动度, 可合并中到大量心包积液, 肺部、纵隔可合并转移性病变, 纵隔内淋巴结肿大, 瘤体可不同程度中度以上强化为特征; 因此, 如果 MSCT 增强扫描后瘤体大部分呈低密度且边缘清晰、无明显或仅轻度强化, 超声心动图又观察到瘤体有蒂且附蒂摆动这一较为特异的征象, 需要高度怀疑黏液瘤。对于多发黏液瘤患者特别要加强随访, 预防栓塞等突发事件, 术后病理需重视免疫组织化学检验, 为遗传学提供更全的资料^[7]。有报道家族性黏液瘤的异常基因早已得到确认, 至今仍有新的位点不断被发现^[5, 8], 期待今后随访得到新的资料。

MSCT 在一次增强扫描的同时, 可以排查冠心病^[9], 以及有无肺动脉栓塞, 特别是对老年、右心黏液瘤的患者, 这一优势显得尤为突出, 因为黏液瘤组织结构疏松, 在高速血流的冲刷下易于脱落造成不同程度肺动脉栓塞; MSCT 还可观察有无肺梗死及其他呼吸系统的疾患。特别指出的是, 右心房黏液瘤需要和黏附于卵圆窝处的血栓鉴别, 原因在于大面积肺动脉栓塞导致肺动脉高压, 右心压力升高致血栓通过卵圆孔进入左心房, 左、右心房内分别见一长短不一一条状充盈缺损, 两者之间通过卵圆孔相连, 病灶密度均匀, 边界清晰, 极易误诊为黏液瘤(图 4A); 肺动脉主干及左、右肺动脉干内见充盈缺损, 可见“马鞍征”(图 4B, 箭头所示), 考虑新鲜栓塞所致。超声心动图检查收缩期右心房内不均匀内“瘤体”反射, 边界欠清, 不规整, 附着于房间隔中央部(图 4C); 舒张期“瘤体”越过三尖瓣摆入右心室流入道(图 4D)。此例经溶栓治疗后“瘤体”消失, 证实原跨跨两心房之间的充盈缺损为血栓。笔者认为有四点可以提供两者鉴别: (1) 右心房内血栓一般形态不规则、条带状居多, 而黏液瘤一般都具有肿瘤的基本形态, 球形或不规则团块状; (2) 有合并下肢静脉曲张且超声心动图提示静脉内有血

栓的,提示有右心房血栓的可能;(3)血栓一般经过较长时间的积累,因此在超声心动图图像上一般有分层表现,而黏液瘤无此征象^[10];(4)可通过临床试验性抗凝或溶栓后超声心动图复查,如果右心房内的充盈缺损完全消失,高度提示为血栓。超声心动图对于瘤体的整体形态观察不如 MSCT,因为 MSCT 运用强大的后处理功能,任意平面用最大密度投影、多平面重建以及三维容积成像,甚至可以结合 3D 打印技术,完美展现病灶,为手术的顺利进行创造更好的条件。

超声心动图、MSCT 对不同影像学征象敏感性不一,超声心动图可以实时地观察瘤体的摆动,尤其是瘤蒂的附着点和形态观察明显优于 MSCT,据报道其与手术吻合率约 97%^[11]。心脏黏液瘤的基质和细胞组成成分不同^[12],超声心动图对瘤体囊性变较 MSCT 敏感,而 MSCT 对于钙化显示较超声心动图好。磁共振成像(MRI)检查无辐射之虞;但其扫描时间相对较长,无法显示钙化病灶,而且不能在显示瘤体的同时行冠状动脉成像。心血管造影主要依靠再循环肿瘤染色诊断和鉴别心脏肿瘤,介入属于有创检查,可能导致瘤栓事件的发生,应用受限^[2]。

黏液瘤因为其独特的组织性特征,极易引起肺循环、体循环甚至冠状动脉急性栓塞等事件的发生^[13-15],需要我们高度重视。多发或非起源于左心房卵圆窝的心脏黏液瘤相对罕见且表现各异,但其影像学诊断最核心的部分仍然是有无瘤蒂和是否在瘤蒂的附着下来回摆动,再加上瘤体大部分呈低密度、甚至囊性变,瘤体内大小不等的钙化,MSCT 和超声心动图两种技术优势互补,多模态影像诊断此类心脏黏液瘤的准确率非常高。

参考文献

- [1] 李仑霞,张立芳,浦晓龙,等.二尖瓣黏液瘤致脑梗死 2 例临床分析.卒中与神经疾病,2012,19: 296.
- [2] 刘数柯,徐通达,夏勇.罕见非冠状动脉病变致“冠心病”两例.中国循环杂志,2014,29: 142.
- [3] Suh J, Lee H, Her K, et al. Neovascularization and associated fistula formation in a left atrial myxoma: Evaluation with multidetector computed tomography. Can J Cardiol. 2014, 30: 1250. e9-1250. e11.
- [4] Hoey ETD, Mankad K, Puppala S, et al. MRI and CT appearances of cardiac tumours in adults. Clin Radiol, 2009, 64: 1214-1230.
- [5] 顾燕云,陈瑛,宋怀东,等.一例家族性 Carney 综合征临床及分子生物学研究.中华内科杂志,2004,43: 764-768.
- [6] 柳杨,孙亮亮,刘彦玲,等. Carney 综合征家系的基因突变研究.中华内分泌代谢杂志,2013,29: 579-583.
- [7] 李志刚,徐志云,周良建,等.心脏黏液瘤新的分型探讨—附复发性心脏黏液瘤二例报告及国内文献复习.中国胸心血管外科临床杂志,2010,17: 13-17.
- [8] Maleszewski JJ, Larsen BT, Kip NS, et al. RKAR1A in the development of cardiac myxoma: A study of 110 cases including isolated and syndromic tumors. Am J Surg Pathol, 2014, 38: 1079-1087.
- [9] 杜鹏,刘家,黄小勇.左心房黏液瘤 320 层 CT 影像分析.医学影像学杂志,2011,21: 198-200.
- [10] 高文祥.经胸超声心动图诊断心脏黏液瘤.医学信息,2014,27: 326.
- [11] 张智,程中伟,张抒扬,等.心脏黏液瘤的临床与超声特点.中华心血管病杂志,2012,40: 597-600.
- [12] 刘建英,张真路.心脏黏液瘤 149 例临床及病理分析.临床与实验病理学杂志,2013,29: 680-682.
- [13] Sivakumar K, Singhi A, Mohanraj A, et al. Tumor embolism from a right atrial myxoma leads to acute right heart failure after surgery and atrial septal patch dehiscence. J Am Coll Cardiol, 2014, 63: 2579.
- [14] 刘化刚,谷天祥,修宗谊,等.心房黏液瘤合并动脉栓塞的外科治疗.中国胸心血管外科临床杂志,2011,18: 576-577.
- [15] 权红军,安君,程云阁,等.多层螺旋 CT 成像对心脏黏液瘤胸腔镜下手术的指导价值.实用放射学杂志,2013,29: 1242-1310.

(收稿日期:2016-01-25)

(编辑:常文静)

临床研究

中国急性心肌梗死不同 Killip 分级患者的临床特征、治疗和预后情况分析

陈冬生, 栾献亭, 杨进刚, 王志杰, 李卫, 王杨, 许海燕, 高晓津, 伏蕊, 杨跃进, 代表中国急性心肌梗死注册 (CAMI) 登记研究组

摘要

目的: 评价不同 Killip 分级的中国急性心肌梗死 (AMI) 患者的临床特征、治疗和预后情况。

方法: 选择 2013-01 至 2014-09 中国急性心肌梗死注册研究 (CAMI) 入选的在 AMI 发作 7 天之内 25 044 例患者, 包括 18 831 例 (75.2%) ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 和 6 213 例 (24.8%) 非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI)。根据临床表现进行 Killip 分级。比较 Killip I ~ IV 级患者的临床表现、诊治过程及院内预后的差异。

结果: Killip I-IV 级患者的比例分别为 74.2%、16.8%、4.9% 和 4.1%。与 Killip I 级患者相比, Killip II ~ IV 级患者中, 女性、糖尿病、高血压、NSTEMI 和射血分数 <40%、应用主动脉内球囊反搏 (IABP) 的比例较高, 年龄较大, 就诊时心率较快, 有典型胸痛症状的比例较低 (P 均 <0.0001); Killip I ~ IV 级患者接受直接冠状动脉介入治疗 (PCI) 的比例分别为 39.2%、28.6%、13.2% 和 26.8%; Killip III 级使用直接 PCI 的比例最低 (P <0.001)。Killip 级别较高的患者使用抗血小板、他汀药、 β 受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂 / 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ACEI/ARB) 等药物治疗的比例较低 (P 均 <0.001)。Killip I ~ IV 级的院内死亡率分别为 4.0%、9.2%、17.6% 和 35.1%。多因素分析显示, 与 Killip I 级患者相比, Killip III 级 [优势比 (OR): 1.721, 95% 可信区间 (CI): 1.132~2.617] 和 Killip IV 级 (OR=3.604, 95% CI: 2.485~5.226) 的院内死亡率明显升高。

结论: 中国 AMI 患者中, Killip 分级 \geq II 级的患者约占四分之一。Killip 分级较高的患者, 接受直接 PCI 和有循证医学证据的药物比例反而较低, 尤其是 Killip III 级的患者。Killip 分级与院内死亡率较高有关。

关键词 心肌梗死; Killip 分级; 预后

Analysis of Clinical Features, Treatment and Prognosis in Acute Myocardial Infarction Patients With Different Killip Grades in China

CHEN Dong-sheng, LUAN Xian-ting, YANG Jin-gang, Wang Zhi-jie, LI Wei, WANG Yang, XU Hai-yan, GAO Xiao-jin, FU Rui, YANG Yue-jin (on behalf of China Acute Myocardial Infarction Registry)

Department of Cardiology, The Second People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan (467000), Henan, China

Corresponding Author: YANG Yue-jin, Email: yangyjfw@126.com

Abstract

Objective: To evaluate the clinical features, treatment and prognosis in acute myocardial infarction (AMI) patients with different Killip grades.

Methods: A total of 25044 AMI patients within 7 days of onset from 2003-01 to 2014-09 by CAMI registry were enrolled. There were 18831 (75.2%) patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI) and 6213 (24.8%) with NSTEMI. Killip grades I, II, III and IV groups were classified by clinical features, the diagnostic and treatment procedures and in-hospital prognosis were compared among the patients with different Killip grades.

Results: The patient's proportion in Killip grade I, II, III and IV groups were 74.2%, 16.8%, 4.9% and 4.1% respectively. Compared with Killip grade I group, Killip grade II, III, IV groups had more patients with female gender, diabetes, hypertension, NSTEMI and ejection fraction <40%, more patients received IABP, the patients were with elder age, higher heart rate at clinical visiting and less typical

基金项目: 国家“十二·五”科技支撑计划课题: 心血管疾病及其危险因素监测、预防和治疗关键技术研究 (2011BAI11B02); 国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项 (201402001)

作者单位: 467000 河南省平顶山市, 平顶山第二人民医院 心内科 (陈冬生、栾献亭); 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 冠心病诊疗中心 (杨进刚、许海燕、高晓津、伏蕊、杨跃进), 医学研究统计中心 心血管疾病国家重点实验室 (王志杰、李卫、王杨)

作者简介: 陈冬生 主治医师 学士 主要从事心内科临床研究 Email: 305994821@qq.com 通讯作者: 杨跃进 Email: yangyjfw@126.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0849-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.005

chestpainsymptoms, all $P<0.001$. The patients received primary PCI in Killip grade I, II III and IV groups were 39.2%, 28.6%, 13.2% and 26.8% respectively, the lowest primary PCI rate was in Killip grade III group, $P<0.001$. The patients with higher Killip grades had the lower medication rates of anti-platelet therapy, statins, beta blockers and ACEI/ARB, all $P<0.001$. The in-hospital mortality in Killip grade I, II III and IV groups were 4.0%, 9.2%, 17.6% and 35.1% respectively. Multiple factor analysis showed that compared with Killip grade I group, Killip grade III group (OR=1.721, 95% CI 1.132-2.617) and Killip grade IV group (OR=3.604, 95% CI 2.485-5.226) had obviously increased in-hospital mortality.

Conclusion: By our research, about 1/4 AMI patients were with heart failure at certain degree in China. The patients with higher Killip grades were having lower chance to receive primary PCI and having less medication instead especially in Killip grade III patients. Killip grades were related to in-hospital mortality.

Key words Myocardial infarction; Killip grading; Prognosis

(Chinese Circulation Journal, 2016,31: 849.)

对于急性心肌梗死 (AMI) 患者, Killip 分级是简单有效的早期危险分层工具。依据 AMI 患者的临床表现, 及时进行 Killip 分级, 不但可帮助临床医生判断风险及预后, 而且对 Killip 分级较高患者进行再灌注治疗, 对于挽救这部分高危患者的生命至关重要^[1]。但是, 有关中国不同 Killip 分级 AMI 患者的临床研究资料有限。本研究旨在分析中国急性心肌梗死注册研究 (CAMI) 中不同 Killip 分级患者的比例、人口统计学、病史、临床特征、治疗情况和转归的差异。

1 资料与方法

研究对象: 2013-01 至 2014-09 期间, CAMI 研究在全国 31 个省、市和自治区的 107 家医院连续入选发病 7 天内入院的 26 029 例 AMI 患者, 其中 985 例因 Killip 数据或出院结局不详被排除分析, 共 25 044 例 (96.2%) 患者纳入分析。CAMI 研究的设计和 AMI 的诊断标准均基于目前国际统一标准^[2,3]。研究取得了中国医学科学院阜外医院伦理委员会的批准。

定义和分组: AMI 患者的 Killip 分级标准如下: I 级: 无肺部啰音和第三心音; II 级: 肺部有啰音, 但是啰音的范围小于 1/2 肺野, 或有第三心音; III 级: 肺部啰音的范围大于 1/2 肺野; Killip IV 级: 心源性休克。

根据年龄, 将患者分为 ≤ 54 岁、55~64 岁、65~74 岁和 ≥ 75 岁四个年龄段进行分析。死亡包括死亡及因病重自动出院。出血指本次 AMI 诊治期间发生的, 病历中观察到并记录的, 可疑或已经证实的、需要就医或医疗关注的出血。再梗死指住院期间发生的, 与已有的缺血事件不同的, 有临床缺血症状和体征并有心肌酶学标志物升高证实的心肌

梗死。

统计学分析及方法: 采用 SAS 软件 (9.4 版) 分析。计数变量用百分率 (%) 表示, 各组比率之间的比较采用卡方检验或 Fisher 检验。服从正态分布的变量使用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用成组 t 检验。不服从正态分布的变量使用秩和检验。检验水准 P 取 0.05。校正影响患者预后的临床关键变量年龄、性别、ST 段抬高型心肌梗死 / 非 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI/NSTEMI)、高血压、发病时间、医院级别、糖尿病、吸烟、体重指数、梗死部位、IABP、再灌注治疗等因素后, 采用多因素 Logistic 回归模型对 Killip 分级与住院终点事件的关系进行分析。

2 结果

不同 Killip 分级患者的基线及疾病史 (表 1): Killip I ~ IV 级的 AMI 患者分别有 18 579 例 (74.2%)、4 217 例 (16.8%)、1 219 例 (4.9%) 和 1 029 例 (4.1%)。 ≥ 75 岁患者 Killip 分级为 II、III 和 IV 级的比例明显高于其他年龄段 ($P<0.0001$); 与 Killip I 级的患者相比, Killip 分级为 II、III 和 IV 级的患者中, NSTEMI、女性、高血压、糖尿病、射血分数 (EF) $<40\%$ 和发病时无胸痛的患者的比例较高 (P 均 <0.0001); 发病时间超过 24 小时的 AMI 患者, Killip 为 II ~ IV 级的患者比例明显较多 (P 均 <0.0001)。

在所有患者中, 共有 775 例使用主动脉内球囊反搏 (IABP), 其中 8.1% 的患者为 Killip III 级, 17.1% 的患者为 Killip IV 级, 应用 IABP 的 Killip III 级和 IV 级患者的比例明显高于未使用 IABP 的患者, 差异有统计学意义 ($P<0.001$)。

表 1 不同 Killip 分级患者的基线及疾病史 [例(%)]

项目	Killip I 级 (n=18 579)	Killip II 级 (n=4 217)	Killip III 级 (n=1 219)	Killip IV 级 (n=1 029)	P 值
心肌梗死类型					<0.0001
STEMI	14 306 (76.0)	3 027 (16.1)	727 (3.9)	771 (4.1)	
NSTEMI	4 273 (68.8)	1 190 (19.2)	492 (7.9)	258 (4.1)	
年龄分组					<0.0001
≤ 54 岁	6 137 (83.6)	831 (11.3)	179 (2.4)	194 (2.6)	
55~64 岁	5 192 (79.5)	953 (14.6)	212 (3.2)	215 (3.3)	
65~74 岁	4 515 (69.7)	1 277 (19.7)	388 (6.0)	299 (4.6)	
≥ 75 岁	2 786 (57.4)	1 234 (25.4)	493 (10.2)	338 (7.0)	
性别					<0.0001
男	14 730 (76.0)	3 076 (15.9)	833 (4.3)	731 (3.8)	
女	4 495 (67.5)	1 341 (20.1)	477 (7.2)	346 (5.2)	
糖尿病					<0.0001
否	15 780 (75.6)	3 369 (16.1)	905 (4.3)	831 (4.0)	
是	3 332 (66.8)	1 016 (20.4)	399 (8.0)	241 (4.8)	
高血压					<0.0001
否	9 857 (76.9)	1 900 (14.8)	539 (4.2)	514 (4.0)	
是	9 279 (70.8)	2 494 (19.0)	766 (5.8)	561 (4.3)	
高脂血症					<0.0001
否	17 691 (73.5)	4 123 (17.1)	1243 (5.2)	1 022 (4.2)	
是	1 430 (79.4)	260 (14.4)	59 (3.3)	52 (2.9)	
目前吸烟					<0.0001
否	10 104 (69.8)	2 726 (18.8)	939 (6.5)	715 (4.9)	
是	8 958 (79.2)	1 651 (14.6)	349 (3.1)	349 (3.1)	
体重指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.51 ± 11.07	24.17 ± 9.23	23.89 ± 11.35	24.29 ± 15.05	0.6469
梗死部位					<0.0001
非前壁	10 274 (76.1)	2 016 (14.9)	618 (4.6)	585 (4.3)	
前壁	8 787 (71.3)	2 362 (19.2)	683 (5.5)	486 (3.9)	
IABP 使用					<0.0001
否	18 799 (69.0)	6 264 (23.0)	1 247 (4.6)	944 (3.5)	
是	426 (55.0)	153 (19.7)	63 (8.1)	133 (17.1)	
医院级别					<0.0001
省级	6 116 (75.0)	1 467 (18.0)	325 (4.0)	246 (3.0)	
市级	10 518 (73.5)	2 371 (16.6)	771 (5.4)	641 (4.5)	
县级	2 591 (72.5)	579 (16.2)	214 (6.0)	190 (5.3)	
距发病时间					<0.0001
1~7 d	4 562 (66.0)	1 529 (22.1)	545 (7.9)	281 (4.0)	
12~24 h	2 095 (73.4)	505 (17.7)	144 (5.0)	111 (3.9)	
6~12 h	3 135 (76.6)	651 (15.9)	175 (4.3)	132 (3.2)	
3~6 h	4 785 (78.0)	901 (14.7)	198 (3.2)	250 (4.1)	
<3 h	4 414 (78.2)	742 (13.2)	208 (3.7)	278 (4.9)	
就诊时心率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	75.75 ± 16.41	82.72 ± 20.81	92.99 ± 24.92	85.67 ± 31.76	<0.0001
射血分数 <40%					<0.0001
否	14 840 (75.2)	3 312 (16.8)	889 (4.5)	684 (3.5)	
是	4 385 (69.6)	1 105 (17.5)	421 (6.7)	393 (6.2)	
胸痛					<0.0001
否	5 502 (67.1)	1 536 (18.7)	658 (8.0)	497 (6.1)	
是	13 402 (77.1)	2 769 (15.9)	608 (3.5)	549 (3.2)	

注: 括号中的百分比为行百分比。STEMI: ST 段抬高型心肌梗死; NSTEMI: 非 ST 段抬高型心肌梗死; IABP: 主动脉内球囊反搏

Killip I ~ IV 级患者的再灌注治疗和用药情况 (表 2): 有 38.6% 的 Killip I 级患者接受了直接经皮冠状动脉介入治疗 (PCI), Killip III 级的患者接受直接 PCI 的比例最低, 仅 13.0%, Killip II 和 Killip IV 级患者接受直接 PCI 的比例分别为 28.0% 和 26.4%。

在接受直接 PCI 的患者中, Killip I 级、Killip II 级和 Killip IV 级患者在 12 h 内接受直接 PCI 的比例相似, Killip III 级患者仅有 79.1% 在 12 h 内接受直接 PCI, 有 13.9% 的患者在发病超过 24 h 后接受了直接 PCI ($P < 0.001$)。

Killip IV 级患者的阿司匹林、氯吡格雷、肝素

/ 低分子肝素、血管紧张素转换酶抑制剂 / 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ACEI/ARB)、他汀药和 β 受体阻滞剂使用比例均明显低于 Killip I ~ III 级的患者 ($P < 0.001$)。Killip III 级的患者使用利尿剂的比例明显高于其他组别 ($P < 0.001$)。

Killip I ~ IV 级患者的死亡率分别为 4.0%、9.2%、17.6%、35.1% ($P < 0.001$)。Killip 分级较高的患者出血、再次心肌梗死和脑梗死的比例也较高 ($P < 0.001$)。

在校正年龄、性别、STEMI/NSTEMI、高血压、糖尿病、发病时间、医院级别、吸烟、体重指数、

梗死部位、IABP、再灌注治疗等因素后,与 Killip I 级的患者相比, Killip II 级 [优势比 (OR):1.25, 95% 可信区间 (CI):0.923~1.691] 的患者有死亡增加

的趋势, Killip III 级 (OR:1.721, 95%CI:1.132~2.617) 和 Killip IV 级 (OR:3.604, 95%CI:2.485~5.226) 的患者的死亡率明显升高。

表 2 不同 Killip 分级患者住院期间用药及再灌注治疗情况 [例 (%)]

项目	Killip I 级 (n=18 579)	Killip II 级 (n=4 217)	Killip III 级 (n=1 219)	Killip IV 级 (n=1 029)	P 值
阿司匹林	18 472 (99.4)	4 138 (98.1)	1 201 (98.5)	945 (91.8)	<0.0001
氯吡格雷	17 962 (96.7)	4 026 (95.5)	1 177 (96.6)	932 (90.6)	0.0032
肝素 / 低分子肝素	17 001 (91.5)	3 794 (90.0)	1 111 (91.1)	859 (83.5)	<0.0001
ACEI/ARB	11 321 (60.9)	2 658 (63.0)	772 (63.3)	417 (40.5)	<0.0001
他汀药	17 379 (93.5)	3 919 (92.9)	1 168 (95.8)	866 (84.2)	<0.0001
β 受体阻滞剂	13 498 (72.7)	2 971 (70.5)	733 (60.1)	481 (46.7)	<0.0001
利尿剂	4 770 (25.7)	2 630 (62.4)	998 (81.9)	643 (62.5)	<0.0001
GPIIb/IIIa 拮抗剂	5 908 (31.8)	1 171 (27.8)	194 (15.9)	276 (26.8)	<0.0001
保守治疗	9 657 (52.0)	2 744 (65.1)	1 000 (82.0)	660 (64.1)	<0.0001
直接 PCI	7 173 (38.6)	1 176 (28.0)	158 (13.0)	271 (26.4)	<0.0001
< 12 h	6 274 (87.8)	1 001 (85.1)	125 (79.1)	235 (86.7)	<0.0012
12~24 h	444 (6.2)	76 (6.5)	11 (7.0)	19 (7.0)	<0.0012
≥ 24 h	425 (5.9)	99 (8.4)	22 (13.9)	17 (6.3)	<0.0012
急诊 CABG	25 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.4)	0.1691
溶栓	1 483 (8.0)	221 (5.2)	40 (3.3)	84 (8.3)	<0.0001
死亡	741 (4.0)	387 (9.2)	214 (17.6)	361 (35.1)	<0.0001
出血事件	275 (1.5)	95 (2.3)	35 (2.9)	49 (4.8)	<0.0001
再次心肌梗塞	99 (0.5)	38 (0.9)	15 (1.2)	13 (1.3)	0.0008
脑梗塞	98 (0.5)	25 (0.6)	21 (1.7)	16 (1.6)	<0.0001

注:ACEI/ARB: 血管紧张素转换酶抑制剂 / 血管紧张素 II 受体拮抗剂; GP: 糖蛋白; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; CABG: 冠状动脉旁路移植术

3 讨论

本研究基于全国 107 家省级、市级、县级三级医院的 AMI 患者,对我国现实世界中不同 Killip 分级的 AMI 诊疗情况进行了描述。中国 AMI 患者中合并不同程度的心功能不全患者占四分之一,与国内及国外得到的结论基本一致^[4-6]。

全球急性冠状动脉事件注册研究 (GRACE) 中 Killip II 级以上的 AMI 患者死亡率是 12%, 其他国外的研究从 5% 到 23.6% 不等。本研究中 Killip II 级以上的死亡率是 14.9%, 与 GRACE 研究相似。不同研究的死亡率不同,可能与参加医院的级别、干预手段和患者特征有很大关系。

早期直接 PCI 能明显降低死亡率^[7]。但本研究发现, Killip 分级高的患者接受直接 PCI 的比例和有循证依据的药物 (抗血小板、他汀类、β 受体阻滞剂、ACEI/ARB) 反而相对较少,这与国外研究也相似^[8, 9]。尤其是 Killip III 级患者选择直接 PCI 的比例仅为 13.0%, 远远低于 Killip II 级 (28.6%) 和 Killip IV 级 (26.8%), 这可能与 Killip III 级患者往往病情较重、不能平卧或接受抗心力衰竭治疗等有关^[10]; 也不能除外我国患者发病至入院时间延迟、部分医生规避风险相关^[5, 8, 11-13]。加强医患沟通和风

险 - 获益评估对抢救危重的心肌梗死患者至关重要。

在 Killip IV 级患者中,也仅有 26.4% 的患者选择了直接 PCI 治疗,低于欧美发达国家^[14, 15]。早期血运重建是心源性休克的首选治疗手段^[16]。有研究表明,对于 Killip IV 患者,提高直接 PCI 治疗的比例可明显降低死亡率^[15]。

和其他研究一致^[8], 本研究也证实, Killip 分级较高的患者死亡风险高。虽然临床常用 GRACE 和 TIMI 等危险分层工具^[17], 但临床医生更应重视 Killip 分级在临床上的使用,因为 Killip 分级更为简单实用,而对 Killip 较高分级的患者的治疗策略也应更为积极^[18]。

本研究也有一定的局限性。首先是没有对 STEMI 和 NSTEMI 进行分别分析和统计。但 STEMI 和 NSTEMI 的病理相似,都以斑块破裂血栓形成为基础。对于 STEMI 需要再灌注,而对于合并心力衰竭的 NSTEMI,指南也是建议应用血运重建。除此之外,二者的处理并无显著不同。另一方面,该研究入选的患者总体上来源于我国较高水平的医院,而县级医院收治的心肌梗死患者仅占有所有患者的 14%, 也没有纳入村镇等卫生机构的患者,不能代表全国的所有医院的水平。

总之, Killip 分级是一项简便易行的急性心肌梗死评估和风险分层的临床工具。我们的研究发现,

Killip 分级较高的患者反而接受的基于循证医学的缺血指导策略和有创治疗策略较少, 院内不良事件发生率较高。

中国急性心肌梗死注册登记研究组参加单位:

中国医学科学院阜外医院, 哈尔滨医科大学第一附属医院, 齐齐哈尔市第一医院, 绥化市第一医院, 泰来县人民医院, 首都医科大学附属北京友谊医院, 首都医科大学附属北京同仁医院, 北京延庆县医院, 北京平谷区医院, 北京大兴区人民医院, 西安交通大学第一附属医院, 渭南市中心医院, 青海大学附属医院, 西宁市第一人民医院, 宁夏医科大学总医院, 吴忠市人民医院, 酒泉市人民医院, 金塔县人民医院, 新疆医科大学第一附属医院, 昌吉回族自治州人民医院, 阜康市人民医院, 中南大学湘雅二医院, 湘潭市中心医院, 湘乡市人民医院, 武汉同济医院, 湖北省天门市第一人民医院, 公安县人民医院, 南昌大学第二附属医院, 江西省萍乡市人民医院, 上栗县人民医院, 广东省人民医院, 江门市中心医院, 鹤山市人民医院, 广州中医药大学第一附属医院, 广西医科大学第一附属医院, 北海市人民医院, 合浦县人民医院, 贵州省人民医院, 遵义市第一人民医院, 盘县人民医院, 遵义市红花岗区人民医院, 吉林大学第一医院, 通化市中心医院, 辉南县人民医院, 中国人民解放军沈阳军区总医院, 岫岩满族自治县中心医院, 抚顺市中心医院, 天津医科大学总医院, 天津市宝坻区人民医院, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 江苏省苏北人民医院, 姜堰市人民医院, 徐州市中心医院, 福建医科大学附属协和医院, 厦门市心脏中心, 福建省龙岩市第一医院, 福建省福清市医院, 山西省心血管病医院, 山西省长治市人民医院, 屯留县人民医院, 山东省立医院, 泰安市中心医院, 新泰市人民医院, 河南省人民医院, 新乡市中心医院, 长垣县人民医院, 延津县人民医院, 林州市人民医院, 河南省平顶山市第二人民医院, 河南省叶县人民医院, 濮阳市安阳地区医院, 河北医科大学第二医院, 秦皇岛市第一医院, 浙江大学医学院附属第二医院, 浙江省台州医院, 台州市立医院, 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 华北石油管理局总医院, 秦皇岛市第二医院, 河北省沧州市人民医院, 衡水市哈励逊国际和平医院, 西华县人民医院, 濮阳市人民医院, 安徽省立医院, 阜阳市人民医院, 太和县人民医院, 内蒙古医科大学第一附属医院, 内蒙古赤峰市医院, 敖汉旗医院, 雅安市人民医院, 自贡市第一人民医院, 眉山市丹棱县人民医院, 昆明医科大学第一附属医院, 楚雄彝族自治州人民医院, 姚安县人民医院, 云南圣约翰医院, 海南省人民医院, 文昌市人民医院, 三亚市人民医院, 乌鲁木齐市友谊医院, 西藏自治区人民医院, 重庆医科大学附属第二医院, 上海市第十人民医院, 上海市奉贤区中心医院, 青海省心脑血管病专科医院, 海南藏族自治州人民医院, 青海省海东市化隆县人民医院。

参考文献

- [1] Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 2345-2353.
- [2] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 2012, 126: 2020-2035.
- [3] Xu H, Li W, Yang J, et al. The China Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry: A national long-term registry-research-education-integrated platform for exploring acute myocardial infarction in China. *Am Heart J*, 2016, 175: 193-201.
- [4] 蒋立新. CHINA PEACE 研究的启示 - 我国迫切需要进行心肌梗死等重大疾病的医疗. *中国循环杂志*, 2014, 2: 401-403.
- [5] Neskovic A, Otasevic P, Bojic M, et al. Association of Killip class on admission and left ventricular dilatation. *Am Heart J*, 1999, 137: 361.
- [6] 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.
- [7] Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, et al. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38: 979-986.
- [8] El-Menyar A, Zubaid M, AlMahmeed W, et al. Killip classification in patients with acute coronary syndrome: insight from a multicenter registry. *Am J Emerg Med*, 2012, 30: 97-103.
- [9] Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*, 2004, 109: 494-499.
- [10] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014, 371: 993-1004.
- [11] 杨跃进, 杨进刚. 提高中国急性心肌梗死患者救治水平: 从注册研究到质量提升. *中国循环杂志*, 2014, 29: 1-2.
- [12] 伏蕊, 杨跃进, 许海燕, 等. 中国不同性别急性心肌梗死患者临床症状及诱发因素的差异分析. *中国循环杂志*, 2014, 29: 964-967.
- [13] 高晓津, 杨进刚, 杨跃进, 等. 中国急性心肌梗死患者心血管危险因素分析. *中国循环杂志*, 2015, 30: 206-210.
- [14] 韩雅玲. 急性心肌梗死治疗 30 年. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2015, 7: 16-20.
- [15] Jiang L, Krumholz HM, Li X, et al. Achieving best outcomes for patients with cardiovascular disease in china by enhancing the quality of medical care and establishing a learning health-care system. *Lancet*, 2015, 386: 1493-1505.
- [16] Jeger RV, Urban P, Harkness SM, et al. Early revascularization is beneficial across all ages and a wide spectrum of cardiogenic shock severity: a pooled analysis of trials. *Acute Card Care*, 2011, 13: 14-20.
- [17] Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*, 2009, 4: e7949.
- [18] Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*, 2007, 93: 177-182.

(收稿日期: 2016-06-30)

(编辑: 汪碧蓉)

临床研究

葡萄糖耐量受损患者胰岛素抵抗与冠状动脉侧支循环的相关性研究

常学伟, 邱春光, 张守彦, 马惠芳, 田利平, 魏毅东, 魏经汉

摘要

目的: 探讨葡萄糖耐量受损(IGT)患者胰岛素抵抗(IR)与冠状动脉(冠脉)侧支循环之间的关系。

方法: 入选行冠脉造影术患者 227 例, 男性 131 例, 平均年龄(53.2 ± 11.0)岁。采用 HOMA2 法测定 IR (HOMA2-IR) 指数, 采用 Gensini 积分系统定量评定冠脉狭窄程度, 按 Rentrop 分级法对冠脉侧支循环情况进行分级, 并依此将 187 例 IGT 且至少有一支血管存在慢性闭塞病变的患者分为 4 组: Rentrop 0 级组 (n=55), Rentrop 1 级组 (n=42), Rentrop 2 级组 (n=39), Rentrop 3 级组 (n=51); 糖耐量正常且冠脉狭窄 <50% 患者作为对照组 (n=40)。

结果: 与对照组患者相比, 4 个 Rentrop 不同分级组的患者餐后 2 h 血糖 (2 h-PBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、HOMA2-IR 指数和 Gensini 积分明显增高, 空腹胰岛素 (FINS) 明显减低; 与 Rentrop 3 级组和 2 级组患者相比, Rentrop 1 级组患者 2 h-PBG 和 Rentrop 0 级组患者 2 h-PBG、HbA1c、HOMA2-IR 指数、Gensini 积分明显增高, Rentrop 0 级组患者 FINS 明显减低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。多元逐步回归分析的结果显示, HOMA2-IR 指数 ($R=0.518$, $P < 0.05$)、HbA1c ($R=1.916$, $P < 0.05$)、2 h-PBG ($R=2.130$, $P < 0.05$) 和 FINS ($R=1.547$, $P < 0.05$) 可能是冠脉狭窄程度的危险因素。二元 Logistic 逐步回归分析的结果显示, 侧支循环不良者 (Rentrop 0 级和 1 级的患者) 与 HOMA2-IR 指数 (比值比 = 1.679, 95% 可信区间: 1.101~2.558, $P=0.016$) 相关。

结论: IGT 伴冠状动脉慢性闭塞的患者, HOMA2-IR 指数显著升高, IR 是冠状动脉狭窄程度和侧支循环形成的独立危险因素。

关键词 冠状动脉疾病; 胰岛素抗药性; 葡萄糖耐量试验

Correlation Study Between Insulin Resistance and Coronary Collateral Circulation in Patients With Impaired Glucose Tolerance

CHANG Xue-wei, QIU Chun-guang, ZHANG Shou-yan, MA Hui-fang, TIAN Li-ping, WEI Yi-dong, WEI Jing-han.

Department of Cardiology, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang (471009), Henan, China

Corresponding Author: ZHANG Shou-yan, Email: zsydoctor@163.com

Abstract

Objective: To study the relationship between insulin resistance (IR) and coronary collateral circulation in patients with impaired glucose tolerance (IGT).

Methods: A total of 227 patients with coronary angiography (CAG) were studied. There were 131 patients with male gender and the average patient's age was (53.2 ± 11.0) years. IR (HOMA2-IR) index was measured by HOMA2 method, the severity level of coronary stenosis was assessed by Gensini scoring system, collateral circulation condition was determined by Rentrop classification. 187 IGT patients were divided into 4 groups: Rentrop 0 group, n=55, Rentrop 1 group, n=42, Rentrop 2 group, n=39 and Rentrop 3 group, n=51; in addition, Control group, n=40 patients with normal glucose tolerance and coronary stenosis <50%.

Results: Compared with Control group, all patients in 4 Rentrop groups had increased 2h-PBG, HbA1c, HOMA2-IR and Gensini score, while decreased fasting insulin (FINS), all $P < 0.05$. Compared with Rentrop 3 group and Rentrop 2 group, the patients in Rentrop 1 group and Rentrop 0 group had elevated 2h-PBG, HbA1c, HOMA2-IR and Gensini score, while Rentrop 0 group had reduced FINS, all $P < 0.05$. Multivariable regression analysis showed that HOMA2-IR index ($R=0.518$, $P < 0.05$), HbA1c ($R=1.916$,

作者单位: 471009 河南省洛阳市, 郑州大学附属洛阳中心医院 心血管内科(常学伟、张守彦、马惠芳、田利平); 郑州大学第一附属医院 心血管内科(邱春光、魏经汉); 同济大学附属上海第十人民医院 心血管内科(魏毅东)

作者简介: 常学伟 主治医师 硕士 主要从事冠心病的临床研究 Email: xueway@126.com 通讯作者: 张守彦 Email: zsydoctor@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0854-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.006

$P<0.05$), 2h-PBG ($R=2.130, P<0.05$) and FINS ($R=1.547, P<0.05$) might be related to the severity of coronary stenosis. Binary regression analysis indicated that poor collateral circulation (the patients in Rentrop 0 group and Rentrop 1 group) was related to HOMA2-IR index ($OR=1.679, 95\% CI 1.101-2.558, P=0.016$).

Conclusion: HOMA2-IR index could be significantly higher in patients with IGT combining chronic coronary occlusion. IR was the independent risk factor for the severity of coronary stenosis and coronary collateral formation.

Key words Coronary artery disease; Insulin drug resistance; Glucose tolerance test

(Chinese Circulation Journal, 2016,31: 854.)

葡萄糖耐量受损 (IGT) 是糖尿病的前期表现, 是冠心病的重要危险因素, 急性冠状动脉 (冠脉) 综合征患者餐后 2 h 血糖 (2 h-PBG) 和胰岛素水平与评价冠脉粥样硬化程度的 Gensini 积分呈正相关, 其值越高冠脉病变的程度越重^[1]。胰岛素抵抗 (IR) 是 IGT 的重要特征, 它可以影响内皮祖细胞和血管内皮生长因子的表达, 损伤血管内皮功能, 使新生血管生成的效应降低, 不利于侧支循环的形成, 从而增加心脑血管事件的发生率和死亡率^[2]。采用 HOMA2 法测定 IR (HOMA2-IR) 指数, 可以准确地定量评价 IR 程度^[3]。本研究拟通过对 187 例 IGT 患者 (存在冠脉闭塞病变) 和 40 例对照组患者 HOMA2-IR 指数和冠脉造影资料进行分析, 明确 IR 与冠脉狭窄程度和侧支循环形成的关系, 为临床干预提供理论依据。

1 资料与方法

研究对象: 入选 2014-10 至 2015-10 在郑州大学附属洛阳中心医院住院行冠脉造影术患者 227 例, 男性 131 例 (57.7%), 平均年龄 (53.2 ± 11.0) 岁, 排除 2 型糖尿病、急性心肌梗死、心肌病、周围血管性疾病、严重的肝肾功能异常、慢性肺病、结缔组织病、肿瘤等其他相关疾病。主支冠脉存在慢性闭塞病变的 IGT 患者 187 例 (82.4%), 年龄 39~75 岁。IGT 患者诊断标准均符合 2013 年中国 2 型糖尿病防治指南^[4], 定义为空腹血糖 <6.1 mmol/L, 且餐后 2h-PBG 浓度在 7.8~11.1 mmol/L 之间。

研究方法: 记录 227 例患者的年龄、性别、身高、体重、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 等。227 例患者禁食 12 h 后于次日清晨行葡萄糖耐量试验, 应用日立 7020 全自动生化仪 (日本) 测定总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、肌酐、尿酸、糖化血红蛋白 (HbA1c) 等生化指标, 试剂盒由上海太阳生物

技术有限公司提供; 应用 BAER ACS-180 型全自动化学发光免疫分析仪测定空腹胰岛素 (FINS), 试剂盒由广州宝迪有限公司提供。IR 指数的测定采用 HOMA2 法, HOMA2-IR 指数由电脑软件计算获得。

冠脉造影及分组: 所有患者均于住院期间在我院行冠脉造影, 采用 Judikin's 导管技术, 造影结果由两名以上有经验的医师分析完成。冠脉病变狭窄程度判定采用直径法 {狭窄 (%) = $[1 - (\text{最小狭窄直径} / \text{近远端平均直径}) \times 100\%]$ }, 冠脉狭窄程度采用 Gensini 评分系统定量评定^[5]。按 Rentrop 分级法对冠脉侧支循环情况进行分级, 并依此将 187 例 IGT 且至少有一支主支冠脉存在慢性闭塞病变的患者分为 4 组: Rentrop0 级 ($n=55$), 未见到侧支血管灌注; Rentrop1 级 ($n=42$), 可以见到侧支血管, 但造影剂没有到达被灌注动脉的心外膜部分; Rentrop2 级 ($n=39$), 可以见到侧支血管, 心外膜动脉有部分被灌注; Rentrop3 级 ($n=51$), 可以见到侧支血管, 心外膜动脉完全被灌注。40 例冠脉狭窄 $<50\%$ 且糖耐量正常患者作为对照组。

统计学方法: 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 计量资料以平均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间分类资料比较采用 χ^2 检验, 计量资料比较采用 t 检验和单因素方差分析, 应用多元逐步回归分析及二元 Logistic 逐步回归法, 分析危险因素。因 HOMA2-IR 指数呈偏态分布, 取自然对数使之正态化后进行统计分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

各组患者临床基线资料比较 (表 1): 各组年龄、性别、体重指数、吸烟史、高血压病史、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、HDL-C、LDL-C、肌酐、尿酸、空腹血糖等差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 1 各组患者临床基线资料的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=40)	Rentrop0 级组 (n=55)	Rentrop1 级组 (n=42)	Rentrop2 级组 (n=39)	Rentrop3 级组 (n=51)	P 值
年龄(岁)	51.2 ± 10.2	55.6 ± 11.7	52.2 ± 10.5	53.9 ± 11.1	52.8 ± 10.7	0.336
男/女(例)	21/19	33/22	22/20	23/16	32/19	0.808
体重指数(kg/m ²)	23.9 ± 3.0	25.3 ± 3.3	25.5 ± 3.7	24.8 ± 3.5	25.1 ± 3.5	0.231
吸烟史[例(%)]	15 (37.5)	19 (34.5)	17 (40.5)	10 (25.6)	16 (31.4)	0.666
高血压史[例(%)]	22 (55.0)	36 (65.5)	25 (59.5)	20 (51.3)	31 (60.8)	0.691
收缩压(mmHg)	123.6 ± 13.1	124.1 ± 13.3	120.8 ± 12.3	122.7 ± 12.9	119.2 ± 12.5	0.291
舒张压(mmHg)	73.2 ± 7.9	73.6 ± 8.1	71.6 ± 7.5	72.8 ± 7.2	70.7 ± 7.1	0.295
总胆固醇(mmol/L)	4.59 ± 0.92	4.92 ± 1.05	4.85 ± 1.02	5.01 ± 1.12	4.73 ± 0.99	0.366
甘油三酯(mmol/L)	1.89 ± 1.52	1.81 ± 1.45	2.15 ± 1.73	1.96 ± 1.67	1.68 ± 1.04	0.633
HDL-C(mmol/L)	1.22 ± 0.29	1.15 ± 0.27	1.20 ± 0.29	1.17 ± 0.28	1.25 ± 0.31	0.438
LDL-C(mmol/L)	2.76 ± 0.98	2.73 ± 0.96	2.80 ± 1.01	2.88 ± 1.19	2.96 ± 1.05	0.805
肌酐(μmol/L)	70.2 ± 10.3	69.8 ± 10.1	73.1 ± 10.6	74.0 ± 11.2	72.8 ± 10.8	0.231
尿酸(μmol/L)	291.6 ± 76.1	317.6 ± 80.7	320.5 ± 81.4	307.1 ± 78.2	312.9 ± 79.3	0.480
空腹血糖(mmol/L)	5.01 ± 0.52	5.26 ± 0.68	5.23 ± 0.65	5.18 ± 0.59	5.16 ± 0.57	0.359

注:HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇。1 mmHg=0.133 kPa

各组患者 Gensini 积分和 IR 等指标的比较(表 2):与对照组患者相比,4 个 Rentrop 不同分级组的患者 2h-PBG、HbA1c、HOMA2-IR 指数和 Gensini 积分明显增高, FINS 明显减低,差异均有统计学意义($P < 0.05$); Gensini 积分在 4 个 Rentrop 不同分级的各組间,呈明显的增高或减低趋势;与 Rentrop3 级组和 Rentrop2 级组患者相比, Rentrop1 级组患者 2h-PBG 和 Rentrop0 级组患者 2h-PBG、HbA1c、HOMA2-IR 指数、Gensini 积分明显增高, Rentrop0 级组患者 FINS 明显减低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

多元逐步回归分析的结果(表 3):以判定冠脉狭窄程度的 Gensini 积分为因变量,以年龄、性别、体重指数、吸烟史、高血压病史、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、HDL-C、LDL-C、肌酐、尿酸、空腹血糖、2h-PBG、HbA1c、FINS 和 HOMA2-IR 指数等指标为自变量进行多元逐步回归分析,结果显示 HOMA2-IR 指数($R=0.518$, $P < 0.05$)、HbA1c ($R=1.916$, $P < 0.05$)、2h-PBG ($R=2.130$, $P < 0.05$)和 FINS ($R=1.547$, $P < 0.05$)可能是冠脉狭窄程度的危险因素。

表 2 各组患者胰岛素抵抗各项指标、Gensini 积分的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=40)	Rentrop0 级组 (n=55)	Rentrop1 级组 (n=42)	Rentrop2 级组 (n=39)	Rentrop3 级组 (n=51)
2h-PBG(mmol/L)	6.58 ± 0.78	9.96 ± 0.99 ^{*△#}	9.78 ± 0.95 ^{*△#}	9.26 ± 0.92 [*]	8.95 ± 0.90 [*]
HbA1c(%)	5.16 ± 1.15	6.38 ± 1.40 ^{*△#}	6.11 ± 1.31 [*]	5.75 ± 1.24 [*]	5.67 ± 1.21 [*]
FINS(pmol/L)	8.89 ± 1.66	7.45 ± 1.31 ^{*△#}	7.85 ± 1.41 [*]	8.06 ± 1.50 [*]	8.19 ± 1.57 [*]
HOMA2-IR 指数	0.17 ± 0.10	0.32 ± 0.21 ^{*△#}	0.27 ± 0.18 [*]	0.24 ± 0.16 [*]	0.23 ± 0.15 [*]
Gensini 积分	17.5 ± 7.1	60.5 ± 22.3 ^{*△}	59.5 ± 21.0 [*]	56.7 ± 20.6 [*]	52.7 ± 19.5 [*]

注:2 h-PBG:餐后 2h 血糖;HbA1c:糖化血红蛋白;FINS:空腹胰岛素。与对照组相比^{*} $P < 0.05$,与 Rentrop 3 级组相比[△] $P < 0.05$,与 Rentrop 2 级组相比[#] $P < 0.05$

二元 Logistic 逐步回归分析的结果(表 4):将 Rentrop0 级和 1 级的患者定义为侧支循环不良者, Rentrop2 级和 3 级定义为侧支循环良好者。以侧支循环良好者和不良组者为因变量,以年龄、性别、体重指数、吸烟史、高血压病史、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、HDL-C、LDL-C、肌酐、尿酸、空腹血糖、2h-PBG、HbA1c、FINS、HOMA2-IR 指数和 Gensini 积分等指标为自变量,

进行二元 Logistic 逐步回归分析,结果显示,侧支循环不良者与 HOMA2-IR 指数[比值比(OR)=1.721, 95% 可信区间(CI):1.283~2.309, $P=0.0003$]、FINS (OR=5.865, 95% CI:1.657~20.764, $P=0.0060$)和 HbA1c (OR=4.540, 95% CI:1.265~16.296, $P=0.0200$)相关;在校正 HbA1c 后,仍然与 HOMA2-IR (OR=1.679, 95% CI:1.101~2.558, $P=0.016$)相关。

表 3 Gensini 积分的多元逐步回归分析结果

因变量	自变量	回归系数	回归系数标准误	t 值	P 值
Gensini 积分	HOMA2-IR 指数	0.581	0.157	3.701	0.001
	HbA1c	1.916	0.703	2.723	0.009
	2 h-PBG	2.130	0.875	2.434	0.019
	FINS	1.547	0.698	2.216	0.031

注:HbA1c:糖化血红蛋白;2h-PBG:餐后 2h 血糖;FINS:空腹胰岛素

表 4 侧支循环危险因素的多元 Logistic 逐步回归分析结果

变量	回归系数	回归系数标准误	Wald 值	P 值	比值比	95% 可信区间
常数项	-19.261	5.037	14.622	0.0001	-	-
HOMA2-IR 指数	0.543	0.150	13.104	0.0003	1.721	1.283~2.309
FINS	-1.769	0.645	7.522	0.0060	5.865	1.657~20.764
HbA1c	1.513	0.652	5.385	0.0200	4.540	1.265~16.296

注:FINS:空腹胰岛素;HbA1c:糖化血红蛋白;-:无

3 讨论

IGT 是糖尿病的过渡阶段,是冠心病的重要危险因素,是急性心肌梗死院内死亡的独立预测因子^[6]。IGT 患者 IR 可以促进动脉粥样硬化的发展,IR 程度能够映出冠脉病变的严重性^[1,7];IR 还可以损伤内皮功能,导致血管内阻力加大,使心肌

缺血诱导新生血管生成的效应降低,抑制冠脉侧支循环的形成^[2, 8]。为进一步探讨存在冠脉闭塞病变的 IGT 患者 IR 与冠脉狭窄程度和侧支循环形成之间的关系,本研究对 187 例 IGT 患者和 40 例对照组患者的相关资料进行分析,结果显示,与对照组患者相比,4 个 Rentrop 分级各组患者 2h-PBG、HbA1c、HOMA2-IR 指数和 Gensini 积分增高, FINS 减低,差异有统计学意义;且 Rentrop 分级各组间呈明显的增高或减低趋势, Rentrop 分级越低, 2h-PBG、HbA1c、HOMA2-IR 指数和 Gensini 积分越高, FINS 越低,提示侧支循环不良患者 IR 较重。本研究多元逐步回归分析显示进入 Gensini 积分回归方程的变量为 HOMA2-IR 指数、HbA1c、2h-PBG 和 FINS, IR 相关指标与反映冠脉的狭窄程度的 Gensini 积分密切相关,这与以往研究^[1, 7]结果一致,提示存在冠脉闭塞病变的 IGT 患者中, IR 水平可以反映冠脉病变的严重程度。

冠脉之间存在一些细小的吻合支,这些吻合支在正常情况下处于关闭状态,当冠脉血管狭窄大于 70% 时,这些血管的吻合支会受到缺血缺氧等应激的刺激,并逐渐开放形成侧支循环。良好的侧支循环能够挽救心肌细胞的坏死,延长局部缺血心肌的存活时间,限制急性心肌梗死面积,改善左心室功能,减少不良事件的发生^[6]。IR 可以改变组织细胞的结构和功能,抑制促血管生成因子的分泌量和活性,诱导炎症反应和血管内皮功能紊乱等^[8, 9],通过多个环节抑制侧支循环的形成。本研究中, Rentrop 分级各组间 2h-PBG、HbA1c、HOMA2-IR 指数和 FINS 均呈明显的变化趋势,为探讨 HOMA2-IR 指数能否作为侧支循环程度的独立预测因子,进行二元 Logistic 逐步回归分析,结果显示进入侧支循环不良组的变量有 HOMA2-IR 指数、FINS 和 HbA1c;校正 HbA1c 后, HOMA2-IR 指数仍能进入回归方程,提示 IR 是冠脉侧支循环形成的独立危险因素。近年来研究发现 IR 抑制侧支循环形成的机制可能为:IR 将导致内皮祖细胞功能不全,使一氧化氮(NO)合酶的活性降低,NO 产生减少,NO 不仅可以通过舒张小血管调节侧支循环的开放,还可以介导血管内皮生长因子(VEGF)的血管生成作用,因此不利于侧支循环的生成^[10];同时 IR 还能直接抑制血管内皮细胞 VEGF 的表达,存在 IR 时心肌细胞表达 VEGFmRNA 减少 40%,心肌细胞表达

VEGFR-2/KDR 减少 70%,直接导致侧支循环建立不足^[11]。

IR 是糖代谢紊乱患者导致血管病变的重要环节,其程度不仅反映冠脉病变的严重性,还是冠脉侧支循环建立的独立危险因素。干预 IR 能否改善侧支循环的建立,有重要的临床指导价值,有研究发现,糖尿病患者胰岛素应用可改善 IR,促进冠心病患者的侧支循环建立,其机制可能与内源性血管再生反应增加和抑制抗血管再生介质的生成有关^[12],这为临床干预 IR 提供了可能,但如何改善 IGT 患者 IR 并从中获益仍需进一步的临床研究。

参考文献

- [1] 李秋,胡咏梅,刘雅,等.急性冠脉综合征患者负荷后两小时血糖与冠状动脉病变程度的相关性研究.中国循环杂志,2010,3:178-180.
- [2] Aboyans V, McClelland R, Allison M, et al. Lower extremity peripheral artery disease in the absence of traditional risk factors. *Atherosclerosis*, 2011, 214: 169-173.
- [3] Stovall DW, Bailey AP, Pastore LM, et al. Assessment of insulin resistance and impaired glucose tolerance in lean women with polycystic ovary syndrome. *J Womens Health*, 2011, 20: 37-43.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南.中华糖尿病杂志,2013,6:26-89.
- [5] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 1983, 51: 606.
- [6] Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, et al. The glucose dysmetabolism in the acute phase of non-diabetic ST-elevation myocardial infarction: from insulin resistance to hyperglycemia. *Acta Diabetol*, 2013, 50: 293-300.
- [7] Srinivasan MP, Kamath PK, Manjrekar PA, et al. Correlation of severity of coronary artery disease with insulin resistance. *N Am J Med Sci*, 2013, 5: 611-614.
- [8] Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C, et al. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2015, 9: 412-424.
- [9] 楚新梅,何秉贤,戴晓燕,等.冠心病住院患者不同 IR 水平下多种危险因素对比研究.中国循环杂志,2015,02:116-118.
- [10] Sasmaz H, Yilmaz MB. Coronary collaterals in obese patients: impact of metabolic syndrome. *Angiology*, 2009, 60: 164-168.
- [11] Chou E, Suzuma I, Way KJ, et al. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. *Circulation*, 2002, 105: 373-379.
- [12] Zhou Y, Xu F, Deng H, et al. PEDF expression is inhibited by insulin treatment in adipose tissue via suppressing 11 β -HSD1. *PLoS One*, 2013, 8: e84016.

(收稿日期:2016-01-09)

(编辑:曹洪红)

临床研究

吸烟对不同性别、年龄人群急性 ST 段抬高型心肌梗死发病风险的相关性研究

张妮, 向定成, 张金霞, 肖华, 龙浏城, 吴源锋, 龙锋

摘要

目的: 探讨吸烟对不同性别、年龄人群急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI) 的致病风险是否存在差异。

方法: 采用病例对照研究设计(1:1 匹配), 入选我院 2010-01-14 至 2016-01-27 连续收治的 2 026 例明确诊断为 STEMI 的患者和 2 026 例按性别、年龄(± 2 岁)匹配的同期入院行健康体检或择期外科手术的对照人群, 进行吸烟与 STEMI 发病风险的相关性分析。

结果: 吸烟是男性 STEMI 的重要危险因素, 且与年龄呈负相关: 吸烟患 STEMI 的青年男性(≤ 45 岁)调整比值比(OR)=7.000[95% 可信区间(CI):4.235~11.570], 中年男性(46~59 岁)调整 OR=5.296(95% CI:3.904~7.185), 老年男性(≥ 60 岁)调整 OR=4.686(95% CI:2.860~4.751)。

结论: 吸烟是 STEMI 的主要危险因素, 但其相对致病风险度存在年龄和性别差异, 对青年男性的相对致病风险最高且是最主要的致病因素。

关键词 心肌梗死; 吸烟; 危险因素

A Case-control Study for Smoking on the Risk of Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Morbidity in Different Gender and Age Population

ZHANG Ni, XIANG Ding-cheng, ZHANG Jin-xia, XIAO Hua, LONG Liu-cheng, WU Yuan-feng, LONG Feng.

First College of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou (510515), Guangdong, China

Corresponding Author: XIANG Ding-cheng, Email: dcxiang @ foxmail. com

Abstract

Objective: To access the risk for smoking on morbidity of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) at different gender and age population.

Methods: A case-control study was conducted in 2026 STEMI patients and 2026 control subjects with matched gender and age (± 2 years) in our hospital from 2010-01-14 to 2016-02-27. The relationship between smoking and STEMI morbidity was analyzed.

Results: Smoking was an important risk factor for STEMI morbidity in male gender and it was negatively related to age, as STEMI in young male smokers (≤ 45 years): adjusted OR=7.000, 95% CI 4.235-11.570; in middle age male smokers (46-59 years): adjusted OR=5.296, 95% CI 3.904-7.185 and in elder male smokers (≥ 60 years): adjusted OR=4.686, 95% CI 2.860-4.751.

Conclusion: Smoking is a major risk factor for STEMI morbidity, while it is different from age and gender; the young male smokers have the highest risk to suffer from STEMI.

Key words Myocardial infarction; Smoking; Risk factors

(Chinese Circulation Journal, 2016,31: 858.)

尽管国外研究已经有明确的证据表明吸烟是年轻急性心肌梗死的主要致病危险因素, 但国内相关

的研究尚不多见, 尤其是吸烟与急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的研究, 尚不足以明确吸烟对不

基金项目: 广州市科技计划专项(2014Y2-00068); 广州市科技计划产学研专项(201508020043); 广东省科技计划重大项目(2012A080104020);

广州市重点实验室建设专项(穗科信字[2013]163-15号); 广东省信息产业发展专项基金(粤经信[2014]975号)

作者单位: 510515 广东省广州市, 南方医科大学(张妮); 广州军区广州总医院 心血管内科(向定成、张金霞、肖华、龙浏城、吴源锋、龙锋)

作者简介: 张妮 硕士研究生 主要研究方向为冠心病研究 Email: zhangnicdr@163.com 通讯作者: 向定成 Email: dcxiang@foxmail.com

中图分类号: R542.22 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614(2016)09-0858-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.007

同年龄人群 STEMI 的致病风险率。虽然各类学术组织乃至国际社会已经针对控烟工作做出了巨大的努力,国内各级医院也在进行广泛的戒烟宣传教育,但我国冠心病患者的实际戒烟率并不理想。本研究以医院住院患者为主要研究对象,采用年龄、性别匹配(1:1)的病例对照研究,探讨吸烟对不同性别、年龄人群 STEMI 的相对致病风险,以便为开展有效控烟工作提供依据。

1 资料与方法

研究对象:选取 2010-01-14 至 2016-01-27 连续收治于我院的 2 026 例 STEMI 患者为 STEMI 组。STEMI 诊断标准参考 2013 美国心脏病学会基金会/美国心脏协会(ACCF/AHA)STEMI 指南的诊断标准:缺血性胸痛 30 min 以上伴有心电图相邻两个以上导联 ST 段抬高 0.1 mV(胸前导联 0.2 mV)以上;心肌酶升高^[1]。排除陈旧性心肌梗死、外伤性心肌梗死、合并瓣膜性心脏病或心肌病以及现在或既往吸毒患者。选取同期就诊于我院体检中心的健康人群、或需择期外科手术办理入院的住院患者 2 026 例为对照组。排除既往有劳力性胸闷胸痛症状或明确诊断为冠心病、脑血管疾病患者以及现在或既往吸毒患者。根据世界卫生组织对年龄的划分定义,又分为青年患者年龄≤45 岁;中年患者年龄 46~59 岁;老年患者年龄≥60 岁。

基本资料收集:以医院信息系统中医生记录的住院病历及护士记录的护理病历为主要资料来源,信息不全时由研究者电话随访补充,收集并记录入选患者的年龄、性别、身高、体重、吸烟、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、早发冠心病家族史情况。

相关危险因素定义或诊断标准:(1)高血压:采用中国高血压防治指南(2010 年修订版)^[2]的诊断标准:在未服用降压药物情况下,3 次非同日测量血压静息状态下收缩压≥140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压≥90 mmHg。(2)糖尿病:采用中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)^[3]的诊断标准:糖尿病症状加上随机监测血糖≥11.1 mmol/L;或无症状者两次以上空腹血糖≥7.0 mmol/L 或口服葡萄糖耐量试验(OGTT)餐后 2 h 血糖≥11.1 mmol/L。(3)高胆固醇血症:采用 2007 年中国成人血脂异

常防治指南^[4]标准:空腹血清总胆固醇≥5.18 mmol/L;或低密度脂蛋白胆固醇≥3.37 mmol/L。(4)超重:体重指数≥25 kg/m²^[5]。(5)早发冠心病家族史:根据美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第 3 次会议报告(NCEP-ATP III)^[6]规定:家族一级亲属中男性冠心病发生时年龄<55 岁,女性发病年龄<65 岁。(6)吸烟史:采用 1997 年世界卫生组织对吸烟的定义:一生中连续或累积吸烟 6 个月或以上者。根据相关研究,戒烟 15 年以上可修复冠状动脉血管内皮损伤^[7],本研究将入院时戒烟 15 年以上者归为不吸烟者,戒烟不足 15 年者归为吸烟者。

统计学方法:采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计量资料不符合正态分布者使用中位数和四分位数间距 M(QR)表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料采用百分率(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验,多组间比较采用非参数秩和检验。应用条件 Logistic 回归进行匹配资料的单因素和多因素分析,其中研究因素的准入标准为 0.05,剔除标准为 0.10。

2 结果

2.1 STEMI 组与对照组危险因素比较(表 1)

STEMI 组吸烟、高血压、糖尿病、高胆固醇血症及早发冠心病家族史比例均高于对照组(57.0% vs 26.0%, 40.4% vs 29.8%, 28.8% vs 12.4%, 33.5% vs 12.6%, 8.5% vs 5.7%, P 均=0.000),而超重比例差异无统计学意义(42.3% vs 43.4%, $P=0.485$)。

表 1 STEMI 组与对照组危险因素比较 [例(%), $n=2\ 026$]

危险因素	对照组	STEMI 组	χ^2	P 值
年龄(岁) [*]	59 (49, 68)	60 (50, 69)	-	0.127
性别(男/女,例)	1 695/331	1 695/331	0.000	1.000
吸烟	526 (26.0)	1 156 (57.0)	403.437	0.000
高血压	604 (29.8)	820 (40.4)	50.517	0.000
糖尿病	252 (12.4)	584 (28.8)	166.121	0.000
高胆固醇血症	256 (12.6)	679 (33.5)	248.772	0.000
超重	880 (43.4)	858 (42.3)	0.488	0.485
早发冠心病家族史	115 (5.7)	173 (8.5)	12.574	0.000

注:STEMI: ST 段抬高型心肌梗死;*: 括号内为中位数(P_{25} , P_{75})

2.2 不同年龄、性别人群中吸烟率的比较(表 2)

STEMI 组超过半数的患者主动吸烟,吸烟率为对照组的 2 倍(57.0% vs 26.0%, $P=0.000$)。STEMI 组中男性吸烟率明显高于女性(66.8% vs 6.9%, $P=0.000$),青年男性患者吸烟率高达 84.2%,中年

男性患者吸烟率为 74.1%，老年男性患者吸烟率为 54.8%，差异有统计学意义 ($P=0.000$)，各年龄段患者之间吸烟率两两比较差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。青年女性患者仅有 11 例，不宜进行统计学分析。而中年女性患者与老年女性患者比较，吸烟率差异无统计学意义 (5.9% vs 7.1%， $P=0.984$)。

表 2 不同年龄、性别人群中吸烟率的比较 [例 (%)]

受试者	对照组			STEMI 组		
	男 (n=1 695)	女 (n=331)	总体 (n=2 026)	男 (n=1 695)	女 (n=331)	总体 (n=2 026)
青年	107 (39.3)	0 (0)	107 (37.8)	229 (84.2)	1 (9.1)	230 (81.3)
中年	225 (34.9)	1 (1.6)	226 (31.9)	478 (74.1)*	4 (5.9)	482 (68.1)*
老年	192 (24.7) [△]	2 (0.8)	194 (18.8) [△]	426 (54.8) [△]	18 (7.1)	444 (43.0) [△]

注:STEMI:ST 段抬高型心肌梗死。青年:年龄 ≤ 45 岁;中年:年龄 46~59 岁;老年:年龄 ≥ 60 岁。与同组同性别青年比较 * $P<0.05$;与同组同性别中年比较 $\Delta P<0.05$

2.3 吸烟与不同年龄、性别人群的 STEMI 发病风险比较(表 3、4)

单因素条件 Logistic 回归分析示,吸烟在男性患者各年龄层中比较差异均具有统计学意义 ($P<0.05$),但在女性患者中,中年女性吸烟与 STEMI 风险不具有显著相关性 ($P=0.215$),老年女性中具有显著相关性 ($P=0.003$),青年女性未进行分析。多因素条件 Logistic 回归分析示:吸烟在青年男性中调整比值比 (OR)=7.000[95% 可信区间 (CI):4.235~11.570],在中年男性中调整 OR=5.296 (95%CI:3.904~7.185),在老年男性中调整 OR=4.686 (95%CI:2.860~4.751)。而老年女性吸烟调整 OR=5.360 (95%CI:1.120~25.659)。

表 3 STEMI 组与对照组主要危险因素分布 [例 (%)]

受试者	吸烟	高血压	糖尿病	高胆固醇血症	超重	早发冠心病家族史
男性 (n=1 695)						
青年 (n=272)						
对照组	107 (39.3)	49 (18.0)	13 (4.8)	69 (25.4)	162 (59.6)	31 (11.4)
STEMI 组	229 (84.2)**	68 (25.0)*	61 (22.4)*	110 (40.4)**	163 (59.9)	59 (21.7)**
中年 (n=645)						
对照组	225 (34.9)	142 (22.0)	59 (9.2)	75 (11.6)	307 (47.6)	32 (5.0)
STEMI 组	478 (74.1)**	224 (34.7)**	182 (28.2)**	214 (33.2)**	314 (48.7)	79 (12.3)**
老年 (n=778)						
对照组	192 (24.7)	297 (38.2)	121 (15.6)	70 (9.0)	292 (37.5)	34 (4.0)
STEMI 组	426 (54.8)**	342 (44.0)*	209 (26.9)*	220 (28.3)**	269 (34.6)	50 (6.4)
女性 (n=331)						
青年 (n=11)						
对照组	0 (0)	1 (13.5)	0 (0)	2 (18.2)	7 (63.6)	1 (13.5)
STEMI 组	1 (9.1)	3 (27.3)	4 (36.4)	6 (54.6)	4 (36.4)	1 (9.1)
中年 (n=66)						
对照组	1 (1.6)	10 (15.9)	7 (11.1)	12 (19.1)	24 (38.1)	5 (7.9)
STEMI 组	4 (5.9)	32 (47.1)**	29 (42.7)**	29 (42.7)**	29 (42.7)	8 (11.8)
老年 (n=254)						
对照组	2 (0.8)	106 (41.7)	53 (20.9)	29 (11.4)	89 (35.0)	12 (4.7)
STEMI 组	18 (7.1)**	136 (53.5)	100 (39.4)**	101 (39.8)**	80 (31.5)	16 (6.3)

注:STEMI:ST 段抬高型心肌梗死。青年:年龄 ≤ 45 岁;中年:年龄 46~59 岁;老年:年龄 ≥ 60 岁。与对照组同性别、同年龄比较 * $P<0.05$ ** $P<0.01$

表 4 不同年龄、性别患者吸烟与 STEMI 发病风险的多因素条件 Logistic 回归分析

变量	偏回归系数 (B)	B 的标准误 (SE)	Wald χ^2 值	P 值	比值比 ^a	95% 可信区间
男性 (吸烟)						
青年	1.946	0.256	57.604	0.000	7.000	4.235 ~ 11.570
中年	1.667	0.156	114.733	0.000	5.296	3.904 ~ 7.185
老年	1.305	0.130	101.415	0.000	3.686	2.860 ~ 4.751
女性 (吸烟)						
青年	-	-	-	-	-	-
中年	-	-	-	-	-	-
老年	2.197	0.745	8.690	0.003	5.360	1.120~25.659

注:青年:年龄 ≤ 45 岁;中年:年龄 46~59 岁;老年:年龄 ≥ 60 岁。

^a:校正高血压、糖尿病、高胆固醇血症、超重、早发冠心病家族史。-:无

3 讨论

尽管国内外已有大量研究证实了吸烟与冠心病的相关性,但吸烟与 STEMI 发病风险的研究甚少,且不同年龄及性别人群吸烟与 STEMI 发病风险的关联尚未明确。本研究得出青年男性吸烟者患 STEMI 的风险是不吸烟者的 7 倍,在中年男性中为 5 倍,老年男性中为 4 倍,老年女性中为 5 倍,这提示吸烟是 STEMI 的主要危险因素,且其相对风险值与年龄分层呈负相关。英国 Steele 等^[8]于 2015 年纳入 2009-01-01 至 2012-04-06 期间发生于南约克郡的所有 STEMI 患者共 1 715 例,与同时期全郡人口学资料进行比较分析,结果显示吸烟者患 STEMI 的调整相对危险度 (RR)=5.2 (95%CI:4.5~6.1),由于该研究未进一步针对年龄分层比较,故各年龄层的差异情况无从得知。

本研究结果还发现吸烟与 STEMI 致病风险高于以往有关吸烟与冠心病和急性心肌梗死的研究结果:1996 年姚才良等^[9]应用 Meta 分析对国内 11 个吸烟与冠心病关系的病例对照研究进行了综合定量分析,累计病例为 1 172 例,对照病例为 2 507 例,结果表明吸烟与冠心病有关,除 1 个 OR=4.26 外,其余均属于中低度水平的联系,合并后的综合 OR=2.20 (95%CI:1.91~2.55)。2013 年王维维等^[10]应用了 Meta 分析对 1990 年~2013 年期间的 7 项青年急性心肌梗死的危险因素研究进行了综合定量分析,累计病例为 700 例,对照病例

为 1 352 例, 结果显示吸烟调整 OR=1.45 (95% CI: 0.28~7.40), 即尚不能认为吸烟是青年急性心肌梗死的危险因素。国外研究有 1995 年美国 Parish 等^[11] 纳入 14 000 例急性心肌梗死患者与 32 000 例对照患者, 得出 30~49 岁吸烟者患急性心肌梗死的风险是不吸烟者的 5 倍, 50~59 岁为 3 倍, 60~79 岁为 2 倍。2006 年 INTERHEART 研究^[12] 对 52 个国家的 12 461 例急性心肌梗死患者和 14 637 例对照患者进行分析, 结果与从未吸烟者相比, 吸烟者发生急性心肌梗死的调整 OR=2.95 (95% CI: 2.77~3.14)。本研究针对 STEMI 与吸烟关系展开探讨, 吸烟风险值较以上研究偏高的原因可能是, 以上研究包括不稳定性心绞痛和 NSTEMI, 由于 STEMI 以纤维蛋白交联形成的红色血栓为主, 而 NSTEMI 以血小板聚集形成的白色血栓为主, 吸烟可能由于其抗纤维蛋白溶解作用, 引起 STEMI 的致病风险更大。还有可能因为病例对照研究性质不同于队列研究, 后者对于吸烟与否的记录在 STEMI 发生前, 对于发病时吸烟情况有一定的偏倚。1994 年意大利 GISSI-2 研究^[13] 纳入 916 例急性心肌梗死患者和 1 106 例对照患者, 发现吸烟是 STEMI 的危险因素, 调整 OR=2.0 (95% CI: 1.4~2.9), 青年 (年龄 ≤ 45 岁) 每日抽烟量 ≥ 25 支患者与不吸烟的同龄人相比, 患急性心肌梗死风险增加 32 倍, 可见吸烟对心血管危害作用可能呈剂量反应关系。本研究在更为现代的人群中进行, 吸烟呈低龄化倾向, 且女性吸烟率增加^[14], 也可能是吸烟风险值较高的原因。而且 1987 年吴锡桂等^[15] 随访了首都钢铁公司 5 298 名男工共 8.38 年, 用 COX 回归分析得出吸烟与急性心肌梗死并无关联, 只有当总胆固醇 >5.2 mmol/L (200 mg/dl) 情况下, 急性心肌梗死发病和死亡率均随每日吸烟支数增多而升高, 由于早期研究时我国人群血清胆固醇水平较低, 随着现代人群的膳食结构的改变, 胆固醇摄入量的明显增加^[14], 吸烟与急性心肌梗死的关联可能更为显著, 也可能是本研究吸烟风险值较以上研究偏高的原因。而吸烟对青年男性患 STEMI 风险较大的原因可能由于青年男性患者合并其他危险因素较少, 以吸烟、高胆固醇血症为主, 即相对低风险群体, 而中老年男性合并高血压、糖尿病比例较高, 以多种危险因素共同发挥作用为主^[16], 因此吸烟在青年男性中致病性相对较大。

综上所述, 吸烟是 STEMI 的主要危险因素, 但其相对致病风险度存在年龄和性别差异, 对青年男

性的相对致病风险最高且是最主要的致病因素。本研究也存在一些明显不足, 首先, 与吸烟相关的细节指标缺乏更精细的分析, 如没有有关烟的质量、累积剂量 (如“人年 × 包”) 等设计。其次, 对照人群中可能存在混杂了被动吸烟的作用, 由此可能低估了吸烟与 STEMI 的关联性, 产生混杂偏倚, 需要后续改进。

参考文献

- [1] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 82: E1-27.
- [2] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010. *中华高血压杂志*, 2011, 19: 701-743.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (基层版). *中华全科医师杂志*, 2013, 12: 675-696.
- [4] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 390-419.
- [5] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南. *营养学报*, 2004, 26: 1-4.
- [6] National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002, 106: 3143-3421.
- [7] Dresler CM, León ME, Straif K, et al. Reversal of risk upon quitting smoking. *The Lancet*, 2006, 368: 348-349.
- [8] Steele L, Lloyd A, Fotheringham J, et al. A retrospective cross-sectional study on the association between tobacco smoking and incidence of ST-segment elevation myocardial infarction and cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J*, 2015, 91: 492-496.
- [9] 姚才良, 周家仪. 我国吸烟与冠心病关系的 Meta-analysis. *中华流行病学杂志*, 1996, 17: 360-362.
- [10] 王维维, 蒋超. 中青年急性心肌梗死的危险因素 Meta 分析. *辽宁医学院学报*, 2013, 34: 69-71.
- [11] Parish S, Collins R, Peto R, et al. Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14, 000 cases and 32, 000 controls in the United Kingdom. The International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. *BMJ*, 1995, 311: 471-477.
- [12] Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*, 2006, 368: 647-658.
- [13] Negri E, La Vecchia C, Nobili A, et al. Cigarette smoking and acute myocardial infarction. A case-control study from the GISSI-2 trial. *Eur J Epidemiol*, 1994, 10: 361-366.
- [14] 陈伟伟, 杨进刚, 杨跃进. 中国心血管病报告 2013 概要. *中国循环杂志*, 2014, 29: 487-491.
- [15] 吴锡桂, 郝建生, 王家明. 北京市首都钢铁公司男工冠心病危险因素前瞻性研究. *中国循环杂志*, 1991, 6: 127-130.
- [16] 高晓津, 杨进刚, 杨跃进. 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.

(收稿日期: 2016-03-20)

(编辑: 漆利萍)

临床研究

冠状动脉内应用依替巴肽对急性心肌梗死患者冠状动脉无复流和心肌灌注的影响

薛玲, 吴伟利, 贾小倩, 薛海伟, 段金生, 潘军, 李学哲, 傅向华

摘要

目的: 评价冠状动脉内应用依替巴肽对急性心肌梗死(AMI)患者冠状动脉无复流和心肌灌注的影响。

方法: 急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的 ST 段抬高型 AMI (STAMI)患者 80 例, 随机分为依替巴肽组 40 例和对照组 40 例。比较两组患者的基线资料, PCI 术后血管再通情况及用药前后血小板聚集率变化。手术后即刻及 24 周时查超声心动图; 术后 1 周查心肌灌注显像。随访 24 周, 观察主要不良心血管事件(MACE)发生率。

结果: 与对照组比, 依替巴肽组在 PCI 术后心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)血流 3 级比例(72.5% vs 92.5%)及 TIMI 心肌灌注 3 级比例(70.0% vs 90.0%)均显著升高(P 均 <0.05)。依替巴肽组术后及停药后 2 h 血小板聚集率均较术前有显著性降低, 且较对照组同时段降低, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。依替巴肽组术后 24 周左心室舒张末直径及左心室射血分数较术后 1 周有显著性改善, 且均优于对照组(P 均 <0.05)。依替巴肽组用药期间发生小出血事件 7 例(17.5%), 对照组发生小出血事件 3 例(7.5%), 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者均无大出血事件发生, 住院期间均无血小板减少事件发生。两组 24 周随访 MACE 发生率(12.5% vs 22.5%)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 在 STAMI 患者行急诊 PCI 时, 冠状动脉内应用依替巴肽可有效改善冠状动脉血流, 增加心肌灌注, 明显改善患者心功能。冠状动脉内应用依替巴肽不增加大出血风险, 并且随访 24 周, 不增加 MACE 发生率。

关键词 依替巴肽; 心肌梗死; 心肌灌注显像

Impact of Intracoronary Administration of Eptifibatide on Coronary No-reflow and Myocardium Perfusion in Patients With Acute Myocardial Infarction

XUE Ling, WU Wei-li, JIA Xiao-qian, XUE Hai-wei, DUAN Jin-sheng, PAN Jun, LI Xue-zhe, FU Xiang-hua.

Department of Cardiology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang (050000), Hebei, China

Corresponding Author: WU Wei-li, Email: wuw66@163.com

Abstract

Objective: To evaluate the impact of intracoronary administration of eptifibatide on coronary no-reflow and myocardium perfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) at percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods: A total of 80 STEMI patients with emergent PCI were randomly divided into 2 groups: Eptifibatide group, the patients received intracoronary administration of eptifibatide and Control group, the patients received the same volume of normal saline. $n=40$ in each group. The baseline condition, post-operative vascular recanalization, changes of platelet aggression at pre- and post-medication were compared between 2 groups. Echocardiography was examined at immediately and 24 weeks after operation; myocardial perfusion imaging was examined at 1 week after operation. All patients were followed-up for 24 weeks to observe the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE).

Results: Compared with Control group, Eptifibatide group showed increased ratios of post-operative TIMI grade 3 (72.5% vs 92.5%) and myocardium perfusion (70.0% vs 90.0%), both $P<0.05$; decreased post-operative and 2h post-medicinal platelet aggression and they were both lower than Control group at the same period, all $P<0.05$. Eptifibatide group had obviously improved LVEDD and LVEF at 24-week than 1-week after PCI and they were both superior to Control group, all $P<0.05$. There were 7 (17.5%) patients in Eptifibatide group and 3 (7.5%) in Control group suffering from small bleeding events, $P>0.05$; no severe bleeding event

作者单位: 050000 河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院 心内科

作者简介: 薛玲 副主任医师 博士 硕士研究生导师 主要从事冠状动脉介入、起搏器植入及心脏危重症的抢救及治疗工作

Email: xueling112001@163.com 通讯作者: 吴伟利 Email: wuw66@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0862-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.008

and no in-hospital thrombocytopenia occurred. MACE occurrence rates during 24-week follow-up period were 12.5% vs 22.5%, $P>0.05$.

Conclusion: Intracoronary administration of eptifibatid in STEMI patients at emergent PCI could effectively improve coronary blood flow, increase myocardium perfusion and enhance cardiac function without severe bleeding events.

Key words Eptifibatid; Myocardial infarction; Myocardium perfusion imaging

(Chinese Circulation Journal, 2016, 31: 862.)

依替巴肽是近年来国内新上市的一个合成的环肽类糖蛋白(GP) II b / III a 受体拮抗剂^[1], 与大家熟知的替罗非班相比, 具有起效快、对血小板抑制充分及停药后迅速解离等特点^[2, 3]。但由于在国内上市时间较短, 对其在国人急性心肌梗死(AMI)患者中疗效及安全性相关研究甚少。本研究通过对 AMI 患者行急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)时, 冠状动脉内应用依替巴肽。观察冠状动脉内应用依替巴肽对 AMI 患者冠状动脉血流及心肌灌注的影响, 及探讨冠状动脉内应用依替巴肽的安全性。

1 资料与方法

选择 2014-01 至 2015-01 在河北医科大学第二医院心血管内科收治的发病 12 h 内的首次 ST 段抬高型 AMI (STAMI) 患者连续病例 80 例, 男性 54 例, 女性 26 例, 平均年龄 (57.6 ± 9.4) 岁, 所有患者均接受急诊 PCI。该研究已经我院医学伦理委员会通过, 所有患者已签署知情同意书。

将 80 例入选患者随机分为依替巴肽组 40 例和对照组 40 例。所有入选患者入院后均开始标准抗凝、抗血小板治疗: 包括阿司匹林肠溶片 300 mg、硫酸氢氯吡格雷片 300 mg 顿服, 之后阿司匹林肠溶片 100 mg 每日 1 次、硫酸氢氯吡格雷 75 mg 每日 1 次, 皮下注射达肝素钠 5000 IU 每日 2 次及其他辅助治疗药物, 如硝酸酯类、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂类、他汀类、 β 受体阻滞剂类、钙离子拮抗剂等。

依替巴肽组患者在手术时导丝通过血管病变后, 向冠状动脉内注入依替巴肽注射液(江苏豪森医药公司生产, 国药准字 H20120093) $180 \mu\text{g}/\text{kg}$ (3 min 内静脉注射完毕), 继之以 $2 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续静脉泵入 18~24 h。对照组手术时则静脉注射生理盐水。比较两组患者的基线资料及 PCI 术后的血管再通情况, 包括心肌梗死溶栓治疗临床试验 (TIMI)

血流分级, 校正 TIMI 血流帧数计数, TIMI 心肌灌注分级, 出血事件(按照 TIMI 出血分级标准法定义出血等级, 并观察出血事件发生率)。

两组患者分别于 AMI 后 1 周、24 周复查超声心动图, 测定左心室舒张末直径, 左心室收缩末直径, 左心室射血分数。AMI 后 1 周时使用双探头单光子发射计算机断层显像 (SPECT) 计算机系统 (Sopha, France) 行静息状态下 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -心肌灌注显像 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI), 以极坐标靶心图牛眼法 (Bull eye's) 测定充盈缺损, 缺血范围积分 = 总的缺血范围 / 左心室总面积 $\times 100\%$, 缺血程度积分 = 缺损区平均像素值 \times 缺损区像素数。并于第 2 天行硝酸甘油介入 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT。检测术前、术中、术后二磷酸腺苷诱导的血小板聚集率以及记录住院期间及术后 24 周的不良心血管事件 (MACE, 包括心肌梗死后心绞痛、心肌再梗死、心力衰竭、脑血管意外、重要脏器大出血、穿刺部位血肿、死亡等) 的差异。

统计学方法: 所有数据均以 SPSS19.0 统计软件包进行统计学处理。计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间及自身前后对比采用 t 检验。计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较(表 1)

两组患者的年龄、性别、体重、吸烟史、高脂血症、家族史、高血压、糖尿病、GRACE 评分、CRUSADE 评分、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数、病变血管支数、造影 TIMI 血流 3 级比例比较, 差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。依替巴肽组在 PCI 后 TIMI 血流 3 级比例、校正 TIMI 血流帧数计数、TIMI 心肌灌注 3 级、缓血流或无复流比例显著优于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。

2.2 两组患者 PCI 术前、术后、停药后 2 h 血小板聚

集率的比较(表 2)

对照组血小板聚集率术前、术后及停药后无明显变化;依替巴肽组术后及停药后 2 h 血小板聚集率均较术前有显著性降低,且较对照组同时段降低,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。

表 1 两组患者基线资料对比($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=40)	依替巴肽组 (n=40)
年龄(岁)	58.7 ± 9.3	56.4 ± 9.4
女性[例(%)]	14 (35.0)	12 (30.0)
吸烟史[例(%)]	11 (27.5)	12 (30.0)
高脂血症[例(%)]	12 (30.0)	11 (27.5)
家族史[例(%)]	6 (15.0)	8 (20.0)
高血压[例(%)]	16 (40.0)	15 (37.5)
糖尿病[例(%)]	12 (30.0)	13 (32.5)
GRACE 评分(分)	161.2 ± 21.8	162.1 ± 20.8
CRUSADE 评分(分)	37.3 ± 9.1	40.6 ± 10.0
红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	4.2 ± 0.5	4.3 ± 0.5
血红蛋白(g/dl)	129.8 ± 15.2	131.1 ± 18.4
血小板计数($\times 10^9/L$)	210.5 ± 58.9	205.3 ± 60.3
病变血管[例(%)]		
左前降支	19 (47.5)	20 (50.0)
左回旋支	8 (19.0)	8 (20.0)
右冠状动脉	13 (32.5)	12 (30.0)
造影 TIMI 血流 3 级[例(%)]	7 (17.5)	6 (15.0)
PCI 后 TIMI 血流 3 级[例(%)]	29 (72.5)	37 (92.5)*
校正 TIMI 血流帧数计数	27.3 ± 4.0	23.0 ± 3.7*
TIMI 心肌灌注 3 级[例(%)]	28 (70.0)	36 (90.0)*
缓血流或无复流[例(%)]	12 (30.0)	4 (10.0)*

注:PCI:经皮冠状动脉介入治疗;TIMI:心肌梗死溶栓治疗临床试验。与对照组比 * $P < 0.05$

表 2 两组患者 PCI 术前、术后、停药后 2 h 血小板聚集率的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	血小板聚集率(%)	
	对照组 (n=40)	依替巴肽组 (n=40)
PCI 术前	45.6 ± 5.6	45.3 ± 4.7
PCI 术后	47.9 ± 7.4	4.1 ± 1.7* [△]
停药后 2 h	46.5 ± 6.3	16.6 ± 6.4* [△]

注:PCI:经皮冠状动脉介入治疗。与对照组比 * $P < 0.05$;与同组 PCI 术前比[△] $P < 0.05$

2.3 两组患者 PCI 术后 1 周静息时与硝酸甘油介入后缺血范围积分、缺血程度积分比较(表 3)

PCI 术后 1 周时,对照组硝酸甘油介入后缺血范围积分、缺血程度积分均较静息时无明显变化;依替巴肽组硝酸甘油介入后缺血范围积分、缺血程度积分均较静息时有明显降低,且均低于对照组(P 均 <0.05)。

表 3 两组患者 PCI 术后 1 周静息时与硝酸甘油介入后缺血范围积分、缺血程度积分比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=40)		依替巴肽组 (n=40)	
	静息时	硝酸甘油介入后	静息时	硝酸甘油介入后
缺血范围积分	0.51 ± 0.05	0.47 ± 0.12	0.46 ± 0.08	0.31 ± 0.07* [△]
缺血程度积分	153 ± 22	144 ± 23	146 ± 20	119 ± 26* [△]

注:PCI:经皮冠状动脉介入治疗。与对照组硝酸甘油介入后比 * $P < 0.05$;与同组静息时比[△] $P < 0.05$

2.4 两组患者 PCI 术后 1 周与 24 周心功能指标的变化(表 4)

对照组术后 24 周各心功能指标较 1 周时无明显改变;依替巴肽组术后 24 周左心室舒张末直径及左心室射血分数较术后 1 周有显著性改善,且均优于对照组(P 均 <0.05)。

表 4 两组患者 PCI 术后 1 周与 24 周心功能指标的变化($\bar{x} \pm s$)

超声参数	对照组 (n=40)		依替巴肽组 (n=40)	
	术后 1 周	术后 24 周	术后 1 周	术后 24 周
左心室舒张末直径(mm)	53.3 ± 5.7	52.7 ± 6.7	52.3 ± 6.3	47.3 ± 5.7* [△]
左心室射血分数(%)	45.6 ± 6.6	47.2 ± 7.7	45.3 ± 7.7	53.4 ± 6.7* [△]
左心室收缩末直径(mm)	29.12 ± 5.7	28.7 ± 6.7	28.6 ± 4.5	26.2 ± 5.1

注:PCI:经皮冠状动脉介入治疗。与对照组术后 24 周比 * $P < 0.05$;与本组术后 1 周比[△] $P < 0.05$

2.5 两组患者术后 1 周内出血及血小板减少事件的比较

依替巴肽组用药期间出现小出血事件 7 例(17.5%,牙龈出血 6 例,肉眼可见血尿 1 例);对照组发生小出血事件 3 例(7.5%,鼻黏膜出血 1 例,牙龈出血 2 例),两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者均无大出血事件发生,住院期间均无血小板减少事件发生。

2.6 两组患者术后 1 周内与 24 周 MACE 发生率比较

术后 1 周内,依替巴肽组出现 1 例严重心力衰竭,对照组发生 1 例恶性心律失常。术后 24 周,依替巴肽组与对照组心源性再住院患者分别为 1 例、3 例,发生心力衰竭的人数分别为 4 例、6 例。两组 24 周随访 MACE 发生率(12.5% vs 22.5%)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

直接 PCI 对 AMI 患者可使梗塞相关血管完全、持久开通,使心肌得到充分的再灌注,从而保护心功能。但也有部分 PCI 患者出现无复流或缓血流现象,使心肌不能得到有效的再灌注。强化抗血小板治疗有助于减少血栓栓塞和无复流、缓再流现象等发生^[4,5]。而依替巴肽作为 GP II b/III a 受体拮抗剂,国内唯一上市的环肽类抗血小板药物,迄今临床应用经验并不多。

本研究中,两组患者都充分开通梗塞相关血管。依替巴肽组 PCI 术后 TIMI 血流 3 级比例及心肌灌注 3 级比例明显高于对照组,说明依替巴肽对微循环灌注的影响更为明显。同时在 AMI 后 1 周时依替

巴肽组在硝酸甘油介入后缺血范围积分、缺血程度积分均较对照组降低,说明依替巴肽组较对照组心肌不可逆损伤减少,存活心肌面积增加。已有一些研究提示应用依替巴肽可充分恢复梗死心肌区域的血流灌注,减小梗死后晚期的心室容积,从而明显改善患者的预后。依替巴肽可降低 PCI 术中无复流的发生率,且可在一定程度上较单纯 PCI 更为及时有效地挽救存活心肌。而且术后超声心动图检查心功能的改善依替巴肽组较对照组显著升高,已有研究证明心肌微循环灌注的改善可以更好的改善心功能,改善预后。

本研究中依替巴肽组血小板聚集率较前均有显著下降,说明依替巴肽可更迅速的抑制血小板聚集,减少血栓形成^[6, 7]。出血是使用依替巴肽治疗的最常见并发症,但大多数出血为轻中度出血,最主要出血部位为 PCI 时的血管穿刺部位、牙龈黏膜出血等,大出血及颅内出血少见^[8, 9]。其他少见不良反应为血小板减少、过敏反应等。而在本研究中依替巴肽组小出血事件 7 例,无脑出血等大出血事件发生,对照组小出血事件 3 例,未见其他出血情况。依替巴肽组小出血和轻微出血事件较对照组有增多趋势,但无统计学意义。而两组均未出现大出血及血小板减少症。

ESPRIT 试验^[10]在随访 1 年时高危患者组死亡/心肌梗死复合终点事件发生率在依替巴肽较安慰剂组明显减少,而在低危组无明显差别。本研究中,住院期间依替巴肽组出现 1 例严重心力衰竭,对照组发生 1 例恶性心律失常(应用药物后治疗后未再出现)。随访 24 周,依替巴肽组与对照组心源性再住院患者分别为 1 例、3 例,发生心力衰竭的人数分别为 4 例、6 例,二者 MACE 发生率相比差异无统计学意义,但依替巴肽组有降低的趋势。两组患者均未出现支架内血栓形成、靶病变血管重建及各种原因的死亡等事件。

本研究的局限性:样本量小;随访时间短;没有进行更为细化的亚组比较。这有待于今后进一步的深入研究。

总之,在 STAMI 患者急诊 PCI 中,冠状动脉内应用依替巴肽联合 PCI 可有效改善冠状动脉血流,提高心肌灌注水平,明显改善患者心功能。应用依替巴肽可以降低围手术期血小板聚集率,但不增加 MACE 事件和大出血风险。是安全可行的。

参考文献

- [1] ESPRIT investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomized, placebo-controlled trial: Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with integrilin Therapy. *Lancet*, 2000, 356: 2037-2044.
- [2] 杨新春,徐立,王乐丰,等. 国产替罗非班对急性心肌梗死患者急诊介入治疗后冠状动脉血流和心肌灌注影响的研究, *中国循环杂志*, 2006, 21: 4-7.
- [3] Kerelakes DJ, Broderick TM, Roth EM, et al. Time course, magnitude, and consistency of platelet inhibition by abciximab, tirofiban, or eptifibatid in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 1999, 84: 391-395.
- [4] Kang S, Yang Y. Coronary microvascular reperfusion injury and no-reflow in acute myocardial infarction. *Clin Invest Med*, 2007, 30: E133-145.
- [5] 陈韵岱,王长华. 急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术后无复流的防治进展. *中国循环杂志*, 2010, 25: 165-166.
- [6] Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. 3-Year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 147-152.
- [7] Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation*, 2011, 124: 1774-1782.
- [8] Curran MP, Keating GM. Eptifibatid: a review of its use in patients with acute coronary syndromes and/or undergoing percutaneous coronary intervention. *Durges*, 2005, 65: 2009-2035.
- [9] The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 1998, 339: 436-443.
- [10] Puma JA, Banko LT, Pieper KS, et al. Clinical characteristics predict benefits from eptifibatid therapy during coronary stenting: insights from the Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor With Integrilin Therapy (ESPRIT) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 21, 47: 715-718.

(收稿日期: 2016-01-07)

(编辑: 王宝茹)

临床研究

半乳糖凝集素 -3、可溶性基质溶素 -2 检测对心力衰竭诊断的相关性研究

徐晓晓, 贾如意, 王涛, 刘强, 甄臻

摘要

目的: 探讨半乳糖凝集素 -3 和可溶性基质溶素 -2 (ST2) 与慢性心力衰竭分级、传统心力衰竭指标的相关性。

方法: 选择 2014-02 至 2015-10 间在我院心血管内科就诊的慢性心力衰竭患者(慢性心力衰竭组)142 例和健康体检人群(正常对照组)85 例。按纽约心脏协会(NYHA)心功能分级标准将患者分为 II 级、III 级、IV 级。入院后完善 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、超声形态学等检查, 并采用酶联免疫吸附法检测半乳糖凝集素 -3、可溶性 ST2 的表达水平。

结果: 心力衰竭 NYHA 心功能 III 级、IV 级患者半乳糖凝集素 -3、可溶性 ST2 明显升高。半乳糖凝集素 -3、可溶性 ST2 与 hs-CRP、NT-proBNP 呈正相关, 与左心室射血分数呈负相关; 可溶性 ST2 与左心室舒张末期内径(LVEDD)也呈正相关。Logistic 分析显示, 半乳糖凝集素 -3 和可溶性 ST2 与心力衰竭患者近期死亡存在相关性($P<0.05$)。半乳糖凝集素 -3、可溶性 ST2 诊断心力衰竭的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积分别为 0.738 和 0.771, 差异有统计学意义($P<0.01$)。

结论: 半乳糖凝集素 -3、可溶性 ST2 与传统心力衰竭指标具有相关性, 可用于慢性心力衰竭的诊断。

关键词 心力衰竭; 半乳糖凝集素 -3; 可溶性基质溶素 -2; N 末端 B 型利钠肽原; 诊断

Correlation Study of Galectin-3 and Soluble ST2 Levels in Heart Failure Diagnosis

XU Xiao-xiao, JIA Ru-yi, WANG Tao, LIU Qiang, ZHEN Zhen.

Department of Cardiology, The Fourth People's Hospital of Jinan, Taishan Medical College, Jinan (250031), Shandong, China

Co-corresponding Authors: JIA Ru-yi, Email: jrycardiology@163.com and

WANG Tao, Email: wangtao3717@163.com

Abstract

Objective: To study the correlations between galectin-3, soluble ST2 (sST2) levels and chronic heart failure (CHF) classification, traditional HF indicator and short-term death in relevant patients.

Methods: This research included 2 groups: CHF group, containing 142 relevant patients treated in our hospital from 2014-02 to 2015-10 and Control group, containing 85 normal subjects from physical examination at the same period of time. Based on NYHA criterion, the patients were classified in NYHA grade II, III and IV respectively. Blood levels of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-ProBNP), high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP) and ultrasonic morphology were examined upon admission; protein expressions of galectin-3 and sST2 were assessed by ELISA.

Results: The patients with NYHA grade III and IV had increased levels of galectin-3 and soluble sST2; galectin-3, sST2 were positively related to NT-ProBNP, hs-CRP and LVEDD, while negatively related to LVEF. Logistic regression analysis indicated that galectin-3 and sST2 were related to short-term death in CHF patients, $P<0.05$. Area under ROC curve of galectin-3 and sST2 for diagnosing CHF were 0.738 and 0.771, $P<0.01$.

Conclusion: Galectin-3 and sST2 levels were related to traditional HF indicator and could be used for CHF diagnosis in relevant

基金项目: 济南市科技发展计划(200905036, 201201051)

作者单位: 250031 山东省济南市, 泰山医学院济南市第四人民医院 心血管一科

作者简介: 徐晓晓 硕士研究生 研究方向为心力衰竭的诊断与治疗 Email: fendou0725@126.com 共同通讯作者: 贾如意 Email: jrycardiology@163.com 王涛 Email: wangtao3717@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0866-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.009

patients.

Key words Heart failure; Galectin-3; Soluble ST2; N-terminal brain natriuretic peptide; Diagnosis

(Chinese Circulation Journal, 2016, 31: 866.)

心力衰竭是由于心脏结构或功能异常导致心室充盈和(或)射血能力障碍为特征的一种临床综合征^[1]。临床主要表现为呼吸困难、乏力以及水钠潴留(肺淤血、外周水肿)。调查显示,心力衰竭已成为我国心血管疾病首要死亡原因(59%),因此探索诊断心力衰竭的新的生化标志物检测指标具有重要意义^[2]。在心室重构中,心脏和心脏以外组织器官分泌的一些物质与心力衰竭的进展和不良预后密切相关,有的甚至起着决定性作用。因此寻找精确、有效的标志物来诊断心力衰竭,对心力衰竭患者的预后具有重要临床价值。半乳糖凝集素-3和可溶性基质溶素-2(ST2)是近年来发现的新兴标志物,他们可以对传统标志物,比如B型利钠肽(BNP)等诊断心力衰竭具有一定的补充作用^[3,4]。本研究试图探讨半乳糖凝集素-3和可溶性ST2作为心力衰竭诊断标志物的应用价值,为临床对心力衰竭的危险评估和精确评估提供一些线索。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2014-02至2015-10间在我院心血管内科就诊的慢性心力衰竭患者142例纳入研究。诊断标准参照2008年欧洲心脏病学会(ESC)成人慢性心力衰竭诊断与治疗指南。排除急性ST段抬高型心肌梗死、急性创伤、肺栓塞、缩窄性心包炎、心肌炎,合并有肝、肾系统损伤等严重原发性疾病患者。将纳入研究的142例患者(慢性心力衰竭组)按纽约心脏协会(NYHA)心功能分级标准分为Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级。其中心功能Ⅱ级患者共45例,男性26例,女性19例,年龄46~75岁,平均(60.27±7.04)岁;心功能Ⅲ级患者共50例,男性25例,女性25例,年龄43~74岁,平均(59.42±6.58)岁;心功能Ⅳ级患者共47例,男性24例,女性23例,年龄47~77岁,平均(61.54±7.47)岁。正常对照组纳入85例,为同期在我院进行体检的健康人群,其中男性45例,女性40例,年龄44~77岁,平均(62.35±6.85)

岁。纳入研究人群间年龄、性别等基线资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 检测指标

半乳糖凝集素-3和可溶性ST2浓度检测均采用酶联免疫吸附法(ELISA),使用试剂盒由美国Abcam有限公司提供。N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)等生化标志物和左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)分别在我院检验科和心脏超声室完成。

1.3 统计学方法

所有数据均采用SPSS17.0统计学软件处理。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 t 检验。可溶性ST2呈偏态分布需经对数转换后进行统计分析。半乳糖凝集素-3、可溶性ST2对心力衰竭的诊断价值通过受试者工作特征曲线(ROC曲线)确定。相关性采用Spearman相关分析。半乳糖凝集素-3、可溶性ST2与心力衰竭患者近期死亡的关系使用多因素Logistic分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者半乳糖凝集素-3、可溶性ST2与hs-CRP、NT-proBNP、LVEF和LVEDD比较(表1)

随着患者心功能降低,血清中半乳糖凝集素-3、可溶性ST2、hs-CRP、NT-proBNP和LVEDD逐级增高,LVEF逐级降低。心功能Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级患者组间比较,半乳糖凝集素-3、可溶性ST2、hs-CRP、NT-proBNP、LVEF和LVEDD差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。心功能Ⅱ级患者与正常对照组相比hs-CRP、NT-proBNP、LVEF和LVEDD差异均有统计学意义(P 均 <0.05),但是半乳糖凝集素-3和可溶性ST2在两组患者间相比差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 受试者体内半乳糖凝集素-3、可溶性ST2与hs-CRP、NT-proBNP及LVEF、LVEDD的相关性分析(表2)

表 1 两组患者半乳糖凝集素-3、可溶性 ST2 与 hs-CRP、NT-proBNP、LVEF 和 LVEDD 比较

项目	正常对照组	慢性心力衰竭组		
		NYHA 心功能 II 级	NYHA 心功能 III 级	NYHA 心功能 IV 级
例数	85	45	50	47
半乳糖凝集素-3 (ng/ml)	14.68±1.37	17.91±3.02	21.07±1.71* [△]	26.47±2.12* ^{△△}
可溶性 ST2 (pg/ml)	1.66±0.42	1.77±0.57	2.16±0.69* [△]	2.59±0.65* ^{△△}
hs-CRP (ng/ml)	0.87±0.36	1.54±0.59*	6.74±1.43* [△]	9.24±1.84* ^{△△}
NT-proBNP (ng/ml)	0.15±0.07	1.68±0.47*	5.80±1.22* [△]	9.11±2.57* ^{△△}
LVEF (%)	61.00±3.66	52.00±8.16*	46.00±10.26* [△]	39.00±9.61* ^{△△}
LVEDD (mm)	43.7±6.2	49.2±7.4*	53.8±6.3* [△]	63.5±8.4* ^{△△}

注: NYHA: 纽约心脏协会; 可溶性 ST2: 可溶性基质溶素-2; hs-CRP: 高敏 C 反应蛋白; NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原; LVEF: 左心室射血分数; LVEDD: 左心室舒张末期径。与正常对照组比 * $P<0.05$; 与 NYHA 心功能 II 级比[△] $P<0.05$; 与 NYHA 心功能 III 级比^{△△} $P<0.05$

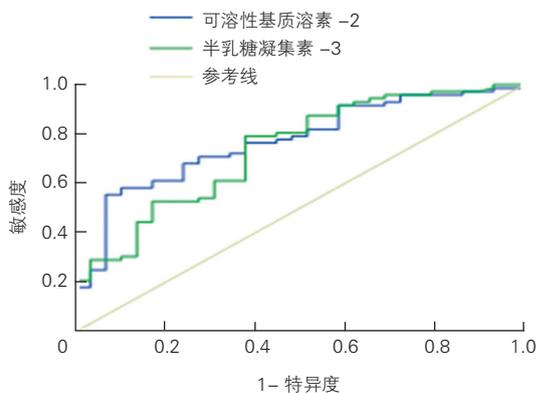
表 2 半乳糖凝集素-3、可溶性 ST2 与 hs-CRP、NT-proBNP、LVEF 和 LVEDD 的相关性分析

指标	半乳糖凝集素-3		可溶性 ST2	
	r 值	P 值	r 值	P 值
hs-CRP	0.867	<0.01	0.221	<0.01
NT-proBNP	0.412	<0.01	0.582	<0.01
LVEF	-0.403	<0.01	-0.551	<0.01
LVEDD	0.096	>0.01	0.441	<0.01

注: 可溶性 ST2: 可溶性基质溶素-2; hs-CRP: 高敏 C 反应蛋白; NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原; LVEF: 左心室射血分数; LVEDD: 左心室舒张末期径

经 Spearman 相关分析, 半乳糖凝集素-3 与 hs-CRP、NT-proBNP 呈正相关, 但是与 LVEDD 无明显相关 ($P>0.01$)。可溶性 ST2 与 hs-CRP、NT-proBNP 和 LVEDD 也呈正相关, 与 LVEF 呈负相关。

2.3 半乳糖凝集素-3、可溶性 ST2 诊断心力衰竭的受试者工作特征曲线 (图 1)

**图 1** 半乳糖凝集素-3、可溶性基质溶素-2 诊断心力衰竭的受试者工作特征曲线

通过 ROC 曲线分析, 半乳糖凝集素-3 诊断心力衰竭的 ROC 曲线下面积为 0.738, 95% 可信区间 (CI) 为 0.631~0.845 ($P<0.01$)。可溶性 ST2 诊断心力衰竭的 ROC 曲线下面积为 0.771, 95%CI 为

0.675~0.868 ($P<0.01$)。当半乳糖凝集素-3 取值 14.814 ng/ml 时, 敏感度为 0.79, 特异度为 0.62。当可溶性 ST2 取值 1.86 pg/ml 时, 敏感度为 0.67, 特异度为 0.76。

2.4 半乳糖凝集素-3 和可溶性 ST2 与心力衰竭患者近期死亡的关系 (表 3)

对 142 例心力衰竭患者进行了为期 30 天的随访, 随访期间死亡 10 例, 占 7.0%。死亡主要原因为心力衰竭急性加重、心源性猝死、心律失常等。对死亡患者与存活患者 NT-proBNP、半乳糖凝集素-3、可溶性 ST2 纳入多因素 Logistic 分析, 结果显示半乳糖凝集素-3 和可溶性 ST2 与心力衰竭患者近期死亡存在相关性, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 3 影响心力衰竭患者近期死亡的 Logistic 回归分析

自变量	β 值	Se 值	Wald 值	Df 值	P 值	比值比 (95% 可信区间)
NT-proBNP	0.105	0.061	2.979	1	0.084	1.111 (0.986~1.253)
半乳糖凝集素-3	0.166	0.060	7.678	1	0.006	1.181 (1.050~1.328)
可溶性 ST2	0.047	0.018	6.713	1	0.015	1.048 (1.011~1.085)

注: 可溶性 ST2: 可溶性基质溶素-2; NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原

3 讨论

心室重构被认为是心力衰竭临床结局的重要决定因素, 与心力衰竭进展和不良预后密切相关^[5]。心室重构涉及一系列复杂的细胞和分子机制, 在渐进衍变状态下, 心肌结构、功能和表型发生相应的变化, 最终出现不可逆的心力衰竭临床症状^[6]。阻止或者减慢心室重构成为临床治疗心力衰竭的主要方向, 而对心室重构早期有效筛查和诊断更能为临床治疗心力衰竭提供更多的选择。传统的心力衰竭标志物, BNP 及 NT-proBNP 是反映心肌压力负荷的指标。新型生化标志物可以潜在地识别不同的病理生理过程如心肌损伤、炎症和心肌重塑等, 对心力衰竭的危险分层是至关重要的, 可以提供病理生理学方面独到的解释, 而传统生物标志物并不能捕获这些信息^[7]。可溶性 ST2 和半乳糖凝集素-3 作为两个新型生化标志物可直接反映炎症、纤维化和心室重构, 提高心力衰竭危险分层, 二者在心力衰竭诊断中展现出日益突出的作用。

半乳糖凝集素-3 作为一种炎症因子可以促进巨噬细胞的迁移、成纤维细胞的增殖和胶原形成,

而巨噬细胞浸润和成纤维细胞增殖以及胶原沉积是心室重构的重要原因。近期有研究显示^[8], 血清半乳糖凝集素-3 水平与冠状动脉病变严重程度呈正相关, 提示半乳糖凝集素-3 可能对冠状动脉粥样硬化的发生、发展存在潜在的不利影响。最近的研究表明, 心力衰竭过程中心脏会产生半乳糖凝集素-3, 并且进一步释放入外周血, 因此循环中半乳糖凝集素-3 的表达升高对一般人群的心力衰竭风险有着非常强的预测作用^[9, 10]。本研究中除了心功能 II 级患者血清中半乳糖凝集素-3 与正常对照组人群没有差异外, 心功能 III、IV 级患者的半乳糖凝集素-3 表达都明显升高, 而且组间比较差异具有明显统计学意义。

可溶性 ST2 是白细胞介素(IL)-1 受体家族成员之一, 心肌细胞 ST2 mRNA 的启动由机械压力所诱导, 以跨膜型 ST2 (ST2L) 和可溶性 ST2 两种形式存在^[11]。心肌细胞、心肌成纤维细胞承受的负荷变化时就会分泌可溶性 ST2。当可溶性 ST2 浓度降低或者正常时, 作为可溶性 ST2 的配体 IL-33 可以和 ST2L 结合, 起到保护心脏的作用; 但是可溶性 ST2 浓度升高后, 可溶性 ST2 竞争性与 IL-33 结合, 使得 IL-33 与 ST2L 结合减少, IL-33 无法完成保护心肌的作用。本研究中可溶性 ST2 在心功能 III 级、IV 级患者中表达均升高, 并且心力衰竭情况越严重, 其表达水平越高。说明升高的可溶性 ST2 参与到心力衰竭过程中, 也可以作为评估心力衰竭情况的一个指标。

单一指标很难评估心力衰竭的程度, 所以临床工作者从各方面开发出不同的指标来评估心力衰竭。本研究中, 我们将半乳糖凝集素-3、可溶性 ST2 与临床常用的分子水平的 hs-CRP、NT-proBNP 心力衰竭标志物和 LVEDD、LVEF 做了 Spearman 相关分析, 结果证明半乳糖凝集素-3 和可溶性 ST2 与这些指标都有很好的相关性, 从侧面验证了半乳糖凝集素-3 和可溶性 ST2 作为潜在心力衰竭诊断标志物的价值。不过, 统计结果表明, 可溶性 ST2 与 LVEDD 比较无明显相关关系。有报道指出, 血清可溶性 ST2 与醛固酮有相关性, 而醛固酮对心肌细胞的收缩有着直接作用。所以我们推测可溶性 ST2 是通过醛固酮直接作用于心肌细胞, 所以和房室体积没有明显关系; 也有可能是本研究所纳入样本过少, 或存在偏倚, 而与一些文献报道相悖^[12]。其中的原因还需要我们进一步探讨。

很多研究已经证实半乳糖凝集素-3、可溶性 ST2 可以独立预测心力衰竭患者的死亡率。可溶

性 ST2 可以更有效评估晚期心力衰竭患者的心血管事件风险^[13]。本研究还探讨了半乳糖凝集素-3 和可溶性 ST2 与心力衰竭患者近期死亡的关系。结果表明半乳糖凝集素-3 和可溶性 ST2 的表达水平和患者近期死亡有着极其密切的联系。半乳糖凝集素-3 和可溶性 ST2 的表达水平高, 患者近期内越容易死亡。

综上所述, 半乳糖凝集素-3 和可溶性 ST2 与慢性心力衰竭程度、预后有一定的关联性。随着我们研究的深入, 未来结合其他一些指标, 也许可以对心力衰竭的诊断做出更加精确的诊断。

参考文献

- [1] Shah AS, Langrish JP, Nair H, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2013, 382: 1039-1048.
- [2] 梅松涛. 半乳糖凝集素 3 对慢性心力衰竭的诊断价值. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35: 1238-1241.
- [3] Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail*, 2012, 5: 72-78.
- [4] Lancellotti P, Dulgheru R, Magne J, et al. Elevated Plasma Soluble ST2 Is Associated with Heart Failure Symptoms and Outcome in Aortic Stenosis. *PLoS One*, 2015, 10: e0138940.
- [5] Duan F, Qi Z, Liu S, et al. Effectiveness of bone marrow mononuclear cells delivered through a graft vessel for patients with previous myocardial infarction and chronic heart failure: an echocardiographic study of left ventricular remodeling. *Med Ultrason*, 2015, 17: 160-166.
- [6] Ahuja K, Crooke GA, Grossi EA, et al. Reversing left ventricular remodeling in chronic heart failure: surgical approaches. *Cardiol Rev*, 2007, 15: 184-190.
- [7] Sun RR, Lu L, Liu M, et al. Biomarkers and heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18: 2927-2935.
- [8] 秦月, 仲琳, 杨军. 冠心病患者冠状动脉病变程度与半乳糖凝集素-3 水平的相关性分析. *中国循环杂志*, 2015, 30: 442-445.
- [9] de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med*, 2012, 272: 55-64.
- [10] van der Velde AR, Lexis CP, Meijers WC, et al. Galectin-3 and sST2 in prediction of left ventricular ejection fraction after myocardial infarction. *Clin Chim Acta*, 2016, 452: 50-57.
- [11] Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*, 2002, 106: 2961-2966.
- [12] 郭永军, 关永东, 陈军, 等. 心力衰竭患者血清可溶性 ST2 受体的变化及意义. *中国现代医生*, 2014, 52: 16-18.
- [13] 张荣成, 张宇辉, 张健, 等. 血浆三种标志物变化在晚期心力衰竭患者心血管事件预测中的初步分析. *中国循环杂志*, 2015, 30: 428-432.

(收稿日期: 2016-01-24)

(编辑: 漆利萍)

临床研究

亚临床甲状腺功能减退与冠状动脉旁路移植术后患者院内治疗相关性研究

王恒, 李立环, 姚允泰, 周程辉, 方能新, 陈东

摘要

目的: 研究亚临床甲状腺功能减退(简称: 亚临床甲减)与冠状动脉旁路移植术(CABG)患者术后治疗的相关性。

方法: 收集 2010-07 至 2014-03 我院同一手术团队 1 500 例单纯行 CABG 患者资料, 其中亚临床甲减组 107 例, 甲状腺功能正常组 1 393 例, 经 1:4 比例倾向性评分匹配后, 共 104 对行 CABG 患者最终纳入研究。观察项目包括: 主动脉内球囊反搏(IABP)置入率、围术期的输血率、机械呼吸辅助时间、新发脑梗死、新发心肌梗死、新发心房颤动、恶性心律失常、急性肾功能不全、院内死亡等事件。本研究比较了经倾向性匹配后的两组术后事件, 并对治疗结果进行单因素和多因素分析。

结果: 经倾向性匹配后, 亚临床甲减组的机械辅助呼吸时间明显长于甲状腺功能正常组 (23.3 ± 47.9 vs 15.0 ± 5.5 , $P < 0.05$), 机械辅助呼吸时间 >12 h 率高于甲状腺功能正常组 (89.4% vs 78.8% , $P < 0.05$), IABP 置入高于甲状腺功能正常组 (3.8% vs 0.72% , $P < 0.05$), 且与亚临床甲减存在相关性 [比值比(OR)值分别为 2.363 及 6.126, 95% 可信区间(95%CI)分别为 1.183-4.516 及 1.190-31.537]。包括院内死亡等其他事件两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论: 基于本研究两组资料, 亚临床甲减组与机械辅助呼吸时间及 IABP 置入比率存在相关性。

关键词 甲状腺功能减退症; 冠状动脉旁路移植术; 并发症

Correlation Analysis of Subclinical Hypothyroidism With its Treatment in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting

WANG Heng, LI Li-huan, YAO Yun-tai, ZHOU Cheng-hui, FANG Neng-xin, CHEN Dong.

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

Corresponding Author: LI Li-huan, Email:llhfw@sina.com

Abstract

Objective: To study subclinical hypothyroidism (SCH) with its treatment in patients after coronary artery bypass grafting (CABG).

Methods: A total of 1500 patients received CABG by the same surgical team in our hospital from 2010-06 to 2014-03 were retrospectively studied. According to thyroid function, the patients were divided into 2 groups: SCH group, $n=107$ and Normal group, $n=1393$. With 1:4 propensity score matching, there were 104 patients in SCH group and 416 patients in Normal group enrolled in our research. The rates of intra-aortic balloon pumping (IABP) implantation and peri-operational blood transfusion, mechanical ventilation time, new onsets of stroke, myocardial infarction and atrial fibrillation, malignant arrhythmia, acute kidney injury and in-hospital mortality were observed. The outcome of treatment was assessed by single- and multi-factor analysis.

Results: Compared with Normal group, SCH group showed increased mechanical ventilation time (23.3 ± 47.9 h vs (15.0 ± 5.5) h, $P < 0.05$; more patients had mechanical ventilation time >12 h (89.4% vs 78.8%), $P < 0.05$ and more patients had IABP implantation (3.8% vs 0.72%), $P < 0.05$. SCH was related to mechanical ventilation time >12 h (OR=2.363, 95% CI 1.183-4.516) and IABP implantation (OR=6.126, 95% CI 1.190-31.537). The in-hospital death and other events were similar between 2 groups, $P > 0.05$.

Conclusion: Our research indicated that SCH was related to mechanical ventilation time and IABP implantation in patients after CABG.

Key words Hypothyroidism; Coronary artery bypass grafting; Complication

(Chinese Circulation Journal, 2016,31: 870.)

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 麻醉科

作者简介: 王恒 主治医师 博士 主要研究心脏术中的循环调控 Email:swallowyin@126.com 通讯作者: 李立环 Email:llhfw@sina.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0870-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.010

亚临床甲状腺功能减低(简称:亚临床甲减)是指促甲状腺激素(thyroxine-stimulating hormone, TSH)增高,而游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyroxine, FT3)游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)在正常范围的综合征。亚临床甲减在正常人群的发病率为 4.0%~8.5%,而在 60 岁以上女性人群的发病率可高达 15.0%^[1]。因亚临床甲减无明显临床症状或症状轻微,常被忽视。亚临床甲减对心血管系统的影响广泛,可增加外周血管阻力、降低心脏对应激反应的能力、损害左、右心室的结构、收缩、舒张及全心功能下降^[2-4]。但亚临床甲减是否影响冠状动脉旁路移植术(CABG)患者术后院内治疗尚不清楚。

1 资料与方法

临床资料:收集 2010-07 至 2014-03 月我院同一手术团队 1 500 例 CABG 患者资料,其中亚临床甲减组 107 例(S 组, TSH 4~10 μ TU/ml, FT3 1.79~4.09 pg/ml, FT4 0.80~1.88 ng/dl), 甲状腺功能正常组 1 393 例(N 组, TSH 4~10 μ TU/ml, FT3 1.79~4.09 pg/ml, FT4 0.80~1.88 ng/dl)。排除标准:左心室射血分数 \leq 45%、正性肌力药物治疗、主动脉内球囊反搏(IABP)置入、室壁瘤形成、室间隔穿孔、二次手术、肾功能不全(肌酐 $>$ 133 μ mol/L)、心房颤动、既往有甲状腺病史及长期应用影响甲状腺功能的药物(如甲状腺激素或抗甲状腺药物、糖皮质激素、抗癫痫药、华法林和避孕药等)。经 1:4 倾向性评分匹配后,共 104 对单纯行 CABG 最终纳入研究。

麻醉方案及术中、术后治疗:以依托咪酯、芬太尼(或舒芬太尼)、维库溴铵行麻醉诱导,七氟烷、丙泊酚、芬太尼(或舒芬太尼)及维库溴铵维持麻醉。胸骨正中切口,左乳内动脉、大隐静脉或桡动脉为桥血管。术后患者均入心外监护室,按相关流程监护、治疗。患者清醒,气管导管拔除、循环平稳、符合回病房条件后转回普通病房。所有患者围术期均未行甲状腺激素替代治疗。

观察指标:观察 IABP 置入、术后机械通气时间、输入红细胞、气管切开、血液透析等早期治疗,同时观察急性肾功能损伤、新发脑梗死、新发心肌梗死、恶性心律失常及新发心房颤动等术后并发症。

新发心房颤动指术后出现的心房颤动;恶性心律失常为室性心动过速、心室颤动或出现影响血流

动力学的异常心电活动;脑梗死指出现相应临床症状、影像学检查有梗死病灶;急性肾损伤指术后 48 h 内血肌酐较术前升高 $>$ 26.5 mmol/L 或较术前水平升高 50%,伴或不伴尿量减少($<$ 0.5 ml/(kg·h));新发心肌梗死采用美国心血管造影介入协会 2013-10-14 公布的专家共识文件:CABG 术后 48 h 内肌钙蛋白(cTn)升高 $>$ 10 倍正常高值且有特殊临床表现或心电图特征。

统计学分析:本研究为回顾性临床研究,我们为获得两组基线资料均衡,进行倾向性匹配。倾向性评分中采用的变量:性别、年龄、手术时间、左心室射血分数、左心室舒张末径、术前血红蛋白浓度、高血压、糖尿病、高脂血症、外周动脉狭窄、心肌梗死、脑梗死、既往经皮冠状动脉介入治疗(PCI)等 13 个变量。两组间按 1:4 的比例匹配,最终 104 对纳入研究。采用 SPSS 软件 19.0 进行统计学处理:计量资料,正态分布用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 *t* 检验;非正态分布用四分位表示,组间比较用 Mann-whitney 检验。计数资料用百分率表示,组间比较用卡方检验(Fisher 确切概率法)。 $P<$ 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

患者一般临床资料比较(表 1):S 组与 N 组患者性别、年龄、高血糖、高脂血症、心肌梗死及既往 PCI 治疗、脑梗死、颈动脉狭窄、左心室射血分数、左心室舒张末径、手术时间、冠状动脉病变、阻断时间、非体外循环下冠状动脉旁路移植术(OPCABG)比率、术前色素及血糖水平差异无统计学意义($P>$ 0.05,表 1)。而两组患者的 FT3、FT4、总 T3(TT3)、总甲状腺素(TT)及 TSH 比较差异有统计学意义($P<$ 0.05,表 1)。

术后院内结果比较(表 2):S 组与 N 组院内死亡、急性肾损伤、气管切开、血液透析、恶性心律失常、新发脑梗死、心房颤动、心肌梗死等比较差异无统计学意义($P>$ 0.05,表 2)。红细胞输入率、机械呼吸时间、机械呼吸时间 $>$ 12 h 率、IABP 置入率等两组差异有统计学意义($P<$ 0.05,表 2)。对输入红细胞率、IABP 置入及机械辅助呼吸 $>$ 12 h 率进行单因素和多因素分析发现,输入红细胞率相关单因素分析,输入红细胞率与 S 组相关[比值比(OR)值:1.817, 95% 可信区间(CI):1.105~2.988],而多因素分析两

者不相关 [OR:1.565, 95%CI:0.424~5.573)。IABP 置入相关单因素和多因素分析结果, IABP 置入与 S 组相关 (OR 值分别为 :5.507 及 6.126, 95%CI 分别为 :1.213~24.997 及 1.190~31.537)。机械

辅助呼吸 >12 h 相关单因素和多因素分析结果、机械辅助呼吸 >12 h 率与 S 组相关 (OR 值分别为 :2.286 及 2.361, 95%CI 分别为 :1.163~4.423 及 1.183~4.516)。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	匹配前			匹配后		
	S 组 (n=107)	N 组 (n=1393)	P 值	S 组 (n=104)	N 组 (n=416)	P 值
年龄 (岁)*	64 (57,71)	61 (55,67)	0.002	65 (57, 71)	65 (57, 71)	0.969
性别 (男/女, 例)	74/33	1158/235	0.001	74/30	296/120	1.000
左心室射血分数 (%)*	60 (55,63)	60 (55,63)	0.459	58.9±6.1	59.8±5.3	0.378
左心室舒张末径 (mm)*	48 (45,50)	48 (45,51)	0.538	48 (45,50)	48 (45,50)	0.956
高血糖 [例 (%)]	40 (37.4)	366 (26.3)	0.017	40 (38.5)	152 (36.5)	0.734
高脂血症 [例 (%)]	72 (67.3)	799 (57.4)	0.043	71 (68.3)	287 (69.0)	0.906
高血压 [例 (%)]	71 (66.4)	871 (62.5)	0.468	70 (67.3)	286 (68.8)	0.814
术前心肌梗死 [例 (%)]	29 (27.1)	463 (33.2)	0.202	29 (25.9)	112 (26.9)	0.902
病变冠状动脉 (支)*	3 (3, 4)	3 (3, 4)	0.761	3.02±0.78	2.98±0.776	0.955
OPCABG [例 (%)]	85 (79.4)	652 (46.8)	0.214	84 (87.08)	340 (81.73)	0.888
阻断时间 (min)*	55 (33,65)	48 (39,60)	0.515	55 (40,65)	44 (32,60)	0.111
术前脑梗死 [例 (%)]	12 (11.2)	176 (12.6)	0.557	12 (11.5)	54 (13.0)	0.869
术前 PCI 治疗 [例 (%)]	12 (11.2)	197 (14.1)	0.323	12 (11.5)	53 (12.7)	0.869
颈动脉狭窄 [例 (%)]	6 (5.6)	99 (7.1)	0.695	5 (4.8)	20 (4.8)	1.000
术前血红蛋白 (g/L)*	129 (119,139)	134 (124,143)	0.001	131 (121,139)	131 (122,141)	0.551
术前血糖 (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.9±1.7	5.8±1.5	0.762	5.8±1.6	6.6±8.9	0.737
术前肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)*	77 (67,92)	78 (69,89)	0.684	79 (68, 94)	77 (67, 88)	0.278
手术时间 (min, $\bar{x}\pm s$)	193±28	191±39	0.124	192±37	194±42	0.794
FT3 (Pg/ml)*	2.67 (2.39,2.94)	2.89 (2.65,3.11)	0.000	2.70 (2.48, 2.95)	2.85 (2.64, 3.23)	0.000
FT4 (ng/dl)*	1.06 (0.92,1.16)	1.15 (1.05,1.28)	0.000	1.06 (0.92, 1.17)	1.17 (1.05, 1.29)	0.000
TT3 (ng/ml)*	0.99 (0.84,1.10)	1.02 (0.91,1.19)	0.003	0.98 (0.84, 1.08)	1.02 (0.92, 1.21)	0.001
TT ($\mu\text{g/ml}$)*	7.20 (6.10,8.70)	8.2 (7.1,9.4)	0.000	7.20 (6.30, 8.88)	8.30 (7.22, 9.20)	0.000
TSH ($\mu\text{TU/ml}$, $\bar{x}\pm s$)	7.22±2.86	1.98±0.96	0.000	6.70±2.31	1.98±0.89	0.000

注: S 组: 亚临床甲减组; N 组: 甲状腺功能正常组; FT3: 游离甲状腺素 3; FT4: 游离甲状腺素 4; TT4: 总甲状腺素; TSH: 促甲状腺素; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; OPCABG: 非体外循环下冠状动脉旁路移植。* 括号内用四分位表示

表 2 两组术后治疗和并发症比较 [例 (%)]

项目	S 组 (n=104)	N 组 (n=416)	P 值
输红细胞	29 (27.9)	73 (16.8)	0.026
IABP	4 (3.8)	3 (0.72)	0.032
血液透析	1 (1.0)	1 (0.2)	0.360
气管切开	1 (1.0)	1 (0.2)	0.360
机械辅助呼吸时间 (h, $\bar{x}\pm s$)	23.3±47.9	15.0±5.5	0.000
机械辅助呼吸时间 >12h	93(89.4)	328(78.8)	0.012
新发心房颤动	14 (13.5)	50 (12.0)	0.739
新发脑梗死	-	1(0.2)	1.000
新发心肌梗死	-	2 (0.5)	1.000
恶性心律失常	1 (1.0)	2 (0.5)	0.489
院内死亡	1 (1.0)	0(0)	0.200
急性肾损伤	19 (18.3)	54 (13.0)	0.206

注: S 组: 亚临床甲减组; N 组: 甲状腺功能正常组; IABP: 主动脉内球囊反搏; -: 无

3 讨论

亚临床甲减可引起血脂代谢异常^[5]。Budnevsky 等^[6]研究表明, 与正常人群比较, 亚临床甲减患者低密度脂蛋白-胆固醇及总胆固醇增高, 而高密度脂蛋白-胆固醇降低。另外, 亚临床甲减也可引起血压升高, 尤其是舒张压^[7]。血脂异常及高血压是

冠状动脉粥样硬化的危险因素^[8]。因此亚临床甲减患者易于并发冠状动脉综合征^[9]。

本研究中, IABP 置入率 S 组高于 N 组, 并与亚临床甲减存在相关性。既往研究证明, 亚临床甲减患者舒张、收缩及全心功能下降^[2]、大血管的顺应性^[3]、抗氧化系统功能(如超氧化物歧化酶, 谷胱甘肽)^[10]、心肌 L 型钙通道密度均降低^[11], 使得手术应激时易出现心功能不全。CABG 会导致缺血再灌注损伤, 影响心脏功能。FT3 使心肌细胞下调 P53mRNA, 恢复缺血心肌的 mir-30 α 表达, 降低 Bax 表达, 抑制线粒体膜去极化而保护线粒体功能, 因而具有抗缺血再灌注损伤作用^[12]。IABP 在围术期主要应用于各种原因引起的血液动力学不稳定。本研究中 S 组患者的 FT3 低于 N 组, 术后 IABP 使用率高于 N T 组, 可能与上述机制有关。

本研究结果表明, S 组患者机械呼吸辅助时间长于 N 组。有研究表明机械呼吸辅助时间 >12 h, 患者呼吸机相关并发症发生率增加。本研究以是否机械呼吸辅助时间 >12 h 对机械呼吸辅助时间进行二分法。机械呼吸辅助时间 >12 h 率, S 组高于 N 组,

且与 SCH 存在相关性。Reutors 等^[13] 随机双盲对照研究表明左旋甲状腺素替代治疗 SCH 患者, 6 个月后可改善呼吸肌强度, 间接证明 SCH 患者存在呼吸肌功能降低。另有研究证明, 亚临床甲减患者肺泡的最大氧交换能力下降^[14]。再者, S 组患者的药物代谢可能低于 N 组, 药物残留也是机械呼吸辅助时间延长的原因。

近年来不断有关于 TSH 对凝血功能影响的报道, 但存在争议。Cantürk 等^[15] 认为亚临床甲减患者的血浆 AT3 水平降低而凝血因子 7 及血小板活化抑制因子水平增高, 处于高凝状态。Gullu 等^[16] 认为重度亚临床甲状腺功能低下患者蛋白合成减少, 凝血因子的合成也相对减少, 包括凝血因子 VII、V、IX、X 等合成减少, 从而导致血浆凝血酶原、部分活化凝血酶及血浆凝血酶时间延长。凝血功能异常是增加输入红细胞率的危险因素。本研究输入红细胞率 S 组高于 N 组, 但多因素相关分析未表明与亚临床甲减相关。

基于本两组试验资料, 亚临床甲减与 CABG 后的 IABP 置入率、机械呼吸辅助时间存在相关性。本研究为回顾性, 虽然通过倾向性评分匹配缩小两组基线资料, 仍不能像前瞻性随机对照研究最大消除混杂因素。因此尚需进行大样本、前瞻性、随机对照试验验证本研究结果。

参考文献

- [1] Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid J*, 2007, 17: 1211–1223.
- [2] Ilic S, Tadic M, Ivanovic B, et al. Left and right ventricular structure and function in subclinical hypothyroidism: the effects of one-year levothyroxine treatment. *Med Sci Monit*, 2013, 19: 960–968.
- [3] Masaki M, Komamura K, Goda A, et al. Elevated arterial stiffness and

diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Circ J*, 2014, 78: 1494–1500.

- [4] 高嵩, 严洁, 张锋, 等. 甲状腺激素水平对左心室舒张功能障碍患者的早期诊断. *中国循环杂志*, 2015, 30: 140–143.
- [5] Nakova VV, Krstevaka B, Bosevski M, et al. Dyslipidemia and hypertension in patients with subclinical hypothyroidism. *Priloz*, 2009, 30: 93–102.
- [6] Budnevsky AV, Kravchenko AY, Drobysheva ES, et al. Subclinical hypothyroidism as a cause of dyslipidemia. *Klinicheskaia Meditsina*, 2015, 93: 13–17.
- [7] Masaki M, Komamura K, Goda A, et al. Elevated arterial stiffness and diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Circ J*, 2014, 78: 1494–500.
- [8] 瑛志敏, 张叶萍. 代谢综合征. *中国循环杂志*, 2011, 26: 168–169.
- [9] 李文鹏, 李悦. 亚临床甲状腺疾病与心血管疾病. *中国循环杂志*, 2013, 28: 393–395.
- [10] Castro AL, Tavares AV, Campos C, et al. Cardioprotective effects of thyroid hormones in a rat model of myocardial infarction are associated with oxidative stress reduction. *Mol Cell Endocrinol J*, 2014, 391: 22–29.
- [11] Yu Z, Wang T, Xu L, et al. Thyroid hormone increased L-type calcium channel mRNA expression and L-type calcium current of myocytes in rabbits. *Biomed Mater Eng*, 2012, 22: 49–55.
- [12] Forini F, Kusmic C, Nicolini G, et al. Triiodothyronine prevents cardiac ischemia/reperfusion mitochondrial impairment and cell loss by regulating miR30a/p53 axis. *Endocrinol J*, 2014, 155: 4581–4590.
- [13] Reuters VS, Almeida Cde P, Teixeira Pde F, et al. Effects of subclinical hypothyroidism treatment on psychiatric symptoms, muscular complaints, and quality of life. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2012, 56: 128–136.
- [14] Werneck FZ, Coelho EF, De Lima JR, et al. Pulmonary oxygen uptake kinetics during exercise in subclinical hypothyroidism. *Thyroid J*, 2014, 24: 931–938.
- [15] Cantürk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, et al. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid J*, 2003, 13: 971–977.
- [16] Gullu S, Sav H, Kamel N. Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152: 355–361.

(收稿日期: 2015–12–07)

(编辑: 宁田海)

临床研究

首次确诊的中老年 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化影响因素的相关性研究

刘小阳, 刘超, 郑桃林, 戴忠友, 杜万红, 张勇, 刘礼军, 万华平, 秦惠

摘要

目的: 研究首次确诊中老年 2 型糖尿病患者血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胱抑素 C(Cys-C)、白细胞介素(IL)-6 水平与动脉粥样硬化的相关性。

方法: 收集来我院就诊的首次确诊 2 型糖尿病 206 例, 按照彩色多普勒超声心动图检查结果无斑块或无增厚者为对照组($n=105$)和有斑块或增厚者为试验组($n=101$), 收集一般资料及空腹血糖、餐后两小时血糖、糖化血红蛋白、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯、总胆固醇、IGF-1、Cys-C、IL-6 及高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。计算体重指数(BMI)。

结果: 对照组颈动脉内膜中层厚度(CIMT)及血清 IGF-1、hs-CRP、Cys-C、IL-6 与试验组比较差异无统计学意义($P<0.05$)。多元逐步回归分析结果显示 CIMT 与 IGF-1 呈负相关($r=-0.493, P<0.01$), 与 Cys-C、IL-6 及 hs-CRP 呈正相关($r=0.464, r=0.219, r=0.618, P<0.01$)。

结论: Cys-C、IL-6 可能是动脉粥样硬化的独立危险因素, 联合测定血清 Cys-C、IL-6 及 IGF-1 水平对预测新诊断 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化可能更优。

关键词 糖尿病; 胰岛素样生长因子-1; 白细胞介素; 胱抑素 C; 动脉粥样硬化

Atherosclerosis Related Risk Factor Analysis in Middle and Old Age Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus

LIU Xiao-yang, LIU Chao, ZHENG Tao-lin, DAI Zhong-you, DU Wan-hong, ZHANG Yong, LIU Li-jun, WAN Hua-ping, QIN Hui.

Department of Geriatrics, 163 Hospital of PLA, Changsha (410003), Hunan, China

Corresponding Author: LIU Chao, Email:hanshi163007@163.com

Abstract

Objective: To study the relationship between serum levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), cystation-C (Cys-C), interleukin-6 (IL-6) and atherosclerosis in middle and old age patient with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods: A total of 206 patients with newly diagnosed T2DM at the age of (67.3 ± 10.4) years were enrolled. Based on color Doppler ultrasound examination, the patients were divided into 2 groups: Control group, the patient without carotid plaque or increased intima thickening, $n=105$ and Experiment group, patient with carotid plaque or increased intima thickening, $n=101$. The general information, fasting blood glucose, 2h postprandial blood glucose, glycosylated hemoglobin, LDL-C, HDL-C, TG, TC and IGF-1, Cys-C, IL-6, hs-CRP were recorded and compared between 2 groups, BMI was calculated in all patients.

Results: Compared with Control group, Experiment group had increased carotid intima-media thickness (CIMT), elevated serum levels of Cys-C, IL-6, hs-CRP and reduced IGF-1, all $P<0.05$. Multiple Logistic regression analysis showed that CIMT was negatively related to IGF-1 ($r=-0.493, P<0.01$), positively related to Cys-C, IL-6 and hs-CRP ($r=0.464, r=0.219$ and $r=0.618$, all $P<0.01$).

Conclusion: Serum levels of Cys-C and IL-6 might be the independent risk factors for atherosclerosis occurrence in middle and old patients with T2DM; combined detection of IGF-1, Cys-C and IL-6 could help clinical diagnosis in relevant patients.

基金项目: 湖南省卫计委课题(C2015-028)

作者单位: 410003 湖南省长沙市, 中国人民解放军第 163 医院 老年病科(刘小阳、刘超、郑桃林、杜万红、张勇、刘礼军、万华平、秦惠); 中国人民解放军 75210 部队医院(戴忠友)

作者简介: 刘小阳 副主任医师 学士 主要从事老年心血管病研究 Email: grace-lily618@163.com 通讯作者: 刘超 Email:hanshi163007@163.com 中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0874-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.011

Key words Diabetes mellitus; Insulin-like growth factor-1; Interleukin; Cystation-C; Atherosclerosis

(Chinese Circulation Journal, 2016,31: 874.)

众所周知, 动脉粥样硬化性疾病的发生发展经历了“内皮功能障碍—动脉僵硬化度增高—脂质条纹形成—动脉粥样硬化斑块—斑块不稳定状态—心脑血管事件”的过程。2 型糖尿病患者的动脉粥样硬化在诊断前已开始, 且其心脑血管事件发生风险远高于非糖尿病患者, 程度亦较重^[1]。颈动脉内膜中层厚度(CIMT)是反映动脉粥样硬化的“窗口指标”, 本文旨在寻找动脉粥样硬化的影响因素, 通过对新诊断的 2 型糖尿病患者血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胱抑素 C(Cys-C)、白细胞介素(IL)-6 水平测定, 探讨其与动脉粥样硬化的相关性。

1 资料与方法

一般资料: 选取 2013-01 至 2015-01 来我院诊治的首次确诊的 2 型糖尿病患者 206 例, 男性 100 例(48.5%), 平均年龄(67.3±10.4)岁。诊断均符合 1999 年世界卫生组织(WHO)的 2 型糖尿病诊断标准。排除标准:(1)严重心、肝、肾等重要器官病变者;(2)急性脑梗死、心力衰竭者;(3)严重感染或凝血机制异常者;(4)近期内使用他汀类或非甾体类药物;(5)恶性肿瘤或其他慢性消耗性疾病;(6)自身免疫性疾病及其他内分泌代谢疾病。同时均取得本人或家属同意并签署知情同意书。按照彩色多普勒超声心动图检测结果, 无斑块或无增厚者为对照组(n=105), 男性 55 例, 女性 50 例, 平均年龄(66.8±10.7)岁; 有斑块或增厚者为试验组(n=101), 男性 45 例, 女性 56 例, 平均年龄(67.4±10.1)岁。

标本采集: 206 例患者空腹 8~10 h 于次日清晨, 测量身高、体重, 计算体重指数(BMI=体重/身高²)。同时静息状态下采集静脉血分别检测空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、IGF-1、Cys-C、IL-6 及高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。早餐后 2 h 再次采集静脉血检测餐后 2 h 血糖(2 h PBG)。

空腹血糖及餐后 2 h 血糖的测定: 采用葡萄糖氧化酶法测定, 放射免疫法测定 IGF-1, 免疫比浊法测定 Cys-C 及 hs-CRP, 酶联免疫吸附法测定 IL-6, 高压液相色谱法测定糖化血红蛋白, 批内、

批间变异系数均<10%, 且由本院检验科同一名技师操作完成。

CIMT 的测定: 双侧 CIMT 使用荷兰 PHILIPS 公司生产的彩色多普勒超声心动图诊断仪检测。由同一名超声科医师行颈动脉彩色超声检查。于颈总动脉分叉下方 1 cm 处及距此近心、远心各 1 cm 这 3 点, 左右两侧共 6 点的平均值为 CIMT 值。

统计学方法: 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较用 *t* 检验及重复测量资料的分析采用重复测量的方差分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。采用多元 Logistic 回归分析相关的危险因素, 以 CIMT 为因变量, 血清 IGF-1、Cys-C、IL-6 水平为自变量。

2 结果

两组患者一般资料比较差异无统计学意义(*P*>0.05, 表 1)。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=105)	试验组 (n=101)
男/女(例)	55/50	45/56
年龄(岁)	66.8±10.7	67.4±10.1
BMI(kg/m ²)	24.8±3.1	25.2±3.2
HbA1C(%)	8.4±1.4	8.5±1.3
FBG(mmol/L)	7.9±1.8	8.1±1.7
2hPBG(mmol/L)	11.7±3.1	11.1±2.7
TC(mmol/L)	5.83±2.04	5.71±2.16
TG(mmol/L)	3.14±2.23	3.26±2.11
HDL-C(mmol/L)	0.92±0.15	0.89±0.16
LDL-C(mmol/L)	3.31±1.32	3.38±1.36

注: BMI: 体重指数; HbA1C: 糖化血红蛋白; FBG: 空腹血糖; 2hPBG: 餐后 2 小时血糖; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇

两组受试者 CIMT 及血清 IGF-1、hs-CRP、Cys-C、IL-6 比较(表 2): 与对照组比较, 试验组 CIMT 较高; hs-CRP 和 Cys-C 水平也较高, IL-6 和 IGF-1 水平较低, 差异均有统计学意义(*P*<0.05)。

多因素 Logistic 回归分析结果: 各指标中以 CIMT 为因变量, 血清 IGF-1、Cys-C、IL-6 及 hs-CRP 水平为自变量进行多元 Logistic 回归进行相关的危险因素分析, 剔除性别、年龄、空腹血糖、糖化血红蛋白、LDL-C、HDL-C、甘油三酯、总胆固

醇及 2 h PBG 等干扰因素, 结果显示 CIMT 与 IGF-1 呈负相关 ($r=-0.493$, $P<0.01$), 与 Cys-C、IL-6 及 hs-CRP 呈正相关($r=0.464$, $r=0.219$, $r=0.618$, P 均 <0.01)。

表 2 两组患者 IGF-1、hs-CRP、IL-6、Cys-C、CIMT 的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组 (n=105)	试验组 (n=101)	P 值
CIMT (mm)	0.65 ± 0.10	1.28 ± 0.19	0.001
hs-CRP (mg/L)	2.89 ± 0.36	5.11 ± 2.23	0.042
IGF-1 (μg/L)	218.5 ± 48.1	198.5 ± 49.2	0.034
IL-6 (ng/L)	11.9 ± 4.7	15.2 ± 5.3	0.001
Cys-C (mg/L)	0.31 ± 0.24	0.83 ± 0.40	0.001

注: CIMT: 颈动脉内膜中层厚度; IGF-1: 血清胰岛素样生长因子-1; Cys-C: 胱抑素 C; IL-6: 白细胞介素-6; hs-CRP: 高敏 C 反应蛋白

3 讨论

目前, 对动脉粥样硬化的评估多采用 CIMT, 其增厚反映全身动脉粥样硬化的早期指标, 已有研究表明炎症反应在动脉粥样硬化进展过程中起着重要作用。同时有学者研究发现 C 反应蛋白参与颈动脉粥样硬化病理生理全过程^[2, 3]。由此有学者提出, 2 型糖尿病存在着细胞因子介导的急性时相反应假说。可能的机制如下: C 反应蛋白能直接诱导内皮细胞产生血浆纤溶酶原抑制物 (PAI-1) mRNA 和 PAI-1 蛋白的表达, 使其活性增加, 进而抑制扩血管物质一氧化氮酶, 导致血管病变^[4, 5]。由此得出 hs-CRP 可能是 2 型糖尿病及其大动脉粥样硬化发生发展的一个良好的预测因子。本文通过对血清中 IGF-1、Cys-C、IL-6 及 hs-CRP 水平的测定, 寻找 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化更早期的影响因素及敏感指标。

人 IL-6 基因具有促炎和抗炎的特性, 其升高可显著削弱胰岛 β 细胞的功能, 引起胰岛素分泌障碍, 胰岛素抵抗和代谢综合征的发生, 加重血管内皮细胞和平滑肌细胞变性坏死, 导致动脉粥样硬化^[6]。本研究显示血清 IL-6 水平与 hs-CRP 水平明显相关, 由此得出测定血清 IL-6 水平同样反映机体的炎症状态。

IGF-1 具有胰岛素样生物活性。本研究发现其与颈动脉粥样硬化程度呈负相关, 可能的机制是^[7, 8]: (1) 胰岛素抵抗是动脉粥样硬化的病理生理基础, IGF-1 改善胰岛素抵抗, 提高胰岛素敏感性。(2) IGF-1 具有扩张血管平滑肌及降低血压的作用, 而糖尿病患者的血浆 IGF-1 水平降低, 使得 Na⁺ 泵活性下降, K⁺ 泵通道关闭, 血管收缩, 进而血压升高。

(3) IGF-1 作用于脂肪细胞, 促进脂肪分解和糖原合成, 降低血中总胆固醇、LDL-C 和极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C) 水平, 同时能够促进外周组织利用 LDL-C, 明显降低血清 TC。(4) 有研究发现在孵育加有 IGF-1 的主动脉平滑肌细胞中, 一氧化氮生成是对照组的 6 倍, 进而表明 IGF-1 能使平滑肌细胞生成一氧化氮增加, 使得血管舒张, 血压下降, 起到延缓糖尿病大血管并发症的作用。

既往的研究报道^[9], Cys-C 与动脉粥样硬化密切相关, 高水平的 Cys-C 使蛋白水解酶和抗蛋白水解酶失衡, 血管壁重构导致动脉粥样硬化发生。王雅琴等^[10] 研究发现 Cys-C 高水平是代谢综合征独立危险因素 (比值比 =1.951, 95% 可信区间 1.265~1.009, $P<0.05$), 且可能与代谢综合征代谢异常严重性相关。有研究发现老年高血压患者脉搏波速度与 Cys-C 密切相关, 由此 Cys-C 可能是动脉粥样硬化的独立影响因素。本文研究同样证明 Cys-C 水平与动脉粥样硬化的相关性。

综上所述, 各项指标在动脉粥样硬化的发生发展过程中可能起到相互促进作用, 联合检测可用作判断新诊断 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化病变程度的指标, 为临床医师提供一个早发现、早诊断及早治疗动脉硬化的临床依据。本研究的局限性是病例资料有限, 未得出 IGF-1、Cys-c 及 IL-6 哪个在评估新诊断 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化方面更优, 需扩大样本量进一步研究。

参考文献

- [1] Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population based autopsy study. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 946-953.
- [2] 师娜, 刘幼文, 金光临, 等. 高敏 C 反应蛋白对动脉硬化及心血管事件的早期诊断意义. *广东医学院学报*, 2012, 30: 507-508.
- [3] 张明华, 叶平, 骆雷鸣, 等. 社区健康人群血浆同型半胱氨酸水平与脉搏速度的相关性研究. *中国循环杂志*, 2013, 28: 132-135.
- [4] Limbu YR, Rajbhandari R, Sharma R, et al. Carotid intima-media thickness(CIMT) and carotid plaques in young Nepalese patients with angiographically documented coronary artery disease. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2015, 5: 1-7.
- [5] Mita T, Watada H, Uchino H, et al. Association of C-reactive protein with Early stage Carotid Atherosclerosis in Japanese Patients with Early state Type 2 Diabetes Mellitus. *Endor J*, 2006, 53: 693-698.
- [6] 付海霞, 张嘉莹, 赵子牛, 等. 白细胞介素-6 基因多态性及血清水平与原发高血压的关系. *第二军医大学学报*, 2007, 29: 1797-1800.
- [7] Colao A, Spiezia S, Di Somma C, et al. Circulating insulin-like growth factor-1 levels are correlated with the atherosclerotic profile in healthy subjects independently of age. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28: 440-448.
- [8] Standley PR, Zhang F, Iyas RM, et al. IGF-1 regulation of Na⁺-K⁺-ATPase in rat arterial smooth muscle. *Am J physiol*, 1997, 273: 113-121.

- [9] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature, 2006, 444: 860-867.
- [10] 王雅琴, 曹霞, 杨娉婷, 等. 体检人群代谢综合征与血清胱抑素 C

水平的相关性. 中南大学学报(医学版), 2015, 40: 742-747.

(收稿日期: 2015-12-01)

(编辑: 曹洪红)

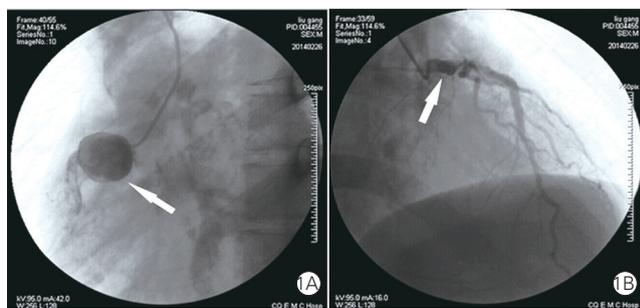
病例报告

巨大冠状动脉瘤样扩张并发急性心肌梗死一例

汪浩, 肖骏, 张泰

1 临床资料

患者男性, 32 岁, 因“突发胸痛伴大汗 6 h”入院。既往无胸闷、胸痛症状发作, 无高血压、糖尿病病史, 否认吸烟、饮酒史。入院查体: 心界不大, 心率 70 次/min, 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。血压 106/70 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 双侧上肢血压无明显差别, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音。双下肢不肿, 双足背动脉搏动对称。入院心电图示: 窦性心律, V₂₋₃ 导联 T 波高尖, II、III、aVF 导联 ST 段压低, T 波倒置。超声心动图显示: 主动脉瓣轻度反流, 左心室下后壁运动幅度减弱。查肌钙蛋白 I 2.43 μg/L, 肌酸激酶 1255 U/L, 肌酸激酶同工酶 86 U/L, D-二聚体、血脂、抗 O、类风湿因子均未见异常, 梅毒特异抗体阴性, HIV 抗体阴性。予冠心病强化治疗后患者症状有所缓解。后行冠状动脉(冠脉)造影结果示: 右冠近-中段管腔内大量血栓形成, 右冠中段以远闭塞; 右冠开口-近段巨大瘤样改变, 考虑动脉瘤形成(图 1A); 左冠主干开口处狭窄约 40%, 主干中段瘤样扩张(图 1B), 主干远段狭窄 40%~50%, 前降支近段狭窄约 70%~75%, 回旋支近段狭窄约 50%~70%。考虑其病变特点, 我科未进行介入治疗。1 个月后于胸外科行冠脉旁路移植术(CABG), 术中见: 心脏增大轻度, 右冠开口-近段巨大瘤样改变, 考虑动脉瘤形成, 未见明显钙化。因考虑巨大动脉瘤切除风险大, 行动脉瘤口缩窄术。术后康复出院。出院诊断考虑: (1) 冠脉粥样硬化性心脏病 急性非 ST 段抬高型心肌梗死 CABG 术后 Killip 心功能 I 级; (2) 右冠冠脉瘤口缩窄术后。出院后随访至 2015-12, 患者未出现胸闷、胸痛症状。



注: 1A: 右冠开口-近段巨大冠状动脉瘤; 1B: 左冠主干中段瘤样扩张

图 1 冠状动脉造影

2 讨论

冠脉瘤样扩张(CAE)是指各种原因引起的冠脉局部或弥漫性扩张。既往认为 CAE 发病率极低, 随着介入技术的普及, 相关病例报道逐渐增多, 现统计认为 CAE 在接受冠脉造影检查人群中的发病率为 1.5%~5.0%。然而, 现通常将冠脉扩张管径大于 2 cm 的动脉瘤称为“巨大冠脉瘤”, 该类病例较为少见。本例患者 2 支冠脉均有瘤样扩张, 且右冠脉瘤体直径达 2.6 cm × 2.5 cm, 较为罕见。

CAE 的病因包括冠脉粥样硬化, 其次是先天性发育异常和川崎病。其确切的发病机制目前尚不明确, 目前认为全层血管炎症在动脉扩张中发挥重要作用, 另外基质金属蛋白酶和其抑制物的失衡、基因断裂、血管紧张素转化酶基因 DD 的缺失可能参与本病的发生。由于川崎病的自限性, 大部分患川崎病的儿童可以存活, 甚至有的未被诊断, 但其可引起冠脉粥样硬化的发生, 也可以导致冠脉瘤样扩张, 甚至有很多引起巨大冠脉瘤的病历报道。故现认为川崎病在年轻人急性冠脉事件的发生中是一个很重要的因素。临床上 CAE 可以表现为无症状、急性冠脉综合征、心力衰竭和猝死等, 最严重并发症是瘤体破裂, 导致心包填塞、急性心力衰竭甚至死亡。巨大冠脉瘤预后较差, 其无法自行复原, 通常会继发缺血性心脏疾病。由于可控性试验的缺乏, 对巨大冠脉瘤患者的最佳处理方法尚无定论。但有文献通过病例的回顾性分析得出, 为更好的预防并发症的发生, 外科手术是首选的方法。

本例患者为青年男性, 以急性心肌梗死起病, 无吸烟, 肥胖, 糖尿病, 高血压, 血脂异常, 动脉粥样硬化家族史等冠脉疾病的高危因素, 冠脉造影提示弥漫性的冠脉硬化, 故考虑川崎病的可能性大。该例患者较及时的行冠脉造影检查明确了诊断, 因为多支病变, 且右冠巨大冠脉瘤, 采取 CABG, 同时处理冠脉瘤。该例患者手术至今已逾 1 年余, 一般情况好, 未发作胸闷、胸痛症状, 外科手术治疗效果较好, 有一定的临床借鉴作用。

(收稿日期: 2016-01-01)

(编辑: 曹洪红)

作者单位: 400000 重庆市急救医疗中心 心内科

作者简介: 汪浩 住院医师 硕士 主要从事心血管内科临床工作 Email: whjanefall@163.com 通讯作者: 肖骏 Email: 1020973679@qq.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0877-01

临床研究

21 例乳头肌肥厚型心肌病的临床特点分析

刘博, 马爱群

摘要

目的: 探讨乳头肌肥厚型心肌病的临床特点及心脏磁共振诊断特征分析。

方法: 搜集 2013-01 至 2015-12 期间在陕西省人民医院确诊的 21 例乳头肌肥厚型心肌病患者(乳头肌肥厚型心肌病组)的临床资料, 其中男性 18 例, 女性 3 例, 进一步行心脏磁共振检查。并与同期无心血管疾病的 50 例受试者(对照组)行对比分析。

结果: 乳头肌肥厚型心肌病的临床症状主要有胸闷、气短、胸痛, 伴有二尖瓣听诊区收缩期杂音; 心电图检查可正常或者 T 波倒置; 心脏磁共振检查特征是 1/2 的乳头肌直径超过 1.1 cm。两组的甘油三酯、左心房前后径、室间隔厚度、E 峰与 A 峰比值(E/A)、E 峰减速时间(EDT)存在差异, 有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 乳头肌肥厚型心肌病临床表现缺乏特异性, 发病率及临床意义仍有待确定。

关键词 心肌病, 肥厚型; 磁共振成像; 乳头肌肥厚

Clinical Feature Analysis of Papillary Muscle Hypertrophic Cardiomyopathy in 21 Patients

LIU Bo, MA Ai-qun.

Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an (710061), Shaanxi, China

Corresponding Author: LIU Bo, Email: liuboxnk@126.com

Abstract

Objective: To explore the clinical and magnetic resonance imaging (MRI) features of papillary muscle hypertrophic cardiomyopathy.

Methods: Our research contained 2 groups: Papillary muscle hypertrophic cardiomyopathy group, $n=21$ patients treated in our hospital from 2013-01 to 2015-12 including 18 male and 3 female; Control group, $n=50$ subjects without cardiovascular disease those were confirmed by our hospital at the same period of time. Clinical and MRI examinations were conducted in all patients, the findings were compared between 2 groups.

Results: Compared with control subjects, papillary muscle hypertrophic cardiomyopathy patients had the main symptoms of shortness of breath, chest tightness and pain; associated with systolic murmur, ECG could be normal or with T wave inversion; cardiac MRI showed that 1/2 papillary muscle diameter > 1.1 cm. Blood levels of triglyceride, left atrial diameter, inter-ventricular septum thickness, the values of E/A and EDT were statistically different between 2 groups, all $P < 0.05$.

Conclusion: Clinical features of papillary muscle hypertrophic cardiomyopathy were lack of specificity, the morbidity and clinical significance should be further investigated.

Key words Cardiomyopathy, hypertrophic; Magnetic resonance imaging; Papillary muscle hypertrophy

(Chinese Circulation Journal, 2016, 31: 878.)

2014 版欧洲心脏病学会(ESC)肥厚型心肌病的诊治指南认为当出现左心室壁增厚且不能单独由心脏负荷增加来解释时, 即可认为是肥厚型心肌病。乳头肌作为左心室的解剖结构, 在肥厚型心肌病中尚缺乏系统的观察。乳头肌肥厚型心肌

病作为肥厚型心肌病的一种亚型, 既往以个案方式报道, 国内尚少见相关研究报道。随着心脏磁共振(MR)技术的广泛应用, 越来越多的乳头肌肥厚型心肌病被确诊。本研究针对乳头肌肥厚型心肌病进行相关研究, 探讨乳头肌肥厚型心肌病的

作者单位: 710061 西安市, 陕西省人民医院 心内科(刘博); 西安交通大学第一附属医院 心内科(马爱群)

作者简介: 刘博 主治医师 硕士 主要从事心脏介入学研究 Email: liuboxnk@126.com 通讯作者: 刘博

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0878-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.012

临床特点及 MR 诊断特征。

1 资料与方法

患者资料:2013-01 至 2015-12 在陕西省人民医院住院行超声心动图或 MR 检查者 13711 例,最后诊断乳头肌肥厚型心肌病患者 21 例(乳头肌肥厚型心肌病组),男性 18 例,女性 3 例,平均年龄(48.2 ± 9.5)岁。与同期排除心血管疾病的健康人受试者 50 例(对照组)进行对比研究,男性 45 例,女性 5 例,平均年龄(50.2 ± 8.6)岁。

病史采集:入院第 2 日清晨进行血常规,肝脏、肾脏功能、血脂、血糖、B 型利钠肽(BNP),以及 12 导联心电图、X 线胸片、超声心动图检查。

超声心动图检查:以在静息态和 Valsalva 动作时行经胸 2D 超声心动图和多普勒超声心动图检查,分别在患者坐位、半仰卧位以及站立位进行,观察到激发的流出道压差,采用 2D 短轴观察检测左心室节段从基底部到心尖最大舒张期室壁厚度。并对左心室舒张功能进行综合评价,包括二尖瓣流入血流的脉冲多普勒检查、二尖瓣环组织多普勒速度成像、肺静脉血流速度、肺动脉收缩压和左心房大小和容积的测定。

MR 检查:扫描体位主要包括左心室水平长轴(四腔位)、左心室垂直长轴(两腔位)、左心室垂直长轴(两腔位)以及多层面左心室短轴等。选择快速自旋回波技术、平衡稳态自由进动技术的 MR 电影序列、速度编码的 MR 电影序列、MR 心肌标记技术、对比剂延迟增强扫描技术。

乳头肌肥厚型心肌病诊断标准:至少 1 个乳头肌在垂直或者水平直径超过 $1.1 \text{ cm}^{[1]}$ 。

排除标准:合并冠心病、高血压、糖尿病、先天性心脏病、自身免疫性疾病、肿瘤等其他慢性疾病。

统计学方法:应用 SPSS 17.0 统计软件行数据处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布资料两组比较用 t 检验,非正态分布资料两组比较用秩和检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

21 例乳头肌肥厚型心肌病患者临床症状:主要以胸闷、胸痛、气短为主,二尖瓣听诊区均可闻及

收缩期杂音。其中有 4 例(19%)患者有肥厚型心肌病家族史。心电图正常者 14 例,6 例患者存在多导联 T 波倒置,1 例患者可见 u 波,19 例患者不伴有左心室流出道梗阻,2 例患者伴有流出道梗阻。

两组患者的基本情况比较(表 1):两组间甘油三酯、左心房前后径、室间隔厚度、E 峰与 A 峰比值(E/A)、E 峰减速时间(EDT)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组患者的基本情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=50)	乳头肌肥厚型心肌病组 (n=21)
一般情况		
年龄(岁)	50.2 ± 8.6	48.2 ± 9.5
男性[例(%)]	45 (90.0)	18 (85.7)
体重指数(kg/m^2)	26.56 ± 4.27	25.53 ± 4.1
生化指标		
总胆固醇(mmol/L)	4.88 ± 1.11	4.64 ± 1.09
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.36 ± 0.89	2.43 ± 0.78
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.16 ± 0.29	1.14 ± 0.28
甘油三酯(mmol/L)	1.76 ± 0.71	$1.98 \pm 0.77^*$
空腹血糖(mmol/L)	5.64 ± 2.01	5.38 ± 1.88
B 型利钠肽(ng/ml)	64.23 ± 10.55	71.20 ± 11.87
超声心动图指标		
左心房前后径(mm)	35.12 ± 4.37	$37.86 \pm 5.63^*$
左心室舒张期前后径(mm)	46.56 ± 4.11	49.61 ± 5.01
左心室射血分数(%)	64.39 ± 6.19	62.12 ± 5.43
室间隔厚度(mm)	10.11 ± 2.42	$12.82 \pm 3.21^*$
E 峰与 A 峰比值	1.45 ± 0.26	$0.80 \pm 0.18^*$
E 峰减速时间(ms)	110.3 ± 21.6	$172.1 \pm 32.7^*$

注:与对照组相比 * $P < 0.05$

以 1 例男性患者为例,55 岁,因“胸闷、气短不适 1 年”入院,查体:心尖部可闻及 3/6 级收缩期杂音。心电图检查正常,运动负荷试验阳性,超声心动图及左心室造影检查均提示室间隔基底部增厚约 14 mm ,以“肥厚型心肌病?”诊断收住院。入院后冠状动脉 CT 造影(CTA)检查阴性,进一步行 MR 检查,发现前乳头肌舒张末期最大直径 1.1 cm ,诊断乳头肌肥厚型心肌病(图 1-4)。

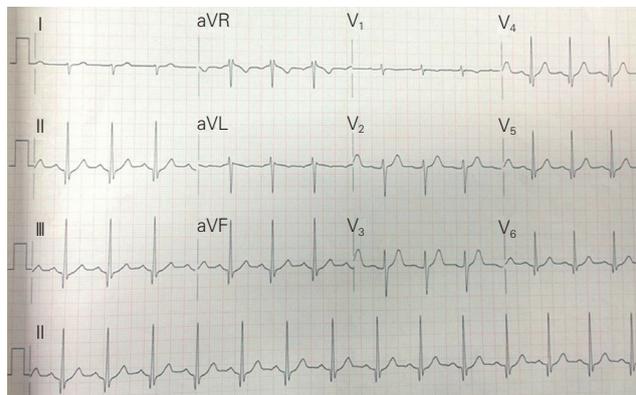


图 1 正常心电图

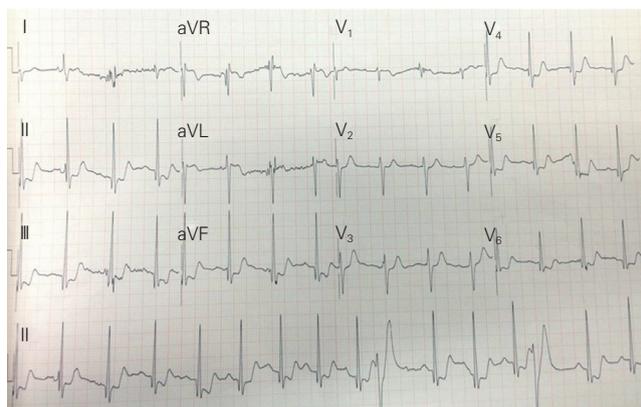


图2 心电图运动负荷试验阳性



图3 左心室超声造影显示室间隔基底部增厚, 约 14 mm

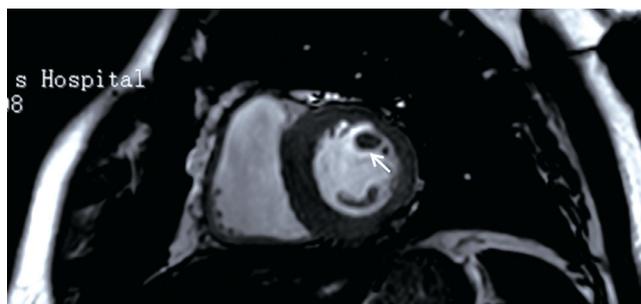


图4 心脏磁共振左心室短轴平面(箭头所示肥大的前乳头肌横径=1.2 cm)

3 讨论

心肌异常肥厚是肥厚型心肌病最为典型的特征, 通常认为舒张末期室壁厚度 ≥ 15 mm 和(或)肥厚室壁与正常室壁厚度比值 ≥ 1.5 , 即可诊断肥厚型心肌病。2014 年 ESC 对于肥厚型心肌病的定义有所扩大, 对于基因、遗传、心肌淀粉样变性甚至衰老均可系肥厚型心肌病的病因。根据左心室肥厚部位形态学上可分为室间隔肥厚型心肌病、心尖部肥厚型心肌病及乳头肌型肥厚型心肌病^[2], 室间隔肥

厚型心肌病及心尖部肥厚型心肌病已见大量文献报道, 但对于乳头肌肥厚型心肌病仅限于个案报道。

室间隔肥厚型心肌病大部分室间隔和左心室前壁同时受累, 基底段尤其明显, 约占 70% 室间隔基底段肥厚通常会引起左心室流出道狭窄及梗阻。心尖部肥厚型心肌病表现为乳头肌水平以下的心尖部心肌肥厚, 约占肥厚型心肌病发病率的 10%, 日本人多见, 典型的病例表现为心尖部均匀对称性增厚引起左心室变形, 出现类似扑克牌中“黑桃尖”的表现^[3]。乳头肌型肥厚型心肌病发病率较低, ker 等^[4]报道在 6 731 例超声心动图中发现 29 例乳头肌型肥厚型心肌病, 定义为左心室至少有 1 个乳头肌舒张末径最大直径 ≥ 1.1 cm。目前有文献认为单纯乳头肌肥厚与不明原因的猝死具有相关性^[1]。

本研究发现乳头肌型肥厚型心肌病临床症状主要以胸闷、胸痛、气短为主要症状, 二尖瓣听诊区可闻及收缩期杂音, 临床特点缺乏特异性。心电图检查可正常或者出现 T 波倒置, 与既往发表文献相一致^[4-6]。MR 检查可发现其他检查遗漏的乳头肌肥厚的表现, 目前临床上缺乏特异性治疗, 因可能导致不明原因的猝死需要动态观察。

因乳头肌肥厚型心肌病发病率较低, 既往文献主要以个案为主。随着影像学技术的进步, 这一类疾病逐渐被临床医生所重视。因缺乏相应的诊断经验, 经常被误诊或者漏诊。本研究纳入的研究对象较少, 仍需进行多中心、大样本的研究。其发病率及临床意义仍需进一步验证。

参考文献

- [1] Uhm JS, Youn JC, Lee HJ. Accessory papillary muscles and papillary muscle hypertrophy are associated with sudden cardiac arrest of unknown cause. *Inte J Cardiol*, 2015, 197: 285-291.
- [2] Maron MS. Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc MagnReson*, 2012, 14: 13.
- [3] 罗晓亮, 高晓津, 崔晓, 等. 心尖肥厚型心肌病患者的心律失常特点及预后影响因素的分析. *中国循环杂志*, 2015, 30: 525-528.
- [4] Ker J. Solitary papillary muscle hypertrophy: a new cholelectrocardiographic syndrome? A case report. *Angiology*, 2007, 58: 502-503.
- [5] Correia A, Pinho T, Madureira A, et al. Isolated papillary muscle hypertrophy: a variant of hypertrophic cardiomyopathy? Do not miss a hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013, 14: 296.
- [6] To AC, Lever HM, Desai MY. Hypertrophied papillary muscles as a masquerade of apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Cardiol*, 2012, 59: 1197.

(收稿日期: 2016-03-06)

(编辑: 许菁)

临床研究

心肺运动试验对评估肺动脉高压患者西地那非药物效果的作用

唐毅, 柳志红, 安辰鸿, 马秀平, 熊长明, 倪新海, 罗勤, 赵智慧, 赵青, 张洪亮, 王勇, 黄智伟, 金旗

摘要

目的: 探讨心肺运动试验对评估肺动脉高压患者西地那非药物效果的作用。

方法: 入选 2012-01 至 2014-01 阜外医院新诊断的仅接受西地那非治疗的动脉性肺动脉高压患者 25 例, 于基线, 治疗后 6 ~ 12 个月、13 ~ 18 个月评估患者心肺运动试验、心脏超声、心功能、6 min 步行距离和 N 末端 B 型脑钠肽原(NT-proBNP)的变化。

结果: 与正常对照组相比, 动脉性肺动脉高压患者用氧能力(峰值氧耗量, 峰值氧脉搏)以及通气效率(呼气末二氧化碳分压, 分钟通气量与二氧化碳排出量比值)明显下降(P 均 <0.05)。西地那非治疗(8 ± 2)个月后, 用氧能力以及通气效率明显改善, 同时心功能、6 min 步行距离和 NT-proBNP 也出现改善(P 均 <0.05)。继续西地那非治疗(16 ± 2)个月时, 6 min 步行距离变化不明显($P=0.26$), 但峰值氧耗量、峰值氧脉搏较(8 ± 2)个月时下降($P=0.04, 0.06$), 通气效率减低(表现为呼气末二氧化碳分压下降、分钟通气量与二氧化碳排出量比值升高, $P=0.04$ 和 0.04)以及 NT-proBNP 开始出现增加($P=0.05$)。

结论: 心肺运动试验能有效评估肺动脉高压患者西地那非治疗疗效并指导用药。

关键词 高血压, 肺性; 西地那非; 心肺运动试验

Evaluation of Cardiopulmonary Exercise Testing on Sildenafil Effect for Treating the Patients With Pulmonary Arterial Hypertension

TANG Yi, LIU Zhi-hong, AN Chen-hong, MA Xiu-ping, XIONG Chang-ming, NI Xin-hai, LUO Qin, ZHAO Zhi-hui, ZHAO Qing, ZHANG Hong-liang, WANG Yong, HUANG Zhi-wei, JIN Qi.

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

Corresponding Author: LIU Zhi-hong, Email: zhihongliufuwai@163.com

Abstract

Objective: To evaluate cardiopulmonary exercise testing (CPET) on sildenafil effect for treating the patients with pulmonary arterial hypertension (PAH).

Methods: A total of 25 PAH patients received sildenafil treatment in our hospital from 2012-01 to 2014-01 were enrolled as PAH group, in addition, there were a Control group including 24 healthy subjects. The CPET, echocardiography, NYHA function class, 6-minute walking distance (6MWD) and plasma levels of NT-proBNP at the baseline, (6-12) months and (13-18) months after sildenafil treatment were assessed and compared between 2 groups.

Results: Compared with Control group, PAH group showed decreased aerobic capacity (peak VO_2 , Peak O_2 pulse) and ventilation efficiency (PET CO_2 @AT, VE/ VCO_2 @AT), all $P<0.05$. At (8 ± 2) months after sildenafil treatment, aerobic capacity and ventilation efficiency was improved, meanwhile, NYHA function class, 6MWD and plasma levels of NT-proBNP were improved, all $P<0.05$. At (16 ± 2) months after sildenafil treatment, 6MWD was similar, $P=0.26$, while peak VO_2 and peak O_2 pulse were decreased than they were at (8 ± 2) months after sildenafil treatment, $P=0.04$ and 0.06 ; the ventilation efficiency was elevated (as presented by increased VE/ VCO_2 @AT and decreased PET CO_2 @AT, $P=0.04$ and $P=0.04$); plasma level of NT-proBNP was increased, $P=0.05$.

Conclusion: CPET can effectively evaluate sildenafil effect for treating PAH patients and therefore and guide the drugs therapy.

Key words Hypertension, pulmonary; Sildenafil; Cardiopulmonary exercise testing

(Chinese Circulation Journal, 2016,31: 881.)

基金项目: 中央级公益性科研院所(编号:2015-F06)项目名称: 应用心肺运动试验评估不同类型肺动脉高压患者靶向药物效果

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 心内科

作者简介: 唐毅 博士研究生 主要从事肺动脉高压研究 Email: da123zhihuoyu@163.com 通讯作者: 柳志红 Email: zhihongliufuwai@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0881-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.013

肺动脉高压是一恶性、进展性疾病,主要表现为肺血管内皮细胞功能紊乱,纤维母细胞和平滑肌细胞进行性增殖、重构,从而导致肺血管阻力进行性增加,右心功能逐渐衰竭,最终导致患者死亡^[1]。研究表明,西地那非通过选择性扩张肺血管在短期内(12周)可以改善肺动脉高压患者的血流动力学、运动能力,心功能以及预后。其中6min步行距离常常被用来评价西地那非治疗前后运动能力的改变以及药物治疗的效果^[2,3]。但是近来系统分析结果表明:6min步行距离的改变只能反映22%的治疗效果,且不能很好的预测临床事件的发生^[4,5]。而近年来,心肺运动试验用来评估肺动脉高压患者运动能力逐渐得到应用,其不仅可以对肺动脉高压患者运动能力提供客观、准确、可重复的评估,同时其还可以对患者心脏、肺、骨骼肌系统进行整体的评估^[6-8]。已有研究表明峰值氧耗量和峰值收缩压优于血流动力学指标,可以独立、强有力的预测肺动脉高压患者的预后^[9]。

Hoepfer等^[10]研究表明:对9例特发性肺高压患者在波生坦基础上加用西地那非3个月后可以改善患者的峰值氧耗量。Oudiz等^[11]研究表明:对14例动脉性肺动脉高压(PAH)患者在稳定剂量的前列环素类药物或内皮素受体拮抗剂基础上加用西地那非(4±2)个月可以改善患者的用氧能力以及通气效率。但是,更长时间服用西地那非对肺动脉高压患者,心肺运动试验各项指标的影响未见报道。因此,本研究旨在观察新诊断的PAH的患者,西地那非较长时间的治疗后心肺运动试验的动态变化情况。

1 资料与方法

研究对象:入选2012-01至2014-01期间,新诊断、仅接受西地那非治疗的PAH患者25例(PAH组),于基线,治疗后6~12个月、13~18个月评估患者心肺运动试验、心脏超声、心功能、6min步行试验距离和N末端B型脑钠肽原(NT-proBNP),同时入选24例健康人作为正常对照组。PAH的诊断是依据2009年欧洲心脏病协会制定的肺动脉高压的诊断及治疗指南^[12]。排除标准:(1)其他类型的肺动脉高压;(2)纽约心脏协会心功能分级Ⅳ级;(3)限制性或阻塞性肺疾病。本研究经阜外医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

临床资料:PAH组患者于我院第1次诊断时均

行肺动脉CT、心电图、心脏超声、腹部超声、核素肺灌注、6min步行试验、右心导管、心肺运动检查以及实验室检查明确PAH的诊断。根据患者病情以及患者知情后给予西地那非单药治疗,其他治疗包括结缔组织疾病患者的免疫抑制剂以及支持治疗(抗凝药、利尿剂、地高辛)均根据患者病情使用。

心肺运动试验:所有患者均于初次诊断及2次复查时行心肺运动试验(Cardiopulmonary Exercise Testing, CPET)(COSMED,意大利),心肺运动的操作标准:首先为3min静息,3min空踏,接着以5~20W功率递增直至患者达到最大运动状态,在整个过程中持续测定患者气体交换情况以及监测患者的心率、血压、心电图、氧饱和度^[13]。

统计分析:连续变量采用均数±标准差表示,分类资料以数量和百分比表示。PAH组与正常对照组两组间分类资料比较采用卡方检验,连续性资料比较采用独立样本 t 检验。PAH组治疗前与治疗2次之间的总体差异比较采用一般线性模型的重度度量分析,治疗后2次之间两两比较采用LSD法。所有数据分析采用SPSS 19.0软件处理。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

PAH患者的一般临床资料(表1):心功能Ⅱ级的患者11例,Ⅲ级的患者14例。心脏超声、血流动力学、NT-proBNP、6min步行距离符合PAH的特征。

PAH组与正常对照组的心肺运动试验参数比较(表2):两组在年龄、性别比例、体表面积、体重指数方面比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。与正常对照组相比,PAH组心肺运动试验中峰值运动功率,峰值氧耗量、无氧阈,峰值氧脉搏,呼气末二氧化碳分压,峰值分钟通气量、峰值收缩压、峰值心率、峰值血氧饱和度明显降低,分钟通气量与二氧化碳排出量比值明显增加(P 均 <0.05)。

PAH组西地那非治疗前、后各项参数变化(表3):治疗前、治疗8个月后和治疗16个月后比较,峰值运动功率,峰值氧耗量,峰值氧脉搏,呼气末二氧化碳分压,分钟通气量与二氧化碳排出量比值,6min步行试验,NT-proBNP的差异具有统计学意义(P 均 <0.05),余参数比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

表 1 动脉性肺动脉高压患者基本临床资料 ($n=25$, $\bar{x}\pm s$)

项目	参数
纽约心功能 II 级 [例 (%)]	11 (44)
纽约心功能 III 级 [例 (%)]	14 (56)
基础疾病	
特发性 [例 (%)]	13 (52)
结缔组织疾病 [例 (%)]	3 (12)
先心病术后 [例 (%)]	8 (32)
门静脉高压 [例 (%)]	1 (4)
6 min 步行距离 (m)	431.0±65.7
左心室舒张末内径 (mm)	35.6±6.2
右心室舒张末内径 (mm)	34.0±7.7
肺动脉收缩压 (mmHg)	97.5±23.5
心包积液 [例 (%)]	4 (16)
NT-proBNP (pg/ml)	1645.6±520.6
尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	455.1±138.3
血肌酐 (mmol/L)	72.6±14.8
平均右心房压 (mmHg)	4.3±3.4
平均肺动脉压 (mmHg)	65.3±20.3
肺毛细血管楔压 (mmHg)	7.4±4.4
肺血管阻力 (woods)	12.8±5.1
心脏射血指数 ($\text{L}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$)	2.8±0.8
使用华法林 [例 (%)]	23 (92)
使用地高辛 [例 (%)]	23 (92)
使用利尿剂 [例 (%)]	24 (96)

注: NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原。1 mmHg=0.133 kPa

表 2 两组患者的基本资料及心肺运动试验参数比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	PAH 组 ($n=25$)	正常对照组 ($n=24$)	P 值
年龄 (岁)	30±12	35±11	0.24
女性 (%)	60.0	66.6	0.72
身高 (cm)	163.2±7.9	165.4±7.8	0.36
体重 (kg)	58.8±11.3	61.5±7.7	0.37
体表面积 (m^2)	1.6±0.2	1.7±0.1	0.26
体重指数 (kg/m^2)	22.7±3.8	22.5±2.9	0.67
心肺运动试验			
峰值功率 (W)	62.4±21.1	149.7±40.7	<0.01
峰值氧耗量 [$\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{min})$]	12.1±2.9	25.1±6.0	<0.01
无氧阈 [$\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{min})$]	9.6±2.7	17.4±4.7	<0.01
峰值气体交换率	1.1±0.1	1.2±0.1	0.15
峰值氧脉搏 (ml/beat)	5.1±1.5	10.5±2.7	<0.01
峰值收缩压 (mmHg)	120.3±28.2	147.3±29.1	<0.01
峰值舒张压 (mmHg)	82.9±25.0	92.8±32.6	0.26
峰值分钟通气量 (L/min)	36.2±13.7	51.1±11.8	<0.01
呼气末二氧化碳分压 (mmHg)	26.4±5.4	40.2±3.3	<0.01
分钟通气量/二氧化碳排出量	44.4±8.5	28.2±2.0	<0.01
峰值心率 ($\text{次}/\text{min}$)	140.7±23.8	159.5±20.1	<0.01
峰值氧饱和度 (%)	88.0±9.1	93.5±7.1	<0.05

注: PAH: 动脉性肺动脉高压。1 mmHg=0.133 kPa

治疗 (8 ± 2) 个月时与治疗前相比, 峰值运动功率, 峰值氧耗量, 峰值氧脉搏, 呼气末二氧化碳分压和分钟通气量与二氧化碳排出量比值明显改善 (P 均 <0.05), 同时 6 min 步行试验、NT-proBNP 也明显改善 (P 均 <0.05), 9 例患者心功能分级出现改善。在治疗过程中, 5 例患者出现服药后初期轻微头痛以及脸红, 后均能很好的耐受, 无其他明显不良反应。因病情改善, 25 例患者均继续服用西地那非治疗以及支持治疗, 免疫抑制治疗根据病情调整。

表 3 PAH 组患者西地那非治疗前、后各项参数的变化 ($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗前 ($n=25$)	8 个月后 ($n=25$)	16 个月后 ($n=25$)	P 值
纽约心功能分级 I/II/III/IV (例)	0/11/14/0	2/16/7/0	1/9/14/1	
6 min 步行距离 (m)	431.0±65.7	483.4±67.6	456.6±68	<0.05
NT-proBNP (pg/ml)	1645.6±520.6	820.2±320.5	1107.5±380.5	<0.05
尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	455.1±138.3	417.8±140.3	441.1±159.4	0.06
血肌酐 (mmol/L)	72.6±14.8	70.2±15.5	73.1±18.4	0.12
左心室舒张末内径 (mm)	35.6±6.2	38.2±7.6	37.3±7.5	0.12
右心室舒张末内径 (mm)	34.0±7.7	33.4±8.6	33.7±10.2	0.85
肺动脉收缩压 (mmHg)	97.5±23.5	88.6±27.6	87.8±30.7	0.30
心包积液 [例 (%)]	4 (16)		2 (8)	
心肺运动试验				
峰值功率 (W)	62.4±21.1	75.9±20.1	78.1±24.2	<0.05
峰值氧耗量 [$\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{min})$]	12.1±2.9	14.9±3.5	14.1±3.9	<0.05
无氧阈 [$\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{min})$]	9.56±2.7	11.1±2.9	10.3±2.8	0.08
峰值气体交换率	1.1±0.1	1.1±0.1	1.1±0.1	0.16
峰值氧脉搏 (ml/beat)	5.1±1.5	6.2±1.6	5.8±1.5	<0.05
峰值收缩压 (mmHg)	120.3±28.2	129.7±26.6	133.3±35.7	0.33
峰值舒张压 (mmHg)	82.9±25.0	82.0±23.7	83.8±24.2	0.94
峰值分钟通气量 (L/min)	36.2±13.7	39.8±11.8	41.2±12.6	0.14
呼气末二氧化碳分压 (mmHg)	26.4±5.4	32.2±5.1	29.4±5.3	<0.05
分钟通气量/二氧化碳排出量	44.4±8.5	38.1±7.1	40.9±9.1	<0.05
峰值心率 ($\text{次}/\text{min}$)	140.7±23.8	142.9±22.0	140.1±24.6	0.45
峰值氧饱和度 (%)	88.0±9.1	89.5±5.8	88.3±10.2	0.65

注: PAH: 动脉性肺动脉高压; NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原。 P 值为治疗前、后之间的总体差异。1 mmHg=0.133 kPa

治疗后 (16 ± 2) 个月时与治疗前比较, 峰值氧耗量, 峰值氧脉搏, 呼气末二氧化碳分压仍有增加 (P 均 <0.05), 分钟通气量与二氧化碳排出量比值, NT-proBNP 也趋于改善 ($P=0.07, 0.06$), 6 min 步行距离的差异无统计学意义 ($P=0.22$); 然而, 与治疗前 (8 ± 2) 个月相比, 治疗后 (16 ± 2) 个月时峰值氧耗量下降, 通气效率 (表现为呼气末二氧化碳分压下降和分钟通气量与二氧化碳排出量比值增加) 降低 (P 均 <0.05), NT-proBNP, 峰值氧脉搏也趋于恶化 ($P=0.05, 0.06$), 6 min 步行距离的差异无统计学意义 ($P=0.26$), 5 例患者心功能分级出现下降。此时根据患者症状, 心功能、心肺运动试验、超声心动图、NT-proBNP 等综合评估患者病情有加重趋势, 4 例患者加用伊洛前列素 (商品名: 万他维), 2 例患者加用波生坦, 2 例患者加用安立生坦, 3 例患者加用贝前列素钠。

3 讨论

心肺运动试验通过监测静息以及运动状态下的气体交换从而获取氧耗量、氧脉搏、通气效率、潮气量等多项指标进而可以对肺高压患者的心肺功能进行整体、客观、定量的评估。在肺动脉高压患者, 肺血管阻力的增加可引起通气血流比失调, 无效腔

增加从而导致通气效率的下降,而室间隔的左移、右心功能的下降以及肺血管阻力的增加导致回流左心的血流下降等均可引起患者用氧能力的下降^[14]。本研究结果与既往研究一致^[15]。

本研究表明,西地那非治疗新诊断的 PAH 8 个月后,患者用氧能力以及通气效率得到明显改善,同时心功能分级、NT-proBNP、6 min 步行距离也得到改善,与既往研究结果一致^[10,11]。但是继续西地那非治疗 16 个月后,患者的用氧能力、通气效率、NT-proBNP 开始出现下降,其原因可能在于早期西地那非主要通过一定程度的扩张肺血管以及增加心脏射血指数从而使患者病情得到改善^[2]。但是肺动脉高压,作为一种恶性、进展性疾病,根据肺血管阻力以及肺动脉平均压水平均提示本组患者为重度肺动脉高压,随着治疗时间的延长,肺血管中平滑肌细胞增殖、重构,内皮细胞功能失调也进行性加重,药物的效果不再明显,从而表现出用氧能力以及通气效率的下降^[16]。事实上,最新的证据也支持当药物治疗不佳或病情出现恶化时采用联合治疗^[17]。而在 16 个月时,6 min 步行距离变化不明显,可能在于 6 min 步行试验本身是一种亚极量运动,研究表明其并不能完全反映峰值氧耗量以及治疗效果^[5,18],同时该试验受体重、身高、经验、性别、合并症等多种因素影响,相对于 6 min 步行试验,心肺运动试验更能准确、客观的评估患者的运动能力及其变化^[19]。而纽约心功能分级对于病情的变化评估也存在主观、不精确等缺点。同样静息下心脏超声评估不如心肺运动试验在运动状态更能反映患者病情变化^[20]。

本研究结果提示,心肺运动试验能有效评估肺动脉高压患者西地那非治疗疗效并指导用药。

参考文献

- [1] de Jesus Perez VA. Molecular pathogenesis and current pathology of pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev*, 2015, 21: 239-257.
- [2] Wang RC, Jiang FM, Zheng QL, et al. Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Respir Med*, 2014, 108: 531-537.
- [3] Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med*, 2005, 353: 2148-2157.
- [4] Gabler NB, French B, Strom BL, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*, 2012, 126: 349-356.
- [5] Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk

distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 1192-1201.

- [6] 赵青,柳志红,马秀平,等.心肺运动试验比较三种肺动脉高压患者心肺功能状态的价值. *中华医学杂志*, 2015, 95: 3598-3601.
- [7] 赵智慧,柳志红,顾晴,等.心肺运动试验在慢性血栓栓塞性肺动脉高压评估中的应用. *中华医学杂志*, 2013, 93: 1687-1690.
- [8] 刘伟华,柳志红,罗勤,等.继发于肺动脉高压的慢性右心衰竭与继发于左心疾病的慢性全心衰竭患者通气功能的差异. *中国循环杂志*, 2014, 29: 996-999.
- [9] Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: Importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*, 2002, 106: 319-324.
- [10] Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respiratory J*, 2004, 24: 1007-1010.
- [11] Oudiz RJ, Roveran G, Hansen JE, et al. Effect of sildenafil on ventilatory efficiency and exercise tolerance in pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9: 917-921.
- [12] Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the european society of cardiology (esc) and the european respiratory society (ers), endorsed by the international society of heart and lung transplantation (ishlt). *Eur Heart J*, 2009, 30: 2493-2537.
- [13] Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part II: How to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006, 13: 300-311.
- [14] Pinkstaff SO, Burger CD, Daugherty J, et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary hypertension: Clinical recommendations based on a review of the evidence. *Exp Rev Res Med*, 2016, 10: 279-295.
- [15] Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 2001, 104: 429-435.
- [16] Lau EM, Tamura Y, McGoon MD, et al. The 2015 esc/ers guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: a practical chronicle of progress. *Eur Respiratory J*, 2015, 46: 879-882.
- [17] Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med*, 2016, 4: 291-305.
- [18] Zapico AG1, Fuentes D, Rojo-Tirado MA, et al. Predicting peak oxygen uptake from the 6-minute walk test in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2016, 36: 203-208.
- [19] McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: D73-81.
- [20] Held M, Grün M, Holl R, et al. Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration*, 2014, 87: 379-387.

(收稿日期:2016-03-28)

(编辑:宁田海)

临床研究

左向右分流型先天性心脏病并肺动脉高压患者血浆中核因子- κ B 的浓度变化及其与肺动脉高压关系的分析

朱丹, 郭彩艳, 彭彬, 方臻飞

摘要

目的: 通过检测左向右分流型先天性心脏病并肺动脉高压(PAH)患者血浆中核因子- κ B 浓度变化, 探讨核因子- κ B 与左向右分流型先天性心脏病并 PAH 的关系及其临床意义。

方法: 将入选的 78 例左向右分流型先天性心脏病并 PAH 患者依据术中所测平均肺动脉高压(mPAP), 按照 PAH 诊断标准分为 4 组, 即: 无 PAH 组(mPAP \leq 25 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa) 20 例; 轻度 PAH 组(25 mmHg < mPAP \leq 35 mmHg) 21 例; 中度 PAH 组(35 mmHg < mPAP \leq 45 mmHg) 14 例; 重度 PAH 组(mPAP > 45 mmHg) 23 例, 取患者肺动脉血 2 ml, 采用酶联免疫吸附法测定其肺动脉血浆核因子- κ B 浓度水平, 并分析其与 mPAP 的关系。

结果: 4 组患者血浆核因子- κ B 浓度无 PAH 组为(180.59 \pm 10.16) ng/L, 轻度 PAH 组为(572.83 \pm 34.80) ng/L, 中度 PAH 组为(980.85 \pm 24.95) ng/L, 重度 PAH 组为(1 253.4 \pm 130.8) ng/L, 4 组之间血浆核因子- κ B 浓度依次升高, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。血浆核因子- κ B 浓度与 mPAP 呈正相关($r=0.856$, $P<0.01$)。

结论: 核因子- κ B 参与了左向右分流型先天性心脏病并 PAH 的病理生理过程, 其血浆浓度可作为评估患者严重程度的参考指标之一。核因子- κ B 对监测 PAH 的发生、发展动态变化过程有一定意义及临床价值。

关键词 高血压, 肺性; 心脏缺损, 先天性; 核因子- κ B

Analysis of Plasma Levels of Nuclear Factor- κ B in Patients With Left-to-right Shunt Congenital Heart Disease Combining Pulmonary Arterial Hypertension

ZHU Dan, GUO Cai-yan, PENG Bin, FANG Zhen-fei.

Department of Cardiology, Chenzhou City First People's Hospital, Chenzhou (423000), Hunan, China

Corresponding Author: FANG Zhen-fei, Email: zhenfeifang@sohu.com

Abstract

Objective: To explore the impact of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) in patients with left-to-right shunt congenital heart disease (CHD) combining pulmonary arterial hypertension (PAH) and its clinical significance.

Methods: A total of 78 relevant patients were enrolled in this study. According to mean pulmonary artery pressure (mPAP) measured during operation, the patients were divided into 4 groups: Non-PAH group, the patients with mPAP \leq 25 mmHg, $n=20$, Mild PAH group, 25 mmHg < mPAP \leq 35 mmHg, $n=21$, Moderate PAH group, 35 mmHg < mPAP \leq 45 mmHg, $n=14$ and Severe PAH group, mPAP > 45 mmHg, $n=23$. 2 mL pulmonary artery blood was taken from each patient and plasma level of NF- κ B was measured by ELISA to study the relationship between NF- κ B and mPAP.

Results: Pulmonary arterial plasma levels of NF- κ B were increased accordingly as in Non-PAH group was (180.59 \pm 10.16) ng/L, in Mild PAH group was (572.83 \pm 34.80) ng/L, in Moderate PAH group was (980.85 \pm 24.95) ng/L and in Severe PAH group was (1 253.4 \pm 130.8) ng/L, all $P<0.01$; NF- κ B level was positively related to mPAP ($r=0.856$, $P<0.01$).

Conclusion: Plasma level of NF- κ B was involved in the pathological physiology process of left-to-right shunt CHD combining PAH, it could

作者单位: 423000 湖南省, 郴州市第一人民医院 心内科(朱丹、郭彩艳、彭彬); 湘雅附二医院 心内科(方臻飞)

作者简介: 朱丹 住院医师 硕士 主要从事心血管疾病诊治 Email: zq5555@126.com 通讯作者: 方臻飞 Email: zhenfeifang@sohu.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0885-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.014

be used as one of the references for distinguishing the severity of PAH and for monitoring the dynamic changes of PAH in relevant patients.

Key words Hypertension, pulmonary; Heart defects, congenital; Nuclear factor-kappa B

(Chinese Circulation Journal, 2016,31: 885.)

先天性心脏病是临床上较常见的先天畸形,晚期并发症包括肺动脉高压(PAH),即肺血管发生不可逆性改变,肺小动脉内膜纤维化增生导致管腔阻塞,主肺动脉明显扩张进展为艾森曼格综合征,失去手术时机,患者最后往往因右心衰竭而死亡。PAH发生机制尚未完全阐明,近年来炎症因素的作用逐步得到重视,炎症因素导致肺小血管功能紊乱、内皮细胞异常增殖,平滑肌细胞过度增生,最终肺部细小动脉管腔狭窄,形成PAH^[1]。炎症细胞因子的产生受复杂信号通路的调节,其中最为重要的是核因子- κ B炎症反应信号通路,核因子- κ B的激活在炎症反应中起中心调控作用^[2],近年研究发现,血浆中核因子- κ B的浓度对PAH的发生、发展有影响,为此我们对78例左向右分流型先天性心脏病并PAH患者进行研究,探讨核因子- κ B与PAH的关系。

1 资料与方法

对象:选取2014-08至2015-03在湘雅附二医院心内科、心胸外科收治的78例左向右分流型先天性心脏病患者,其中男性19例,女性59例,年龄14~57岁,平均年龄为(32.18±5.02)岁。其中房间隔缺损(ASD)40例,室间隔缺损(VSD)19例,动脉导管未闭(PDA)19例。入选患者均为单纯ASD、VSD、PDA,并经体格检查、辅助检查及心脏多普勒血流显像确诊。排除标准:排除合并其他畸形及血液内分泌、代谢系统疾病的患者;排除其他原因相关的PAH,如特发性PAH、遗传性PAH、急慢性肺栓塞、门脉高压、结缔组织疾病、呼吸系统疾病、肺静脉闭塞/肺毛细血管瘤及左心相关性疾病等;排除左心室射血分数<50%的患者;排除合并高血压、心瓣膜病、冠心病、心功能不全、高度房室传导阻滞、肾功能异常、心房颤动患者。**实验分组:**依据术中所测平均肺动脉高压(mPAP),按照PAH诊断标准^[3]分为无PAH组(mPAP≤25 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)20例;轻度PAH组(25 mmHg<mPAP≤35 mmHg)21例;中度PAH组(35 mmHg<mPAP≤45 mmHg)14例;重度PAH组(mPAP>45 mmHg)23例。各组

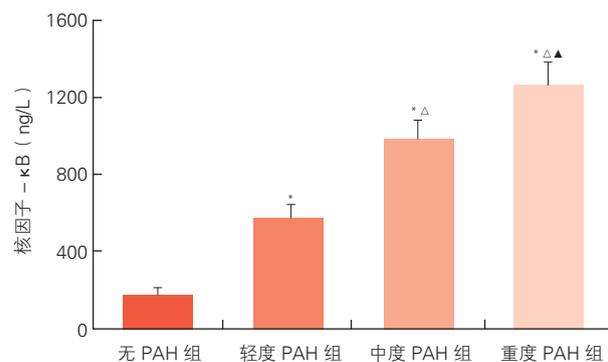
之间性别、年龄、身高、体重比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

方法:用酶联免疫分析法检测血浆核因子- κ B浓度,用酶标仪在450 nm波长下测定吸光度(OD值),通过标准曲线计算样品中核因子- κ B含量。

统计学方法:应用SPSS16.0统计软件对数据进行处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多个样本均数间比较采用单因素方差分析(One-way-ANOVA),组内和组间均数比较先行方差齐性检验(Levene检验),多重比较用L-S-DK检验。两个变量间的相关关系分析采用Pearson直线相关分析法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

4组患者血浆核因子- κ B浓度比较(图1):无PAH组为(180.59±10.16)ng/L,轻度PAH组为(572.83±34.80)ng/L,中度PAH组为(980.85±24.95)ng/L,重度PAH组为(1253.4±130.8)ng/L。4组间行两两比较,肺动脉压力增高的程度不同,血浆核因子- κ B含量也不同,且随着肺动脉压力的增高而升高,差异均有统计学意义(P 均<0.01)。



注:PAH:肺动脉高压。与无PAH组比* $P<0.01$;与轻度PAH组比 $\Delta P<0.01$;与中度PAH组比 $\blacktriangle P<0.01$

图1 4组患者血浆中核因子- κ B浓度比较

血浆核因子- κ B浓度与mPAP相关性分析(图2):经Pearson直线相关分析,血浆核因子- κ B浓度与mPAP呈正相关($r=0.856$, $P<0.01$)。

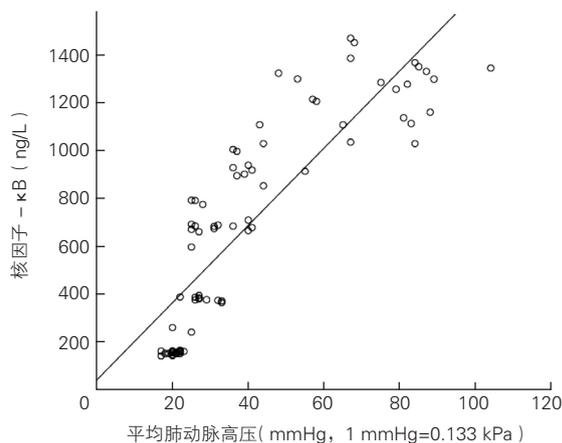


图2 血浆核因子- κ B 浓度与平均肺动脉高压的相关性分析

3 讨论

核因子- κ B 是广泛存在于动物界的一种核转录因子,在细胞中处于非活性状态,但他的激活不需要产生新的蛋白质,因此也被称为“速效”转录因子。在低氧、毒性物质、机械力等的刺激下,肺小动脉及微小动脉内皮细胞的核因子- κ B 被激活,激活的核因子- κ B 刺激各种炎症因子,且呈级联放大反应^[4]表达。同时,核因子- κ B 本身可调控基因转录细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达增加,从而促进炎症反应的发生发展^[5]。

本研究中发现,血浆中核因子- κ B 的浓度与 mPAP 呈明显相关性,且随 mPAP 的升高核因子- κ B 浓度随之升高。可以推测,在 PAH 的发生发展过程中,核因子- κ B 始终作为一个关键的中间环节,随着各个炎症细胞因子和黏附分子的表达增加,核因子- κ B 表达也随之增多,而释放入血的含量也随之增多。因此,血浆核因子- κ B 的浓度可以作为衡量左向右分流型先天性心脏病并 PAH 严重程度的一个重要的观测指标。多个动物模型的研究中发现^[6-8],辛伐他汀和阿托伐他汀可以抑制大鼠肺血管平滑肌细胞中核因子- κ B 的活化,并能抑制 PAH 的发展,因此认为,辛伐他汀的“抗炎”作用有可能通过抑制核因子- κ B 的活化而达到抗炎效果,这也证明核因子- κ B 在肺动脉的炎症反应中的重要

性。当然,血浆核因子- κ B 的浓度是否能够完全反映核因子- κ B 活化的量,还需要在以后的研究中进一步明确。

研究核因子- κ B 与肺动脉高压的关系最终需要应用到治疗,目前,虽然一些药物已用来治疗 PAH,包括前列腺素类、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、血管活性肠肽及血管内皮舒张因子(一氧化氮)等,但都是单炎症因子的抑制,且长期疗效和逆转 PAH 上目前没有得到证实。核因子- κ B 作为炎症反应的一个中间环节,通过抑制核因子- κ B 的活化,可以抑制各种炎症细胞因子和黏附分子与核因子- κ B 之间的炎症级联放大效应,因而治疗效果有可能好于抑制单个炎症细胞因子的表达。因此,有理由相信,在以后核因子- κ B 与 PAH 相关研究中进一步被阐明病理、生理机制,定会研制出通过抑制核因子- κ B 激活这一条途径而治疗 PAH 的药物,从而带给 PAH 患者新的希望。

参考文献

- [1] Humbert M, Montani D, Perros F, et al. Endothelial cell dysfunction and cross talk between endothelium and smooth muscle cells in pulmonary arterial hypertension. *Vascul Pharmacol*, 2008, 49: 113-118.
- [2] Lan W, Petznick A, Heryati S, et al. Nuclear factor- κ B: central regulator in ocular inflammation and disease. *Ocul Surf*, 2012, 10: 137-148.
- [3] 何建国, 杨涛. 2015 年《ESC/ERS 肺动脉高压诊断与治疗指南》解读. *中国循环杂志*, 2015, 30: 29-34.
- [4] Voelkel NF, Tuder RM, Bridges J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist treatment reduces pulmonary hypertension generated in rats by monoamine. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1994, 11: 664-675.
- [5] Tadaçs P, Kauma SW, Sholly MM, et al. Increased circulating lipid peroxides in severe preeclampsia activate NF- κ B and upregulate ICAM-1 in vascular endothelial cells. *FASEB J*, 2001, 15: 279-281.
- [6] 陈建英, 黄石安, 杨宇, 等. 辛伐他汀对野百合碱诱导肺动脉高压大鼠肺组织中 NF- κ B 表达及血清 C 反应蛋白和 TNF- α 水平的影响. *广东医学院学报*, 2009, 47: 363-365.
- [7] Liu ZQ, Liu B, Yu L, et al. Simvastatin has beneficial effect on pulmonary artery hypertension by inhibiting NF- κ B expression. *Mol Cell Biochem*, 2011, 354: 77-82.
- [8] 邢西迁, 吴绪伟, 吴尚洁. 野百合碱诱导的大鼠肺组织核因子- κ B 的表达及阿托伐他汀对其抑制作用. *中国现代医学杂志*, 2010, 20: 1309-1313.

(收稿日期: 2016-03-11)

(编辑: 漆利萍)

临床研究

闭式体外循环辅助下经右胸前外侧小切口微创心脏外科手术的临床总结

郭能瑞, 孙鹏飞, 张森, 赵卫茂, 郝海文

摘要

目的: 总结微创直视心脏外科手术(MIDCS)的近期临床效果。

方法: 2013-09 至 2015-05 我院完成 MIDCS 42 例, 其中男 18 例, 女 24 例。房间隔缺损修补术 16 例, 室间隔缺损修补术 4 例, 二尖瓣置换术 16 例, 二尖瓣成形术 1 例, 主动脉瓣置换术 5 例。直视心脏外科手术方法为股动、静脉及右颈静脉插管行体外循环, 双腔气管插管。做右胸前外侧切口 3~5 cm, 经肋间入胸腔, 剪开心包, 进入心腔完成手术。

结果: 42 例患者全部手术成功, 无围手术期及出院后近期死亡, 无胸骨切口感染。体外循环时间 98~142 min, 平均(122.4 ± 23.7) min; 主动脉阻断时间 0~118 min, 平均(48.3 ± 26.2) min。术后气管插管时间 8~76 h, 平均(17.4 ± 13.1) h, 监护时间 45~124 h, 平均(54.6 ± 32.6) h; 术后住院时间 6~12 d, 平均(8.2 ± 1.3) d。患者切口长度 3~7 cm, 平均(4.8 ± 1.5) cm; 术后第 1 天引流量(356.9 ± 283.8) ml, 未输血患者 27 例(64.3%)。

结论: MIDCS 近期效果好, 手术安全性高, 适用范围广; 创伤小, 并发症少, 切口美观。

关键词 外科手术, 微创性; 小切口

Clinical Experience of Minimally Invasive Direct Cardiac Surgery With Right Anterolateral Thoracotomy Incision by Closed Cardiopulmonary Bypass

GUO Neng-rui, SUN Peng-fei, ZHANG Sen, ZHAO Wei-mao, HAO Hai-wen.

Department of Cardiothoracic Surgery, Yuncheng Emergency Center, Yuncheng (044000), Shanxi, China

Corresponding Author: GUO Rui-neng, Email: 657040251@qq.com

Abstract

Objective: To summarize the short-term clinical experience of minimally invasive direct cardiac surgery (MIDCS) with right anterolateral thoracotomy incision by closed cardiopulmonary bypass.

Methods: A total of 42 patients received MIDCS in our hospital from 2013-09 to 2015-05 were summarized. There were 18 male and 24 female patients including 16 with atrial septal defect (ASD) repair, 4 with ventricular septal defect (VSD) repair, 16 with mitral valve replacement (MVR), 1 with mitral valve plasty (MVP) and 5 with aortic valve replacement (AVR). Direct cardiac surgery was performed by cardiopulmonary bypass through femoral artery-vein and right jugular vein annulations. A right anterolateral thoracotomy incision (length 3-5 cm) was made to enter the chest and complete the operation.

Results: All 42 patients received successful operation, no peri-operative or early post-operative death, no incision infection occurred. Cardiopulmonary bypass time was [98-142 (122.4 ± 23.7) min], aortic cross-clamp time [0-118 (48.3 ± 26.2) min]. Post-operative mechanical ventilation time was [8-76 (17.4 ± 13.1) h], intensive care unit stay time [45-124, (54.6 ± 32.6) h], hospital stay time [6-12, (8.2 ± 1.3) d]. Incision length was [3-7, (4.8 ± 1.5) cm], the draining volume at the 1st post-operative day was (356.9 ± 283.8) ml and there were 27 (64.3%) patients without transfusion.

Conclusion: The short-term outcomes for MIDCS were good, it with superior safety, broad application range with minimal invasion and less complication.

Key words Surgical Procedure, minimally invasive; Mini-incision

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:888.)

作者单位: 044000 山西省, 运城市急救中心 心胸外科

作者简介: 郭能瑞 副主任医师 主要从事心血管外科研究 Email: 657040251@qq.com 通讯作者: 郭能瑞

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0888-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.015

目前传统的经胸骨正中切口手术治疗各种心脏病已经取得了非常好的临床效果,但手术创伤大,术后恢复慢;疼痛明显,对患者的心理产生不良影响;疤痕大,影响美观等。这些问题已经日益被医患双方所重视。微创心脏外科是近十几年来心脏外科快速发展的一个领域,其目的是减轻手术创伤,加快患者恢复,缩短住院时间,减少医疗费用。微创心脏外科手术主要包括微创直视心脏外科手术(MIDCS)、电视胸腔镜辅助下的心脏外科手术、机器人心脏外科手术、杂交手术等类型^[1]。我院自 2013-09 至 2015-05 共开展 MIDCS 42 例,现就手术近期效果及体会总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2013-09 至 2015-05 我院共完成 MIDCS 42 例,其中男 18 例,女 24 例。年龄 17~62 岁,平均(36.4±13.6)岁,平均体重(52.6±8.3)kg,心胸比率 0.49±0.04。其中房间隔缺损(ASD)16 例,室间隔缺损(VSD)4 例,二尖瓣狭窄 15 例,二尖瓣脱垂 2 例,主动脉瓣狭窄 5 例。病例入选标准:经超声心动图、心电图、右心导管等检查诊断先天性心脏病(介入封堵禁忌)或单纯瓣膜病并具备手术指征;体重>35 kg;患者要求或愿意接受 MIDCS。排除标准:复杂心脏畸形、股动静脉插管禁忌者、通过单一手术入路难以充分显露心脏畸形者。

1.2 麻醉方法

全部患者均采用静脉复合全麻、双腔气管插管,取仰卧位,右胸抬高 30°,术前放置体表除颤电极,电极片分别贴于右侧肩胛骨后方和左腋前线第 5 肋间,将心脏包裹其中。所有手术均在体外循环下完成。

1.3 手术方法

术野消毒之前,麻醉师先经皮穿刺右颈内静脉置入 15/17 Fr 上腔静脉插管,于股静脉置入 19~23 Fr Medtroics 股静脉插管,沿血管正中纵行切开放股动脉后置入 6~7 Fr 股动脉插管。于右锁骨中线附近行 3~5 cm 胸壁切口,经肋间进入胸腔,在右侧膈神经前 2 cm 纵行剪开心包,暴露主动脉根部、右心房。于右腋中线第五肋间做 1 cm 的辅助切口,置入左心引流管和心包牵引线,另于右腋中线第三肋间做约 1.5 cm 的辅助切口,置入经胸主动脉阻断钳及心包

牵引线以改善显露,同时置管在右心房切开后持续注入二氧化碳(CO₂)。于主动脉前壁缝荷包线并插入冷灌针头,上下腔静脉套带。并行循环,上下腔静脉阻断,阻断升主动脉,经主动脉根部灌注心肌保护液,切开右心房或房间沟(主动脉置换手术切开主动脉根部),心脏停跳后完成手术。整个手术操作过程中持续 CO₂ 吹气直到心脏各个切口缝合完毕。术毕行双肺通气,采取头低位开放循环,经主动脉灌注孔行心脏排气,并监测左心排气状况。心脏复跳后充分辅助撤体外循环。经辅助切口放置引流管,常规关胸。

2 结果

经右胸前外侧切口共完成 ASD 修补术 16 例,其中并行循环下完成缺损修补 10 例;VSD 修补术 4 例;二尖瓣置换术 16 例;二尖瓣成形术 1 例;主动脉置换术 5 例。体外循环时间 98~142 min,平均(122.4±23.7)min;主动脉阻断时间 0~118 min,平均(48.3±26.2)min。术后气管插管时间 8~76 h,平均(17.4±13.1)h,监护时间 45~124 h,平均(54.6±32.6)h;术后住院时间 6~12 d,平均(8.2±1.3)d。患者切口长度 3~7 cm,平均(4.8±1.5)cm;术后第 1 天引流量(356.9±283.8)ml,未输血患者 27 例(64.3%),需输血患者中输悬红细胞 2~16 U,平均(3.6±2.9)U。

全组无围手术期卒中或气栓发生,无膈神经损伤,无股动脉插管损伤而致下肢缺血,无主动脉夹层,无切口感染、胸腔感染及纵隔感染,无中转开胸手术,无围手术期及近期死亡。先天性心脏病修补术后无残余漏发生,瓣膜置换术后无瓣周漏发生。2 例患者术后第 2 天发生凝固性血胸,予以原切口开胸探查清理。

3 讨论

MIDCS 是指经体表微小切口采用闭式体外循环和特制手术器械在直视下施行的心脏外科手术,是近 10 年来心外科领域的一种新的治疗手段。本院学习安贞医院 MIDCS 技术,采用右前外侧小切口开胸,股动静脉和颈内静脉插管建立体外循环,经胸主动脉阻断钳阻断升主动脉的方法来完成手术。

以往报道 MIDCS 适应证包括二尖瓣、主动脉瓣、三尖瓣、多瓣膜联合手术、心房颤动外科手术^[2]、大部分先天性心脏病手术(包括 ASD、VSD、部分型心内膜垫缺损和 Ebstein 畸形等)、主动脉根部置换术、多支不停跳冠状动脉旁路移植手术^[3]以及部分二次、多次手术等^[4-7]。选择年龄 <60 岁、心功能较好且有美容要求的患者为宜,对于有瘢痕体质、骨质疏松、胸骨愈合不良高危因素的患者、既往有心脏手术病史的患者、有严重糖尿病的患者尤为适宜。有报道 MIDCS 应用于高危患者(左心室功能不全、二次手术、多脏器功能不全等)和高龄患者(≥70 岁)的瓣膜手术时可取得大致相同的手术效果,而且 MIDCS 术后出血少、输血少,监护病房停留时间和住院时间短,不存在胸骨切口感染^[8-11]。肥胖患者(体重指数 >30 kg/m²)中, MIDCS 的并发症(如急性肾功能衰竭、带管时间延迟、二次插管以及深部感染)发生率和病死率更低^[12]。

MIDCS 手术采用微创切口,经肋间进胸,平均切口长度约 5 cm。二尖瓣置换术选择右前外侧第 4 肋间切口;主动脉瓣置换术选择右胸骨旁第 3 肋间切口;大部分先天性心脏病患者亦选择右前外侧第 4 肋间切口进胸手术。

与传统手术比较,在 MIDCS 中 TEE 承担着更加重要的引导和监测评估作用^[13]:(1)经食管超声心动图引导上下腔静脉插管的放置,指导体外循环的建立。体外循环的成功建立是微创心脏手术成功的关键^[14]。如插管位置不当,会引起术中引流不畅致术野不清。(2)TEE 指导心脏复跳时左心腔内气泡的排除,避免气体栓塞。此外,TEE 可以评价瓣膜的功能,监测心脏收缩功能,检查是否有残余漏或瓣膜反流等。

由于目前我院开展微创心脏手术尚处于初步学习完善阶段,故本组资料只包括瓣膜手术及先天性心脏病手术。本组 42 例 MIDCS 的安全性和手术操作效果与传统开胸手术比较无差别。64.3% 的患者无需输血,有较低的围手术期用血率和用血量,可以减少因为输血带来的血行感染和不必要的过敏反应^[15]。同时, MIDCS 既不需要劈开胸骨,也不需要横断肋骨,保持了胸廓的完整性,使肺功能得到很好的保护,患者术后呼吸、活动均不受限制;而且手术切口小,不损伤胸骨和肋骨,无固定钢丝、骨蜡等异物滞留体内,避免了术后纵隔感染、切口感染、迁延不愈等现象,减少胸廓和胸骨的近、远期并发症;手术切口隐蔽,瘢痕小,有美容效果,对

患者心理影响小;创伤轻微,术后疼痛小,恢复快,患者的心功能和生活质量得到迅速改善^[16]。至于 MIDCS 的中、远期效果仍需进一步随访证实。

MIDCS 术中注意严格止血,一旦出现控制不了的大出血或其他严重手术并发症,应果断转为正中开胸处理。术毕放置胸腔及心包引流管,保持引流通畅。本组 2 例患者术后出现右侧凝固性血胸,均是由于辅助切口内缘出血。故特别强调关胸前应遵循模式化顺序仔细检查止血部位^[17]:心脏切口→主动脉停搏液穿刺孔→阻断钳有无损伤肺动脉或左心耳→心外膜起搏导线缝合处(必须在体外循环未停时检查)→切开或游离的心包、纵隔和胸腺组织→微创手术切口肋软骨断端和右乳内动脉缝扎处→胸壁切口和各胸壁穿刺孔。

综上所述, MIDCS 疗效确切,安全性高,适应范围广,值得临床推广应用。由于手术例数及中远期随访的限制,我们还需要积累更多的手术经验、更多的随访结果及分析数据。

参考文献

- [1] 胡盛寿,张浩. 微创心脏外科学的概念和发展. 中国微创外科杂志, 2006, 6: 404-406.
- [2] 崔永强,孟旭. 心脏外科手术治疗心房颤动各种消融能源的应用进展. 中国循环杂志, 2007, 22: 159-161.
- [3] 刘曦,陈彧,赵舟,等. 非体外循环冠状动脉旁路移植术中体外循环的预后、原因及危险因素分析. 中国循环杂志, 2014, 29: 879-883.
- [4] 李平,尤斌,高峰,等. 直视微创心脏外科手术临床应用 108 例. 中华胸心血管外科杂志, 2012, 28: 289-293.
- [5] Jacobs S, Holzhey D, Walther T, et al. Redo minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2005, 80: 1336-1339.
- [6] Tabata S, Watanabe G, Lino K, et al. Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting for third-time coronary artery revascularization. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 13: 417-420.
- [7] Speziale G, Nasso G, Esposito G, et al. Results of mitral valve repair for Barlow disease(bileaflet prolapse) via right minithoracotomy versus conventional median sternotomy: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142: 77-83.
- [8] Tabata M, Aranki SF, Fox JA, et al. Minimally invasive aortic valve replacement in left ventricular dysfunction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2007, 15: 225-228.
- [9] Tabata M, Umakanthan R, Cohn LH, et al. Early and late outcomes of 1000 minimally invasive aortic valve operations. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33: 537-541.
- [10] Schmitto JD, Mohr FW, Cohn LH. Minimally invasive aortic valve replacement: how does this perform in high-risk patients? . *Curr Opin Cardiol*, 2011, 26: 118-122.
- [11] Holzhey DM, Shi W, Borger MA, et al. Minimally invasive versus sternotomy approach for mitral valve surgery in patients greater than 70 years old: a propensity-matched comparison. *Ann Thorac Surg*,

- 2011, 91: 401-405.
- [12] Santana O, Reyna J, Grana R, et al. Outcomes of minimally invasive valve surgery versus standard sternotomy in obese patients undergoing isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91: 406-410.
- [13] 马宁, 杨娅, 李治安, 等. 食管管超声心动图在直视微创二尖瓣外科手术中的应用价值. *疑难病杂志*, 2014, 13: 783-786.
- [14] Modi P, Rodriguez E, Hargrove WC, et al. Minimally invasive videoassisted mitral valve surgery: a 12-year, 2-center experience in 1178 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137: 1481-1487.
- [15] Menkis AH, Martin J, Cheng DC, et al. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the international society for minimally invasive cardiothoracic surgery (ISMICS) 2011. *Innovations (Phila)*, 2012, 7: 229-241.
- [16] Meclure RS, Athanasopoulos LV, Megurk S, et al. One thousand minimally invasive mitral valve operations: Early outcomes, late outcomes, and echocardiographic follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145: 1199-1206.
- [17] 叶文学, 郁喆, 华菲, 等. 微创心脏手术 56 例临床研究. *南通大学学报(医学版)*, 2013, 33: 471-474.

(收稿日期: 2015-12-07)

(编辑: 王宝茹)

病例报告

利伐沙班治疗非瓣膜性心房颤动左心耳血栓一例

郑黎晖, 樊晓寒, 姚焰

1 临床资料

患者男性, 53 岁, 因“发作性心悸 6 年, 加重 1 个月”入院。6 年来反复心悸发作, 多次心电图示心房颤动(房颤)。普罗帕酮、胺碘酮等口服疗效欠佳。入院前 1 个月心悸加重, 伴活动后胸闷、气短, 动态心电图示持续性房颤。平均心率 110 次/min, 最快心率 176 次/min。入院行房颤射频消融治疗。既往高血压及糖尿病史 10 年。11 年前因甲状腺腺瘤行甲状腺次全切除治疗, 术后有轻度吞咽困难。查体: 血压 142/80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 神志清楚, 双肺呼吸音清, 心率 120 次/min, 房颤律, 下肢无水肿。辅助检查: 肌酐 76 μmol/L, 甲状腺功能未见异常。

入院后经胸超声心动图示左心房内径 42 mm, 左心室舒张末内径 51 mm, 射血分数 61%。计算机断层摄影术(CT)示左心房增大, 房耳部充盈缺损, 延迟扫描有改善, 仍充盈不均, 考虑血栓形成。患者 CHADS₂ 评分为 2 分, 但既往未规范抗凝治疗; 此外因甲状腺腺瘤术后轻度吞咽困难, 无法配合经食道超声心动图检查。考虑患者左心耳血栓不排除, 建议先充分抗凝治疗。给予华法林治疗, 维持凝血酶原时间国际化比值(INR) 2.0 ~ 3.0 之间; 并予地高辛及美托洛尔控制心率。3 个月后再来诊, 仍感胸闷、气短及心悸, 入院前 5 d 已自行停用华法林。入院测 INR 值为 1.2。查左心房 CT 提示房耳部仍有充盈缺损。考虑其 HAS-BLED 评分=1 分, 出血风险低, 且肌酐清除率为 112 ml/min, 改用利伐沙班 15 mg, 2 次/d 治疗 21 d 后, 20 mg, 1 次/d 维持 10 d 后再来诊, CT 提示左心房耳部未见血栓。

为患者行双侧肺静脉大环线性消融治疗, 房颤被消融转

复为窦性心律。术中维持活化凝血时间 250 s。术后继续口服利伐沙班 20 mg, 1 次/d。无并发症或出血事件发生。

2 讨论

房颤可导致缺血性脑卒中, 约 90% 的非瓣膜性房颤血栓源自左心耳。抗凝治疗可显著降低缺血性卒中的风险。传统的华法林治疗需定期监测凝血指标和调整剂量、起效慢、与多种食物药物存在相互作用, 临床应用受限。新型口服抗凝药起效快、无需常规监测凝血和调整剂量。其中直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班已用于房颤卒中的预防, 根据欧洲心律协会 2015 年非瓣膜性房颤的新型口服抗凝药应用指南及利伐沙班临床应用中国专家建议, 在 CHADS₂ 评分 ≥ 1 分的非瓣膜性房颤, 推荐利伐沙班 20 mg qd 治疗。

目前国外关于利伐沙班治疗心腔内血栓仅有少数病例报道。这些患者均对华法林疗效欠佳或难以控制于有效范围, 后改用利伐沙班 15 mg, 1 次/d 口服后, 血栓于 7 d 至 3 个月内均溶解。国内近期报道了一组利伐沙班和华法林治疗左心室心尖部血栓的疗效对比研究, 结果发现利伐沙班较之华法林起效更快, 且不增加出血风险。

本例患者服用华法林 1 个月血栓却依然存在; 考虑患者出血风险较低、肾功能正常, 给予较大剂量的利伐沙班, 1 个月后血栓得以溶解, 且未发生出血事件。提示在出血风险较低的非瓣膜性房颤, 应用较大剂量的利伐沙班治疗左心耳血栓可能是有效、安全的。

(收稿日期: 2016-05-10)

(编辑: 王宝茹)

基础与实验研究

福辛普利对自发性高血压大鼠氧化应激水平及血管功能的影响

刘正旺, 杨华, 杨振宇, 刘宜峰, 吴小翠, 张明

摘要

目的: 探讨福辛普利对自发性高血压大鼠氧化应激水平及血管功能的影响。

方法: 大鼠分 3 组: 正常对照组 ($n=15$)、自发性高血压组 (高血压组, $n=15$)、自发性高血压福辛普利治疗组 (治疗组, $n=15$)。治疗组每日予灌胃福辛普利 [$10 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$], 高血压组则予灌胃等体积生理盐水, 每周测量尾动脉收缩压 (SBP)。7 周后检测血浆氧化物歧化酶 (SOD)、血清活性氧 (ROS)、丙二醛 (MDA)、一氧化氮代谢产物 ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) 水平; 并取胸主动脉, 检测其对乙酰胆碱 (Ach) / 硝普钠 (SNP) 的舒张率。

结果: 自第 1 周末开始至结束, 治疗组的 SBP 较高血压组均显著下降 ($P<0.05$)。7 周后, 高血压组的血浆 SOD 活性较正常对照明显下降 ($P<0.05$), 而血清 MDA 及 ROS 水平则显著上升 ($P<0.05$); 但经福辛普利治疗后, 治疗组大鼠的血浆 SOD 活性较高血压组有所上升 ($P=0.010$), 且 MDA、ROS 水平下降 (MDA: $P=0.021$; ROS: $P=0.009$), 差异均有统计学意义。高血压组 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 含量较正常对照组显著下降 ($P<0.001$), 高血压组和治疗组对 Ach/SNP 诱导的血管舒张率均较正常对照组显著下降 ($P<0.05$)。治疗组血清 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 含量显著高于高血压组 ($P<0.001$); 对比高血压组, 治疗组对 Ach ($P<0.001$) 诱导的血管舒张率有明显上升。

结论: 福辛普利通过抗氧化应激改善血管舒张功能, 可能是其发挥降压作用的机制之一。

关键词 福辛普利; 大鼠, 近交 SHR; 氧化应激; 血管舒张

Effects of Fosinopril on Oxidative Stress and Vascular Function in Experimental Rats With Spontaneous Hypertension

LIU Zheng-wang, YANG Hua, YANG Zhen-yu, LIU Yi-feng, WU Xiao-cui, ZHANG Ming.

Department of Cardiology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Hainan Province, Haikou (570102), Hainan, China

Corresponding Author: ZHANG Ming, Email: zhangmnn@163.com

Abstract

Objective: To explore the effects of fosinopril on oxidative stress and vascular function in experimental rats with spontaneous hypertension.

Methods: The rats were divided into 3 groups: Control group, with normal healthy rats ($n=15$), Spontaneous hypertension (SH) group ($n=15$), SH rats received intragastric administration of normal saline and Treatment group ($n=15$), SH rats received intragastric administration of fosinopril $10\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$. All animals were treated for 7 weeks. Caudal artery systolic blood pressure (SBP) was measured at each week. blood levels of superoxide dismutase (SOD), reactive oxygen species (ROS), malonaldehyde (MDA) and $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ were determined in different groups respectively after 7 weeks. Moreover, thoracic aorta was taken to examine its diastolic reactive rate by acetylcholine (Ach)/sodium nitroprusside (SNP) induction.

Results: From the 1st week until the end of experiment, compared with SH group, Treatment group had decreased SBP, $P<0.05$. With 7 weeks treatment, compared with Control group, SH group had decreased SOD activity, while increased protein levels of MDA and ROS, all $P<0.05$; compared with SH group, Treatment group showed elevated SOD activity ($P=0.010$), while reduced protein levels of MDA ($P=0.021$) and ROS ($P=0.009$). Compared with Control group, SH group had the lower content of $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ ($P<0.001$); both SH group and Treatment group had decreased diastolic rates by Ach/SNP induction, $P<0.05$. Compared with SH group, Treatment group presented the higher content of $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ and higher diastolic rate by Ach induction, all $P<0.001$.

作者单位: 570102 海口市, 海南省中医院 心内科 (刘正旺、杨华、杨振宇、吴小翠、张明), 老年病科 (刘宜峰)

作者简介: 刘正旺 主治医师 硕士 主要从事心血管病方面的研究 Email: liuzhengwang661@163.com 通讯作者: 张明 Email: zhangmnn@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0892-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.016

Conclusion: Fosinopril could improve vascular diastolic function via anti-oxidative stress in experimental SH rats, which might be one of its anti-hypertensive mechanisms.

Key words Fosinopril; Rats, inbred SHR; Oxidative stress; Vasodilation

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:892.)

随着生活水平的提高,目前高血压病已成为我国中老年人最常见的疾病,而近年来研究认为,血管氧化应激反应是高血压病发生发展的重要机制之一^[1, 2]。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)作为重要的降压药物类别,目前在临床上使用广泛。已有多个研究发现,ACEI可降低糖尿病、肾脏疾病等患者的氧化应激水平而对疾病起保护治疗作用^[3, 4]。同样,ACEI在治疗高血压病中,抗氧化应激反应可能亦是其发挥降压作用的重要机制之一。本研究通过使用福辛普利治疗自发性高血压大鼠,进一步明确其氧化应激水平、血管舒张功能与血压变化的情况,进而探讨福辛普利是否通过经抗氧化应激发挥降压作用。

1 材料与方法

实验动物及分组:自 2015-01 至 2015-09 选用 15 只 13 周龄雄性 WKY 大鼠作为正常对照组($n=15$),另选 30 只雄性自发性高血压大鼠(SH 大鼠)随机分为高血压组和自发性高血压福辛普利治疗组(治疗组),各 15 只,以上大鼠均购自北京维通利华实验动物技术有限公司,体重 250~300g。

主要试剂与仪器:实验用福辛普利购自中美上海施贵宝制药,批号:H19980197;一氧化氮代谢产物($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$)检测试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司;氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)检测试剂盒均购自南京建成生物工程研究所, BP 98A 型大小鼠血压计购自森西科技有限公司。

方法:(1)福辛普利治疗:动物在恒温实验室($24 \pm 2^\circ\text{C}$)适应 3 d 后开始实验。治疗组以生理盐水溶解福辛普利后灌胃给药 [$10 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$],每日 1 次,共给药 7 周。高血压组则以等体积生理盐水进行灌胃,正常对照组未予干预措施。(2)大鼠尾动脉收缩压(SBP)测量:实验开始前及开始药物干预后每周末通过大鼠尾动脉血压测量仪检测大鼠尾动脉收缩压,连续 7 周,每次重复测 3 次,取平均值,观察各组大鼠的血压变化。(3)血清一氧化氮代谢产物($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$):7 周后结束实验,使用 3.5% 水合氯醛按 1 ml/100g 剂量麻醉大鼠,经腹主动脉取血

检测 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 水平,间接反映一氧化氮(NO)的含量^[5]。(4)SOD、MDA、ROS 测定:血浆 SOD 活性用黄嘌呤氧化酶法测定,采用硫代巴比妥酸法测定血清 MDA 含量,比色法检测血清 ROS 含量^[6]。7 周后,使用 3.5% 水合氯醛按 1 ml/100g 剂量麻醉大鼠,经腹主动脉取血,按照试剂盒说明书指示测定血浆 SOD 活性、血清 MDA 及 ROS 水平。(5)血管舒张能力:腹主动脉取血完毕后,迅速开胸摘取胸主动脉,去除动脉周围的脂肪和结缔组织,注意避免损伤血管内皮,留膈肌以上约 1 cm 处 3 mm 长的血管环保存于 37°C K-H 液浴槽中,并通以 95% O_2 和 5% CO_2 。钢钩固定于含 K-H 液的浴皿中,并通过张力感受器连于二道台式平衡记录仪,给予血管环 2 g 的静息张力,平衡 90 min 后先以 $1 \mu\text{mol/L}$ 去甲肾上腺素(NE)使血管环预收缩,然后按累积浓度法向浴槽 K-H 液中依次加入乙酰胆碱(Ach),使其终浓度分别为 1×10^{-9} 、 1×10^{-8} 、 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 $1 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$,记录血管舒张反应,同时以硝普钠(SNP)诱导的内皮非依赖性舒张反应作为对照,并计算各种浓度 Ach 和 SNP 诱导的血管舒张率。收缩和舒张程度用记录仪显示的张力表示,舒张率用舒张程度占预收缩程度的百分比表示。

统计学处理:应用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用独立 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验进行分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

大鼠血压测定结果(表 1):与正常对照组比较:7 周内,高血压组的 SBP 水平均显著高于正常对照组($P < 0.05$);实验前至第 4 周末,治疗组的 SBP 亦显著高于正常对照组($P < 0.05$),从第 5 周末至第 7 周末,其与正常对照组间的 SBP 水平暂未见显著差异($P > 0.05$)。与高血压组比较,自第 1 周末开始至实验结束,治疗组的 SBP 水平均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 三组大鼠尾动脉收缩压水平比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	尾动脉收缩压水平							
		第 0 周	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周	第 5 周	第 6 周	第 7 周
正常对照组	15	108 ± 16	100 ± 13	112 ± 20	103 ± 15	98 ± 9	100 ± 11	103 ± 14	114 ± 22
高血压组	15	184 ± 21 [*]	190 ± 30 [*]	167 ± 25 [*]	170 ± 24 [*]	188 ± 23 [*]	168 ± 20 [*]	180 ± 22 [*]	185 ± 27 [*]
治疗组	15	189 ± 20 [*]	172 ± 22 ^{*△}	163 ± 27 ^{*△}	150 ± 19 ^{*△}	141 ± 20 ^{*△}	134 ± 16 [△]	140 ± 21 [△]	135 ± 19 [△]

注:与正常对照组比^{*} $P < 0.05$;与高血压组比[△] $P < 0.05$ 。1 mmHg=0.133 kPa

大鼠血浆 SOD 活性、血清 MDA、ROS 水平比较(表 2):7 周末,高血压组的血浆 SOD 活性较正常对照组明显下降($P < 0.05$),而血清 MDA 及 ROS 水平则显著上升($P < 0.05$);但经福辛普利治疗后,治疗组大鼠的 SOD 活性较高血压组有所上升($P = 0.010$),且 MDA、ROS 水平下降(MDA: $P = 0.021$;ROS: $P = 0.009$),差异均有统计学意义。

表 2 第 7 周末各组大鼠血浆 SOD 活性、血清 MDA、ROS 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	SOD (U/mgprot)	MDA (nmol/mgprot)	ROS (U/mgprot)
正常对照组	15	68.12 ± 9.06	4.00 ± 0.53	163.71 ± 22.88
高血压组	15	59.80 ± 7.53 [*]	6.10 ± 0.37 [*]	198.65 ± 19.78 [*]
治疗组	15	65.31 ± 7.90 [△]	4.62 ± 0.58 [△]	170.62 ± 17.90 ^{△△}

注:ROS:活性氧;SOD:氧化物歧化酶;MDA:丙二醛。与正常对照组比^{*} $P < 0.05$;与高血压组比[△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$

大鼠血清 NO₂⁻/NO₃⁻ 水平及血管舒张能力:第 7 周末,正常对照组大鼠血清 NO₂⁻/NO₃⁻ 含量为(38.52 ± 6.76) μmol/L,高血压组大鼠 NO₂⁻/NO₃⁻ 含量为(22.38 ± 5.45) μmol/L,较正常对照组显著下降($P < 0.001$),治疗组 NO₂⁻/NO₃⁻ 含量为(33.09 ± 6.04) μmol/L,显著高于高血压组($P < 0.001$),但较正常对照组仍有所下降($P = 0.038$)。

高血压组和治疗组胸主动脉环对 Ach/SNP 诱导的血管舒张率比较(表 3):高血压组和治疗组胸主动脉环对 Ach/SNP 诱导的血管舒张率均较正常对照组显著下降(Ach:高血压组 $P < 0.001$,治疗组 $P = 0.019$;SNP:高血压组 $P = 0.018$,治疗组 $P = 0.035$);与高血压组相比,治疗组对 Ach($P < 0.001$)/SNP($P = 0.033$)诱导的血管舒张率均有明显上升。各组大鼠对 Ach 的舒张反应均弱于 SNP($P < 0.05$)。

表 3 比较各组大鼠胸主动脉环对 Ach/SNP 舒张反应 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	Ach 诱导舒张率	SNP 诱导舒张率
正常对照组	15	20.03 ± 11.12 [△]	45.31 ± 16.47
高血压组	15	3.98 ± 4.34 ^{**△}	33.99 ± 12.74 [*]
治疗组	15	15.70 ± 8.26 ^{*△△}	38.17 ± 9.60 ^{△△}

注:Ach:乙酰胆碱;SNP:硝普钠。SNP 阳性对照作用:Ach 仅诱导内皮依赖性舒张反应,而 SNP 可诱导内皮非依赖性舒张反应。与正常对照组比^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$;与高血压组比[△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ 。与 SNP 诱导舒张率比[△] $P < 0.05$

3 讨论

氧化应激是指机体受到刺激后,机体或细胞内自由基的产生和消除失衡,ROS 在细胞内蓄积引起细胞毒性反应,从而导致细胞及组织损伤^[7]。近二十年来研究发现,氧化应激在高血压病的发生发展过程中发挥重要作用^[8, 9]。2007 年 Harrison 等^[10]提出氧化应激通过损害血管而参与高血压的发病,血管内皮细胞及平滑肌细胞在受到刺激因素作用后,激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶,使内皮型一氧化氮合酶(eNOS)脱偶联,产生 ROS,进而硝化成为过氧化亚硝酸,导致血管损伤和血压升高。

本研究结果发现,SH 大鼠血浆 SOD 活性较正常大鼠显著下降,而血清 MDA、ROS 水平出现显著上升,这提示 SHR 大鼠体内氧化应激水平明显升高。ACEI 作为经典的降压药物,除作用于经典的肾素-血管紧张素-醛固酮系统,其抗氧化应激作用近年来也逐渐受到关注^[11, 12]。本研究中,经福辛普利治疗后,高血压大鼠的血压已显著下降,在治疗第 5~7 周,其收缩压与正常大鼠水平无显著差异。经福辛普利治疗 7 周后的 SH 大鼠 SOD 活性虽低于正常大鼠,MDA 水平亦高于正常大鼠;但对比高血压组,其 SOD 活性有所升高,MDA、ROS 水平有所下降,提示福辛普利可能可通过改善氧化应激降低血压水平。

氧化应激在高血压致病过程中,NO 减少是重要的致病因素,当高血压血流切应力波动幅度增大时,刺激血管内皮细胞致使其出现功能失调,NO 合成受损,内皮素合成增多,进而引起血管内皮依赖性舒张反应减弱,血管痉挛,导致血压持续升高^[13, 14]。SNP 为非内皮依赖性的扩张血管活性药物,各组大鼠对其反应均强于血管内皮依赖性的 Ach。本研究结果提示,SH 大鼠对 Ach 的舒张反应不如正常大鼠敏感,提示在大鼠自发性高血压中,内皮依赖性血管舒张途径出现损伤。并且,SH 大鼠的 NO 代谢产物含量明显低于正常大鼠,提示在 SH

大鼠中存在显著的 NO 含量下降,这可能是导致内皮依赖性血管舒张途径损伤的原因之一。经福辛普利治疗后,治疗组大鼠对 Ach 的敏感性虽不如正常大鼠,但其较 SH 大鼠仍有所改善,提示福辛普利可改善内皮依赖性的血管舒张反应,且治疗后的大鼠一氧化氮代谢产物含量较 SH 大鼠有所上升,通过升高 SH 大鼠体内 NO 含量发挥抗氧化应激作用,进而改善血管舒张功能,可能是福辛普利治疗 SH 大鼠的作用机制之一。

参考文献

- [1] Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, et al. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 406960.
- [2] Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, et al. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Can J Cardiol*, 2015, 31: 631-641.
- [3] Nakamura A, Shikata K, Nakatou T, et al. Combination therapy with an angiotensin-converting-enzyme inhibitor and an angiotensin II receptor antagonist ameliorates microinflammation and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig*, 2013, 4: 195-201.
- [4] Thomas CM, Yong QC, Seqqat R, et al. Direct renin inhibition prevents cardiac dysfunction in a diabetic mouse model: comparison with an angiotensin receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124: 529-541.
- [5] 李东亮,李炳,张利彬,等.肾缺血-再灌注损伤引起的脑生化改变. *中国病理生理杂志*, 2006, 22: 2411-2413.
- [6] 陈焯,黄国庆,周述芝,等.吸入氢气对肠缺血再灌注大鼠脑氧化应激及炎症反应的影响. *中华器官移植杂志*, 2014, 35: 237-242.
- [7] Pingitore A, Lima GP, Mastorci F, et al. Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition*, 2015, 31: 916-922.
- [8] Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress. *Metabolism*, 1995, 44: 363-368.
- [9] Pennathur S, Heinecke JW. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. *Curr Diab Rep*, 2007, 7: 257-264.
- [10] Harrison DG, Gongora MC, Guzik TJ, et al. Oxidative stress and hypertension. *J Am Soc Hypertens*, 2007, 1: 30-44.
- [11] 刘雪平,张桂茹,祝玮玮,等.贝那普利对老龄自发性高血压大鼠血管糖基化终末产物形成及血管损伤的抑制. *中国循环杂志*, 2008, 23: 139-142.
- [12] Liu XP, Pang YJ, Zhu WW, et al. Benazepril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, alleviates renal injury in spontaneously hypertensive rats by inhibiting advanced glycation end-product-mediated pathways. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2009, 36: 287-296.
- [13] Virdis A, Bacca A, Colucci R, et al. Endothelial dysfunction in small arteries of essential hypertensive patients: role of cyclooxygenase-2 in oxidative stress generation. *Hypertension*, 2013, 62: 337-344.
- [14] 张强,邓峰美,何芳,等.内皮型一氧化氮合酶基因标签单核苷酸多态性与新疆哈萨克族原发性高血压的关联研究. *中国循环杂志*, 2012, 27: 91-94.

(收稿日期:2015-11-23)

(编辑:汪碧蓉)

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

基础与实验研究

蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白通路在七氟醚后处理保护心肌缺血再灌注中的作用

张静, 余鹏, 袁林辉, 陈勇, 朱晓红, 张列亮, 周斌, 周志东

摘要

目的: 探讨七氟醚后处理对离体大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响及蛋白激酶 B (AKT) / 雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路在其中的作用。

方法: 取 Langendorff 离体灌注模型成功的大鼠心脏 84 个, 随机分为 7 组 ($n=12$): 假手术组 (Sham 组)、缺血再灌注组 (I/R 组)、七氟醚后处理组 (SPC 组)、NVP-BEZ235 溶剂二甲基亚砜组 (DMSO 组)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) / mTOR 双重抑制剂 NVP-BEZ235 组 (BEZ 组)、NVP-BEZ235 + 七氟醚后处理组 (BEZ + SPC 组) 和单纯七氟醚给药组 (SEVO 组)。除 Sham 组和 SEVO 组, 其余各组缺血 30 min, 再灌注 120 min。SPC 组、DMSO 组和 BEZ 组分别于缺血末至再灌注初 15 min 给予经 2.4% 七氟醚、DMSO ($<0.2\%$) 和 NVP-BEZ235 ($20 \mu\text{mol/L}$) 饱和的 K-H 液灌注, 随后更换为正常 K-H 液再灌注 105 min。BEZ + SPC 组于缺血末至再灌注初 15 min 给予经 2.4% 七氟醚和 NVP-BEZ235 ($20 \mu\text{mol/L}$) 饱和的 K-H 液灌注。再灌注末观察各组心肌梗死范围, 心肌组织病理学变化, 检测蛋白 [磷酸化 AKT (phospho-AKT) / 总的 AKT (total-AKT)、磷酸化 mTOR (phospho-mTOR) / 总的 mTOR (total-mTOR)、自噬相关基因 6 (Beclin1)、B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bax) / Bcl-2 和活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cleaved Caspase-3)] 表达水平。

结果: 与 I/R 组比较, SPC 组心肌梗死范围减少 [$(26.28 \pm 4.00)\%$ vs $(49.22 \pm 3.66)\%$], 心肌病理损伤减轻, phospho-AKT/total-AKT 和 phospho-mTOR/total-mTOR 表达分别上调 79.85% 和 67.02%, Beclin1、Bax/Bcl-2 和 cleaved Caspase-3 表达分别下调 33.77%、69.26% 和 48.84% (P 均 <0.05); 与 SPC 组比较, BEZ + SPC 组心肌梗死范围增加 [$(53.85 \pm 4.06)\%$ vs $(26.28 \pm 4.00)\%$], 心肌病理损伤加重, phospho-AKT/total-AKT 和 phospho-mTOR/total-mTOR 表达分别下调 46.06% 和 42.95%, Beclin1、Bax/Bcl-2 和 cleaved Caspase-3 表达分别上调 29.90%、206.85% 和 114.65% (P 均 <0.05)。

结论: 七氟醚后处理可通过激活 AKT/mTOR 通路, 抑制心肌细胞自噬和凋亡, 从而减轻离体大鼠心肌缺血再灌注损伤。

关键词 心肌缺血再灌注损伤; 雷帕霉素靶蛋白; 七氟醚

Effect of Sevoflurane Post-conditioning on AKT/mTOR Pathway for Protecting Cardiac Ischemia/reperfusion Injury in Isolated Rat's Heart

ZHANG Jing, YU Peng, YUAN Lin-hui, CHEN Yong, ZHU Xiao-hong, ZHANG Lie-liang, ZHOU Bin, ZHOU Zhi-dong.
Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang (330000), Jiangxi, China
Corresponding Author: ZHOU Zhi-dong, Email: dongdongzhi@163.com

Abstract

Objective: To investigate the effect of sevoflurane (SEVO) post-conditioning on protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway for protecting ischemia/reperfusion (I/R) injury in isolated rat's heart.

Methods: A total of 84 isolated rat's heart prepared by Langendorff method were randomly divided into 7 groups and $n=12$ in each group. ① Sham group, ② I/R group, ③ SEVO post-conditioning (SPC) group, ④ NVP-BEZ235 solvent dimethyl sulfoxide (DMSO) group, ⑤ Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/mTOR dual inhibitor NVP-BEZ235 (BEZ) group, ⑥ BEZ+SPC group and ⑦ SEVO alone group. The hearts received 30 min ischemia followed by 120 min reperfusion with relevant treatment except for Sham group and SEVO group in which the hearts were without ischemia process. Myocardial infarct (MI) size and tissue pathological changes were observed, protein expressions of phospho-AKT (P-AKT)/total-AKT, P-mTOR/total-mTOR, Beclin1, Bax/Bcl-2 and

作者单位: 330000 江西省南昌市, 南昌大学第二附属医院 麻醉科(张静、袁林辉、陈勇、朱晓红、张列亮、周斌、周志东), 心内科(余鹏)
作者简介: 张静 住院医师 硕士 研究方向: 心肌缺血再灌注损伤 Email: zhangjing_jxndefy@163.com 通讯作者: 周志东 Email: dongdongzhi@163.com
中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0896-06 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.017

cleaved Caspase-3 were examined at the end of reperfusion respectively.

Results: Compared with I/R group, SPC group presented decreased MI size (26.28 ± 4.00) % vs (49.22 ± 3.66) % and reduced tissue pathological changes; up-regulated protein expressions of P-AKT/total-AKT and P-mTOR/total-mTOR by 79.85% and 67.02%, while down-regulated protein expressions of Beclin1, Bax/Bcl-2 and cleaved Caspase-3 by 33.77%, 69.26% and 48.84% respectively, all $P < 0.05$. Compared with SPC group, BEZ+SPC group showed increased MI size (53.85 ± 4.06) % vs (26.28 ± 4.00) % and elevated tissue pathological changes; down-regulated proteins expressions of P-AKT/total-AKT and P-mTOR/total-mTOR by 46.06% and 42.95%, while up-regulated protein expressions of Beclin1, Bax/Bcl-2 and cleaved Caspase-3 by 29.90%, 206.85% and 114.65% respectively, all $P < 0.05$.

Conclusion: SPC may activate AKT/mTOR pathway and inhibit cardiomyocyte autophagy and apoptosis, thereby attenuate I/R injury in isolated rats' heart.

Key words Myocardial ischemia reperfusion injury; Target protein of rapamycin; Sevoflurane

(Chinese Circulation Journal, 2016,31: 896.)

心肌缺血后处理是一种内源性心脏保护机制,即在心肌缺血再灌注(I/R)开始后立即给予多次短暂的停灌和复灌处理,可以明显减少心肌梗死面积,改善心肌收缩功能,产生心肌保护作用^[1]。同缺血后处理一样,七氟醚后处理同样对心肌 I/R 损伤具有保护作用^[2]。七氟醚后处理可以通过减少心肌细胞自噬和凋亡,抑制心肌 I/R 损伤^[3, 4]。蛋白激酶 B (AKT) / 雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路与细胞自噬、凋亡的发生密切相关^[5]。已有研究表明, AKT/mTOR 信号通路参与缺血后处理的保护作用机制^[6], 但是, AKT/mTOR 信号通路是否通过抑制心肌细胞自噬和凋亡,参与七氟醚后处理的心肌保护作用机制仍有待进一步探讨。本研究于 2015-01 至 2015-06 拟在 Langendorff 离体心肌 I/R 模型下,给予磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) / mTOR 双重抑制剂 NVP-BEZ235, 探讨 AKT/mTOR 通路在七氟醚后处理保护离体大鼠心肌 I/R 中的作用,为心肌 I/R 损伤的临床治疗提供基础研究资料。

1 材料与方法

1.1 动物选择及分组

雄性 SD 大鼠, 体重 220~270 g, 清洁级, 由南昌大学医学院实验动物中心提供。取 Langendorff 离体模型制备成功的心脏 84 个, 分为 7 组 ($n=12$)。假手术组 (Sham 组): 持续灌注 3 h; I/R 组: 平衡 30 min, 缺血 30 min, 再灌注 2 h; 七氟醚后处理组 (SPC 组): 于缺血末到再灌注开始后 15 min 给予经 2.4% 七氟醚 [37 °C 时为 1.0 最低肺泡有效浓度 (MAC)]

饱和的 K-H 液灌注 [用 95% O₂-5% CO₂ 混合气体通过装有七氟醚 (批号: H20130614, Maruishi Pharmaceutical 公司, 日本) 的专用挥发灌, 将七氟醚以不间断鼓泡的形式通入已经配好的 K-H 液, 期间检测 K-H 液的七氟醚浓度, 以保证进入主动脉的 K-H 液的七氟醚浓度维持在 1.0 MAC]^[7]; NVP-BEZ235 溶剂二甲基亚砜组 (DMSO 组): 于缺血末至再灌注初 15 min 给予经 DMSO (< 0.2%, 批号: sc-364200, Santa Cruz 公司, 美国) 饱和的 K-H 液; PI3K/mTOR 双重抑制剂 NVP-BEZ235 组 (BEZ 组): 于缺血末至再灌注初 15 min 给予经 20 μmol/L NVP-BEZ235 饱和的 K-H 液; NVP-BEZ235 + 七氟醚后处理组 (BEZ + SPC 组): 于缺血末至再灌注初 15 min 给予经 1.0 MAC 七氟醚和 20 μmol/L NVP-BEZ235 饱和的 K-H 液; 单纯七氟醚给药组 (SEVO 组): 持续灌注 180 min, 并于灌注 60 min 至 75 min 期间给予经 1.0 MAC 七氟醚饱和的 K-H 液灌注 15 min。

1.2 Langendorff 离体心肌缺血再灌注模型

K-H 液的配制^[8] (mmol/L): NaCl 118.0、KCl 4.8、KH₂PO₄ 1.2、NaHCO₃ 25.0、MgSO₄ 1.2、CaCl₂ 2.5 和葡萄糖 11.0。调 pH 值至 7.35~7.45, 加热至 37.0 °C, 并预先通入 95% O₂-5% CO₂ 的混合气体 30 min 使气体充分与 K-H 液混合, 循环温度为 37 °C。大鼠腹腔内注射戊巴比妥钠 50 mg/kg 麻醉及 500 U/kg 肝素化后, 制备离体心肌 I/R 模型。开胸取心脏, 迅速将心脏置于 4 °C K-H 液中冷却至停跳, 主动脉插管以 K-H 液行恒速灌注。将心脏用 5-0 的丝线固定, 灌注通路的开关控制冠脉缺血和再灌注, 调节左心室舒张末压 (LVEDP) 基础值维持在 6~10 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。于左心耳处剪一小口, 将带

有套囊的压力换能器插至左心室, 连接 U/4C501H Med Lab 生物信号采集处理系统, 采用 Med Lab 6.0 软件连续监测缺血前即刻 (T0) 与缺血再灌注 30 min (T1)、60 min (T2)、90 min (T3)、120 min (T4) 各时间点的血流动力学指标, 包括: 心率 (HR)、左心室峰压 (LVSP) 和 LVEDP。

1.3 心肌梗死范围

再灌注末, 随机选择 Langendorff 模型制备成功的心脏。用心脏切割器横断分割成 5 块 2 mm 厚的组织, 置于 1% 2,3,5- 氯化三苯基四氮唑 (TTC, 批号:sc-206516, Santa Cruz 公司, 美国) 染色, 染色过程中不断震荡使之染色均匀。于避光恒温下孵育 20 min, PBS 缓冲液冲洗后 10% 福尔马林固定 24 h。梗死区被染为灰白色, 非梗死区染为砖红色。用 Alpha View 凝胶图像软件分析心肌梗死范围 (梗死心肌面积 / 总心肌面积 \times 100%)。

1.4 心肌组织病理

再灌注末, 迅速取下心脏, 剪除左右心耳及残余大血管, 放入 10% 多聚甲醛固定, 制作石蜡切片, 切片厚度 5~6 μ m, 常规苏木素-伊红 (HE) 染色, 光镜下观察心肌组织病理学变化, 放大倍数为 200 倍。

1.5 蛋白的提取

再灌注末迅速取下 Langendorff 模型制备成功的心脏, 将左心室心肌组织剪碎, 加入冰冷的蔗糖缓冲液匀浆, 800 g 离心 10 min 后取上清液 10 000 g 离心 15 min, 得到心肌细胞胞浆。在心肌组织样品中加入裂解液提取胞浆蛋白。用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (批号:P0012S, 碧云天试剂公司) 测定蛋白含量, 并用裂解液将其调至相同浓度值, 整个过程均于 4 $^{\circ}$ C 下进行。

1.6 蛋白免疫印迹 (Western blot) 法测定蛋白表达

从每个细胞质蛋白样品取 30 μ g, 预热。电泳蛋白提取物, 在氨基丁三醇-甘氨酸 10% 聚丙烯酰胺分离胶 (BIO-RAD 公司, 美国) 分离蛋白, 电泳结束后转至硝酸纤维素膜 (Millipore 公司, 美国), 5% 脱脂牛奶封闭 2 h, 分别加入一抗 phospho-AKT (1:1000, 批号:sc-33437, Santa Cruz 公司, 美国)、一抗 total-AKT (1:1000, 批号:sc-8312, Santa Cruz 公司, 美国)、一抗 phospho-mTOR (1:1000, 批号:sc-101738, Santa Cruz 公司, 美国)、一抗 total-mTOR (1:1000, 批号:sc-8319, Santa Cruz 公司, 美国)、一抗自噬相关基因 6 (Beclin1, 1:1000, 批号:3495, Cell Signaling 公司, 美国)、一抗 B 淋巴细胞瘤 -2 (Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bax,

1:1000, 批号:sc-6236, Santa Cruz 公司, 美国)、一抗 Bcl-2 (1:1000, 批号:sc-492, Santa Cruz 公司, 美国)、一抗活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 -3 (cleaved Caspase-3, 1:1000, 批号:sc-22171-R, Santa Cruz 公司, 美国) 和内参抗-甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH, 1:2000, 批号:sc-25778, Santa Cruz 公司, 美国), 4 $^{\circ}$ C 一抗孵育过夜。洗涤缓冲液漂洗 3 遍, 加入二抗后摇床孵育 2 h。使用增强化学发光试剂盒 (批号:34077, Thermo 公司, 美国) 显色, 行增强化学发光反应, 将聚偏氟乙烯膜置于发光液 (免疫印迹化学发光试剂 AB 液, 批号:0609025, Merck 公司, 德国) 中, 于暗室中曝光后自动洗片机显影, 定影。采用 Image J 软件测定条带灰度值, 以目的条带灰度值与 GAPDH 灰度值的比值反映 phospho-AKT/total-AKT、phospho-mTOR/total-mTOR、Beclin1/Bax/Bcl-2 和 cleaved Caspase-3 表达。

1.7 统计学方法

采用 Graph Pad Prism 4.00 软件进行分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA)。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流动力学指标 (表 1)

7 组 T0 时各指标差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与 T0 比较, 除 Sham 组和 SEVO 组外, 其它各组 T1~T4 时 LVSP、HR 降低, LVEDP 升高 (P 均 <0.05); 在 T1~T4 四个时间点, 与 Sham 组和 SEVO 组比较, 其它各组 LVSP、HR 降低, LVEDP 升高 (P 均 <0.05); 与 I/R 组比较, SPC 组、SEVO 组 LVSP、HR 升高, LVEDP 降低 ($P<0.05$); 与 SPC 组比较, DMSO 组、BEZ 组、BEZ+SPC 组、SEVO 组 LVSP、HR、LVEDP 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.2 心肌梗死范围

与 I/R 组 (49.22 ± 3.66)% 比较, SPC 组 (26.28 ± 4.00)% 心肌梗死范围减少 ($P<0.05$); 与 SPC 组比较, BEZ+SPC 组 (53.85 ± 4.06)% 心肌梗死范围增大 ($P<0.05$); Sham 组 (10.87 ± 3.51)% 和 SEVO 组 (9.51 ± 3.61)% 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$); I/R 组、DMSO 组 (55.38 ± 4.69)%、BEZ 组 (52.30 ± 3.60)%、BEZ + SPC 组, 组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 1 各组大鼠心肌缺血再灌注期间的血流动力学指标 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

项目	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
心率 (bpm)					
Sham 组	297 ± 20	271 ± 44	316 ± 23	282 ± 24	308 ± 35
I/R 组	302 ± 26	213 ± 36 ^{abe}	226 ± 15 ^{abe}	184 ± 25 ^{abe}	158 ± 35 ^{abe}
SPC 组	313 ± 10	247 ± 10 ^{abce}	251 ± 20 ^{abce}	227 ± 35 ^{abce}	216 ± 47 ^{abce}
DMSO 组	327 ± 30	223 ± 21 ^{abde}	211 ± 24 ^{abde}	162 ± 11 ^{abde}	137 ± 30 ^{abde}
BEZ 组	302 ± 14	218 ± 13 ^{abde}	208 ± 21 ^{abde}	184 ± 38 ^{abde}	130 ± 29 ^{abde}
BEZ+SPC 组	263 ± 51	212 ± 23 ^{abde}	206 ± 18 ^{abde}	166 ± 25 ^{abde}	151 ± 20 ^{abde}
SEVO 组	308 ± 40	301 ± 21 ^{cd}	308 ± 52 ^{cd}	303 ± 18 ^{cd}	305 ± 19 ^{cd}
左心室峰压 (mmHg)					
Sham 组	116 ± 8	111 ± 6	110 ± 5	108 ± 6	108 ± 7
I/R 组	108 ± 12	93 ± 10 ^{abe}	65 ± 16 ^{abe}	54 ± 7 ^{abe}	44 ± 9 ^{abe}
SPC 组	113 ± 1	103 ± 5 ^{abce}	89 ± 16 ^{abce}	74 ± 20 ^{abce}	55 ± 6 ^{abce}
DMSO 组	116 ± 8	88 ± 3 ^{abde}	58 ± 7 ^{abde}	53 ± 6 ^{abde}	43 ± 7 ^{abde}
BEZ 组	110 ± 5	85 ± 25 ^{abde}	56 ± 10 ^{abde}	50 ± 15 ^{abde}	35 ± 14 ^{abde}
BEZ+SPC 组	112 ± 11	77 ± 12 ^{abde}	60 ± 6 ^{abde}	49 ± 2 ^{abde}	36 ± 8 ^{abde}
SEVO 组	104 ± 21	105 ± 14 ^{cd}	101 ± 11 ^{cd}	106 ± 7 ^{cd}	109 ± 10 ^{cd}
左心室舒张末压 (mmHg)					
Sham 组	6.7 ± 0.4	7.1 ± 0.9	8.2 ± 1.6	7.7 ± 0.6	8.0 ± 0.7
I/R 组	8.0 ± 1.2	24.3 ± 5.0 ^{abe}	39.7 ± 10 ^{abe}	49.8 ± 6.0 ^{abe}	68.7 ± 6.6 ^{abe}
SPC 组	7.2 ± 0.6	15.3 ± 7.0 ^{abce}	28.1 ± 5.4 ^{abce}	41.6 ± 3.7 ^{abce}	48.9 ± 7.0 ^{abce}
DMSO 组	7.3 ± 0.5	26.6 ± 8.4 ^{abde}	44.7 ± 6.9 ^{abde}	48.2 ± 4.5 ^{abde}	61.3 ± 6.7 ^{abde}
BEZ 组	6.9 ± 0.9	27.2 ± 7.3 ^{abde}	38.8 ± 6.4 ^{abde}	58.3 ± 8.9 ^{abde}	60.5 ± 9.0 ^{abde}
BEZ+SPC 组	6.8 ± 0.8	31.6 ± 7.2 ^{abde}	49.7 ± 7.2 ^{abde}	52.9 ± 5.2 ^{abde}	69.2 ± 6.4 ^{abde}
SEVO 组	7.1 ± 3.5	6.0 ± 2.0 ^{cd}	7.4 ± 1.1 ^{cd}	7.8 ± 1.4 ^{cd}	8.5 ± 1.4 ^{cd}

注: Sham 组: 假手术组; I/R 组: 单纯缺血再灌注组; SPC 组: 七氟醚后处理组; DMSO 组: 二甲基亚砜; BEZ 组: NVP-BE2235 组; BEZ + SPC 组: BE2235 + 七氟醚后处理组; SEVO 组: 单纯七氟醚给药组; T₀: 缺血前即刻; T₁: 缺血再灌注 30 min; T₂: 缺血再灌注 60 min; T₃: 缺血再灌注 90 min; T₄: 缺血再灌注 120 min。与 T₀ 比较 ^aP<0.05; 与 Sham 组比较 ^bP<0.05; 与 I/R 组比较 ^cP<0.05; 与 SPC 组比较 ^dP<0.05, 与 SEVO 组比较 ^eP<0.05。1 mmHg=0.133 kPa

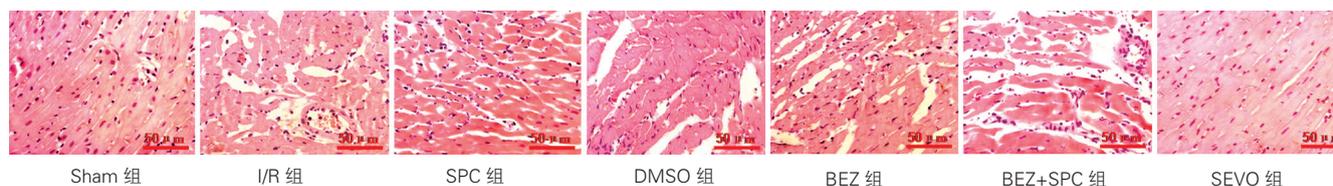
2.3 心肌组织病理学改变(图 1)

在光镜下观察各组心肌组织病理学变化, Sham

组和 SEVO 组左心室心肌组织为正常的组织学形态, 心肌细胞结构完整、排列整齐清晰。I/R 组、DMSO 组、BEZ 组和 BEZ + SPC 组心肌细胞结构模糊, 边界不清, 排列紊乱, 胞内明显水肿, 胞质中存在一定空泡, 胞核大并畸形, 炎性细胞浸润较 Sham 组明显增多。SPC 组心肌细胞轮廓完整, 排列略松散, 胞质轻度水肿, 少量胞核聚集, 炎性细胞浸润较 I/R 组明显减少(放大倍数为 200 倍)。

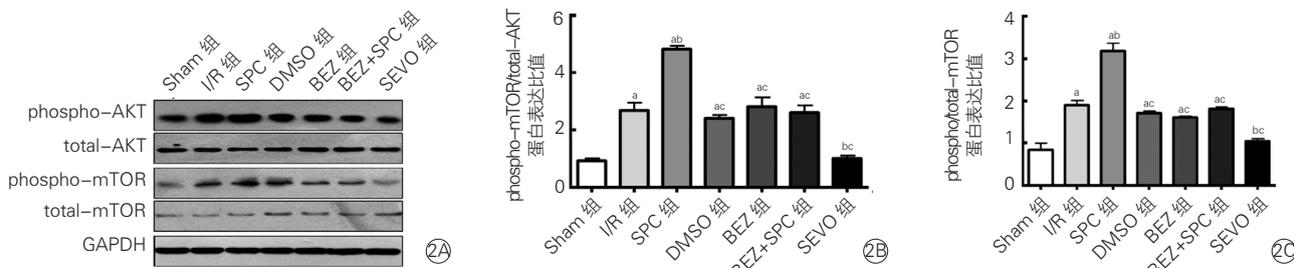
2.4 phospho-AKT/total-AKT 和 phospho-mTOR/total-mTOR 蛋白的表达

与 Sham 组比较, I/R 组 phospho-AKT/total-AKT 和 phospho-mTOR/total-mTOR 蛋白表达轻度上调 ($P < 0.05$); 与 I/R 组比较, SPC 组 phospho-AKT/total-AKT 和 phospho-mTOR/total-mTOR 蛋白表达进一步上调 ($P < 0.05$); 与 SPC 组比较, BEZ + SPC 组 phospho-AKT/total-AKT 和 phospho-mTOR/total-mTOR 蛋白表达下调 ($P < 0.05$)。详见图 2。



注: Sham: 假手术; I/R: 缺血/再灌注; SPC: 七氟醚后处理; DMSO: 二甲基亚砜, NVP-BE2235 溶剂; BEZ: NVP-BE2235, 磷脂酰肌醇-3-激酶/雷帕霉素靶蛋白双重抑制剂; SEVO: 单纯七氟醚 ($n=3$)

图 1 再灌注末各组大鼠心肌组织病理改变



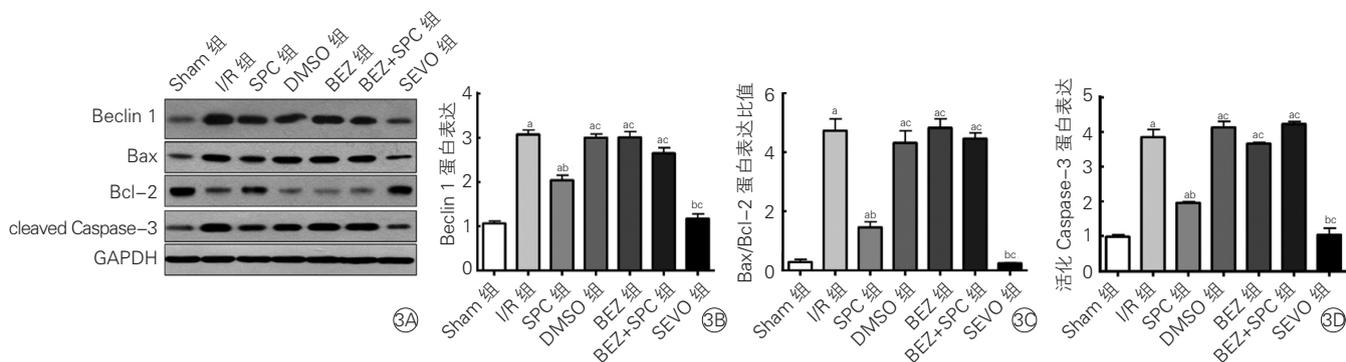
注: Sham: 假手术; I/R: 缺血/再灌注; SPC: 七氟醚后处理; DMSO: 二甲基亚砜, NVP-BE2235 溶剂; BEZ: NVP-BE2235, 磷脂酰肌醇-3-激酶/雷帕霉素靶蛋白双重抑制剂; SEVO: 单纯七氟醚。phospho-AKT: 磷酸化蛋白激酶 B; total-AKT: 总的蛋白激酶 B; phospho-mTOR: 磷酸化雷帕霉素靶蛋白; total-mTOR: 总的雷帕霉素靶蛋白; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶。2A: 电泳图; 2B、2C: 柱状图。与 Sham 组比较 ^aP<0.05; 与 I/R 组比较 ^bP<0.05; 与 SPC 组比较 ^cP<0.05 ($n=3$)

图 2 蛋白免疫印迹分析各组大鼠心肌 AKT 和 mTOR 蛋白的磷酸水平

2.5 Beclin1、Bax/Bcl-2 和 cleaved Caspase-3 蛋白的表达

与 Sham 组比较, I/R 组 Beclin1、Bax/Bcl-2 和 cleaved Caspase-3 表达上调 ($P<0.05$); 与 I/R 组比

较, SPC 组 Beclin1、Bax/Bcl-2 和 cleaved Caspase-3 表达下调 ($P<0.05$); 与 SPC 组比较, BEZ + SPC 组 Beclin1、Bax/Bcl-2 和 cleaved Caspase-3 表达上调 ($P<0.05$)。详见图 3。



注: Sham: 假手术; I/R: 缺血/再灌注; SPC: 七氟醚后处理; DMSO: 二甲亚砜, NVP-BE2235 溶剂; BEZ: NVP-BE2235, 磷脂酰肌醇-3-激酶/雷帕霉素靶蛋白双重抑制剂; SEVO: 单纯七氟醚; Beclin1: 自噬相关基因 6; Bax: Bcl-2 相关 X 蛋白, Bcl-2: B 淋巴细胞瘤-2; cleaved Caspase-3: 活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3, GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶。3A: 电泳图; 3B、3C、3D: 柱状图 与 Sham 组比较 $^*P<0.05$; 与 I/R 组比较 $^bP<0.05$; 与 SPC 组比较 $^cP<0.05$ ($n=3$)

图 3 Western blot 分析各组大鼠心肌 Beclin1、Bax/Bcl2 和 cleaved Caspase-3 蛋白表达水平

3 讨论

本实验参照文献 [9] 中的方法建立 Langendorff 离体灌注模型。结果提示离体 I/R 模型制备成功。并参照预实验结果, 实施七氟醚后处理和给予 NVP-BE2235, 于缺血末至再灌注初 15 min 分别给予 1.0 MAC 七氟醚或 20 $\mu\text{mol/L}$ NVP-BE2235。

在本实验中, 于再灌注末观察 Langendorff 模型制备成功的各组离体大鼠血流动力学指标和心肌梗死范围, 发现 SPC 组较 I/R 组血流动力学指标明显改善, 心肌梗死范围降低, 但给予 PI3K/mTOR 通路的双重抑制剂 NVP-BE2235 后, BEZ+SPC 组较 SPC 组血流动力学指标明显恶化, 并且心肌梗死范围也升高。已有研究表明, 心肌收缩功能与心肌组织病理学变化密切相关 [10], 本研究利用 HE 染色观察心肌组织病理学变化, 同样证明七氟醚后处理能够减少离体大鼠 I/R 损伤的心肌组织病理学损伤, 减轻心肌胞质水肿, 降低炎性细胞浸润数量。但给予 NVP-BE2235 后, 心肌组织病理学损伤明显加重, 炎性细胞浸润增加。说明七氟醚后处理能够改善离体大鼠 I/R 损伤的心肌收缩和舒张功能, 减少心肌梗死, 抑制心肌组织病理学损伤, 发挥其心肌保护作用。但是这种保护作用能够被 NVP-BE2235 所取消。

NVP-BE2235, 是一种咪唑啉衍生物, 可通

过与 ATP 结合位点结合, 抑制 AKT 和 mTOR 的催化活性, 是广泛使用的 PI3K/mTOR 通路双重抑制剂。研究证明七氟醚后处理通过 PI3K 通路发挥其对大鼠心肌 I/R 损伤的保护作用 [11]。PI3K 根据其结构及磷酸化底物的特异性可分为 I、II 和 III 三种, 其中, I 型 PI3K 能催化磷脂酰肌醇二磷酸磷酸化而生成磷脂酰肌醇三磷酸 (PIP3), PIP3 与 AKT 的氨基端结合激活 AKT, 活化的 AKT 进一步激活其下游因子 mTOR, 参与调节心肌细胞自噬和凋亡。本实验结果证明七氟醚后处理能够明显上调 phospho-AKT/total-AKT 和 phospho-mTOR/total-mTOR 的蛋白表达, NVP-BE2235 抑制 PI3K/mTOR 通路, 下调 phospho-AKT/total-AKT 和 phospho-mTOR/total-mTOR 的蛋白表达, 取消七氟醚后处理的心肌保护作用。这说明七氟醚后处理通过激活 mTOR 通路发挥其心肌保护作用。

研究表明, mTOR 通路的激活能够抑制细胞自噬和凋亡发生, 参与心肌 I/R 损伤的保护作用 [12, 13]。细胞自噬是一种高度进化的降解细胞内大分子物质和细胞器的生理现象, 当细胞处于应激状态下, 如缺血再灌注等情况下自噬的水平明显上调, 细胞启动自噬机制来清除受损细胞器, 减少心肌细胞损伤 [14]。Beclin1 是参与自噬体形成的重要限速基因, 参与自噬的调控并促进自噬体形成, 其表达强度与自噬活性密切相关 [15]。细胞凋亡, 是在正常生理或病理状态下发生的, 由一系列酶参与、多种基因调控的活体内单

个细胞主动程序性死亡过程, 心肌 I/R 损伤中细胞死亡的主要方式^[16, 17]。Bcl-2 基因是最早发现的抗凋亡基因, 可增加细胞对多种凋亡刺激因素的抵抗力, 显著延长细胞的寿命, 抑制其凋亡发生。Bax 可以拮抗 Bcl-2 基因的抗凋亡作用, 本身还具有直接促进凋亡的能力。两基因通过构成二聚体的形式来调控细胞凋亡进程, Bax/Bcl-2 蛋白比值高时, 同源二聚体形成较多, 可以明显的促进细胞凋亡; Bax/Bcl-2 蛋白比值低时, 异源二聚体形成较多, 可以明显的抑制细胞凋亡。七氟醚后处理减轻心肌 I/R 损伤时, 降低 Bax/Bcl-2 比值能够减少细胞凋亡的发生。凋亡是一个由 Caspase 家族成员介导的蛋白酶级联反应过程, cleaved Caspase-3 是细胞凋亡过程中的关键执行蛋白酶, 导致细胞内重要蛋白质降解失活及 DNA 断裂。本实验采用 Western Blot 法测定再灌注末各组 Beclin1、Bax/Bcl-2 和 cleaved Caspase-3 的蛋白表达。研究结果证明七氟醚后处理能够抑制自噬和凋亡相关蛋白的表达, 但给予 PI3K/mTOR 通路双重抑制剂后心肌自噬和凋亡相关蛋白表达上调, 这说明七氟醚后处理通过激活 mTOR 通路下调自噬和凋亡相关蛋白, 抑制心肌细胞自噬和凋亡。

综上所述, 七氟醚后处理可能通过激活 mTOR 通路, 减少心肌梗死范围, 改善心肌组织病理学损伤, 抑制自噬和凋亡相关蛋白的上调, 进而发挥其对离体大鼠心肌 I/R 损伤的保护作用。

参考文献

- [1] Buchholz B, Donato M, D'Annunzio V, et al. Ischemic postconditioning: mechanisms, comorbidities, and clinical application. *Mol Cell Biochem*, 2014, 392: 1-12.
- [2] 李华同, 陈东, 李立环. 七氟醚后处理对不同年龄大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响. *中国循环杂志*, 2013, 28: 35-39.
- [3] Zhang YL, Yao YT, Fang NX, et al. Restoration of autophagic flux in myocardial tissues is required for cardioprotection of sevoflurane postconditioning in rats. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35: 758-769.
- [4] Zhang J, Wang C, Yu S, et al. Sevoflurane postconditioning protects rat hearts against ischemia-reperfusion injury via the activation of PI3K/AKT/mTOR signaling. *Sci Rep*, 2014, 4: 7317-7327.
- [5] Tian F, Dong L, Zhou Y, et al. Rapamycin-Induced apoptosis in HGF-stimulated lens epithelial cells by AKT/mTOR, ERK and JAK2/STAT3 pathways. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 13833-13848.
- [6] Xie R, Wang P, Ji X, et al. Ischemic post-conditioning facilitates brain recovery after stroke by promoting Akt/mTOR activity in nude rats. *J Neurochem*, 2013, 127: 723-732.
- [7] 张静, 王琛, 胡素梅, 等. 七氟醚后处理对大鼠离体心脏缺血再灌注时心肌细胞凋亡和凋亡的影响: 与 ERK1/2 信号转导通路的关系. *中华麻醉学杂志*, 2014, 34: 98-101.
- [8] 张静, 乔世刚, 胡素梅, 等. 七氟醚后处理对大鼠离体心脏缺血再灌注时心肌细胞 p70S6K 表达的影响. *中华麻醉学杂志*, 2014, 34: 477-480.
- [9] Liao R, Podesser BK, Lim CC. The continuing evolution of the Langendorff and ejecting murine heart: new advances in cardiac phenotyping. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303: 156-167.
- [10] Li Y, Fang J, Zhou K, et al. Evaluation of oxidative stress in placenta of fetal cardiac dysfunction rat model and antioxidant defenses of maternal vitamin C supplementation with the impacts on P-glycoprotein. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40: 1632-1642.
- [11] Tasian SK, Teachey DT, Rheingold SR. Targeting the PI3K/mTOR Pathway in Pediatric Hematologic Malignancies. *Front Oncol*, 2014, 4: 1-8.
- [12] Aoyagi T, Kusakari Y, Xiao CY, et al. Cardiac mTOR protects the heart against ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303: 75-85.
- [13] Wang ZG, Wang Y, Huang Y, et al. bFGF regulates autophagy and ubiquitinated protein accumulation induced by myocardial ischemia/reperfusion via the activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Sci Rep*, 2015, 5: 9287-9297.
- [14] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*, 2008, 132: 27-42.
- [15] Fu LL, Cheng Y, Liu B. Beclin-1: autophagic regulator and therapeutic target in cancer. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45: 921-924.
- [16] Fuchs Y, Steller H. Programmed cell death in animal development and disease. *Cell*, 2011, 147: 742-758.
- [17] Maiese K, Chong ZZ, Shang YC, et al. Targeting disease through novel pathways of apoptosis and autophagy. *Expert Opinion on therapeutic targets*, 2012, 16: 1203-1214.

(收稿日期: 2015-10-25)

(编辑: 常文静)

基础与实验研究

神经调节蛋白 1 对高糖损伤的心肌细胞的保护作用及其机制

罗明雄, 陈小丹, 魏玲

摘要

目的: 研究神经调节蛋白 1 (NRG-1) 对高糖损伤的心肌细胞的保护作用及其机制。

方法: 培养大鼠胚胎期心脏组织 H9c2 心肌细胞, 进行分组处理。分别为对照组 (不加任何诱导药物处理 24 h)、高糖作用组 (HG 组, 用含终浓度 33 mmol/L 的葡萄糖培养基培养心肌细胞处理 24 h)、不同浓度 NRG-1 作用组 (分别在含有 33 mmol/L 高浓度葡萄糖的培养基中同时加入 10、50、250 nmol/L 的 NRG-1 培养心肌细胞处理 24 h, 设定为 N1、N2、N3 组)。细胞计数 (CCK-8) 方法检测各组心肌细胞存活率; 流式细胞术检测各组心肌细胞胞内活性氧 (ROS) 水平和细胞凋亡情况; 同时测定各组心肌细胞中肌酸激酶 (CK)、乳酸脱氢酶 (LDH)、超氧化物歧化酶 (SOD) 活力和丙二醛 (MDA) 含量; 蛋白免疫印迹 (Western-blot) 方法检测各组心肌细胞中 NRG-1 的受体, 即表皮生长因子受体 -2 (ErbB2) 和表皮生长因子受体 -4 (ErbB4) 的表达; 原位缺口末端标记法 (Tunel) 染色检测 2 型糖尿病心肌病模型大鼠经 NRG-1 处理后的心肌细胞凋亡。

结果: N1 组至 N3 组心肌细胞的存活率由 (63.33 ± 3.56) % 上升至 (85.88 ± 4.55) %; 心肌细胞中 ROS 含量由 (33.57 ± 4.23) % 下降至 (15.88 ± 4.55) %; 细胞凋亡率由 (36.44 ± 4.86) % 下降至 (14.77 ± 4.21) %; 心肌细胞中 ErbB2 和 ErbB4 受体表达随之分别由 (0.26 ± 0.04)、(0.39 ± 0.03) 上升至 (0.84 ± 0.03)、(0.72 ± 0.04), 与 HG 组比差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); CK、LDH 酶活力和 MDA 含量逐渐下降而 SOD 活性逐渐回升, 与 HG 组比差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。NRG-1 作用的 2 型糖尿病心肌病模型大鼠心肌组织细胞凋亡也显著下降。

结论: NRG-1 能够提升高糖作用下心肌细胞存活率, 减轻高糖对心肌细胞氧化应激损伤和细胞凋亡, 可能通过与心肌细胞中 ErbB2/ErbB4 受体结合发挥作用。

关键词 神经调节蛋白 -1; 肌细胞, 心脏; 氧化应激; 细胞凋亡; 糖尿病心肌病

Protective Roll of Neuregulin-1 on High Glucose Caused Myocardial Cell Injury in Rat's Embryo H9c2 Myocardial Cells With its Mechanism

LUO Ming-xiong, CHEN Xiao-dan, WEI Ling.

Department of Cardiology, Suzhou Wuzhong People's Hospital, Suzhou (215128), Jiangsu, China

Corresponding Author: WEI Ling, Email: weiling43@163.com

Abstract

Objective: To study the protective roll of neuregulin-1 (NRG-1) on high glucose caused myocardial cell injury in rat's embryo H9c2 myocardial cells with its mechanism.

Methods: Cultured rat's embryo H9c2 myocardial cells were divided into 5 groups: ① Control group, ② High glucose (HG) group, containing glucose 33 mmol/L, ③ HG+NRG-1 10 nmol/L (N1) group, ④ HG+NRG-1 50 nmol/L (N2) group and ⑤ HG+NRG-1 250 nmol/L (N3) group. All cells were treated for 24 hours. Myocardial cell survival rate was measured by CCK-8 method, intracellular reactive oxygen species (ROS) level and the apoptosis rate were detected by flow cytometry, enzymes activities of CK, LDH, SOD and MDA content were examined, proteins expressions of NRG-1 receptor as ErbB2 and ErbB4 were assessed by Western blot analysis. NRG-1 treated myocardial cell apoptosis in type II diabetic cardiomyopathy rats was observed by Tunel staining.

Results: Compared with HG group, from N1 group to N3 group, myocardial cell survival rates were increased from (63.33±3.56) %

作者单位: 215128 江苏省, 苏州市吴中人民医院 心内科(罗明雄), 门诊部(陈小丹); 云南省昆明市, 成都军区昆明总医院 地方干部病房科(魏玲)

作者简介: 罗明雄 主治医师 硕士研究生 研究方向为心血管疾病分子机制研究 Email: LMX750104@163.com 通讯作者: 魏玲 Email: weiling43@163.com 中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0902-06 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.018

to (85.88±4.55) %, ROS levels decrease from (33.75±4.23) % to (15.88±4.55) %, apoptosis rates reduced from (36.44±4.86) % to (14.77±4.21) %, receptor expressions of ErbB2 was elevated from (0.26±0.04) to (0.84±0.03) and ErbB4 was elevated from (0.39±0.03) to (0.72±0.04), all $P<0.05$; enzymes activities of CK, LDH and MDA content were gradually decreased and SOD activity was gradually increased, all $P<0.05$. NRG-1 treated myocardial cell apoptosis in type II diabetic cardiomyopathy rats was also obviously reduced.

Conclusion: NRG-1 could increase the survival rate and reduce the oxidative stress injury and apoptosis of cultured rat's embryo H9c2 myocardial cells in HG condition which might be related to NRG-1 binding to ErbB2/ErbB4 molecules in the cells.

Key words Neuregulin-1; Myocytes, cardiac; Oxidative stress; Apoptosis; Diabetic cardiomyopathy

(Chinese Circulation Journal, 2016,31: 902.)

有研究表明高血糖能够导致糖尿病性心肌病和心力衰竭,是糖尿病性心肌损伤疾病的独立危险因素^[1]。但糖尿病引起心肌损伤疾病不容易被诊治,常导致糖尿病心血管并发症患者死亡率升高。预防并减轻高血糖引起的心肌或血管损伤对于防治心血管疾病具有重要价值,但目前关于糖尿病性心肌病的发病机制尚不完全清楚^[2]。神经调节蛋白-1(NRG-1)是类表皮生长因子家族成员,在心脏发育过程中发挥重要作用^[3]。研究表明 NRG-1 基因缺失的胎鼠心脏发育会出现缺陷,表明 NRG-1 在胎鼠心肌发育中发挥作用^[4]。有研究发现高糖可抑制心肌微血管细胞中 NRG-1 的表达,当加入胰岛素治疗后细胞中 NRG-1 表达能够回升,因此推测 NRG-1 可能在减轻高血糖引起心肌损伤中发挥重要作用^[5]。为了揭示 NRG-1 在糖尿病性心肌疾病中发挥的作用,本研究利用高糖直接作用于 H9c2 心肌细胞模拟临床上高血糖引起糖尿病性心肌损伤疾病状态,观察 NRG-1 对高糖作用下心肌细胞损伤的影响,并揭示其是否能够通过抗氧化应激和细胞凋亡发挥作用。

1 材料与方 法

1.1 材料及试剂

H9c2 心肌细胞株购自中国科学院上海生科院细胞资源中心;DMEM/F-12 细胞培养基、胎牛血清、含 0.25%EDTA 的胰酶购自美国 Hyclone 公司;NRG-1 购自美国 R&D 公司;细胞计数试剂盒 8 (CCK-8) 购自北京鼎国生物公司;肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒购自南京建成生物公司;丙二醛(MDA)酶联免疫标记试剂盒购自武汉华美生物工程公司;双氢罗丹明 123、Annexin-V/PI 细胞凋亡试剂盒购自美国 BD 公司;多克隆兔抗鼠表皮生长因子受体 2 (ErbB2)、

表皮生长因子受体 4 (ErbB4)、 β 肌动蛋白(β -actin)一抗购自美国 Abcam 公司;辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔 IgG 二抗、增强化学发光(ECL)试剂盒购自北京中杉金桥公司。30 只 Wistar 大鼠,质量 160~180 g,无特定病原体(SPF)级别,合格证号 SCXK-2012-0031,由南京医科大学实验动物中心提供。

1.2 实验方法

细胞培养及分组处理:将来源于大鼠胚胎期心脏组织的 H9c2 心肌细胞复苏后,在含 10% 的胎牛血清的 DMEM/F12 细胞培养基中培养,并置于 37℃,5% CO₂ 的培养箱中。待细胞贴壁生长至 80% 时,消化收集细胞进行后续实验。实验分为 5 组,分别为正常对照组:用正常 DMEM/F12 培养基,不加其他诱导药物处理 24 h;高糖作用组(HG 组):利用含终浓度 33 mmol/L 葡萄糖的培养基培养处理 24 h;不同浓度 NRG-1 作用组(分别设定为 N1、N2、N3 组):在含有 33 mmol/L 高浓度葡萄糖的心肌细胞培养基中同时分别加入 10、50、250 nmol/L 的 NRG-1 培养处理 24 h。

CCK-8 方法检测细胞存活率^[6]:将生长状态良好的 H9c2 心肌细胞以 5×10^4 个/ml 接种于 96 孔板中,待细胞贴壁生长后,按照上述分组处理 24 h 后在每孔中加入 20 μ l 的 CCK-8 溶液,在 37℃ 下继续孵育培养 4 h,用酶标仪测定各孔在 450 nm 处的吸光值(A 值)。每组细胞设置 6 个复孔,并进行 3 次重复实验。按照下公式计算各组心肌细胞的存活率:细胞存活率(%) = 处理组 A 值 / 对照组 A 值 $\times 100\%$ 。

流式细胞术检测 ROS 和细胞凋亡率^[7, 8]:将 H9c2 心肌细胞等量接种于 6 孔板中,并按照相同的分组处理方法诱导处理 24 h,后利用 0.25% 的胰酶消化离心收集各组细胞。用磷酸缓冲盐溶液(PBS:137 mmol/L NaCl, 2.7 mmol/L KCl, 10 mmol/L Na₂HPO₄, 2 mmol/L KH₂PO₄, pH7.2~7.4)洗涤细胞

2 次后, 重悬细胞并分别加入 $1 \mu\text{mol/L}$ 的双氢罗丹明 123 孵育 1 h, 孵育完后离心收集细胞并用 PBS 洗涤 1 次。各组细胞中活性氧 (ROS) 能够将双氢罗丹明 123 氧化成罗丹明 123 而发出荧光, 利用流式细胞仪可以检测各组细胞中阳性荧光表达率反映心肌细胞中 ROS 含量变化。另外将消化重悬的各组心肌细胞, 先用 FITC 标记的膜连蛋白 V (Annexin-V) 和碘化丙啶 (PI) 各 $5 \mu\text{l}$ 混匀室温避光孵育 30 min, 后用 PBS 洗涤两次后离心, 并用 $150 \mu\text{l}$ 的 PBS 重悬细胞, 立即用流式细胞仪上样检测各组心肌细胞经处理后的凋亡率。

检测 CK、LDH、SOD 酶活力和 MDA 含量变化: 将 H9c2 心肌细胞接种于 6 孔板中, 按照上述分组处理方法处理 24 h。培养结束后收集各组细胞的上清, 按照文献 [9] 建立标准曲线, 分光光度计比色法测定各组心肌细胞经不同处理后细胞上清中漏出的 LDH、CK 酶活力。同时消化收集各组细胞, PBS 洗涤 1 次后利用强蛋白提取试剂 (50 mM Tris , 150 mM NaCl , $\text{pH}7.4$) 提取各组心肌细胞中总蛋白。同样分光光度计比色法测定各组细胞中 SOD 酶活力^[9]。按照文献 [10] 中酶联免疫标记法测定各组心肌细胞中 MDA 含量。

蛋白免疫印迹 (Western-blot) 检测受体分子 ErbB2 和 ErbB4 表达: 按照上述相同方法分组培养处理 H9c2 心肌细胞 24 h, 后用 0.25% 的胰酶消化离心收集各组心肌细胞。PBS 洗涤 2 次后用 RAPI 强细胞裂解蛋白提取试剂提取各组心肌细胞中总蛋白。按照文献 [7] 中利用 BCA 试剂盒测定各组细胞中总蛋白浓度。每组上样总蛋白 $30 \mu\text{g}$, 12% 的 SDS-PAGE 凝胶电泳 1.5 h, 半干法转聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜, 并用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 溶液 ($20 \text{ mmol/L Tris-HCl}$, 500 mmol/L NaCl , 0.05% Tween20, $\text{pH}7.5$) 封闭 30 min, 后分别孵育多克隆兔抗鼠 ErbB2、ErbB4、 β -actin 一抗 ($1:1000$ 稀释) 4°C 过夜, 后用 TBS-T 溶液振荡洗涤 3 次, 再室温下孵育 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗 ($1:5000$ 稀释) 2 h, TBST 溶液洗涤 3 次后, 加入 ECL 化学发光试剂显影曝光并拍照。利用 Quantity One 软件分析各目的蛋白的相对表达含量变化。

原位缺口末端标记法 (Tunel) 检测 II 型糖尿病心肌病模型大鼠心肌细胞凋亡情况: 将 Wistar 大鼠 30 只随机分成三组, 在温度 (23 ± 2) $^\circ\text{C}$, 相对湿度 (55 ± 2) % 的环境下自由饮水进食。10 只大鼠为健康对照组; 其余 20 只用高脂高糖饲料 (基础饲料 66.6%、葡萄糖 20.0%、猪油 10.0%、胆固醇 0.4%、

蛋白粉 3.0%) 连续喂 4 周后, 按照 45 mg/kg 的比例腹腔注射新配制的链脲佐菌素 (0.1% 的柠檬酸缓冲液, $\text{pH}4.5$ 配制) 部分破坏胰岛 β 细胞功能。1 周后大鼠尾部采血测大鼠空腹血糖持续 3 d 高于 16.7 mmol/L , 有多饮、多尿、多食现象, 且经检测心功能均出现异常 (每搏输出量、心排量降低、而心室最大舒张速度升高) 即为 2 型糖尿病大鼠造模成功, 为糖尿病心肌病组, 糖尿病心肌病大鼠继续高糖高脂喂食 4 周; NGR-1 处理组: 糖尿病心肌病大鼠继续高糖高脂喂食外每天尾静脉注射 1 ml 的 $250 \text{ nmol}/(\text{kg}\cdot\text{ml})$ 的 NGR-14 周。结束后麻醉处死各组大鼠, 取心肌组织切片, 后按照文献 [9] Tunel 方法染色检测各组大鼠心肌组织细胞凋亡情况。

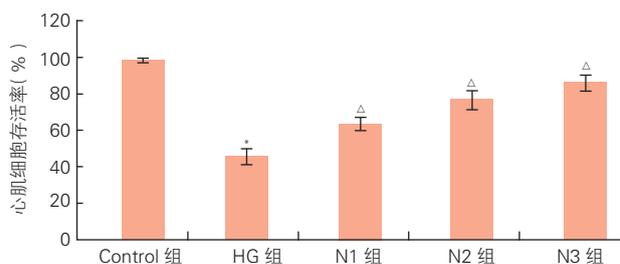
1.3 统计学方法

所有实验均重复 3 次, 符合正态分布数据采用 SPSS13.0 软件进行统计分析, 并用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。多组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA), 用 LSD 法进行均数之间比较, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 NRG-1 能够抑制高糖对心肌细胞的毒性作用 (图 1)

CCK-8 检测: 与正常对照组比, HG 组中 H9c2 心肌细胞存活率显著下降 ($P < 0.05$); 与 HG 组相比, N1、N2、N3 组中 H9c2 心肌细胞存活率均显著上升, 并具有浓度效应 ($P < 0.05$)。



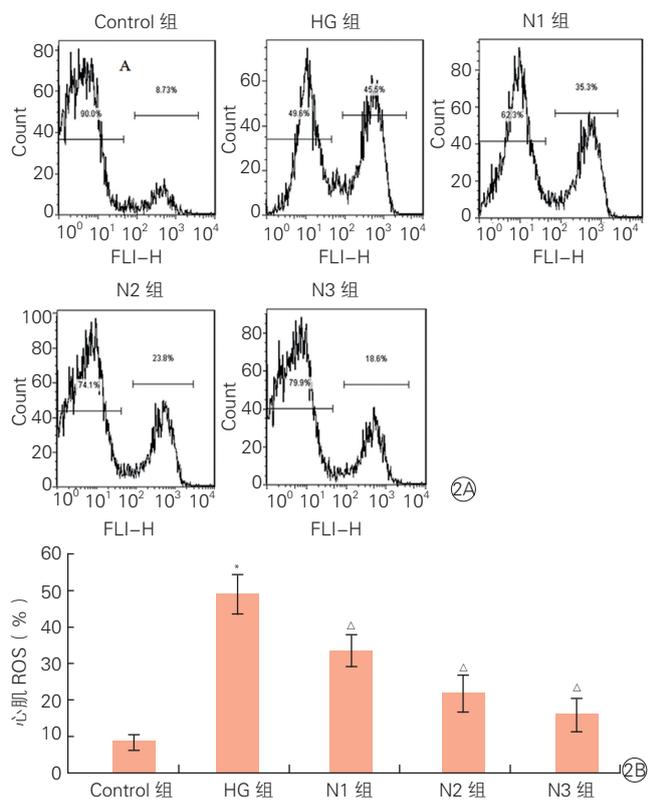
注: Control 组: 正常对照组; HG 组: 高糖作用组; N1 组: 10 nmol/L NRG-1 和高糖同时作用组; N2 组: 50 nmol/L NRG-1 和高糖同时作用组; N3 组: 250 nmol/L NRG-1 和高糖同时作用组。与正常对照组比 * $P < 0.05$; 与 HG 组比 $\Delta P < 0.05$

图 1 神经调节蛋白 1 对高糖作用下 H9c2 心肌细胞存活率的影响 ($n=3$)

2.2 NRG-1 减少高糖诱导心肌细胞中 ROS 的产生 (图 2)

流式细胞术检测: 与正常对照组比, HG 组

ROS 含量显著上升 ($P < 0.05$); N1、N2、N3 组细胞中 ROS 含量较 HG 组均下降, 并随着 NRG-1 作用浓度的升高, ROS 含量下降越明显, 与 HG 组比差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。



注: ROS: 活性氧; Count: 表示细胞计数; FLI-H: 表示荧光强度; Control 组: 正常对照组; HG 组: 高糖作用组; N1 组: 10 nmol/L NRG-1 和高糖同时作用组; N2 组: 50 nmol/L NRG-1 和高糖同时作用组; N3 组: 250 nmol/L NRG-1 和高糖同时作用组。2A: 流式细胞术检测 ROS 含量(左峰值为 ROS 阴性含量, 右峰值为 ROS 阳性含量); 2B: ROS 含量柱状图。与正常对照组比 $^*P < 0.05$; 与 HG 组比 $^{\Delta}P < 0.05$

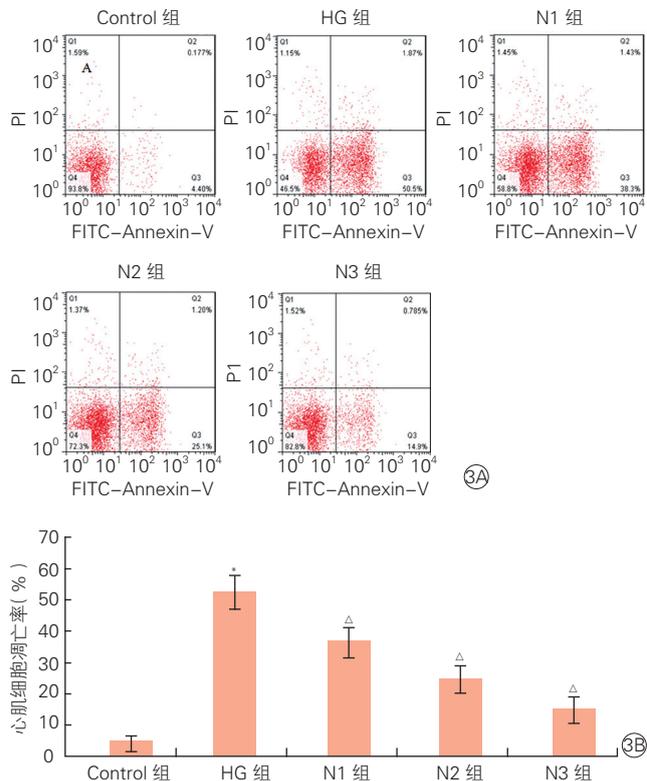
图 2 神经调节蛋白 1 对高糖作用下心肌细胞中 ROS 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

2.3 NRG-1 降低高糖引起的心肌细胞凋亡(图 3)

流式细胞术检测各组心肌细胞凋亡: 与正常对照组比, HG 组中 H9c2 心肌细胞凋亡率显著增加 ($P < 0.05$); 与 HG 组比, N1、N2、N3 组中 H9c2 心肌细胞凋亡率则逐渐下降 (P 均 < 0.05)。

2.4 NRG-1 促进心肌细胞抵抗高糖引起氧化应激反应(表 1)

与正常对照组相比, HG 组中 H9c2 心肌细胞中 LDH、CK 酶活力和 MDA 含量均显著增加, 而 SOD 酶活力显著下降 (P 均 < 0.05); N1、N2、N3 组中 H9c2 心肌细胞中 LDH、CK 酶活力和 MDA 含量逐渐下降, 而 SOD 酶活力则随之逐渐上升, 与 HG 组比差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。



注: PI: 碘化丙啶荧光强度; FITC-Annexin-V: 异硫氰酸荧光素标记的膜蛋白荧光强度。Control 组: 正常对照组; HG 组: 高糖作用组; N1 组: 10 nmol/L NRG-1 和高糖同时作用组; N2 组: 50 nmol/L NRG-1 和高糖同时作用组; N3 组: 250 nmol/L NRG-1 和高糖同时作用组。3A: 流式细胞术检测心肌细胞凋亡图 Q1: 坏死细胞, Q2: 晚期凋亡细胞, Q3 早期凋亡细胞, Q4: 未凋亡细胞; 3B: 细胞凋亡率柱状图。与正常对照组比 $^*P < 0.05$; 与 HG 组比 $^{\Delta}P < 0.05$

图 3 神经调节蛋白 1 对高糖作用下心肌细胞凋亡的影响 ($n=3$)

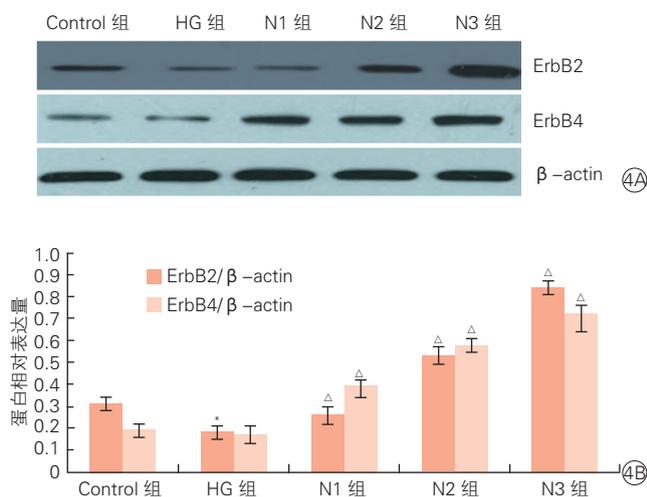
表 1 NRG-1 对高糖作用下培养的 H9c2 心肌细胞上清液中 CK 和 LDH 活力以及心肌细胞的 SOD 活力和 MDA 含量的影响 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	CK(U/ml)	LDH (U/ml)	MDA ($\mu\text{mol/g}\cdot\text{pro}$)	SOD (U/mg·pro)
正常对照组	0.54 ± 0.11	0.36 ± 0.06	1.33 ± 0.25	243.55 ± 11.43
HG 组	1.87 ± 0.18 [*]	0.99 ± 0.05 [*]	7.55 ± 0.45 [*]	55.46 ± 12.85 [*]
N1 组	1.23 ± 0.14 ^Δ	0.73 ± 0.03 ^Δ	5.57 ± 0.26 ^Δ	99.55 ± 10.45 ^Δ
N2 组	0.94 ± 0.09 ^Δ	0.54 ± 0.05 ^Δ	3.67 ± 0.28 ^Δ	142.66 ± 8.69 ^Δ
N3 组	0.65 ± 0.11 ^Δ	0.43 ± 0.04 ^Δ	2.19 ± 0.26 ^Δ	189.98 ± 8.95 ^Δ

注: CK: 肌酸激酶; LDH: 乳酸脱氢酶; MDA: 丙二醛; SOD: 超氧化物歧化酶; HG 组: 高糖作用组; N1 组: 10 nmol/L NRG-1 和高糖同时作用组; N2 组: 50 nmol/L NRG-1 和高糖同时作用组; N3 组: 250 nmol/L NRG-1 和高糖同时作用组。与正常对照组比 $^*P < 0.05$; 与 HG 组比 $^{\Delta}P < 0.05$

2.5 NRG-1 促进高糖作用下心肌细胞中 ErbB2 和 ErbB4 表达(图 4)

Western-blot 检测: 与正常对照组比, HG 组 H9c2 心肌细胞中 ErbB2 表达水平显著降低 ($P < 0.05$), 而 ErbB4 表达水平变化不明显; 与 HG 组比 N1、N2、N3 组中 H9c2 心肌细胞中 ErbB2 和 ErbB4 表达水平均随之显著上升, 并具有浓度效应 (P 均 < 0.05)。

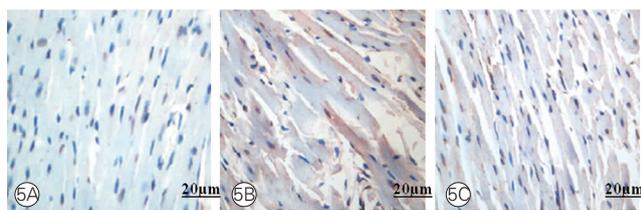


注: Control 组: 正常对照组; HG 组: 高糖作用组; N1 组: 10 nmol/L NRG-1 和高糖同时作用组; N2 组: 50 nmol/L NRG-1 和高糖同时作用组; N3 组: 250 nmol/L NRG-1 和高糖同时作用组; ErbB2: 表皮生长因子 2; ErbB4: 表皮生长因子 4; β-actin: β 肌动蛋白; 4A: Western-blot 检测目的蛋白表达; 4B: 蛋白相对表达量柱状图。与正常对照组比 * $P < 0.05$; 与 HG 组比 $\Delta P < 0.05$

图 4 蛋白免疫印迹分析神经调节蛋白 1 对高糖作用下心肌细胞中 ErbB2 和 ErbB4 表达的影响 ($n=3$)

2.6 NRG-1 减少 2 型糖尿病心肌病模型大鼠心肌组织凋亡(图 5)

Tunel 检测: 大鼠健康对照组心肌组织中基本未见凋亡心肌细胞; 糖尿病心肌病组心肌组织中可见大量心肌细胞凋亡; 而 NRG-1 处理组凋亡的心肌细胞显著减少, 说明 NRG-1 能够对高糖损伤的 2 型糖尿病心肌病大鼠心肌组织发挥保护作用。



注: 心肌组织凋亡细胞被染色呈棕黄色。5A: 健康对照组; 5B: 糖尿病心肌病组; 5C: NRG-1 处理组 ($\times 200$ 倍)

图 5 神经调节蛋白 1 对糖尿病心肌病模型大鼠心肌组织凋亡的影响

3 讨论

临床研究发现, 糖尿病能够明显增加心肌病、心力衰竭、先天性心脏病和冠心病等心血管疾病的发生率和致死率, 糖尿病患者由于体内持续的高血糖水平, 容易诱发并导致糖尿病性心肌病心血管并

发症^[3]。而糖尿病性心肌病不容易发现并易被忽视, 成为 2 型糖尿病患者心血管并发症致死的主要诱因之一, 但其明确的发病机制尚不完全明确。有研究表明, 由循环系统中高血糖水平造成的氧化应激使心肌细胞受损发生细胞凋亡和功能减弱, 与糖尿病性心肌病的发生发展密切相关^[11]。近来研究发现, 神经调节蛋白 NRG-1 在幼、成年人心脏心内膜、心肌微血管中均有较高表达, 当心肌受到损伤时, NRG-1 表达量会显著减少^[12]。施国祥等^[13]研究表明高糖可抑制心肌微血管细胞中 NRG-1 蛋白和 mRNA 的表达, 当加入胰岛素后心肌细胞中 NRG-1 表达能够回升, 推测 NRG-1 在心肌细胞抵抗高糖损伤中可能发挥重要作用。而本研究利用高浓度葡萄糖作用于 H9c2 心肌细胞构建糖尿病性心肌损伤模型, 发现高糖能够显著降低心肌细胞存活率, 而 NRG-1 能够逐渐提升心肌细胞的存活率, 减轻高糖产生的细胞毒性作用, 说明 NRG-1 能够保护高糖损伤的心肌细胞, 促进其存活。

目前, 大多研究者认为糖尿病性心肌病与高血糖引起的心肌细胞氧化应激有关, 而活性氧 ROS 积累引起的氧化应激在糖尿病心血管并发症中发挥极其关键作用^[14]。Niedowicz 等^[15]在糖尿病并发症心力衰竭确诊患者的心肌活检中, 能够观察发现 ROS 产生显著增多。本研究中利用流式细胞术检测同样发现单独高糖作用下, H9c2 心肌细胞中产生 ROS 阳性率显著上升, 但在不同浓度 NRG-1 同时作用下, 各组心肌细胞中 ROS 含量均显著下降, 说明 NRG-1 能够减少或清除高糖诱导心肌细胞中积累产生的 ROS。同时 NRG-1 促进心肌细胞抵抗氧化应激损伤并维持细胞功能也可以通过 CK、LDH、SOD 和 MDA 反映出来。CK 是心肌细胞胞内酶, 其能够直接反映心肌细胞损伤程度, 而 LDH 与细胞功能变化、结构完整性有关, 研究表明高糖作用下大鼠心肌细胞中 CK 和 LDH 酶活力都会显著增加^[16]。本研究中在 NRG-1 和高糖同时作用下, 体外培养的心肌细胞上清液中 CK 和 LDH 酶活力均有所降低, 并具有浓度效应, 说明 NRG-1 能够保护高糖作用下心肌细胞的完整性, 并维持其细胞功能。MDA 含量和 SOD 活性变化是反映机体抵抗氧化应激反应的重要指标, 有研究证实高糖能够刺激心肌细胞中 MDA 含量升高, 使 SOD 活性下降, 说明高糖损伤心肌细胞抗氧化系统^[17]。本研究中发现 NRG-1 和高糖同时作用后, 心肌细胞中 MDA 含量逐渐下降, 而 SOD 活性逐渐上升, 表明 NRG-1 能够提升心肌

细胞抗氧化应激能力和清除氧自由基以减轻高糖的损伤作用。

近来研究发现,在糖尿病各种心血管并发症发生机制中,细胞凋亡均发挥着重要的调节作用^[18]。贾强等^[19]研究发现高糖能够诱导乳鼠心肌细胞凋亡,而氧化应激是高糖诱导心肌细胞凋亡的一个重要机制。上述研究已发现 NRG-1 能够促进心肌细胞抵抗氧化应激损伤,另利用流式细胞术检测 NRG-1 对高糖作用下的心肌细胞凋亡的影响。研究发现在不同浓度 NRG-1 同时作用下,心肌细胞凋亡率逐渐下降,显著低于单独高糖作用组。同时本研究中建立的糖尿病心肌病大鼠模型,经 NRG-1 处理后其心肌组织凋亡细胞也显著减少,从细胞和组织水平验证 NRG-1 能够降低高糖作用下心肌细胞凋亡发挥保护作用。有研究发现 NRG-1 主要通过与其心肌细胞膜上的受体蛋白 ErbB2/ErbB4 结合,使下游的具有转录激活功能的分子磷酸化而发挥作用^[20]。本研究中发现单独高糖作用下,心肌细胞中 ErbB2 和 ErbB4 表达水平有所下降;而当不同浓度 NRG-1 和高糖同时作用时,心肌细胞中 ErbB2 和 ErbB4 表达却均升高,且显著高于高糖单独作用组,说明 NRG-1 减轻高糖作用下心肌细胞氧化应激和细胞凋亡可能通过与受体结合并激活 NRG-1/ ErbB2/ErbB4 信号通路发挥作用。

综上所述,本研究首次发现神经调节蛋白 NRG-1 能够提升高糖作用下心肌细胞存活率,减轻高糖对心肌细胞氧化应激损伤和细胞凋亡,并通过与心肌细胞中受体 ErbB2/ErbB4 结合发挥作用。通过本研究为临床防治糖尿病性心肌病提供前期基础和理论依据。

参考文献

- [1] 孙洋,赵红.糖尿病冠状动脉硬化性心脏病中心肌损伤与氧化应激的关系.中国循环杂志,2014,29:952-954.
- [2] 刘忠和,余薇,刘超,等.姜黄素对糖尿病大鼠心肌的保护作用.中国病理生理杂志,2014,30:725-728.
- [3] Xu M, Wu X, Jie B, et al. Neuregulin-1 protects myocardial cells against H2O2-induced apoptosis by regulating endoplasmic reticulum stress. Cell Biochem Funct, 2014, 32: 464-469.
- [4] Formiga FR, Pelacho B, Garbayo E, et al. Controlled delivery of fibroblast growth factor-1 and neuregulin-1 from biodegradable microparticles promotes cardiac repair in a rat myocardial infarction model through activation of endogenous regeneration. J Control Release, 2014, 173: 132-139.
- [5] Chen M, Bi LL, Wang ZQ, et al. Time-dependent regulation of neuregulin-1 β /ErbB/ERK pathways in cardiac differentiation of mouse embryonic stem cells. Mol Cell Biochem, 2013, 380: 67-72.
- [6] 刘玥,帅春,李杰生,等.活细胞计数试剂盒在检测 5-氮杂-2'-脱氧胞苷对慢性粒细胞白血病细胞的增殖抑制作用中的应用.解剖学报,2014,45:582-584.
- [7] 宋小英,景鹏伟,熊丽溶,等.骨髓基质细胞衰老对造血细胞氧化应激的影响.解剖学报,2015,46:757-763.
- [8] 李文明,吴琦,朱彧.异硫氰酸苄酯诱导脑胶质瘤 U-87 MG 细胞凋亡及其机制的研究.中国药理学通报,2014,30:116-120.
- [9] 马懿江,何庆,胡志东,等.间歇低氧合并肺气肿大鼠模型肝脏氧化应激及凝血功能的研究.天津医药,2015,43:117-120.
- [10] Vanessa Fiorentino T, Prioretta A, Zuo P, et al. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. Curr Pharm Design, 2013, 19: 5695-5703.
- [11] Pitocco D, Tesaro M, Alessandro R, et al. Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications. Int J Mol Sci, 2013, 14: 21525-21550.
- [12] Odiete O, Konik EA, Sawyer DB, et al. Type 1 diabetes mellitus abrogates compensatory augmentation of myocardial neuregulin-1beta/ErbB in response to myocardial infarction resulting in worsening heart failure. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 52.
- [13] 施国祥,郑泽琪,李宾公,等.高糖对心肌微血管内皮细胞表达神经调节蛋白 1 的影响.中国组织工程研究与临床康复,2010,14:5159-5162.
- [14] Rajesh M, B ú tkai S, Kechrid M, et al. Cannabinoid 1 receptor promotes cardiac dysfunction, oxidative stress, inflammation, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. Diabetes, 2012, 61: 716-727.
- [15] Niedowicz DM, Daleke DL. The role of oxidative stress in diabetic complications. Cell Biochem Biophys, 2005, 43: 289-330.
- [16] Wang X, Qin W, Qiu X, et al. A novel role of exogenous carbon monoxide on protecting cardiac function and improving survival against sepsis via mitochondrial energetic metabolism pathway. In J Biol Sci, 2014, 10: 777.
- [17] Li Z, Hu J, Li Y, et al. The effect of hyperoside on the functional recovery of the ischemic/reperfused isolated rat heart: potential involvement of the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway. Free Radical Bio Med, 2013, 57: 132-140.
- [18] Duan J, Wei G, Guo C, et al. Aralia taibaiensis protects cardiac myocytes against high glucose-induced oxidative stress and Apoptosis. Am J Chinese Med, 2015, 43: 1159-1175.
- [19] 贾强,杨锐,马善峰,等.硫化氢对糖尿病大鼠心肌损伤保护作用及其抗凋亡机制.安徽医科大学学报,2014,49:172-176.
- [20] Hedhli N, Kalinowski A, S Russell K. Cardiovascular effects of neuregulin-1/ErbB signaling: Role in vascular signaling and Angiogenesis. Curr Pharm Design, 2014, 20: 4899-4905.

(收稿日期:2015-10-20)

(编辑:常文静)

基础与实验研究

通心络对同型半胱氨酸诱导大鼠心肌微血管内皮细胞损伤的干预作用及氧化应激机制研究

位庚, 刘红利, 李红蓉, 马柳一, 尹玉洁, 姚兵, 贾振华

摘要

目的: 探讨通心络对同型半胱氨酸诱导大鼠心肌微血管内皮细胞损伤的干预作用及氧化应激机制。

方法: 采用植块法原代培养大鼠心肌微血管内皮细胞, 倒置显微镜观察细胞形态并通过 CD31 免疫荧光法对培养的大鼠心肌微血管内皮细胞进行辨别、鉴定。用同型半胱氨酸(Hcy)建立细胞损伤模型, 实验分为对照组、同型半胱氨酸组、通心络低浓度组、通心络中浓度组、通心络高浓度组。分别检测各组细胞的存活率、细胞上清液中超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)含量、细胞内活性氧(ROS)水平、内皮素-1(ET-1)和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达水平的变化。

结果: 与对照组相比, 同型半胱氨酸组细胞存活率降低[(74.61 ± 2.88)% vs (100.00 ± 2.07)%], 细胞上清液中 MDA 含量升高[(4.10 ± 0.18) nmol/ml vs (1.92 ± 0.10) nmol/ml], SOD 活性降低[(7.55 ± 0.71) U/ml vs (20.77 ± 0.68) U/ml], 细胞内 ROS 水平升高[(38.17 ± 10.28)% vs (19.83 ± 2.97)%], ET-1 mRNA 表达上调, eNOS 蛋白表达下调; 与同型半胱氨酸组相比, 通心络各剂量组均能不同程度的改善上述指标变化。

结论: 通心络能够改善同型半胱氨酸诱导的大鼠心肌微血管内皮细胞的功能损伤, 并通过减轻氧化应激损伤发挥细胞保护作用。

关键词 通心络; 心肌微血管内皮细胞; 同型半胱氨酸; 内皮功能; 氧化应激

Effect of Tongxinluo on Homocysteine-induced Rat's Cardiac Micro Vascular Endothelial Cell Injury and the Oxidative Stress Mechanism

WEI Geng, LIU Hong-li, LI Hong-rong, MA Liu-yi, YIN Yu-jie, YAO Bing, JIA Zhen-hua.

Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang (050017), Hebei, China

Corresponding Author: JIA Zhen-hua, Email: jiatcm@163.com

Abstract

Objective: To observe the effect of Tongxinluo (TXL) on homocysteine-induced rat's cardiac micro vascular endothelial cell (RCMECs) injury and to study the oxidative stress mechanism.

Methods: Primary RCMECs were cultured with tissue explants process, cell morphology was observed by inverted microscope and the cell was identified by CD31 immunofluorescence method. RCMEC injury model was established by Homocysteine (Hcy) induction and the cells were divided into 5 groups: Control group, with normal cells, Hcy group, the cells were treated by Hcy at 10 mmol/L, Low-dose TXL group, Hcy treated cells were cultured with TXL at 100 mg/L, Middle-dose TXL (200 mg/L) group and high-dose TXL (400 mg/L) group. Cell survival rates were detected, supernatant levels of superoxide dismutase (SOD) activity and malondialdehyde (MDA) content were examined, intracellular protein expressions of reactive oxygen species (ROS) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) were detected and mRNA expression of endothelin-1 (ET-1) was measured in different groups respectively.

Results: Compared with Control group, Hcy group showed decreased cell survival rate (74.61 ± 2.88)% vs (100.00 ± 2.07)%, increased supernatant level of MDA (4.10 ± 0.18) nmol/ml vs (1.92 ± 0.10) nmol/ml, reduced SOD activity (7.55 ± 0.71) U/ml vs (20.77 ± 0.68) U/ml, elevated ROS level (38.17 ± 10.28)% vs (19.83 ± 2.97)%, up-regulated mRNA expression of ET-1 and down-

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2012CB518606)

作者单位: 050017 河北省石家庄市, 河北医科大学 研究生学院

作者简介: 位庚 主治医师 博士 主要从事心血管病的研究 Email: weigengcm@163.com 通讯作者: 贾振华 Email: jiatcm@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0908-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.019

regulated protein expression of eNOS. Compared with Hcy group, the above indexes were improved in each TXL group at different levels.

Conclusion: TXL could decrease Hcy induced RCMECs injury, such protection was conducted by reducing the oxidative stress mechanism in cells.

Key words Tongxinluo; Cardiac micro vascular endothelial cells; Homocysteine; Endothelial function; Oxidative stress

(Chinese Circulation Journal, 2016,31: 908.)

同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy) 是诱发动脉粥样硬化的独立危险因素, 它可以通过诱导血管壁氧化应激反应而导致内皮细胞功能障碍^[1], 这可能是 Hcy 导致动脉粥样硬化的机制之一。中药复方制剂通心络在络脉学说理论指导下对心血管疾病的防治具有调脂、抗氧化、抗炎, 改善内皮功能、稳定易损斑块等多种作用, 临床疗效明显^[2]。我们课题组前期的动物实验证实了通心络可明显改善 Hcy 诱发的血管内皮细胞功能障碍, 可能与其抑制自由基的过量生成有关^[3]。为了进一步观察通心络的保护机制, 本研究采用 Hcy 诱导原代培养的大鼠心肌微血管内皮细胞 (Rat cardiac microvascular endothelial cells, RCMECs) 为损伤模型, 观察 Hcy 对心肌微血管内皮细胞的损伤机制, 并探讨通心络对微血管内皮细胞的保护作用和作用机制, 以期对动脉粥样硬化的机制研究和临床治疗提供理论依据。

1 材料与方法

实验动物: 2 周龄 SPF 级 SD 雄性大鼠 10 只, 体重 (30 ± 5) g, 由北京富豪实验动物养殖中心提供, 实验动物许可证号: SCXK (京) 2011-0012。大鼠心肌微血管内皮细胞由大鼠心室肌分离提取, 连续传 4 代用于实验。

药物及试剂: 通心络药粉由石家庄以岭药业股份有限公司提供; 内皮细胞 (ECM) 培养套装购自美国 Sciencell 公司; CCK-8 细胞增殖 - 毒性检测试剂盒购自日本同仁化学研究所; 丙二醛试剂盒、超氧化物歧化酶试剂盒和活性氧簇试剂盒均购自江苏南京建成生物工程研究所; 反转录试剂盒、实时定量反转录聚合酶链式反应 (RT-PCR) 试剂盒购自美国 Fermentas 公司; CD31 抗体、内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 抗体、DyLight 488 标记的羊抗小鼠 IgG 抗体购自美国 Abcam 公司; 内皮素 -1 (ET-1) 引物购自上海生工生物公司。

主要仪器: PrimoVert 倒置显微镜购自德国 Zeiss 公司; Operetta 高通量高内涵细胞分析系统购自美国 PerkinELmer 公司; FACS Aria III 超速流式细胞分选系统购自美国 BD 公司; ABI 7300 实时 PCR 系统购自美国 ABI 公司; UVP 凝胶扫描系统购自美国 UVP 公司; 电转膜仪、半干转膜仪、垂直电泳仪购自美国 Bio-Rad 公司。

药物配制: 称取通心络药粉溶于无血清 ECM 培养基, 超声促溶 20 min, 6500 g, 离心 10 min, 收集上清液, 用 0.22 μm 微孔滤器过滤除菌, 将所得所有沉淀于 60℃ 加热烘干, 计算实际溶于无血清 ECM 培养基药物重量, 制备成 10 mg/ml 通心络贮存液, 分装后 -20℃ 贮存备用^[4]。

原代大鼠心肌微血管内皮细胞分离、培养: 采用植块法分离和培养原代 RCMECs, 参照文献 [5] 的方法提取 RCMECs, 待细胞培养至 80% 汇合状态, 以 0.25% 胰蛋白酶消化传代, 取第 2~4 代用于实验。

原代大鼠心肌微血管内皮细胞鉴定: 首先倒置显微镜下观察细胞形态, 其次 CD31 作为微血管内皮细胞的标志物, 它参与了调节微血管内皮细胞间的连接稳定性和完整性^[6], 故本实验采用细胞免疫荧光法检测 RCMECs 胞膜上 CD31 的表达对细胞进行鉴定。将原代培养的细胞消化后, 接种于 96 孔板中, 约 1~2 d 后细胞生长铺满皿底, 弃上清, 4% 多聚甲醛固定 10 min, 磷酸缓冲盐溶液 (PBS) 冲洗 3 次, 0.5% Triton X-100 孵育细胞 5 min; 磷酸盐缓冲液 (PBS) 冲洗 3 次后用封闭液室温封闭细胞 30 min; 加入 1:200 稀释的 CD31 一抗孵育, 4℃ 过夜, DyLight 488 标记的荧光二抗 1:200 稀释室温避光孵育 1 h, 甘油封片后高通量高内涵细胞分析系统检测 CD31 表达。

细胞分组及处理: (1) 对照组: 细胞正常培养; (2) 同型半胱氨酸组: 培养液含 10 mmol/L Hcy; (3) 通心络低浓度组: 通心络预孵育 4 h, 终溶液 Hcy 10 mmol/L 加通心络 100 mg/L; (4) 通心络中浓度组: 通心络预孵育 4 h, 终溶液 Hcy 10 mmol/L 加通心络 200 mg/L; (5) 通心络高浓度组: 通心络预孵育 4 h,

终溶液 Hcy 10 mmol/L 加通心络 400 mg/L。

CCK-8 法检测大鼠心肌微血管内皮细胞存活率^[7]: 取对数生长期的 RCMECs 以 $1.0 \times 10^8/L$ 的细胞浓度接种于 96 孔培养板中, 每组 3 个复孔, 每孔加入 100 μ l 细胞悬液培养 24 h 后用于实验。5 组细胞于 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养箱中继续孵育 24 h, 吸弃培养基, 加入含有 CCK-8 的无血清培养基 100 μ l (CCK-8 溶液: 无血清培养基 =1:10), 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养箱中继续孵育 1 h, 酶标仪检测 450 nm 波长处光密度 (OD) 值。以对照组 OD 值作为参照, 以其他各组 OD 值与对照组 OD 值比值进行统计分析。

羟胺法及 TBA 法检测细胞上清中超氧化物歧化酶 (SOD) 活性和丙二醛 (MDA) 含量^[8]: 药物相应处理细胞 24 h 后收集细胞上清液, 羟胺法检测 SOD 活性, 于波长 550 nm 处, 双蒸水调零, 酶标仪检测 OD 值, 按说明书上给出的公式计算出 SOD 活性; TBA 法检测 MDA 含量, 于 532 nm 处, 双蒸水调零, 酶标仪检测 OD 值, 按说明书上给出的公式计算出 MDA 含量, 实验操作步骤严格按照说明书进行。

流式细胞仪检测细胞中活性氧 (ROS) 水平: 药物相应处理细胞 24 h 后弃去上清, PBS 清洗细胞两次, 按照 1:10000 浓度用无血清 ECM 培养基稀释 DCFH-DA, 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养箱中继续孵育 30 min, 0.25% 的胰酶消化 2 min, 加入培养基终止消化, 制成细胞悬液, 350 g 离心 5 min 收集细胞, 用 PBS 洗涤细胞 2 次后, 流式细胞仪检测。

RT-PCR 检测细胞内皮素 -1 (ET-1) mRNA 的表达: 各组细胞相应处理 24 h 后, Trizol 试剂提取总 RNA。用紫外分光光度计检测总 RNA 完整性及纯度, 并用 M-MLV 逆转录酶系统和随机引物逆转录。以 β -肌动蛋白 (β -actin) 作为内参照基因, 分别与各组相比, 得到目的基因表达的相对定量值 (RQ 值), 将 RQ 值用于统计分析, 引物序列见表 1。

表 1 引物序列

名称	引物序列	PCR 产物 (bp)
内皮素 -1	上游 5'-TGTGTCTACTTCTGCCACCTG-3'	144
	下游 5'-GCATCTGTTCCCTTGGTCTG-3'	
β -肌动蛋白	上游 5'-GGTCATCACCACTTGGCAA-3'	105
	下游 5'-GAGTTGAAGGTAGTTTCGTGGA-3'	

注: PCR: 聚合酶链式反应

蛋白免疫印迹 (Western blot) 法检测细胞 eNOS 蛋白的表达: 各组细胞相应处理 24 h 后, 将细胞充分裂解, 超声破碎后蛋白定量, SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳, 半干转膜后封闭, 与 eNOS 一抗结合, 4 $^{\circ}$ C

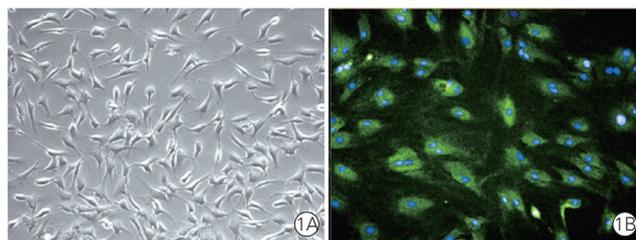
过夜, 与二抗结合, 化学发光法检测, 以甘油醛 -3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 作为内参, 以各目的蛋白灰度值与 GAPDH 灰度值的比值进行分析。

统计学方法: 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析, 组间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠心肌微血管内皮细胞的形态及鉴定结果 (图 1)

植块法分离的 RCMECs 培养至第 2~3 天时, 可见未融合状态下单个微血管内皮细胞呈梭形、星型或多角形, 去除组织块继续培养至第 5 天时, 可见细胞汇合成铺路石样。CD31 免疫荧光鉴定结果显示所提取的大鼠心肌微血管内皮细胞纯度大于 95%。



注: 1A: 倒置显微镜下观察大鼠心肌微血管内皮细胞生长; 1B: CD31 免疫荧光染色对大鼠心肌微血管内皮细胞的鉴定

图 1 大鼠心肌微血管内皮细胞的形态及鉴定结果 ($\times 200$)

2.2 通心络对同型半胱氨酸损伤大鼠心肌微血管内皮细胞存活率的影响 (表 2)

与对照组比较, 同型半胱氨酸组细胞存活率显著降低 ($P < 0.01$); 与同型半胱氨酸组比较, 通心络高浓度组细胞存活率显著增高 ($P < 0.01$)。

2.3 通心络对同型半胱氨酸损伤大鼠心肌微血管内皮细胞上清液 SOD 活性和 MDA 含量的影响 (表 2)

与对照组比较, 同型半胱氨酸组细胞上清液 SOD 活性降低 ($P < 0.01$), MDA 含量升高 ($P < 0.01$); 与同型半胱氨酸组相比, 通心络低浓度组、通心络中浓度组及通心络高浓度组细胞上清液 SOD 活性升高 ($P < 0.01$), 通心络中浓度组及通心络高浓度组细胞上清液 MDA 含量降低 ($P < 0.01$); 与通心络低浓度组比较, 通心络高浓度组细胞上清液 SOD 活性升高 ($P < 0.05$), 通心络中浓度组及通心络高浓度组细胞上清液 MDA 含量降低 ($P < 0.01$); 与通心络中浓度组比较, 通心络高浓度组细胞上清液 MDA 含量

降低 ($P < 0.01$)。

2.4 通心络对同型半胱氨酸损伤大鼠心肌微血管内皮细胞 ROS 水平的影响(表 2、图 2)

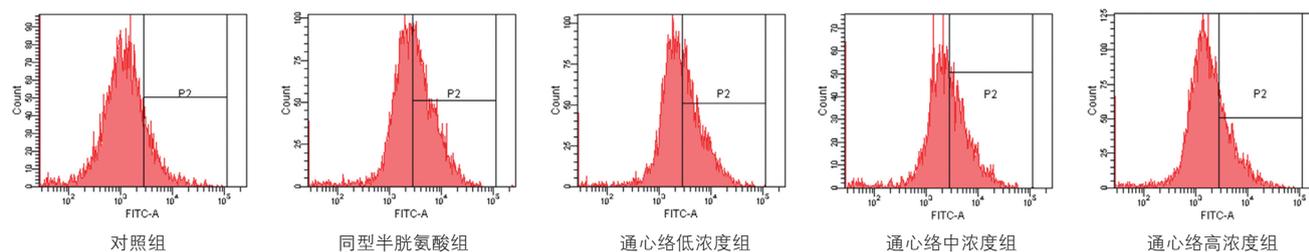
流式细胞仪检测细胞内活性氧探针 DCFH-DA 荧光强度,在以下流式结果图中, X 轴代表了相对荧光强度, Y 轴代表了细胞数目,所以峰值越靠右,则表明了相同数目(10 000 个)的细胞样本中荧光强度越大,而 P2 门的位置是固定的,所以 P2 门中样本的比例越大,则代表荧光强度越高。与对照组比较,同型半胱氨酸

组 ROS 荧光强度升高 ($P < 0.05$); 与同型半胱氨酸组比较,通心络高浓度组 ROS 荧光强度降低 ($P < 0.05$)。

表 2 各组大鼠心肌微血管内皮细胞存活率、细胞上清液超氧化物歧化酶活性、丙二醛含量及细胞内活性氧水平比较 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	存活率 (%)	超氧化物歧化酶 (U/ml)	丙二醛 (nmol/ml)	活性氧 (%)
对照组	100.00 ± 2.07	20.77 ± 0.68	1.92 ± 0.10	19.83 ± 2.97
同型半胱氨酸组	74.61 ± 2.88 [*]	7.55 ± 0.71 ^{**}	4.10 ± 0.18 ^{**}	38.17 ± 10.28 [*]
通心络低浓度组	82.11 ± 7.84	17.31 ± 1.29 ^{△△}	3.90 ± 0.15	33.83 ± 9.41
通心络中浓度组	83.10 ± 7.19	19.11 ± 1.30 ^{△△}	3.50 ± 0.16 ^{△△▲▲}	30.90 ± 9.83
通心络高浓度组	90.03 ± 3.59 ^{△△}	19.64 ± 0.89 ^{△△▲}	2.26 ± 0.13 ^{△△▲▲#}	22.50 ± 3.66 [△]

注:与对照组比较^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与同型半胱氨酸组比较[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与通心络低浓度组比较[▲] $P < 0.05$,^{▲▲} $P < 0.01$;与通心络中浓度组比较[#] $P < 0.01$



注: FITC-A: 相对荧光强度, Count: 细胞数目

图 2 流式细胞仪检测各组大鼠心肌微血管内皮细胞活性氧荧光强度

2.5 通心络对同型半胱氨酸损伤大鼠心肌微血管内皮细胞 ET-1 mRNA 表达的影响(表 3)

与对照组比较,同型半胱氨酸组 ET-1 mRNA 表达升高 ($P < 0.01$);与同型半胱氨酸组比较,通心络低浓度组、通心络中浓度组及通心络高浓度组 ET-1 mRNA 表达降低 ($P < 0.01$)。

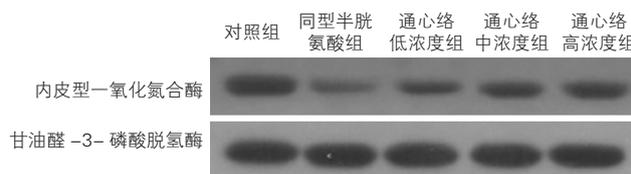


图 3 各组大鼠心肌微血管内皮细胞内皮型一氧化氮合酶蛋白表达水平蛋白免疫印迹图

表 3 各组大鼠心肌微血管内皮细胞内皮素-1 mRNA 及内皮型一氧化氮合酶蛋白表达比较 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	内皮素-1 mRNA	eNOS 灰度值 / GAPDH 灰度值
对照组	1.03 ± 0.19	0.74 ± 0.03
同型半胱氨酸组	3.33 ± 0.62 [*]	0.21 ± 0.03 [*]
通心络低浓度组	1.71 ± 0.24 [△]	0.35 ± 0.03 ^{△△}
通心络中浓度组	1.44 ± 0.23 [△]	0.43 ± 0.03 ^{△▲▲}
通心络高浓度组	1.21 ± 0.21 [△]	0.48 ± 0.02 ^{△▲▲#}

注: eNOS: 内皮型一氧化氮合酶; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶。与对照组比较^{*} $P < 0.01$; 与同型半胱氨酸组比较[△] $P < 0.01$; 与通心络低浓度组比较[▲] $P < 0.01$; 与通心络中浓度组比较[#] $P < 0.05$

2.6 通心络对同型半胱氨酸损伤大鼠心肌微血管内皮细胞 eNOS 蛋白表达的影响(表 3、图 3)

与对照组比较,同型半胱氨酸组 eNOS 蛋白表达降低 ($P < 0.01$);与同型半胱氨酸组比较,通心络低浓度组、通心络中浓度组及通心络高浓度组 eNOS 蛋白表达升高 ($P < 0.01$);与通心络低浓度组比较,通心络中浓度组及通心络高浓度组 eNOS 蛋白表达升高 ($P < 0.01$);与通心络中浓度组比较,通心络高浓度组 eNOS 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)。

3 讨论

目前的研究认为内皮细胞损伤是导致动脉粥样硬化的始动因素之一,Hey 是动脉粥样硬化形成的独立危险因素,它可以引起血管内皮细胞发生氧化应激,炎症反应,使血管内脂质代谢紊乱,促进血管平滑肌细胞增殖等^[9,10]。通心络是在中医络病理论指导下研制而成的中药复方制剂,主要由人参、全蝎、水蛭、土鳖虫、蝉蜕、降香、冰片等中药组成,具有益气、活血、化痰通络等功效。通心络已广泛用于心脑血管疾病的治疗,大量实验证实其对于微血管具有明显的保护作用,在保护微血管内皮细胞及其功能方面更显示出其独特的优势^[11,12]。我们前期的动物实验也证实通心络可以抑制自由基的过量生成改善 Hey 诱导的内皮细胞损伤,而且通心络能

导致 Hcy 损伤的人脐静脉内皮细胞的基因表达谱改变, 这些基因改变可能参与了细胞凋亡和氧化应激等过程^[13]。所以本研究通过 Hcy 诱导体外培养的 RCMECs 损伤, 用通心络进行药物干预, 进一步探讨其保护微血管内皮细胞的作用及氧化应激机制。

一氧化氮(NO)为内皮细胞合成的主要舒血管物质, 参与维持血管的正常张力、抑制血小板黏附, 防止血栓的形成, 发挥积极的心血管保护作用。它的前体是 L-精氨酸, 由一氧化氮合酶催化合成, NOS 有三种类型, 内皮细胞中存在的是 eNOS。Hcy 可抑制 eNOS 的合成和活性, 抑制 L-精氨酸的转运, 导致 eNOS 的脱偶联, 从而减少 NO 的生成。ET 具有强烈的收缩血管作用, 主要由内皮细胞合成和释放, 其表达的异常及伴随的内皮功能障碍是血管病理学的一个重要早期事件。生理状态下, 内皮细胞分泌的舒血管物质和缩血管物质在局部维持一定的浓度比, 互相制约, 保持动态平衡。当内皮细胞受到损伤时, 其分泌的舒血管因子就会减少, 缩血管因子增多, 可诱发高血压、AS 等疾病。本研究结果显示, 经 Hcy 损伤后, RCMECs 的 eNOS 蛋白表达下调, 同时 ET-1 mRNA 表达上调, ET/NO 间的动态平衡被破坏, 可引起内皮细胞的舒缩功能发生障碍。通心络各给药组干预后, eNOS 蛋白表达上调, ET-1 mRNA 表达下调, 均以通心络高浓度组改善效果最佳, 且呈剂量依赖性, 表明通心络能够从基因和蛋白水平有效改善 Hcy 诱导的内皮细胞功能障碍。

Hcy 代谢过程中产生过氧化氢自由基、羟自由基, 而诱导氧化应激反应, 降低内皮细胞 NO 释放, 减弱内皮依赖性的血管舒张反应^[14], 所以 Hcy 可通过其诱导的氧化应激介入 AS 的病理生理过程, 并可以加剧内皮细胞的功能障碍。SOD 是清除自由基的主要防御酶, 能清除超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$)保护细胞免受损伤^[15], 其活力的高低间接反应了机体清除氧自由基的能力, 而 MDA 是细胞被自由基攻击, 经细胞壁破裂和细胞膜脂降解形成的最终裂解产物, 间接反应了机体细胞受自由基攻击的严重程度^[16], ROS 是氧元素在体内氧化还原反应的产物, 其表达量过多导致的氧化应激可直接导致血管内皮细胞的氧化损伤和功能障碍, ROS 还作为信号分子放大和叠加损伤作用^[17, 18], 所以三者联合检测可更好的反映氧化应激程度。本研究结果显示, Hcy 组细胞上清中 MDA 含量及 ROS 水平升高, 细胞上清中 SOD 活性降低, 表明 Hcy 诱导的细胞损伤存在着明显的氧化应激反应。通心络不同浓度干预后, 细

胞上清中 SOD 活性和 MDA 含量及细胞中 ROS 水平均有不同程度的改善, 其中通心络高剂量组改善作用最为明显。

参考文献

- [1] Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, et al. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation*, 1998, 98: 1848-1852.
- [2] 刘红利, 郎艳松, 王宏涛. 通心络胶囊治疗心血管疾病研究进展. *中国新药杂志*, 2014, 23: 1769-1772.
- [3] 梁俊清, 吴以岭, 徐海波, 等. 同型半胱氨酸对血管内皮功能的影响及通心络超微粉的干预作用. *中国应用生理学杂志*, 2008, 24: 66-70.
- [4] 李红蓉, 位庚, 孙颖, 等. 通络药物对血管内皮细胞与单核细胞黏附作用的影响. *中国循环杂志*, 2016, 31: 480-483.
- [5] Nishida M, Carley WW, Gerritsen ME, et al. Isolation and characterization of human and rat cardiac microvascular endothelial cells. *Am J Physiol*, 1993, 264: H639-652.
- [6] Mei H, Campbell JM, Paddock CM, et al. Regulation of endothelial cell barrier function by antibody-driven affinity modulation of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1). *J Biol Chem*, 2014, 289: 20836-20844.
- [7] 曹娜, 葛力葵, 程明月, 等. 阿托伐他汀通过 SIRT1/NADPH 氧化酶对抗高糖诱导的人脐静脉内皮细胞的氧化损伤作用. *中国循环杂志*, 2014, 29: 1000-1004.
- [8] 庞洁, 梁俊清, 王志鑫, 等. 津力达联合通心络对高糖诱导胰岛微血管内皮细胞损伤干预作用及机制研究. *中国药理学通报*, 2015, 31: 430-435.
- [9] 王生兰, 刘辉琦, 曹学锋, 等. 同型半胱氨酸促进大鼠血管平滑肌细胞增殖和表型转化. *中国病理生理杂志*, 2010, 26: 1321-1324.
- [10] Han S, Wu H, Li W, et al. Protective effects of genistein in homocysteine-induced endothelial cell inflammatory injury. *Mol Cell Biochem*, 2015, 403: 43-49.
- [11] 吴以岭, 袁国强, 游佳华, 等. 通心络超微粉对高脂饮食兔主动脉内皮保护机制的实验研究. *中国病理生理杂志*, 2007, 23: 629-633.
- [12] Cui H, Li X, Li N, et al. Induction of autophagy by Tongxinluo through the MEK/ERK pathway protects human cardiac microvascular endothelial cells from hypoxia/reoxygenation injury. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64: 180-190.
- [13] 陈燕铭, 吴琳, 刘勇, 等. 通心络对同型半胱氨酸损伤的内皮细胞的基因表达谱的影响. *中国病理生理杂志*, 2011, 27: 42-47.
- [14] Stanger O, Weger M. Interactions of homocysteine, nitric oxide, folate and radicals in the progressively damaged endothelium. *Clin Chem Lab Med*, 2003, 41: 1444-1454.
- [15] Ye N, Liu S, Lin Y, et al. Protective effects of intraperitoneal injection of TAT-SOD against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Life Sci*, 2011, 89: 868-874.
- [16] Duryee MJ, Klassen LW, Schaffert CS, et al. Malondialdehyde-acetaldehyde adduct is the dominant epitope after MDA modification of proteins in atherosclerosis. *Free Radical Bio Med*, 2010, 49: 1480-1486.
- [17] Case J, Ingram DA, Haneline LS. Oxidative stress impairs endothelial progenitor cell function. *Antioxid Redox Sign*, 2008, 10: 1895-1907.
- [18] Ingram DA, Krier TR, Mead LE, et al. Clonogenic endothelial progenitor cells are sensitive to oxidative stress. *Stem Cells*, 2007, 25: 297-304.

(收稿日期: 2016-04-05)

(编辑: 许菁)

病例报告

支架置入导致冠状动脉破裂抢救成功一例

刘玉果, 陈静, 郑振国, 周旭晨

1 临床资料

老年, 男性, 主因“反复发作性胸痛 6 个月, 加重 3 个月”入院。入院辅助检查: 总胆固醇 4.20 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇 2.42 mmol/L, 余均正常; 超声心动图示心内结构大致正常; 心电图正常。在抗血小板、抗凝以及冠心病二级预防治疗基础上, 行冠状动脉(冠脉)造影: 左前降支(LAD)狭窄 99%; 左回旋支(LCX)狭窄 75% (图 1); 对 LAD、LCX 行介入治疗; LAD 置入 3.0 mm × 36 mm 药物支架。双 Runthrough 导丝分别送至回旋支和钝缘支远端, 2.5 mm × 20 mm 球囊予病变处扩张 10~16 atm, 并置入 2.75 mm × 24 mm 药物支架 16 atm 扩张释放后造影发现支架出口造影剂外渗 (图 2), 立即球囊扩张封堵 30 min, 并于前支架串联释放 3.0 mm × 10 mm 覆膜支架封堵破口 (图 3), 造影即刻造影剂渗漏消失, 此刻患者生命体征平稳, 无心包压塞症状, 返回病房。约 1.5 h 后患者出现胸闷、气短, 伴面色苍白及周身大汗, 血压 81/69 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。

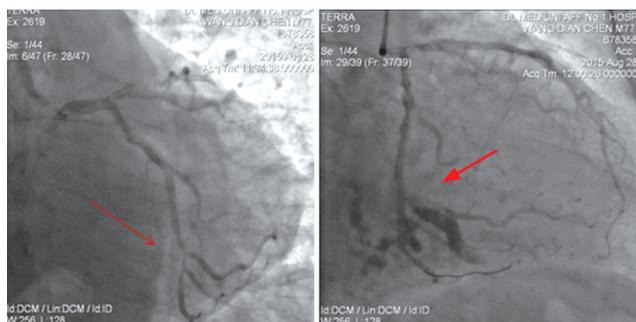


图 1 左回旋支造影

图 2 首次手术中支架释放后发现造影剂渗漏



图 3 首次覆膜支架释放造影示造影剂渗漏消失

图 4 二次造影可见造影剂渗漏

超声心动图提示: 近中等量心包积液, 考虑仍存在冠脉破裂, 心包穿刺置管, 引流积液 160 ml, 选择 EBU3.5 指引导管, Runthrough 指引导丝通过 LCX 远段, 送 2.5 mm × 20 mm 球囊于血管破裂处再次扩张封堵近 30 min, 仍有造影剂渗漏 (图 4), 再次与前支架串联释放 3.0 mm × 10 mm 覆膜支架封堵破口, 造影仍可见造影剂渗漏 (图 5), 再次与前覆膜支架串联释放 3.0 mm × 15 mm 覆膜支架封堵破口, 造影未见造影剂渗漏 (图 6), 复查超声心动图也未见心包积液出现, 患者顺利出院。

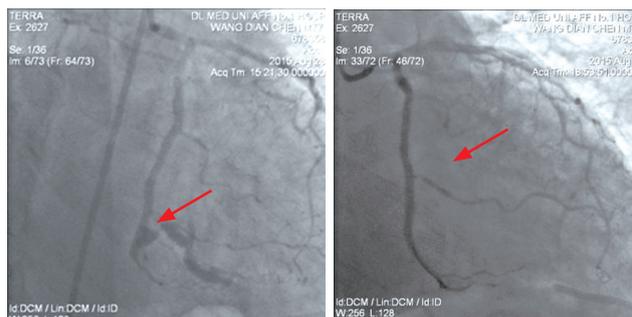


图 5 二次手术中覆膜支架释放造影

图 6 二次覆膜支架释放造影

2 讨论

冠脉穿孔是冠心病介入治疗的严重并发症, 处理不恰当可导致患者死亡。冠脉穿孔的发生率为 0.1%~3.0%; 冠脉穿孔与多种因素相关, 包括病变因素和器械因素。该患者冠脉穿孔考虑与支架直径过大所致; 首次术中发现冠脉穿孔时, 采取球囊低压力持续封堵穿孔部位后联合覆膜支架治疗; 二次抢救室时, 首先心包穿刺引流保障血流动力学平稳, 然后覆膜支架封堵破口治疗。该患者经历两次介入抢救, 首次覆膜支架封堵并未成功, 考虑: (1) 冠脉穿孔封堵后, 我们不能只根据即刻造影, 来评价封堵效果; 我们应该延长封堵后导管室观察时间, 至少 30 min 以上; (2) 该患者冠脉破口成为纵形、螺旋形, 对此我们在行封堵治疗时也应考虑到破口的形态, 进行支架长度的选择。 (3) 冠脉穿孔支架封堵, 我们可以应用冠脉内影像学技术为我们封堵治疗提供有效的评价方法。

术中发现冠脉穿孔, 立即球囊低压力压迫, 通常球囊压迫时间大于 30 min, 其成功率达到了 54.5%~72.7%。而针对不同患者, 术者可以直接选择覆膜支架治疗, 其成功率达到 84%~100%。

(收稿日期: 2016-02-14)

(编辑: 许菁)

作者单位: 274000 辽宁省大连市, 大连医科大学附属第一医院 心内科

作者简介: 刘玉果 主治医师 硕士 主要从事心脏介入治疗 Email: lyglyg012@163.com 通讯作者: 周旭晨 Email: lyglyg012@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0913-01

病例报告

难治性收缩性心力衰竭的优化治疗一例

周虹, 李广平, 袁如玉

1 临床资料

患者男性, 64 岁, 主因“间断胸闷 9 年余, 下肢水肿 4 个月, 加重 10 天”入院。9 年前, 患者无明显诱因出现胸闷气短, 伴腹胀, 无胸痛, 无咳嗽咳痰, 无头晕头痛, 就诊于外院, 诊断为“扩张型心肌病”, 治疗出院后坚持服用“贝那普利 5 mg qd、美托洛尔 25 mg qd 及地高辛 0.125 mg qd”。之后患者间断出现胸闷不适, 以夜间为重, 多次在外院急诊, 予以强心利尿等治疗后, 病情均可好转。半年前患者发现血压偏低, 约 100/70 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 遂停用“贝那普利”及“美托洛尔”。4 个月前患者再次出现胸闷不适, 伴明显双下肢水肿, 无头晕、头痛、耳鸣、视物旋转, 无一过性黑朦及意识丧失, 自行服用“呋塞米、螺内酯及地高辛”治疗, 症状未见明显好转, 遂入我院治疗。住院期间应用“贝那普利 5mg qd”、“琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75 mg qd”及强心利尿治疗, 病情好转出院。出院诊断为: 扩张型心肌病, 心力衰竭, 心律失常, 完全性左束支传导阻滞, 心功能(NYHA)Ⅲ级。出院后患者坚持服用“地高辛、呋塞米及螺内酯”, 间断服用“贝那普利 5 mg qd”及“琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75 mg qd”。出院后 2 天又出现下肢水肿, 之后因胸闷反复就诊于我院急诊科后均症状减轻, 但下肢水肿一直存在。10 天前因明显胸闷下肢水肿加重, 于我院急诊予强心利尿治疗后, 症状缓解不明显, 收入我科。既往无脑梗塞、脑出血、慢性支气管炎、哮喘、高血压、糖尿病等病史。吸烟史 40 余年, 每天 10 支; 饮酒史 40 余年, 平均每日多饮烈性酒 300 g, 已戒酒 9 年。查体: 体温 36.0℃, 脉搏 71 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 110/85 mmHg。神清语利, 双肺底可闻及湿性啰音, 以左肺下野为著, 心前区无隆起, 未触及震颤, 心界扩大, 心率 79 次/min, 律齐, 二尖瓣听诊区可闻及全收缩期 II/6 级吹风样杂音。腹平软, 肝肋下 2 指, 质软, 移动性浊音(-), 双下肢重度凹陷性水肿。心电图示窦性心律, 完全性左束支传导阻滞, QRS 时限为 203 ms。实验室检查: 血常规正常, 钾 4.2 mmol/L, 钠 134.6 mmol/L, 血肌酐 77.6 μmol/L, 血清白蛋白 36.1g/L, 谷丙转氨酶 16.6 U/L, 谷草转氨酶 25.7 U/L, 总胆红素 93.2 μmol/L。超声心动图示, 左心室舒张末内径 83.10 mm, 左心室收缩末内径 80.30 mm, 左心室后壁厚度 8.54 mm, 左心房内径 59.80 mm; 右心室前壁厚度 3.68 mm, 右心室舒张末内径 37.40 mm; 室间隔厚度 9.00 mm; 肺动脉内径 29.50 mm; 左心室射血分数(LVEF) 13%。动态心电图可见

房性早搏、短阵房速、多源性室性早搏、短阵室速、完全性左束支传导阻滞。入院诊断为扩张型心肌病, 心力衰竭, 心律失常, 完全性左束支传导阻滞, 心功能(NYHA)Ⅲ级。入院后, 给予患者贝那普利片 5 mg qd、琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75 mg qd、螺内酯 20 mg qd 同时, 还给予静脉袪利尿剂。因 LVEF 为 13%, 又给予洋地黄类药物。此外患者还存在利尿剂抵抗, 经变换利尿剂种类及给药方法, 消除利尿剂抵抗, 症状缓解。结合患者超声心动图结果和 LVEF 较低, 且存在完全性左束支传导阻滞, 病程中不断评估患者是否适宜心脏再同步化治疗(CRT)。

2 讨论

该例扩张型心肌病患者虽经严格内科治疗, 但心力衰竭症状明显, 为难治性收缩性心力衰竭, 且处于心力衰竭 D 期。在治疗时, 应尽量选择改善患者长期预后的药物。其中, 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)可通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)改善血流动力学, 抑制心室重塑, 早期足量应用, 除可缓解症状, 还能延缓心力衰竭进展, 降低不同病因、不同程度心力衰竭的死亡率。《2014 中国心力衰竭诊断和治疗指南》推荐, 所有 LVEF 下降的心力衰竭患者必须且终身使用 ACEI, 除非有禁忌证或不能耐受(I 类, A 级)。血管紧张素受体拮抗剂(ARB)可用于不能耐受 ACEI 的患者(I 类, A 级)。另一大类可改善心力衰竭长期预后的药物是 β 受体阻滞剂。心力衰竭患者长期应用能减轻症状、改善预后、降低死亡率和住院率, 且与 ACEI 联合应用具有叠加效应。对于存在体液潴留的患者可与利尿剂同时使用, 不必待液体潴留清除、处于体重稳定的“干重”状态才启用。突然停用 β 受体阻滞剂, 可使临床症状恶化。而相关研究表明, 慢性心力衰竭急性失代偿期或急性心力衰竭时, 持续服用原剂量 β 受体阻滞剂, 不仅不增加风险, 且较减量或中断治疗者临床转归更好。在该例患者治疗过程中, 遵循最新心力衰竭指南推荐, 在心力衰竭失代偿且存在严重体液潴留及利尿剂抵抗时, 静脉应用袪利尿剂的同时, 坚持应用原剂量 β 受体阻滞剂及 ACEI, 并应用醛固酮受体拮抗剂及洋地黄类药物, 使患者心力衰竭症状缓解。目前患者出院已随访 1 年, 患者活动耐力无明显减低, 无水肿, 1 年内未再住院或急症治疗。

(收稿日期: 2016-05-04)

(编辑: 卢芳)

病例报告

反复发热、喘憋及突发意识障碍一例

王芳菲, 许钧杰, 陈未

1 临床资料

患者男性, 54 岁, 出租车司机, 因“间断发热近 2 年, 加重 1 周”于 2012-05-02 首次入院。患者于 2010-03 起间断发热, 体温最高 38℃, 伴双膝关节酸痛。2010-06 突发左半身活动不利, 言语不清、双侧口角流涎, 有发热, 诊为“脑梗”, 经治疗(不详)症状当天好转, 体温 10 天后降至正常。2010-07 夜间发作性胸闷, 活动后气短, 仅可爬楼 3 层。因发热, 行血培养两次均为阴性, 抗核抗体阴性; 超声心动图(UCG)示“主动脉瓣二叶瓣及赘生物形成, 左心增大, 心功能正常”, 诊断“感染性心内膜炎”。当月在当地医院行“主动脉瓣病灶清除及生物瓣置换术”, 术后体温正常, 未服抗生素。2011-05 患者再次发热, 最高 39.4℃, 有时寒战, 伴近期记忆损害、右眼颞侧一过性偏盲及言语不利、口角流涎。查血常规正常; 血培养十余次均阴性; UCG 示“主动脉瓣位生物瓣瓣架表面赘生物形成”。曾间断予阿奇霉素、亚胺培南西司他丁钠、青霉素、氟康唑、米诺环素等药物治疗, 停药后仍发热, 于 2012-05-02 收入我院。经病原学系统检查, Q 热 I 相 IgG 抗体 1:3200 阳性; II 相 IgG 抗体 1:800 阳性, 诊断为慢性 Q 热, 亚急性感染性心内膜炎。予米诺环素和羟氯喹治疗, 体温正常, 2 周后自动出院。

2012-10 患者出现胸闷、气短, UCG 示重度主动脉瓣瓣周漏, 未见赘生物。于 2013-05 行“主动脉瓣人工机械瓣置换术”。术后 10 天无明显诱因出现意识丧失, 心电图示 III 度房室传导阻滞、尖端扭转性室速, 经电除颤后放置 DDD 型起搏器。2013-06 睡眠中惊醒, 伴头晕大汗、一过性意识丧失, 约 1 min 后自行缓解。头颅计算机断层摄影术(CT)未见新发出血或梗塞灶; 心电监护见尖端扭转性室速, QTc 为 480~500 ms, 血钾 3.7 mmol/L, 遂维持血钾 4.5 mmol/L 以上, 停用羟氯喹, 改米诺环素、左氧氟沙星和磺胺治疗。患者未再发心律失常。UCG 示左心室射血分数(LVEF)48%, 加用美托洛尔、贝那普利及螺内酯等药物。患者无发热, 可正常活动出院。2013-09 复查 UCG 示主动脉瓣功能正常, LVEF 49%。至 2016 年一直无发热, 活动正常, 仍服用米诺环素。

2 讨论

患者起病以反复发热为特点, 伴全身非特异性症状, 持续时间长、血象正常, 故不支持常见细菌、自限性病毒感染相关的发热。这种超过 3 周的不明原因发热, 临床上需考虑特殊病原体感染或心瓣膜等特殊部位感染; 鉴别诊断方面需除外自身免疫性疾病、恶性肿瘤、创伤及药源性等原因。

患者除反复发热外, 还突出表现为体力活动受限等心功能不全症状, 以及突发体循环栓塞, 使其临床表现指向心脏瓣膜感染。指南推荐存在发热和栓塞的任何患者均应考虑感染性心内膜炎(IE)的可能。值得注意的是, 血培养阴性并不能排除 IE 的可能。UCG 在 IE 的诊断中起关键作用。2010-07 患者诊断感染性心内膜炎明确, 遗憾的是并没有明确病原菌。患者首次换瓣术后 10 个月发热反复, 最终确诊为人工瓣膜心内膜炎(PVE), 且为 Q 热感染性心内膜炎。Q 热心内膜炎的高危因素包括血培养阴性、瓣膜基础病变、发热、免疫缺陷、瓣周漏和多系统受累等; 还可表现出炎症反应不突出、赘生物小或缺失等有别于常见病原体心内膜炎的特点, 尤其可能造成超声诊断的漏诊, 对血培养阴性患者尤应警惕。未经治疗的 Q 热心内膜炎死亡率高达 25%~60%。目前指南均推荐联合应用多西环素加羟氯喹治疗, 疗程至少 18 个月, I 相 IgG 滴度 < 1:200 视为治疗成功。

患者早在 2010-07 出现心力衰竭症状, 心力衰竭是指指南推荐的 IE 患者进行换瓣术的指征之一。IE 合并心力衰竭, 手术时机的选择强调心室功能的保护和改善。2012-10 患者因心力衰竭和人工瓣膜周漏, 再次行换瓣手术。术后出现阿-斯综合征, 其原因可能有心力衰竭、低钾、心肌损伤以及药物副作用等。文献报道羟氯喹有心脏毒性并延长 QT 间期作用, 可引起房室阻滞和室性心律失常。患者羟氯喹累积用量为 219 g, 排除了其它造成心脏损伤的因素, 考虑与羟氯喹相关, 故停用羟氯喹。对羟氯喹不耐受者, 可选氟喹诺酮或利福平。

(收稿日期: 2016-05-04)

(编辑: 卢芳)

作者单位: 100730 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 心内科

作者简介: 王芳菲 硕士研究生 主要研究方向为心血管病临床诊治 Email: w_fangfei@163.com 通讯作者: 陈未 Email: chenwei6@medmail.com.cn

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0915-01

难忘病例

谈医学生涯中部分难忘病例(五十九)

陈在嘉

病例 101 风湿性瓣膜病, 肠系膜上动脉粥样硬化并发血栓、胃左动脉血栓致胃肠出血坏死感染性休克

1 临床资料

患者为贫困农妇, 48 岁, 心悸 16 年, 不能田间劳动 6 年, 间断尿少, 下肢水肿不能平卧, 时有发热, 略白色粘痰, 入院前晚开始咯血, 量不多。于 1969-03-27 第 1 次急诊入本院。

入院查体: 体温 37.5℃, 血压 98/60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 呈重病容, 半卧位, 神志清, 头部无特殊发现, 颈静脉怒张, 心向左扩大, 心律绝对不齐, 心率 100 次/min, 心尖第一心音亢进, 有 III 级吹风样收缩期杂音和 III 级隆隆样舒张期杂音, P2 > A2, P2 亢进。两肺底有少量湿性啰音, 肝在肋下 3 cm, 剑突下 4 cm, 脾未及, 下肢不肿。实验室检查: 血常规: 白细胞 $17.6 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 73%。心电图: 心房颤动。X 线胸片: 心脏扩大, 主动脉屈曲延长, 肺动脉段突出, 右肺中叶大片实质性炎变。诊断为(1) 风湿性心脏病, 二尖瓣狭窄并关闭不全, 心力衰竭, 心房颤动;(2) 肺炎。应用洋地黄毒甙和抗菌素治疗, 心率减慢至 70 次/min, 右肺中叶炎症较前吸收。住院期间患者有时腹部不适, 肠鸣音增多或腹泻, 大便常规检查无异常发现, 因经济困难要求出院, 带药洋地黄毒甙、土霉素、黄连素。

出院后患者情况渐好转, 夏季能做一般家务, 冬季时病情加重, 第 2 次入院前 3 天因发冷、发热, 体温达 39.3℃, 在家注射青、链霉素效果不明显。本次发病伴有中上腹疼痛, 压迫感, 或大便次数增多。1970-12-13 第 2 次入院。查体: 血压 160/100 mmHg, 体温 38℃, 咽充血扁桃腺不大, 心界扩大, 心律不齐, 心率 112 次/min, 杂音同前, 两肺满布干性啰音, 两肺底有少量湿性啰音。腹平坦, 中上腹部有压痛, 肝在肋下约 3 cm, 肠鸣音正常, 无移动性浊音, 下肢无水肿。X 线胸片示: 肺淤血, 未见炎变, 肋膈角钝, 不排除少量积液。实验室检

查: 血红蛋白 125 g/L, 血白细胞 $5.35 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 76%。尿常规: 蛋白(-), 白细胞 50 以上/hp。考虑可能呼吸道感染, 不排除泌尿道感染, 因感染加重心力衰竭。应用洋地黄毒甙、利尿剂、庆大霉素后合用四环素。两周后体温正常, 心率 70~80 次/min, 血压 96~110/64~80 mmHg, 尿白细胞消失, 心力衰竭和感染明显好转。但腹部疼痛更明显, 多在中上腹部, 但位置不固定, 有时在下腹部, 疼痛伴有压迫感, 阵发性加重, 表现极度痛苦, 诱因不明确, 有时有压痛, 有时按压疼痛能减轻, 有时肠鸣音增多, 大便次数增多。大便常规检查为黄色软便, 镜检无异常发现, 无虫卵, 潜血(-)。对解痉剂效果不明显。1970-12-19 患者症状明显加重, 反复有下腹疼痛, 腹胀有肠型, 肠鸣音活跃, 血压下降听不清, 出虚汗, 应用升压药, 血白细胞从 $10.50 \times 10^9/L$ 至 $29.70 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 70%, 体温 37.4℃ 至 38.3℃, 再用四环素、庆大霉素, 数日后体温正常。1971-01-13 患者自觉症状较轻, 行胃肠钡餐检查, 透视食管、贲门、胃及十二指肠无明确异常, 结肠充气明显, 因患者坚持不住, 故仅观察至十二指肠, 且未能摄片。患者日益加重, 仍以中上腹疼痛压迫征居多, 进食差, 血电解质严重紊乱, 钾、钠、氯均低, 静脉输液补充电解质。1971-01-20 一次排出半便盆大便, 常规检查为黄色软便, 镜检无异常发现, 潜血(-)。次日午间腹胀如鼓, 肠鸣音减弱, 血压 90/60 mmHg, 血白细胞升高至 $47.60 \times 10^9/L$ 。静脉滴注四环素。请院外普外专家会诊认为, 患者一直有不定位腹痛, 大便次数不正常, 前一天又排出大量大便, 不能排除结肠型胃肠道神经官能症, 但不能解释血白细胞明显增高(未提治疗建议)。2 h 再复查血白细胞进一步升高至 $74.00 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 87%。6:00PM 血压测不到, 静脉滴注去甲肾上腺素, 仍测不出, 呼吸音浅。7:45PM 患者心跳骤停, 心内注射肾上腺素, 心室自搏心律恢复到心房颤动, 气管插管, 从插管中吸出西红柿状胃内容物,

加压吸氧。1971-01-21 9:23PM 患者心跳呼吸停止,抢救无效死亡。

病理检查(家属仅同意检查腹部):腹部轻度膨胀,切开腹腔见大网膜无纤维素性渗出物或粘连,胃肠道有明显胀气且阻性充血,肠系膜淋巴结无明显肿大。胃无穿孔周围亦无粘连,胃和升结肠及部分横结肠表面发黑。

腹主动脉有Ⅲ级动脉粥样硬化斑块,在血管分支开口周围斑块凸出尤为明显。腹动脉开口及分支均有凸起斑块,使管腔有不同程度狭窄,但未完全堵塞。肠系膜上动脉在严重动脉粥样硬化基础上有陈旧性血栓堵塞,几乎看不到管腔,在其远端管腔内有一新鲜血栓堵塞。胃左动脉呈条索状断面,有血栓堵塞。肠系膜下动脉管腔轻度变小但未形成明显狭窄。两肾动脉基本正常。

镜检所见:胃自贲门以下到十二指肠上部有广泛出血坏死,部分胃黏膜有糜烂,但未见溃疡。胃及升结肠壁各层均有广泛的出血坏死,在黏膜下层和黏膜层尤为显著,血管有高度扩张淤血,在临近组织内亦充满红细胞。结肠黏膜内有大量中性多形核白细胞浸润,散布比较广泛,在肌层中亦有中性多形核白细胞浸润。

肝组织内有阻性充血,部分肝小叶内有脂肪性变,部分肝小叶中心静脉周围有小出血灶,肾间质亦有广泛淤血。

2 讨论

本例患者腹部疼痛等检查原因极为困难,入院时考虑因心力衰竭胃肠道充血所致,但当心力衰竭好转后,腹部症状更进一步加重。从检查结果结合

临床表现来看,患者有明确心房颤动病史已一年多,腹痛病史较长,非突然发作,不像心房颤动引起肠系膜动脉栓塞所致。患者处于上世纪 60~70 年代,冠心病发病率较少。患者常感心跳快,但无心绞痛主诉,因尸检未查胸部,胸主动脉及冠状动脉有无粥样硬化不得而知,生前虽未查血脂、血糖,但皮肤及跟腱处无黄色瘤,可以排除家族性纯合子高胆固醇血症。但在第 2 次入院时,发现血压 160/100 mmHg,大多时血压均偏低。中年女性第 1 次住院尚未绝经,家庭贫困,生活水平可想而知。患者不具有动脉粥样硬化危险因素,但腹主动脉粥样硬化达Ⅲ级,特别是在肠系膜上动脉,腹动脉等少见动脉粥样硬化部位发生。该病变引起狭窄堵塞,引起胃肠缺血,不同于一般胃肠病症状。1970-12-19 胃肠症状加重,重点是在原肠系膜上动脉近端粥样硬化处血栓堵塞、左胃动脉新鲜血栓堵塞所致,最后胃和升结肠及部分横结肠广泛坏死出血,正是胃左动脉和肠系膜上动脉供血部位,这些部位都有新鲜血栓堵塞管腔所致。肠系膜动脉新鲜血栓发生在粥样硬化病变和陈旧性血栓管腔狭窄远段。故更能说明非心房颤动的血栓栓子。患者临终前血白细胞上升到 $74.00 \times 10^9/L$,因结肠坏死,结肠内细菌使结肠壁广泛严重感染,体温虽未上升,但已致严重感染性休克死亡。

从本例患者得到的启示是当今动脉粥样硬化发病比那个年代显著增长,遇到不同于一般胃肠病症状的,特别是有动脉粥样硬化危险因素的患者,应考虑胃肠道动脉粥样硬化管腔狭窄问题。应尽早检查,以求及时准确治疗。

(收稿日期:2016-05-19)

(编辑:梅平)

读者·作者·编者

心血管中文期刊影响因子排名:《中国循环杂志》第二

科技部中国科学技术信息研究所发布的 2014 年中国科技论文统计结果表明:在全国 21 种心血管病学类期刊中,《中国循环杂志》核心影响因子 1.284,排名第 2;学科影响指标 0.95,排名并列第 2;学科扩散指标 13.14。

据中国科学文献计量评价研究中心数据,与 2013 年相比,2014 年《中国循环杂志》的期刊综合影响因子上升了 50.47%,由 0.642 增至 0.966;基金论文比增长了 39.13%,其中省部级以上基金论文增长了 100%。

《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的临床医生、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,诚请广大作者和读者踊跃投稿和订阅。

《中国循环杂志》编辑部

综述

急性冠状动脉综合征特殊人群的抗栓治疗新进展

王欢欢综述, 袁晋青审校

摘要 急性冠状动脉综合征患者抗栓药物的选择以及治疗策略始终是研究热点, 随着研究不断深入以及研究人群的不断扩大, 对于一些特殊患者的治疗方面有不少新的研究结果, 本文针对急性冠状动脉综合征中的女性、合并心房颤动以及极高龄(≥ 80 岁)这三类特殊人群的治疗策略新进展进行综述。

关键词 综述; 急性冠状动脉综合征; 女性; 心房颤动

急性冠状动脉综合征(ACS)和经皮冠状动脉介入术(PCI)中抗栓药物的选择及治疗策略始终是研究热点。随着人均寿命的延长, 合并心房颤动以及极高龄(≥ 80 岁)ACS患者不断增长, 而女性随年龄增长 ACS 发病率亦不断增加。针对上述三类特殊的 ACS 患者, 其治疗策略选择是目前临床研究重点。本文将针对上述人群的临床研究新进展进行阐述, 旨在为临床医生针对不同人群制定个体化治疗方案提供参考。

1 女性 ACS 患者

女性 PCI 后有较高的出血并发症和死亡率, 然而性别对于出血和死亡率的影响目前的研究仍然较少^[1]。2006 年一项探索患者性别、血小板糖蛋白受体拮抗剂(GPI)使用剂量、出血事件关系的研究^[1], 纳入非 ST 段抬高型 ACS (NSTE-ACS) 患者 32 601 例, GPI 过量的定义为: 肌酐清除率 < 50 ml/min 使用依替巴肽, 或肌酐清除率 < 30 ml/min 使用替罗非班时依然不减少药物剂量。研究结果显示: 相较男性患者, 女性接受过量药物的风险是男性的 1.47 倍 [调整后比值比 (OR) = 1.47, 95% 可信区间 (CI): 1.31~1.64], 男性患者过量药物相关出血风险增加 27%, 而对女性患者这一风险增加至 72%。TRANSLATE-ACS 研究旨在评估临床实践中是否存在性别差异导致的患者预后不同^[2], 该研究纳入 2010~2012 年行 PCI 的 6 218 例急性心肌梗死患者, 其中 27.5% 为女性, 研究终点包括 1 年主要不良心血管事件 (MACE) 和全球梗死相关动脉开通策略 (GUSTO) 定义出血事件、欧美出血学术研究会 (BARC) 定义出血事件, 结果表明: 女性年龄更大、有更多合并症, 女性更少使用普拉格雷, PCI 后以及出院以后的出血风险女性均高于男性。鉴于女性 PCI 中及术后的出血风险均高于男性, 如何降低女性出血风险, 其原因是否与药物相关成为临床研究的热点。

HORIZONS-AMI 是一项评估 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者直接 PCI 后长期不良事件及出血风险的大型、前瞻性研究^[3], 研究纳入 3 602 例 STEMI 患者 (其中女性

23.4%, 男性 76.6%), 患者在出现症状后的 12 h 内开始给予比伐卢定或肝素 + GPI, 并行 PCI, 研究持续 3 年。亚组分析显示: 整体上与男性相比, 女性 ACS 患者的出血风险更高, 尤其是远期大出血风险更高, 且净不良临床事件发生风险更高。另一项更大规模的研究, 旨在比较不同性别患者在实施出血预防策略 (BAS: 血管闭合装置, 比伐卢定, 动脉入路或者联合使用) 后的降低出血风险的效果^[4], 共纳入 570 777 例行 PCI 的患者 (男性 67.5%, 女性 32.5%), 男性和女性患者在使用大部分类型的 BAS 时出血风险的降低无显著性差异, 但在桡动脉入路 + 比伐卢定组, 女性患者出血风险显著低于男性。最新的一项研究^[5], 观察在应用比伐卢定的患者中性别对于出血的影响, 纳入 14 784 例 ACS 的患者, 分别接受比伐卢定 (7 413 例, 女性 1 870 例) 和肝素 + GPI (7 371 例, 女性 1 910 例) 治疗。结果发现: 30 天非冠状动脉旁路移植术 (CABG) 相关的大出血率女性较男性明显增加 (7.6% vs 3.8%, $P < 0.0001$), 多因素调整后, 女性大出血的危险仍然增加 80% (OR = 1.80, 95% CI: 1.52~2.11, $P < 0.001$), 此外, 女性 1 年死亡率也高于男性 (3.7% vs 2.7%, $P = 0.002$)。但是, 应用比伐卢定治疗的女性其 30 天非 CABG 相关大出血 (5.6% vs 9.7%, $P < 0.0001$) 及 1 年死亡率 (2.9% vs 4.4%, $P = 0.02$) 较男性降低。在该项研究中, 虽然女性 PCI 相关的出血并发症是男性的 2 倍, 但是女性应用比伐卢定则严重出血可减少 44%, 1 年死亡率也显著降低。

通过上述研究发现, 相比男性患者, 女性 ACS 患者发生出血和 MACE 的风险更高, 接受过量的抗栓药物治疗可能是导致女性群体抗栓治疗获益风险低于男性的原因, 实施出血预防策略可降低女性患者出血风险。

2 ACS 患者合并心房颤动

冠心病是心房颤动的最常见病因之一, 临床上约 1/3 的心房颤动合并冠心病, 急性心肌梗死 (AMI) 患者合并心房颤动或心房扑动 (AFL) 的比例高达 20% 左右^[6, 7]。

早期的 ACTIVE W 研究对比氯吡格雷 + 阿司匹林双联

基金项目: “十二五”国家科技支撑计划项目 (2011BAI11B07); 国家自然科学基金 (81470486)

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 心内科

作者简介: 王欢欢 硕士研究生 主要从事冠心病内科治疗研究 Email: duanwangshi@sina.cn 通讯作者: 袁晋青 Email: jqyuan29007@sina.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0918-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.021

抗血小板药物与口服抗凝药对于心房颤动患者的疗效^[8], 研究纳入心房颤动伴一个或多个卒中风险因素的患者, 随机给予口服抗凝药 [国际标准化比率 (INR) 2.0~3.0, $n=3\ 371$] 或氯吡格雷 + 阿司匹林 (75 mg/d + 75~100 mg/d, $n=3\ 335$), 主要终点事件: 首次发生卒中、非中枢神经系统栓塞、心肌梗死、血管源性死亡。研究结果显示: 相比双联抗血小板治疗, 心房颤动患者长期口服抗凝药发生卒中、非中枢神经系统栓塞、心肌梗死或血管源性死亡风险更低。因此, 对于心房颤动患者, 双联抗血小板药物无法取代抗凝药物。英国城市医院前瞻性研究^[9], 入选 590 例置入支架的心房颤动患者, 观察 7 年, 所有患者 CHADS₂-VASC 积分 ≥ 1 分, HAS-BLED 评分低中危出血组 (0~2 分) 占 28.2%, 高危出血组 (≥ 3 分) 占 71.2%, 低中危出血组 (54.1%) 及高危出血组 (57.1%) 中过半数患者出院时接受华法林治疗。结果显示, 与未接受华法林治疗的患者相比, 接受华法林治疗者死亡率较低 (9.3% vs 20.1%; $P<0.01$), MACE 事件 (死亡、心肌梗死、靶血管重建) 也明显降低 (13.0% vs 26.4%; $P<0.01$), 但复合终点事件发生率 (MACE、大出血及血栓栓塞) 两组相似 (20.5% vs 27.6%; $P=0.11$), 大出血发生率反而减低 (4.0% vs 11.8%; $P<0.01$), 研究者认为: 三联抗栓治疗的益处大于严重出血风险的增加, 因此建议若合并心房颤动的 PCI 患者为低出血风险, 应予三联抗栓治疗。而丹麦的一项评估联合治疗方案出血风险的研究^[10], 纳入 118 606 例心房颤动患者, 其中 82 854 例患者出院后给予华法林、阿司匹林、氯吡格雷中至少一种, 平均随访时间 3.3 年, 华法林 + 氯吡格雷以及三联抗栓治疗的出血风险是单用华法林的三倍, 而华法林 + 阿司匹林 + 氯吡格雷三联疗法出血风险最高。

冠心病需抗血小板治疗减少心血管事件, 心房颤动需口服抗凝药降低卒中等血栓栓塞事件, 冠心病合并心房颤动的抗栓治疗难点在于这两类药物并不能完全替代, 而联用抗血小板和抗凝药物又面临增加出血的风险。栓塞高危心房颤动患者在支架后如何选择抗栓治疗? 口服抗凝药物治疗是否会加大 MACE 事件的发生率? 这是困扰临床医生的关键问题所在。

WOEST 试验是需抗凝治疗的患者行冠状动脉支架置入, 在接受口服抗凝剂同时, 比较包括和不包括阿司匹林抗栓方案的第一项随机对照研究^[11], 该试验入选 573 例患者并进行了为期 1 年的随访, 其中 279 例采用双联抗栓治疗 (华法林 + 氯吡格雷), 而 284 例接受三联抗栓治疗 (华法林 + 阿司匹林 + 氯吡格雷)。结果显示, 出血事件发生率双联组和三联组分别为 19.4% 和 44.4% ($HR=0.36$, 95%CI: 0.26~0.50, $P<0.0001$); 多部位出血发生率分别为 2.2% 和 12.0%; 需要输血治疗的比例分别为 3.9% 和 9.5% (Kaplan-Meier 曲线的 OR 值为 0.39, 95%CI: 0.17~0.84, $P=0.011$)。随访 1 年, 三联抗栓组死亡风险显著高于双联抗栓组 (6.4% vs 2.6%, $P=0.027$), 同时三联组比双联组严重心血管事件 (卒中、死亡、心肌梗死、支架内血栓形成和靶血管重建术的复合终点) ($HR=0.60$, 95%CI: 0.38~0.94) 更高。该试验首次探讨接受口服抗凝药物 (OAC) 治疗的患者 PCI 后最佳抗栓策略, OAC + 氯吡格雷较 OAC + 氯吡格雷 + 阿司匹林治疗减少出血风险更有效; 双联治疗组未引起更高的血栓事件。研究者认为: 在长期服用 OAC 的高危患者接受 PCI 后, OAC 联合氯吡格雷双

联抗栓, 优于 OAC 联合氯吡格雷 + 阿司匹林的三联抗栓治疗。该方案可能成为较为理想的治疗策略。袁勋等^[12]对阜外医院 570 例合并心房颤动的 PCI 患者进行了 15 个月的随访, 结果显示: 华法林能够显著的降低卒中高危心房颤动患者的 MACE 及缺血事件发生率, 同时并没有显著性增加大出血风险。

而目前正在进行的 DE-DUAL PCI 研究, 是追随 WOEST 研究结果, 全球范围内纳入 8 520 例阵发性、持续性或永久性非瓣膜性心房颤动 [金属裸支架 (BMS) 或药物洗脱支架 (DES) 的 PCI 或 ACS 患者] 患者, 随机分为三组, 分别为达比加群 150 mg bid + P2Y₁₂ 抑制剂; 达比加群 110 mg bid + P2Y₁₂ 抑制剂; 华法林 (INR 2.0~3.0) + P2Y₁₂ 抑制剂 + 阿司匹林 (阿司匹林在 BMS 给予 1 个月或 DES 后 3 个月), 主要终点为血栓事件率 (死亡 + 心肌梗死 + 卒中) 和临床相关出血事件。该研究进一步求证放弃阿司匹林之后双联抗栓疗法是否获益。

2015 年欧洲心脏病学会 (ESC) 对于 NSTEMI-ACS 合并非瓣膜性心房颤动行 PCI 治疗的抗栓建议如下: (1) 低中危出血风险 (HAS-BLED 为 0~2 分) 的患者建议三联抗栓 (口服抗凝药 + 阿司匹林 + 氯吡格雷) 6 个月后改为双联抗栓 (口服抗凝药 + 阿司匹林或氯吡格雷) 至 12 个月, 此后单独口服抗凝药物; (2) 对于高出血风险 (HAS-BLED ≥ 3 分) 的患者, 三联抗栓 1 个月后改为双联抗栓至 12 个月, 也可以双联抗栓 12 个月, 此后改为单独口服抗凝药物; (3) 在三联抗栓中, 考虑到出血风险, 并不推荐应用普拉格雷和替格瑞洛^[13]。

综上所述, 相比抗血小板治疗, 心房颤动患者接受口服抗凝治疗血栓栓塞事件的风险更低, 对于合并心房颤动需要长期口服抗凝治疗的 PCI 患者, 双联抗栓疗法相比三联抗栓治疗出血风险更低, 且不增加缺血事件风险。口服抗凝药 + 氯吡格雷或替格瑞洛是合并心房颤动的 ACS 或 PCI 患者的用药趋势, 新的临床研究将进一步求证对于合并心房颤动的 ACS 或 PCI 患者双联抗栓疗法的获益。

3 极高龄 ACS 患者

缺血性心脏病是极高龄患者的主要死因^[14], 与年轻患者相比, 极高龄患者往往有更大的缺血负荷, 从冠状动脉血运重建中有更大的获益。现有的临床试验中极高龄的患者纳入比例很低。对于高龄患者, 药物治疗和侵入性治疗的有效性和安全性依然是研究难点。

梅奥诊所对从 1991 年至 2008 年间的 19 077 例行 PCI 的患者进行随访研究结果显示^[15], 极高龄患者行 PCI 安全可行。健康相关的生活质量 (HRQOL) 是评价 PCI 是否成功的重要指标, 极高龄患者 PCI 后其 HRQOL 有显著改善, 其生活质量的改善至少可持续一年。一项回顾性研究纳入了 2003 年至 2010 年美国全国住院年龄 ≥ 80 岁的不稳定性心绞痛 (UA) / NSTEMI 患者 968 541 例^[16], 分为保守治疗和早期侵入性治疗 (入院 48 h 内冠状动脉造影, 有或无血运重建) 两组, 观察住院死亡率, 急性缺血性卒中, 颅内出血的发生率, 结果发现: 仅有 161 640 例 (16.7%) 进行了早期侵入性治疗, 806 902 例患者 (83.3%) 采取保守治疗。与保守治疗相比, 早期侵入性治疗的院内死亡率 (4.7% vs 8.6%, $P<0.001$)、急性缺血性卒中 (95% CI: 0.60~0.66) 和颅内出血 (95% CI: 0.51~0.70) 的发生率较低。不同国家的多项回顾性研究结果均显示对于极高

龄 ACS 患者, 早期侵入性治疗的预后好于药物保守治疗^[17, 18]。刘蓉等^[19]对阜外医院 2004 年~2008 年间的 172 例年龄 ≥ 80 岁行 PCI 的患者进行了回顾性的分析, 结果显示: 住院期间心源性死亡率为 4.1%, 长期随访心源性死亡率为 4.9%, 脑出血发生率为 1.2%, 多因素分析左心室射血分数及陈旧脑梗塞是心源性死亡的独立预测因子(OR=0.911、7.868, 95% CI 分别为 0.868~0.954、7.126~8.610, P 均 <0.05), 因此, 80 岁以上冠心病患者接受 PCI 及双重抗血小板治疗相对安全、有效。

After Eighty 研究是挪威一项随机平行试验^[20], 共纳入 457 例年龄 ≥ 80 岁的 NSTEMI 和 UA 患者; 按照 1:1 的比例随机分为保守治疗组($n=228$)和侵入性治疗组($n=229$), 评估不同治疗策略对患者临床预后的影响, 平均随访 1.5 年。结果显示: 与单纯保守性治疗相比, 侵入性策略更显著降低极高龄 ACS 患者的死亡、心肌梗死、卒中或紧急血运重建的复合终点, 侵入性治疗未增加极高龄 ACS 患者出血风险。因此, 对于 ≥ 80 岁的 NSTEMI 或 UA 患者, 侵入性治疗安全可行。

4 小结

随着人均寿命的延长, 合并心房颤动的 ACS 患者、极高龄及女性 ACS 不断增多, 既不增加临床不良事件, 同时降低出血风险是未来抗凝治疗的重要方向。高龄患者的最优治疗策略选择如早期积极侵入性治疗和抗栓策略仍需进一步研究论证, 以便于患者从治疗中最大获益, 并降低风险。

参考文献

- Alexander KP, Chen AY, Newby LK, et al. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Circulation*, 2006, 114: 1380-1387.
- Hess CN, McCoy LA, Duggirala HJ, et al. Sex-based differences in outcomes after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: A report from TRANSLATE-ACS. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3: e000523.
- Yu J, Mehran R, Grinfeld L, et al. Sex-based differences in bleeding and Long term adverse events after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: Three year results from the HORIZONS-AMI trial. *Cath Cardiovasc Interv*, 2015, 85: 359-368.
- Daugherty SL, Thompson LE, Kim S, et al. Patterns of use and comparative effectiveness of bleeding avoidance strategies in men and women following percutaneous coronary interventions: An observational study from the national cardiovascular data registry. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 2070-2078.
- Vivian G, Andreas B, Liliana G, et al. Impact of bleeding and bivalirudin therapy on mortality risk in women undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2016, 117: 186-191.
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*, 2009, 30: 1038-1045.
- Pedersen OD, Abildstrøm SZ, Ottesen MM, et al. Increased risk of sudden and non-sudden cardiovascular death in patients with atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2006, 27: 290-295.
- Health Research Institute. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1903-1912.
- Ruiz-Nodar JM, Marín F, Roldán V, et al. Should we recommend oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a high HAS-BLED bleeding risk score? . *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5: 459-466.
- Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 2010, 13: 1433-1441.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013, 381: 1107-1115.
- 袁勋, 王文尧, 张阔, 等. 冠心病合并心房颤动患者经皮冠状动脉介入治疗后抗血小板抗凝治疗策略. *中国循环杂志*, 2015, 30: 723-727.
- Marco R, Carlo P, Jean-Philippe C, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- Vimalraj BS, Richard H, Ian M, et al. An overview of PCI in the very elderly. *J Geriatric Cardiology*, 2015, 12: 174-184.
- Spoon DB, Psaltis PJ, Singh M, et al. Trends in cause of death after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2014, 129: 1286-1294.
- Dhaval K, Sahil K, Chandrasekar P, et al. Early invasive versus initial conservative treatment strategies in octogenarians with UA/NSTEMI. *Am J Med*, 2013, 126: 1076-1083.
- Gerard D, Joel MG, John E, et al. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*, 2008, 29: 1275-1282.
- Salim BB, Shijun L, Maria L, et al. Acute coronary syndrome in octogenarians: association between percutaneous coronary intervention and long-term mortality. *Clin Interv Aging*, 2015, 10: 1547-1553.
- 刘蓉, 乔树宾, 杨跃进, 等. 80 岁以上老年冠心病患者介入治疗的疗效及安全性分析. *中国循环杂志*, 2010, 25: 251-254.
- Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*, 2016, 387: 1057-1065.

(收稿日期: 2016-04-22)

(编辑: 常文静)

综述

射血分数保留性心力衰竭的病理生理机制和治疗进展

柴珂、王华综述, 杨杰孚审校

摘要 射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)是左心室射血分数(LVEF)正常或接近正常的心力衰竭,其发生率与射血分数降低性心力衰竭(HFrEF)相当,预后并不优于HFrEF。HFpEF有着复杂的病理生理机制。心肌主动松弛功能障碍和心室僵硬度增加导致的左心室舒张功能不全仍被认为是HFpEF的核心,但其他器官系统也参与疾病的发生发展。HFpEF患者具有高度的异质性,对疾病的分型治疗可能对改善预后有帮助。

关键词 综述;射血分数;心力衰竭

射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)是左心室射血分数(LVEF)正常或接近正常的心力衰竭,其发生率和预后与射血分数降低性心力衰竭(HFrEF)相比无明显差别^[1]。诸多对于HFrEF患者有效的治疗手段在HFpEF患者中没有获益,表明HFpEF有着不同于HFrEF的病理生理机制。目前认为HFpEF是以左心室舒张功能不全为核心的、多系统参与的、高度异质性的疾病。本文就HFpEF病理生理机制的研究进展及相关治疗探索进行综述。

1 左心室舒张功能不全

心肌主动松弛功能障碍和僵硬度增加导致左心室舒张功能下降和充盈压力升高被认为是HFpEF发生的主要机制,因此HFpEF既往被称为舒张性心力衰竭。

1.1 心肌主动松弛功能障碍

心室等容舒张期细胞质中钙离子(Ca^{2+})浓度的迅速下降使心肌由收缩状态转为舒张状态, Ca^{2+} 浓度下降延迟将导致心肌松弛功能障碍,其原因主要有(1)受磷蛋白(PLN)调节的肌浆网 Ca^{2+} -三磷酸腺苷酶(SERCA-2a)活性下降,对细胞质中 Ca^{2+} 的重摄取能力减低。这可能是SERCA-2a基因转录不足、蛋白翻译减少和PLN磷酸化水平下降引起的。SERCA-2a基因治疗已进入二期临床试验,对39例晚期心力衰竭患者为期1年的随访,发现基因治疗对心功能分级、N末端B型利钠肽原水平和左心室舒张末期容积有改善作用^[2]。动物试验发现窦房结If电流抑制剂伊伐布雷定可增加SERCA-2a活性^[3]。Kosmala等^[4]对61例LVEF>50%心力衰竭患者的研究发现,与安慰剂相比,短期口服伊伐布雷定可改善左心室舒张功能,提高患者运动时的峰值耗氧量,提示伊伐布雷定对于运动后出现症状的HFpEF患者可能是一种有效的治疗手段。(2)细胞膜上晚钠电流增加导致细胞内钠离子(Na^+)蓄积,进而激活 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 通道。该通道在外排 Na^+ 的同时也使过多的 Ca^{2+} 流入细胞内,引起 Ca^{2+} 超载。雷诺嗪是一种选择性晚钠电流抑制剂,可抑制上述过程进而改善舒张功能。一项纳入20例LVEF \geq 45% HFpEF患者的研究发现,静脉滴注雷诺嗪3h后左心室舒张末期压力和肺毛细血管楔压下降^[5]。(3)收缩期

Ca^{2+} 通过兰尼碱受体(RyR)由肌浆网进入细胞质。RyR的过磷酸化会导致舒张期同样发生 Ca^{2+} 从肌浆网到细胞质的转移,从而延缓 Ca^{2+} 浓度下降。通过药物影响RyR的状态可能缓解 Ca^{2+} 超载进而改善心肌细胞松弛功能^[6]。

1.2 心室僵硬度增加

心室僵硬度是反映单位容积变化引起心室压力变化的指标,它的倒数即心室顺应性。心室僵硬度是由心肌细胞和细胞外基质共同决定的。大分子细胞骨架蛋白——肌联蛋白(Titin),被认为是决定心肌细胞僵硬度的主要蛋白。它主要有两种单体形式——N2B和N2BA,其中短而僵硬的N2B的过量表达将导致心肌僵硬度增加。信使核糖核酸(mRNA)的异常剪切和N2B磷酸化水平的下降可能是引起N2B过表达的原因^[7,8]。改变Titin的磷酸化状态可能成为HFpEF的一个新的治疗方向。

细胞外基质(主要是胶原)含量和结构的异常都影响心室僵硬度。胶原降解主要由基质金属蛋白酶参与,该酶的减少或其抑制物活性的增强将提高胶原含量,引起心脏纤维化。血浆中基质金属蛋白酶抑制物的水平与HFpEF的严重程度相关^[9]。动物模型证实I/III型胶原比例上升和胶原间交联增多均提高心室僵硬度^[10]。HFpEF合并糖尿病的比例很高,大量糖基化末端产物在心肌细胞外基质沉积并形成交联也是心室僵硬度增加的原因之一^[11]。淀粉样物质如野生型转甲状腺素蛋白在心肌间的沉积也增加心室僵硬度^[12]。应用药物或基因工程技术抑制这些物质的过量生成和异常沉积可改善部分HFpEF患者的心室僵硬度。

1.3 冠状动脉微血管内皮细胞炎症

HFpEF常伴有高血压、糖尿病和肥胖,这些合并症促发冠状动脉微血管内皮细胞炎症反应,释放多种细胞因子抑制一氧化氮-环磷酸鸟苷-蛋白激酶G信号通路,使Titin低磷酸化和胶原生成增多,进而增加心室僵硬度^[13]。

很多研究试图通过影响上述过程来治疗HFpEF。(1)体外研究中他汀类药物可抑制炎症反应造成的胶原沉积和左心室肥厚,赵地等^[14]对心肌肥厚小鼠模型的研究发现阿托伐他

作者单位:100730 北京市,北京医院 心内科

作者简介:柴珂 博士研究生 主要从事心力衰竭相关研究 Email:chaikenm@126.com 通讯作者:杨杰孚 Email:yangjiefu2011@126.com

中图分类号:R54 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2016)09-0921-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.022

汀对压力超负荷诱导的心肌肥厚有保护作用, 并认为这可能与药物的抗炎作用相关。但临床试验并未发现他汀类药物使 HFpEF 患者获益。(2) 磷酸二酯酶 5 可降解环磷酸鸟苷而引起心室肥厚, 前期的小型临床研究显示此酶的选择性抑制剂——西地那非可改善心脏舒张功能, 但最新的纳入 216 例 LVEF \geq 50% 心力衰竭患者的多中心双盲安慰剂对照试验未能证实此药对 HFpEF 患者运动耐量有改善作用^[15]。(3) 可溶性的鸟苷环化酶刺激剂被认为能增加细胞内环磷酸鸟苷的含量, 抑制纤维化的发展并舒张血管, 其代表药物为 Riociguat。纳入 10 例 LVEF > 50% 稳定期 HFpEF 患者的一项小型研究发现, 与安慰剂相比, 该药能改善心脏每搏输出量并降低右心室舒张末期面积^[16]。同类药物更大规模的二期临床试验正在进行中, 将进一步揭示其对 HFpEF 的影响^[17]。(4) 中性内肽酶 (Nepilysin) 降解有活性的内源性心房利钠肽, 阻断 Nepilysin 可增加心肌细胞内环磷酸鸟苷的含量进而改善舒张功能。新药 LCZ696 由 Nepilysin 抑制剂和缬沙坦两种成分组成, 该药物的二期临床试验纳入 308 例 LVEF > 45% HFpEF 患者, 发现与缬沙坦相比, LCZ696 组治疗 12 周后血浆 N 末端 B 型利钠肽原水平显著下降 (LCZ696/缬沙坦 = 0.77, $P=0.005$), 纳入 4 300 例 LVEF > 45% 患者、评估 LCZ696 对预后影响的三期临床试验仍在进行中^[18]。

2 收缩功能异常

很多研究证实 HFpEF 存在收缩功能异常, 甚至发现左心室收缩功能下降的程度可以用来评估 HFpEF 预后^[19]。由于存在各方向收缩不同步等因素, LVEF 这一个指标不能反映心室收缩全貌; 目前最常用的评估 LVEF 检查方法是超声心动图, 其准确性受成像质量、操作技术和分析方法等多因素影响, 如果用更灵敏的参数、更准确的方法评估就有可能发现 HFpEF 患者心室收缩功能的异常。

3 心房功能异常

舒张晚期左心房主动收缩的射血量约占左心室舒张末容积的 20%。因此僵硬度增加、收缩不同步和运动时储备功能下降等原因引起的心房收缩功能减退, 会使心力衰竭时心室的有效充盈进一步下降。反过来, HFpEF 时左心室的高压状态, 会引起左心房压力升高和体积增大, 其程度与心力衰竭的持续时间和严重程度相关, 还会继发肺循环高压和右心功能不全。HFpEF 合并心房颤动的比例高, 二者互为因果, 相互恶化, 常导致 HFpEF 进一步加重。非药物治疗可能在改善心房功能方面发挥作用。左心房起搏可以改善心房不同步带来的心室充盈下降, 一个小型的探索试验发现该治疗可以增加左心房、左心室的充盈和患者 6 min 步行试验的距离^[20]。心房间分流可以降低左心房压力, 减少活动后呼吸困难等症状, 相关装置已经进行了初步的探索性临床试验。这项纳入 11 例 LVEF > 45% 的心力衰竭患者的研究发现植入装置 30 d 后患者的肺毛细血管楔压下降 5.5 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)^[21]。但上述非药物治疗措施的安全性和有效性仍需大规模的临床试验证实。

4 肺动脉高压 (PH)

HFpEF 时左心房压力的升高可引起肺血管内皮损伤、肺毛细血管重构和肺纤维化, 产生 PH。与单纯 HFpEF 相比, 合并 PH 的 HFpEF 患者年龄更大, 心房颤动、肥胖和慢性阻塞性肺疾病更多见^[22], 这提示除了心力衰竭本身, 其他因素

可能也在 PH 的发生中发挥作用。PH 在 HFpEF 中常见且对预后影响不良, PH 增加右心室后负荷, 不仅造成右心功能下降, 还使舒张期室间隔向左侧移位, 进而影响左心室充盈。目前治疗 PH 的药物主要针对不同的信号通路, 包括内皮素通路、一氧化氮通路和前列环素通路^[23], 诸多研究正试图通过治疗 PH 来改善 HFpEF 患者预后^[24]。

5 外周因素的影响

HFpEF 是被认为是一种系统性疾病, 外周组织对它的影响不容忽视。(1) 大动脉僵硬度增加, 由增龄、高血压、糖尿病等引起, 一方面使血压波动增大, 另一方面增加心脏的做功和氧耗, 加重心力衰竭。(2) 小血管内皮功能异常导致血管不能有效扩张, 外周组织 (主要是骨骼肌) 血流灌注下降。(3) 骨骼肌结构和功能异常导致氧利用障碍。研究发现 HFpEF 患者存在骨骼肌脂肪含量增加^[25]、肌纤维数量下降和毛细血管密度减低^[26]。

6 心血管储备能力下降

很多 HFpEF 患者在静息状态下没有症状, 活动时出现典型的呼吸困难等心力衰竭表现, 表明心血管储备能力的下降。其原因主要有 (1) 冠状动脉微血管密度减低, 即使没有主要血管分支的狭窄, 心肌的有效血流量仍下降, 引起心室舒张功能异常和运动耐量下降。(2) 心肌氧利用障碍, 研究发现运动时 HFpEF 患者动脉血中与冠状窦静脉血中氧浓度的差值低于正常对照组^[27]。(3) 心脏变时性异常, 即运动时心率不能相应增加。(4) 运动时静脉回心血量增加和外周动脉血管扩张的功能受损。

运动康复可以通过改善内皮功能、抑制炎症反应和影响神经内分泌系统等多种途径提高 HFpEF 患者的心血管储备功能和生活质量。诸多研究都表明训练后 HFpEF 组不仅运动峰值耗氧量增加, 心房储备和心室舒张功能也得到不同程度改善^[28]。对于临床状态稳定的 HFpEF 患者, 运动康复有望成为一种行之有效的非药物治疗手段。但年老体弱的 HFpEF 患者采用这种治疗是否同样安全有效、训练需要达到何种强度才能获得最大收益等问题还悬而未决, 很多大规模的临床试验仍在进行中。

7 老化

HFpEF 的发生与年龄的增长密切相关。增龄是心血管疾病的独立危险因素, 还伴随其他危险因素暴露时间的延长。心肌老化表现为细胞坏死和凋亡增加、线粒体脱氧核糖核酸 (DNA) 损伤及能量利用障碍、小分子核糖核酸 (microRNA) 转录后调节异常和细胞内一氧化氮活性下降等诸多改变, 均使心肌主动松弛功能障碍和僵硬增加, 进而造成心脏舒张功能不全^[29]。

HFpEF 目前仍缺少有效的治疗, 一个重要原因是其涉及的病理生理机制众多, 患者存在高度的异质性。唯有将 HFpEF 分为临床特点、病理生理机制和预后相同或相近的几个亚型, 才能有针对地开展治疗。一项研究运用计算机技术对 397 例 HFpEF 患者的合并疾病、临床表现、化验指标和超声心动图等影像学参数进行综合分析, 成功将 HFpEF 分为 3 种亚型; 另外 107 例 HFpEF 患者根据其特点被纳入 3 种亚型的任意一种, 为期 2 年的随访发现, 此种分型与预后有很好的相关性^[30]。

HFpEF 有着不同于 HFrEF 的独特病理生理机制, 对其

深入研究, 将为疾病分类、临床试验设计和新治疗手段的开发提供更多依据。

参考文献

- [1] Brouwers FP, Hillege HL, van Gilst WH, et al. Comparing new onset heart failure with reduced ejection fraction and new onset heart failure with preserved ejection fraction: an epidemiologic perspective. *Curr Heart Fail Rep*, 2012, 9: 363–368.
- [2] Jessup M, Greenberg B, Mancini D, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase in patients with advanced heart failure. *Circulation*, 2011, 124: 304–313.
- [3] Reil JC, Hohl M, Reil GH, et al. Heart rate reduction by If inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2839–2849.
- [4] Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, et al. Effect of if-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 1330–1338.
- [5] Maier LS, Layug B, Karwatowska E. Ranolazine for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALL-DHF proof-of-concept study. *JACC Heart Fail*, 2013, 1: 115–122.
- [6] Kelly A, Elliott EB, Matsuda R, et al. The effect of K201 on isolated working rabbit heart mechanical function during pharmacologically induced Ca^{2+} overload. *Br J Pharmacol*, 2012, 165: 1068–1083.
- [7] Guo W, Schafer S, Greaser ML, et al. RBM20, a gene for hereditary cardiomyopathy, regulates titin splicing. *Nat Med*, 2012, 18: 766–773.
- [8] Borbely A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, et al. Hypophosphorylation of the stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res*, 2009, 104: 780–786.
- [9] González A, López B, Querejeta R, et al. Filling pressures and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction. *Hypertension*, 2010, 55: 1418–1424.
- [10] van Kimmenade RR, Januzzi JL. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem*, 2012, 58: 127–138.
- [11] Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implication. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9: 1146–1155.
- [12] Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*, 2014, 2: 113–122.
- [13] Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 263–271.
- [14] 赵地, 王维, 张小娟, 等. 阿托伐他汀对小鼠压力负荷诱导的心室重构的保护作用及机制研究. *中国循环杂志*, 2015, 30: 1090–1095.
- [15] Redfield M, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013, 309: 1268–1277.
- [16] Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized double-blind, placebo controlled, single-dose study. *Chest*, 2014, 146: 1274–1285.
- [17] Pieske B, Butler J, Filippatos G, et al. Rationale and design of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure (SOLVING) study. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16: 1026–1038.
- [18] Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, 380: 1387–1395.
- [19] Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circulation*, 2015, 132: 402–414.
- [20] Laurent G, Eicher JC, Mathe A, et al. Permanent left atrial pacing therapy may improve symptoms in heart failure patients with preserved ejection fraction and atrial dyssynchrony: a pilot study prior to a national clinical research programme. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15: 85–93.
- [21] Sondergaard L, Reddy V, Kaye D, et al. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16: 796–801.
- [22] Salamon JN, Kelesidis I, Msaouel P, et al. Outcomes in World Health Organization group II pulmonary hypertension: mortality and readmission trends with systolic and preserved ejection fraction induced pulmonary hypertension. *J Card Fail*, 2014, 20: 467–475.
- [23] 何建国, 杨涛. 肺动脉高压治疗新视野. *中国循环杂志*, 2014, 29: 761–763.
- [24] Hansdotir S, Groskreutz DJ, Gehlbach BK. WHO's in second? : a practical review of world health organization group 2 pulmonary hypertension. *Chest*, 2013, 144: 638–650.
- [25] Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, et al. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*, 2014, 113: 1211–1216.
- [26] Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306: H1364–1370.
- [27] van Empel VP, Mariani J, Borlaug BA. Impaired myocardial oxygen availability contributes to abnormal exercise hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3: e001293.
- [28] Edelmann F, GeKitzmanbrich G, Düngen HD, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 1780–1791.
- [29] Loffredo FS, Nikolova AP, Pancoast JR, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: molecular pathways of the aging myocardium. *Circ Res*, 2014, 115: 97–107.
- [30] Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenotyping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 2015, 131: 269–279.

(收稿日期: 2016-03-04)

(编辑: 王宝茹)

综述

经皮肺动脉瓣置入术——现状和未来方向

刘倩倩综述, 逢坤静审校

摘要 累及右心室流出道的复杂先天性心脏病患者常常由于反复发作的右心室流出道功能障碍, 而需要多次外科手术。经皮肺动脉瓣置入术 (PPVI) 逐渐发展成为肺动脉狭窄和肺动脉反流的非手术替代治疗措施。在治疗右心室流出道功能障碍方面, PPVI 过程安全有效, 能够改善患者症状、运动耐量以及双心室血流动力学。本综述主要讨论目前 PPVI 的应用实践、证据和未来前景。

关键词 综述; 心脏病; 瓣膜假体植入; 肺动脉瓣

先天性心脏病发生率在活胎中占 5~8%^[1]。在成人, 患病率约为 1/150^[2]。大约 20% 的先天性心脏病新生儿存在肺动脉瓣或右心室流出道畸形, 如法乐四联症、共同动脉干和肺动脉闭锁^[3]。对于这一类患者, 在出生后第一个月即进行外科手术矫治能够改善患者预后^[4]。右心室流出道重建的外科矫治策略包括跨环补片扩大、生物瓣置入和带瓣管道^[2, 5, 6]。对于复杂先天性心脏病的右心室流出道外科干预的耐受性取决于患者年龄和所用组织材料类型^[5, 7]。然而由于多种机制的作用, 如肺动脉瓣反流, 自身生长, 外管道狭窄, 瓣膜狭窄, 管道扭曲, 胸骨压迫, 血管内膜增生, 外管道钙化和动脉瘤的变形, 导致这些患者右心室流出道功能障碍不断进展^[5, 8]。因此, 在整个生命历程中需要反复外科手术干预。尽管外科手术干预死亡率低, 但是并发症的发生率显著升高, 特别是反复手术的患者^[9, 10]。在此种临床背景下, 经皮肺动脉瓣置入术 (PPVI) 应运而生, 成为治疗右心室流出道功能障碍的非手术、少创伤的替代疗法。本文将综述 PPVI 操作过程、装置、适应证和禁忌证、并发症、预后和未来发展方向。

1 装置和技术

2000 年, Bonhoeffer 等^[11]、赵世华^[12]首次行 PPVI。装置的改进促进了 Melody 经导管肺动脉瓣 (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) 的发展, 改进后的装置由裸金属铂—合金支架和人工缝制带瓣牛颈静脉构成^[3, 13]。目前, Melody 经导管肺动脉瓣有直径 16 mm 和 18 mm 两种规格, 分别能够扩展到 18 mm 或 20 mm, 和 18、20 或 22 mm。这一装置被折叠在导管中, 由一个长 22-F 鞘管输送。这种“球囊对球囊”技术能够实现阶梯式控制调节, 因为在里面的球囊膨胀后, 瓣膜仍然能够被重新复位。输送系统还包括一个鞘上鞘筒, 能够在穿刺部位发挥止血作用^[3, 14]。

Edwards 肺动脉瓣是一种三叶式牛心包组织瓣缝合于不锈钢支架中, 规格有直径 23 mm 和 26 mm, 由 22-F 或 24-F 的输送鞘管输送。这一装置独特之处在于有近端封闭设计以预防瓣周漏。应用 Edwards (Retroflex-3) 输送系统置入该瓣膜, Retroflex-3 输送系统由一个指引导管和一个单球囊导管

组成。

操作前的仔细评估对于成功进行 PPVI 至关重要, 需要多学科合作。超声心动图评估右心室和左心室的收缩和舒张功能, 以及心脏各房室腔内径, 血流多普勒检查评估右心室流出道梗阻和肺动脉瓣反流的严重程度^[13, 15, 16]。心脏磁共振检查以评估右心室容积, 右心室流出道形态以及是否符合 PPVI 适应证^[13, 16, 17]。PPVI 是在全麻下经股静脉、颈静脉或锁骨下静脉穿刺实施。

由于复杂先天性心脏病患者的冠状动脉 (冠脉) 解剖结构变异, 大约 5% 的 PPVI 候选患者在瓣张开及右心室流出道扩张后存在冠脉受压的风险^[18]。为了避免这一潜在的致命并发症, 常规行主动脉和冠脉造影, 并同时于瓣膜置入部位行高压球囊扩张。如果用这种方式观察到冠脉血流受阻, PPVI 是禁忌的^[15]。除了评估冠脉风险, 右心室流出道的球囊预扩张也至关重要, 能够协助输送装置通过钙化的或因外科手术严重狭窄畸形的右心室流出道^[19]。然而理论上, 球囊后扩张会引起肺动脉瓣反流, 破坏瓣膜的支撑骨架。尽管如此, 这些发现并没有被临床研究所证实^[19, 20]。因此, 球囊后扩张被用于进一步扩张瓣膜和术后右心室流出道压差仍显著的情况下改善血流动力学。

2 经验探索

从整体上, PPVI 临床试验和注册研究的人群为右心室流出道手术后出现肺动脉瓣反流和或右心室流出道狭窄的患者。在以往研究中肺动脉瓣反流的标准是伴有明显症状、右心室功能障碍和或右心室扩张的中至重度反流^[13, 15, 16]。狭窄要求压差大于 35~40 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或右心室与主动脉的压力比大于 0.67^[13, 15, 16, 20]。在右心室流出道功能障碍的患者, PPVI 使右心室流出道压力恢复正常, 置入术后即解决了肺动脉瓣反流的问题。同时也改善了运动耐量和右心室收缩功能^[17, 20~22]。对于肺动脉瓣反流的治疗改善了右心室的容量负荷, 使右心室容积降低, 逆转了重构。重要的是, 右心室重构的逆转将伴随左心室充盈的改善, 和左心室舒张末容积的增加^[17]。此外左心室收缩功能也得到改善, 体现在左

心室每搏量和主动脉压力的增加^[17, 22]。PPVI 血流动力学方面获益仍然处于中期和长期随访中。

尚没有外科手术干预和 PPVI 的“头对头”比较研究。PPVI 被认为是对于右心室流出道功能障碍安全有效的替代治疗, 能够避免或者延迟开胸外科治疗以及其伴随的死亡率。因此, PPVI 的再干预率至关重要, 因为介入过程并不是完全没有风险。从整体上看, PPVI 的免再干预率在随访 1 年、2 年和 4 年期分别大于 90%, 80% 和 70%^[16, 19, 22, 23]。最近来自美国临床试验数据报道, 5 年免再干预率和免再置入率分别为 (76 ± 4)% 和 (92 ± 3)%^[24]。影响再干预率的因素包括 PPVI 后居高不下的右心室流出道压差^[16, 24]和支架受压或瓣膜展开后支架反弹^[19]。于右心室流出道行预扩张^[19, 24]或增长操作经验^[16], 能够使免再干预时间更长久。由于缺乏充分的长期随访数据, 目前尚不清楚所有 PPVI 患者最终是否需要再次行 PPVI 操作。

3 适应证和禁忌证

2010 年欧洲心脏学会和欧洲儿童心脏协会指南推荐 PPVI 和外科手术肺动脉瓣置换术应用相同的适应证^[25]。在有症状的患者, 右心室收缩压大于 60 mmHg (三尖瓣反流速度 >3.5 m/s) 和 (或) 中至重度肺动脉瓣反流。对于无症状的患者, 在下列情况, 推荐应用 PPVI: 严重右心室流出道狭窄和 (或) 重度肺动脉瓣反流伴活动耐量下降, 逐渐进展的右心室扩大、右心室收缩功能障碍和三尖瓣反流, 右心室收缩压 >80 mmHg, 或持续存在的室性或房性心律失常^[25]。

在 PPVI 技术形成之前, 患者和医生在遇到右心室流出道功能障碍时都诉诸于再次外科手术, 这必定会延误干预的时机, 影响心室功能的恢复, 并且使患者更容易出现心源性死亡^[3, 26]。Borik 等^[27]近期研究结果表明 PPVI 干预时年龄越小, 获益越大。研究者观察到较小年龄组左心室射血分数、氧耗量和右心室舒张末容积增加, 得出结论: 较早进行 PPVI 血流动力学获益更大。更安全和更耐用的经皮肺动脉瓣支架的发明将把治疗的重点由药物治疗转移到较早进行 PPVI^[28]。

2011 年美国心脏协会、美国儿科学会和心血管造影和介入学会发表科学声明: 对于出现中至重度肺动脉瓣反流或狭窄的患者, PPVI 为 IIa 类推荐 (证据水平: B)^[29]。PPVI 不推荐用于自身右心室流出道或补片扩大的右心室流出道或管道内径小于 16 mm 的情况。绝对禁忌证包括活动性感染、中心静脉阻塞和右心室流出道扩张时观察到冠状动脉受压^[25, 29]。

4 并发症

经皮瓣膜支架结构破坏发生于约 30% 的 PPVI 病例^[30, 31]。Nordmeyer 等^[30]将支架破坏类型分为三型, 包括: I 型, 未失去支架的完整性; II 型, 失去支架的完整性; III 型, 破坏的支架片段分离或形成栓塞。虽然这是一种常见的并发症, 但是大多数支架破坏属于非临床相关的 I 型破坏, 常规的 X 线检查即可诊断^[19, 31]。尽管如此, 支架破坏所造成的右心室流出道梗阻是 PPVI 术后再干预的最常见原因^[16, 22]。I 型破坏能够进展为更严重的类型, II 型和 III 型可以通过“瓣中瓣”的方法来处理, 如果 III 型引起远端栓塞时则需要外科干预^[15, 16, 32]。

经皮肺动脉瓣支架破坏的危险因素包括: 年龄小, 术前术后右心室流出道压差大, 较小的造影导管内径, 支架膨胀后反弹或受压, 瓣的位置刚好位于胸骨下^[19, 30, 33]。于行 PPVI 前在右心室流出道行支架预扩张, 能够降低支架破坏发生率

并且能够延长免再干预的时间^[19, 31]。虽然支架预扩张过程增加了 X 线透视时间, 但是裸金属支架是瓣膜置入术的里程碑。PPVI 可以在支架置入时同时进行, 也可以在支架预扩张后 2~3 个月待内皮生长后再进行。

PPVI 后发生感染性心内膜炎的风险是 2.4% 人年^[34]。约一半以上的感染性心内膜炎的发生与置入瓣膜无直接关系, 而且多数能够对抗生素敏感而不需要手术干预。然而, 感染性心内膜炎会导致瓣膜移位, 需要再次行 PPVI, 甚至引起败血症相关的死亡^[34]。较高的右心室流出道压差, 及其引起的湍流、原位血栓, 参与了 PPVI 后心内膜炎形成的病理生理过程^[35]。PPVI 相关死亡率很低, 通常是与其伴随疾病相关, 而不是和操作本身有关。

在支架展开前后球囊扩张有导致右心室流出道撕裂的潜在风险。危险因素包括严重的右心室流出道钙化和同种瓣移植。据报道尽管此类并发症的发生率为 9%, 但多数病例并不伴随血流动力学的破坏, 并能够通过内覆支架来解决, 很少需要通过外科手术处理^[25, 36]。其它需要急诊外科处理的并发症较少出现, 例如瓣膜移位和栓塞、肺动脉阻塞和破裂、冠脉受压等。

5 未来发展方向

目前, PPVI 的适应证仅限于外科手术右心室流出道管道的功能障碍 (包括行过 Ross 手术的左心疾病), 管道内径扩大在 18~20 mm (Melody 瓣) 和 23~26 mm (Sapien 瓣) 之间^[14, 21, 37]。然而, 据估计只有 <20% 的先心病和右心室流出道功能障碍的患者符合如此严格的标准^[38, 39]。大多数能从 PPVI 获益的患者都是非适应证应用, 例如自身右心室流出道或经跨环补片扩大的右心室流出道、生物瓣或外管道内径小 (<16 mm)。

Boshoff 等^[38]报道了 23 例非适应证应用的 PPVI 病例, 包括 8 例未使用外管道的跨环补片扩大的右心室流出道情况、2 例肺动脉瓣狭窄和 13 例内径小的外管道。在平均随访时间 1.2 年时, 右心室流出道峰值压差显著降低, 没有出现超过轻度的肺动脉瓣反流。两例患者因出现再狭窄而再次干预。在随访中没有出现血管并发症、支架破坏或瓣膜移位。Meadow 等^[40]发现了解决右心室至肺动脉压差的办法, 成功随访 31 例自身或无外管道的右心室流出道功能障碍行 PPVI 的患者。类似的鼓舞人心的结果同样在生物瓣功能障碍后经皮行“瓣中瓣”病例中观察到。Gillespie 等^[41]报道了 104 例生物瓣后行 PPVI 的病例, 在中位随访时间为 1 年时, 观察到 4 例再狭窄, 肺动脉瓣反流程度没有超过轻度的病例, 在随访中, 发现 2 例病例出现支架破坏, 都不需要再干预。从整体上看, 2 年的免再干预率 > 90%, 而且没有操作相关的死亡发生。

与严格遵照适应证相比, 非适应证性应用伴随并发症增加。此外, 关于非适应证性应用还有责任和伦理的问题。然而, 有些情况属于在医疗机构中根据已发表的数据和或标准的实践, PPVI 是存在临床适应证的, 但是如果按照监管机构条例, 仍然是非适应证性应用。在这种情况下, 就会出现因为严格限制适应证而使患者失去有效的治疗措施。随着 PPVI 技术的发展, 越来越多的关于 PPVI 应用于自身、内径小的、非管道置入的右心室流出道病例的更大规模临床研究的开展, 在不久的将来会扩大 PPVI 适应证。同时, 临床医生在考虑非适应证性应用时必须具体情况具体分析, 评估其个体化临

床适用性。

一系列创新性技术不断涌现, 致力于扩大 PPVI 的适用人群, 尤其是在右心室流出道扩张的患者。如果 PPVI 应用于扩大的右心室流出道有效, 新的技术和装置将会使多于 50% 的右心室流出道功能障碍患者符合适应证^[39]。在 2010 年, Schievano 等^[42]报道了一例经导管自膨胀的肺动脉瓣成功扩张。这一装置后来被称作自体流出道装置 (Medtronic), 已经在临床试验的豁免评估中完成了登记。它有一个沙漏轮廓线, 在两端内径相对大, 中间部位内径相对小。镍钛诺支架的自膨胀特性, 在理论上, 能够改善在不同右心室流出道形态的情况下瓣的稳定性。

Venous 肺动脉瓣支架 (中国, 上海) 是一种新型的自膨胀经皮肺动脉装置, 由三叶的猪肺动脉瓣和周围的镍钛金属支架框架组成, 由 14- 或 22-F 鞘管输送, 瓣的规格有 20~32 mm 不等。小规模临床研究证实了 Venous 肺动脉瓣支架的安全性和有效性^[43, 44]。鉴于该装置能够适用于经跨环补片扩大的右心室流出道, 在将来如果这一好的结果经更多临床研究结果证实后, 该种装置将会在 PPVI 适应证拓宽方面发挥重要的作用。同样, Sapien XT (Edwards 生命科学) 29 mm 规格的瓣可以用于较大内径右心室流出道的替代治疗, 虽然这种瓣在肺动脉位置并没有经过充分的研究证实。旨在减小右心室流出道内径的经皮肺动脉瓣支架已经在羊的右心室流出道成功置入, 但是在人身上还需进一步研究^[45, 46]。其他先进的技术已经在散发的、右心室流出道几何形态复杂的患者身上成功应用, 包括在双侧肺动脉置入 Melody 经导管肺动脉瓣^[47], 以及肺动脉“jailing”技术, 即折叠的裸金属支架从肺动脉分叉至右心室流出道膨胀, 作为 PPVI 的锚^[48]。

适合 PPVI 的患者有时也会因操作过程中需要大规格鞘管而受到限制。Berman 等^[49]报道了 25 例体重 <30 kg 的患者 (中位年龄 8 岁, 中位体重 21.4 kg) PPVI 操作过程中较好的血流动力学结局。其中, 有 1 例患者因输送鞘管所限没有行 PPVI, 此外, 另外一名患者在输送装置经过股髂动脉时造成创伤而形成腹腔血肿。目前正在发展小型的装置, 将会使其应用于低龄儿科患者时更安全。

和结构心脏病学团队一样, 将心脏外科和心脏介入紧密结合的杂交手术过程将会进一步发展 PPVI。目前, 阜外医院结构心脏病中心和小儿超声科合作开展 Venous 肺动脉瓣支架临床研究, 评估经皮介入人工心脏瓣膜置入术在右心室流出道狭窄的先天性心脏病并发严重肺动脉瓣反流患者的可行性、安全性和有效性, 已经取得初步结果, 我们将会持续观察评估并报道其长期预后情况及再干预率。

6 总结

PPVI 已被证实为治疗右心室流出道功能障碍的安全、有效的非手术治疗策略。PPVI 操作成功率高, 能够较长久地解决右心室至肺动脉压差, 以及较低的操作后肺动脉瓣反流发生率。小于 25% 的患者在 PPVI 后 5 年内需要再次重复干预, 其中多数是由于经皮瓣膜支架框架的破坏。将来, 这一领域的发展旨在降低并发症、改善再干预率, 更重要的是, 扩大这一先进技术适应证人群。在非适应证人群的应用、创新装置和新技术方面的临床研究, 将会拓宽 PPVI 应用于自身右心室流出道、内径小的外管道以及经补片扩大的右心室流出道。

参考文献

- [1] Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, et al. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998–2005. *J Pediatr*, 2008, 153: 807–813.
- [2] Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: e143–e263.
- [3] McElhinney DB, Hennesen JT. The Melody(R) valve and Ensemble(R) delivery system for transcatheter pulmonary valve replacement. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1291: 77–85.
- [4] Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med*, 1993, 329: 593–599.
- [5] Yuan SM, Mishaly D, Shinfeld A, et al. Right ventricular outflow tract reconstruction: valved conduit of choice and clinical outcomes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2008, 9: 327–337.
- [6] 凤玮, 李守军. 外管道在复杂心脏畸形治疗中的应用. *中国循环杂志*, 2007, 22: 393–399.
- [7] Brown JW, Ruzmetov M, Rodefeld MD, et al. Right ventricular outflow tract reconstruction with an allograft conduit in non-ross patients: risk factors for allograft dysfunction and failure. *Ann Thorac Surg*, 2005, 80: 655–663, 663–664.
- [8] Wells WJ, Arroyo HJ, Bremner RM, et al. Homograft conduit failure in infants is not due to somatic outgrowth. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 124: 88–96.
- [9] Kanter KR, Budde JM, Parks WJ, et al. One hundred pulmonary valve replacements in children after relief of right ventricular outflow tract obstruction. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73: 1801–1806, 1806–1807.
- [10] Lange R, Weipert J, Homann M, et al. Performance of allografts and xenografts for right ventricular outflow tract reconstruction. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71(5 Suppl): S365–S367.
- [11] Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet*, 2000, 356: 1403–1405.
- [12] 赵世华. 中国先天性心脏病介入治疗: 成功与挑战. *中国循环杂志*, 2013, 28: 565–567.
- [13] Zahn EM, Hellenbrand WE, Lock JE, et al. Implantation of the melody transcatheter pulmonary valve in patients with a dysfunctional right ventricular outflow tract conduit early results from the u. s. Clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 1722–1729.
- [14] Hascoet S, Acar P, Boudjemline Y. Transcatheter pulmonary valvulation: current indications and available devices. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014, 107: 625–634.
- [15] Eicken A, Ewert P, Hager A, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation: two-centre experience with more than 100 patients. *Eur Heart J*, 2011, 32: 1260–1265.
- [16] Lurz P, Coats L, Khambadkone S, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation*, 2008, 117: 1964–1972.
- [17] Khambadkone S, Coats L, Taylor A, et al. Percutaneous pulmonary

- valve implantation in humans: results in 59 consecutive patients. *Circulation*, 2005, 112: 1189–1197.
- [18] Morray BH, Mcelhinney DB, Cheatham JP, et al. Risk of coronary artery compression among patients referred for transcatheter pulmonary valve implantation: a multicenter experience. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6: 535–542.
- [19] Mcelhinney DB, Cheatham JP, Jones TK, et al. Stent fracture, valve dysfunction, and right ventricular outflow tract reintervention after transcatheter pulmonary valve implantation: patient-related and procedural risk factors in the US Melody Valve Trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4: 602–614.
- [20] Butera G, Milanese O, Spadoni I, et al. Melody transcatheter pulmonary valve implantation. Results from the registry of the Italian Society of Pediatric Cardiology. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81: 310–316.
- [21] Kenny D, Hijazi ZM, Kar S, et al. Percutaneous implantation of the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve for conduit failure in the pulmonary position: early phase 1 results from an international multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 2248–2256.
- [22] Mcelhinney DB, Hellenbrand WE, Zahn EM, et al. Short- and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded multicenter US melody valve trial. *Circulation*, 2010, 122: 507–516.
- [23] Vezmar M, Chaturvedi R, Lee KJ, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation in the young 2-year follow-up. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3: 439–448.
- [24] Cheatham JP, Hellenbrand WE, Zahn EM, et al. Clinical and hemodynamic outcomes up to 7 years after transcatheter pulmonary valve replacement in the US melody valve investigational device exemption trial. *Circulation*, 2015, 131: 1960–1970.
- [25] Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*, 2010, 31: 2915–2957.
- [26] Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, et al. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of fallot: are we operating too late?. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 1670–1675.
- [27] Borik S, Crean A, Horlick E, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation: 5 years of follow-up: does age influence outcomes?. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8: e1745.
- [28] Aboulhossn J, Levi DS. Percutaneous pulmonary valve implantation: is earlier valve implantation better?. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8: e2260.
- [29] Feltes TF, Bacha E, Beekman RR, et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123: 2607–2652.
- [30] Nordmeyer J, Khambadkone S, Coats L, et al. Risk stratification, systematic classification, and anticipatory management strategies for stent fracture after percutaneous pulmonary valve implantation. *Circulation*, 2007, 115: 1392–1397.
- [31] Nordmeyer J, Lurz P, Khambadkone S, et al. Pre-stenting with a bare metal stent before percutaneous pulmonary valve implantation: acute and 1-year outcomes. *Heart*, 2011, 97: 118–123.
- [32] Nordmeyer J, Coats L, Lurz P, et al. Percutaneous pulmonary valve-in-valve implantation: a successful treatment concept for early device failure. *Eur Heart J*, 2008, 29: 810–815.
- [33] Mcelhinney DB, Bergersen L, Marshall AC. In situ fracture of stents implanted for relief of pulmonary arterial stenosis in patients with congenitally malformed hearts. *Cardiol Young*, 2008, 18: 405–414.
- [34] Mcelhinney DB, Benson LN, Eicken A, et al. Infective endocarditis after transcatheter pulmonary valve replacement using the Melody valve: combined results of 3 prospective North American and European studies. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6: 292–300.
- [35] Patel M, Iserin L, Bonnet D, et al. Atypical malignant late infective endocarditis of Melody valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143: e32–e35.
- [36] Boudjemline Y, Malekzadeh-Milani S, Patel M, et al. Predictors and outcomes of right ventricular outflow tract conduit rupture during percutaneous pulmonary valve implantation: a multicentre study. *EuroIntervention*, 2016, 22: 1053–1062.
- [37] Odemis E, Guzeltas A, Saygi M, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation using Edwards SAPIEN transcatheter heart valve in different types of conduits: initial results of a single center experience. *Congenit Heart Dis*, 2013, 8: 411–417.
- [38] Boshoff DE, Cools BL, Heying R, et al. Off-label use of percutaneous pulmonary valved stents in the right ventricular outflow tract: time to rewrite the label?. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81: 987–995.
- [39] Schievano S, Coats L, Migliavacca F, et al. Variations in right ventricular outflow tract morphology following repair of congenital heart disease: implications for percutaneous pulmonary valve implantation. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2007, 9: 687–695.
- [40] Meadows JJ, Moore PM, Berman DP, et al. Use and performance of the Melody Transcatheter Pulmonary Valve in native and postsurgical, nonconduit right ventricular outflow tracts. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 374–380.
- [41] Gillespie MJ, Rome JJ, Levi DS, et al. Melody valve implant within failed bioprosthetic valves in the pulmonary position: a multicenter experience. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5: 862–870.
- [42] Schievano S, Taylor AM, Capelli C, et al. First-in-man implantation of a novel percutaneous valve: a new approach to medical device development. *EuroIntervention*, 2010, 5: 745–750.
- [43] Cao QL, Kenny D, Zhou D, et al. Early clinical experience with a novel self-expanding percutaneous stent-valve in the native right ventricular outflow tract. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 84: 1131–1137.
- [44] Promphan W, Prachasilchai P, Siripornpitak S, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation with the Venus P-valve: clinical experience and early results. *Cardiol Young*, 2015: 1–13.
- [45] Basquin A, Pineau E, Galmiche L, et al. Transcatheter valve insertion in a model of enlarged right ventricular outflow tracts. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139: 198–208.
- [46] Amahzoune B, Szymansky C, Fabiani JN, et al. A new endovascular size reducer for large pulmonary outflow tract. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37: 730–732.
- [47] Gillespie MJ, Dori Y, Harris MA, et al. Bilateral branch pulmonary artery melody valve implantation for treatment of complex right ventricular outflow tract dysfunction in a high-risk patient. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4: e21–e23.
- [48] Boudjemline Y, Legendre A, Ladouceur M, et al. Branch pulmonary artery jailing with a bare metal stent to anchor a transcatheter pulmonary valve in patients with patched large right ventricular outflow tract. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5: e22–e25.
- [49] Berman DP, Mcelhinney DB, Vincent JA, et al. Feasibility and short-term outcomes of percutaneous transcatheter pulmonary valve replacement in small (<30 kg) children with dysfunctional right ventricular outflow tract conduits. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 142–148.

(收稿日期: 2016-01-10)

(编辑: 曹洪红)

综述

脱氢表雄酮在肺动脉高压中的研究进展

张艺韬综述, 曾伟杰、程康林审校

摘要 脱氢表雄酮是一种起源于肾上腺的由胆固醇合成的类固醇激素, 脱氢表雄酮与脱氢表雄酮硫酸酯是循环中含量最高的激素。肺动脉高压是一种多因素介导的、可以恶化心血管及呼吸系统疾病的病理生理异常。许多动物实验已经证明了脱氢表雄酮是一个强效的抗增殖、促凋亡、改善血管重构以及舒张血管的药物。对于脱氢表雄酮的作用机制有一个清晰的认识也许能为肺动脉高压的治疗提供一个新的方法。

关键词 综述; 硫酸脱氢表雄酮; 高血压, 肺性

脱氢表雄酮 (DHEA) 是一种起源于肾上腺的由胆固醇合成的类固醇激素^[1]。在人体中, DHEA 是含量最多的类固醇激素, 肺动脉高压是一类涉及到大量的临床症状, 可以加剧心血管及呼吸系统疾病的一组病理生理学病变, 并存在较高的死亡率。目前越来越多的证据表明 DHEA 可能对肺动脉高压有效^[2-4]。对 DHEA 在肺动脉高压中所扮演的角色有一个更好的了解或许可以给临床治疗提供些许参考。本文旨在阐述 DHEA 在肺动脉高压中所扮演的角色。我们将从一个独特的视角来介绍 DHEA 对肺动脉高压的影响及其分子生物学机制。

1 脱氢表雄酮的合成与代谢

DHEA 是血浆中浓度最高的类固醇激素。化学名为 3 β -羟基雄甾-5-烯-17-酮, 它是一种具有胆固醇 Δ 5, 6-双键及可酯化 3 β -羟基的甾体, 分子式 C₁₉H₂₈O₂, 相对分子质量 288.43, 吸收波长范围为 200~215 nm^[5]。在人及其它灵长类动物中, DHEA 最初由肾上腺皮质的网状带分泌。该分泌受促肾上腺皮质激素 (ACTH) 及其它脑垂体因素调节, 人体中肾上腺皮质激素每天分泌约 75%~90% 的 DHEA, 余下的则由睾丸和卵巢产生^[6]。DHEA 主要以脱氢表雄酮硫酸酯 (DHEAS) 的形式进入血液循环中, 后者的血浆浓度是前者的 300~500 倍。DHEA 与 DHEAS 在磺基转移酶以及类固醇硫酸酯酶作用下互相转换。因此, 不同组织中 DHEA 磺基转移酶以及类固醇硫酸酯酶的表达不同主要取决于 DHEA 储存和 DHEA 新陈代谢间的平衡。胎儿的 DHEAS 水平大约在 3~7 μ M/L, 出生后则迅速降低并且维持在较低水平直至肾上腺机能初现, 到 30 岁以前, 血液中 DHEAS 的浓度持续升高, 峰值为 10 μ M/L 左右^[7]。血液循环中 DHEAS 的浓度有明显的性别差异: 男性 (10 μ M/L) 高于女性 (5 μ M/L)^[8], 并且成年人血液中该激素浓度逐渐降低。

2 脱氢表雄酮与肺动脉高压

2.1 肺动脉高压的定义与分类

肺动脉高压是指人在静息状态下通过右心导管 (RHC) 测

量平均肺动脉压力 (mPAP) \geq 25 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 的一类疾病^[9]。自 1988 年开始, 肺动脉高压的分类正逐步的完善, 到目前为止, 大致可分为几类: (1) 动脉性肺动脉高压; (2) 左心疾病相关的肺动脉高压; (3) 肺疾病和 (或) 缺氧导致的肺动脉高压; (4) 慢性血栓栓塞性肺动脉高压以及其他肺动脉阻塞; (5) 原因不明或多因素导致的肺动脉高压。目前国际上肺动脉高压的数据很少, 在英国, 肺动脉高压的患病率为 97/100 万人, 男女比约为 1:1.8, 美国肺动脉高压患者的死亡率约为 4.5~12.3/10 万人^[9, 10]。

2.2 肺动脉高压患者的性别差异

近年来, 随着对肺动脉高压病理生理学特征以及治疗选择的逐渐深入, 人们发现了一个重要的现象: 在该病的发病率上有明显的性别差异, 女性肺动脉高压的发病率远高于男性 (NIH 登记注册研究显示女性: 男性为 1.7:1, 而更多的最近的登记注册研究结果提示女性: 男性在 1.4:1~4.1:1 不等^[11]), 而预后方面, 肺动脉高压患者男性的预后明显差于女性 (法国的登记注册研究显示女性与男性患者的死亡率之比为 0.375:1, 欧洲的登记注册研究也提示了男性患者死亡风险高于女性, 美国的 REVEAL 注册研究也提示 60 岁以上男性患者死亡风险增高^[11, 12]。很遗憾, 到目前为止, 我们无法从上述性别差异中得出结论甚至是共识, 即性激素对肺动脉高压是有益还是有害。然而, DHEA 既能转化成睾酮, 亦可以转化成雌激素, 能否对 DHEA 治疗有所帮助呢? 这是本文旨在探讨的问题。

2.3 脱氢表雄酮对肺动脉高压的影响

Farrukh 等^[13]在动物实验中证明了 DHEA 是肺血管扩张剂以及通过开放钾离子通道 (K_{ca}) 来抑制急性缺氧型肺血管收缩, 自此以来, 越来越多的研究报道了 DHEA 对肺动脉高压的影响。

2.3.1 动物实验方面

在动物实验方面, 每 2 天口服 DHEA (30 mg/kg) 已经被许多学者证实^[14-18]对缺氧或者野百合碱导致肺动脉高压的大

基金项目: 国家自然科学基金 - 青年科学基金项目 (81400301)

作者单位: 510000 广东省广州市, 中山大学附属第六医院 心血管内科

作者简介: 张艺韬 硕士研究生 主要研究方向为心血管专业 Email: Casillatao@163.com 共同通讯作者: 曾伟杰 Email: zengwj2011@126.com

程康林 Email: chengkangling@126.com

中图分类号: R543.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0928-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.024

鼠有效。(1) DHEA 可以降低缺氧导致肺动脉高压大鼠的肺动脉压^[14], 该现象最初由 Bonnet 等发现, 此后得到了很多研究证实;(2) DHEA 可以降低右心室收缩压, 而对全身血压、心率无明显影响;(3) DHEA 可以降低肺动脉中膜厚度、肺血管阻力^[17, 18];(4) DHEA 可以显著提高心收缩力及心输出量^[18, 19], 但是亦有研究未发现心输出量的差异^[16, 17];(5) DHEA 可以显著减轻右心室肥厚, 使得右心室/左心室+室间隔的质量比(RV/LV+IVS)显著降低, 在结构和功能方面保护右心室;(6) 在野百合碱导致肺动脉高压的模型中, Homma 等^[18]发现相较于未经 DHEA 治疗的大鼠, 就其 30% 的 9 周存活率而言, 经过 DHEA 治疗的模型鼠可以获得 100% 的存活率。

2.3.2 基础实验方面

众所周知, 肺动脉高压是一种多因素导致的疾病^[20], 目前有许多关于 DHEA 对肺动脉平滑肌细胞(PASMC)以及内皮细胞影响的报道, 这也反映了 DHEA 治疗肺动脉高压的机制是多元的, 其具体机制如下:

(1) DHEA 对膜电位以及离子通道的影响: 一些有关人 PASMC 在缺氧环境下的电生理实验已经发现: ① DHEA 通过增加膜两侧钙离子激活的 Kca 开发使细胞膜超极化, 从而保护 PASMC^[21, 22]; ② DHEA 作为大电导钙激活的钾通道(BKca)的开放剂, 通过提高 Kca 对膜电位的敏感性来逆转缺氧对 PASMC 的影响^[21, 22]。在缺氧导致的肺动脉高压模型中, DHEA 提高了 BKca 的活性以及增加了该通道的表达^[14]。而在鼠 PASMC 中, 有研究显示, DHEA 可以通过 Gi 蛋白依赖通路直接抑制 T 型电压依赖性钙通道的钙离子内流^[23]。

(2) DHEA 对 PASMC 中钙离子的影响: PASMC 胞浆中游离钙离子浓度升高不仅是血管收缩的主要刺激因素, 而且在平滑肌肥厚的刺激中也扮演了重要的角色^[23]。在肺动脉高压大鼠以及肺动脉高压患者的 PASMC 细胞中, 细胞内剩余钙离子浓度都有升高, 而在经过 DHEA 治疗后, 该指标显著降低^[14, 23]。但该效应可以被一种电压依赖性钾离子通道(Kv)阻断剂(IBTX, 4AP)以及二硫苏糖醇(DTT)抑制。众所周知, 在缺氧环境下, 肺动脉细胞的氧化还原平衡处在一个还原态中, 这造成了 Kv 的抑制从而导致肺动脉高压^[6], 而 DHEA 可以造成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH/NAD)比值降低, 从而导致细胞氧化。因此, 我们有理由认为, DHEA 可以改变细胞的氧化还原平衡, 使其朝向氧化状态, 从而激动 BKca 以及 Kv。

(3) DHEA 对环鸟苷酸(cGMP)的影响: cGMP 聚集是控制血管舒缩的关键因子, 肺动脉高压的特征之一就是改变肺血管的舒缩。因此, 可以认为, 调整 cGMP 的聚集可能是抵抗肺动脉高压的重要手段, 并且已经用于临床^[6, 24, 25]。Oka 等^[17]发现, 在缺氧导致肺动脉高压模型中, DHEA 可以上调肺动脉可溶性鸟苷酸环化酶蛋白的表达, 同时也增加肺动脉对一氧化氮(NO)的舒张反应性。

(4) DHEA 对缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的影响: HIF-1 α 是机体在缺氧环境下为保持体内氧平衡做出反应的转录因子之一^[26]。在野百合碱导致肺动脉高压模型中, 线粒体活性氧(ROS)降低, HIF-1 α 激活, 这抑制了氧敏感以及电压依赖性钾离子通道 1.5(Kv1.5)的表达, 而阻断这一过程, 如阻断 HIF-1 α 的激活可以恢复 Kv1.5 的功能^[27]。而 DHEA 恰恰能降低 HIF-1 α 的聚集, 这一点已被 Dessouroux 等^[26]

证实, 该实验中缺氧组、DHEA 治疗组的 HIF-1 α mRNA 水平没有改变, 因此考虑 HIF-1 α 降低可能是类固醇的转录后效应。

(5) DHEA 对 Rho 相关螺旋卷曲蛋白激酶(ROCK)信号通路的影响: ROCK 信号通路在血管收缩与重塑中扮演了一个重要的角色, 这个信号通路是被其上游的导致肺血管重塑关键分子激活的, 如血小板衍生生长因子(PDGF)、内皮素-1(ET-1)、5-羟色胺、血管紧张素^[28]。而 ROCK 的激活与肺动脉高压的持续有着密切的关系^[29]。ROCK 信号通路抑制剂在动物实验中的获益在将来被用于临床治疗是十分有希望的。在野百合碱所致肺动脉高压的模型中, DHEA 治疗可以阻止 ROCK 信号通路的激活^[18]。

(6) DHEA 对 Src (一种编码酪氨酸激酶的原癌基因)/信号转导和转录激活因子 3(STAT3)通路的影响: 肺动脉高压是一种以 PASMC 增殖以及抗凋亡为特征的阻塞性血管病变的疾病。这种现象的维持需要促存活转录因子如 STAT3 以及活化 T 细胞核因子(NFAT)的激活。STAT3 通路原理如下: 循环中生长因子、细胞因子等增加诱发 STAT3 活化, 进而增加活化 T 细胞核因子 2(NFATc2)的表达以及激活原癌基因 Pim-1, 一旦被激活, Pim-1 刺激 NFATc2 表达, 从而通过 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)依赖机制促进钙离子依赖 PASMC 的增殖以及抑制线粒体依赖的凋亡^[30]。最近的一项研究发现, DHEA 可以促进肺动脉高压的 PASMC 凋亡, 抑制其增殖并降低细胞内钙离子浓度; 应用在野百合碱导致肺动脉高压的 SD 大鼠身上, 则可以观察到经过 DHEA 治疗后, mPAP 下降, 右心室肥厚减轻。而这些现象, 都与 Src、STAT3、Pim-1、NFATc2, 生存素的抑制以及骨形成蛋白 II 受体(BMPR2)以及微小 RNA-204(miR-204)表达增加有关。这些都说明了 DHEA 可以通过抑制 Src/STAT3 信号通路逆转肺动脉高压。

(7) DHEA 对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)的影响: 葡萄糖是维持生命的必须, 也是细胞代谢中重要的组成部分。糖代谢中的产品或者副产品都被用于许多化学反应, 这些反应往往掌控着细胞的生死。当细胞有能量剩余时, 就会启动磷酸戊糖途径, 而 G6PD 是该途径的关键酶。磷酸戊糖途径产生了保护细胞免受氧化伤害的 NADPH 以及合成 RNA 及 DNA 的原料核糖。在 PASMC 以及右心室中, 缺氧环境可以使 G6PD 活性升高^[19, 31]。在 PASMC 中, G6PD 活性升高可以增加 HIF-1 α 及细胞周期蛋白的表达, 促进细胞增长与增殖以及 CD133+ 细胞分化成平滑肌细胞, 这些现象导致了肺血管重塑^[32]。而 DHEA 恰恰可以抑制 G6PD 的活化, 从而逆转上述现象的发生, 降低细胞内氧化压力, 促进葡萄糖有氧化, 提高乙酰辅酶 A 含量, 减轻心肌细胞自噬, 改善肺血管重塑, 提高心输出量^[19, 31, 32]。

3 结语

在过去的十多年里, DHEA 在心血管疾病中的研究越来越热门。今天, 我们对 DHEA 在血管系统中所扮演的角色有了一个更全面的了解。DHEA 通过促进血管舒张、抗细胞增殖来治疗肺动脉高压。DHEA 对肺动脉高压的益处许多动物实验中已得到证实, 因为 DHEA 是一个安全的并且已得到临床应用的药物, 甚至有样本量很小的试点研究显示 DHEA 对慢性阻塞性肺疾病(COPD)相关肺动脉高压有益^[33]。我们相信不久的将来, DHEA 可以不仅仅局限于动物实验, 而是更进一步到临床试验。

参考文献

- [1] Miller WL. Androgen biosynthesis from cholesterol to DHEA. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 198: 7-14.
- [2] Alzoubi A, Toba M, Abe K, et al. Dehydroepiandrosterone restores right ventricular structure and function in rats with severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304: H1708-1718.
- [3] Paulin R, Meloche J, Jacob MH, et al. Dehydroepiandrosterone inhibits the Src/STAT3 constitutive activation in pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301: H1798-1809.
- [4] Dumas de la Roque E, Quignard JF, Ducret T, et al. Beneficial effect of dehydroepiandrosterone on pulmonary hypertension in a rodent model of pulmonary hypertension in infants. *Pediatr Res*, 2013, 74: 163-169.
- [5] 覃旺军, 李朋梅, 崔刚, 等. 脱氢表雄酮与老年性疾病关系的研究进展. *临床药物治疗杂志*, 2015, 13: 5-8.
- [6] Dumas de la Roque E, Savineau J, Bonnet S. Dehydroepiandrosterone: A new treatment for vascular remodeling diseases including pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther*, 2010, 126: 186-199.
- [7] Campbell BC, Leslie P, Campbell K. Age-related patterns of DHEAS among Turkana males of northern Kenya. *Aging Male*, 2007, 10: 203-209.
- [8] Parker CR Jr. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate production in the human adrenal during development and aging. *Steroids*, 1999, 64: 640-647.
- [9] Galie N, Humbert M, Vachiery J, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2015, 46: 1032-2015.
- [10] 杨涛, 何建国. 左心疾病相关性肺动脉高压预后的研究进展. *中国循环杂志*, 2013, 28: 237-239.
- [11] Lahm T, Tuder RM, Petrache I. Progress in solving the sex hormone paradox in pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307: L7-26.
- [12] Martin YN, Pabelick CM. Sex differences in the pulmonary circulation: implications for pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306: H1253-1264.
- [13] Farrukh IS, Peng W, Orlinska U, et al. Effect of dehydroepiandrosterone on hypoxic pulmonary vasoconstriction: a Ca(2+)-activated K(+)-channel opener. *Am J Physiol*, 1998, 274(2 Pt 1): L186-195.
- [14] Bonnet S, Dumas-de-La-Roque E, Bégueret H, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) prevents and reverses chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 9488-9493.
- [15] Dumas de La Roque E, Bellance N, Rossignol R, et al. Dehydroepiandrosterone reverses chronic hypoxia/reoxygenation-induced right ventricular dysfunction in rats. *Eur Respir J*, 2012, 40: 1420-1429.
- [16] Hampl V, Bibova J, Povysilova V, et al. Dehydroepiandrosterone sulphate reduces chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Eur Respir J*, 2003, 21: 862-865.
- [17] Oka M, Karoor V, Homma N, et al. Dehydroepiandrosterone upregulates soluble guanylate cyclase and inhibits hypoxic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res*, 2007, 74: 377-387.
- [18] Homma N, Nagaoka T, Karoor V, et al. Involvement of RhoA/Rho kinase signaling in protection against monocrotaline-induced pulmonary hypertension in pneumonectomized rats by dehydroepiandrosterone. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 295: L71-78.
- [19] Rawat DK, Alzoubi A, Gupte R, et al. Increased reactive oxygen species, metabolic maladaptation, and autophagy contribute to pulmonary arterial hypertension-induced ventricular hypertrophy and diastolic heart failure. *Hypertension*, 2014, 64: 1266-1274.
- [20] 郑亚国, 何建国, 熊长明. 肺动脉高压免疫炎症机制研究进展. *中国循环杂志*, 2013, 28: 469-471.
- [21] Peng W, Hoidal JR, Farrukh IS. Role of a novel KCa opener in regulating K+ channels of hypoxic human pulmonary vascular cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999, 20: 737-745.
- [22] Farrukh IS, Peng W, Orlinska U, et al. Effect of dehydroepiandrosterone on hypoxic pulmonary vasoconstriction: a Ca(2+)-activated K(+)-channel opener. *Am J Physiol*, 1998, 274(2 Pt 1): L186-195.
- [23] Chevalier M, Gilbert G, Lory P, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) inhibits voltage-gated T-type calcium channels. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83: 1530-1539.
- [24] Steiner MK, Preston IR, Klinger JR, et al. Pulmonary hypertension: inhaled nitric oxide, sildenafil and natriuretic peptides. *Curr Opin Pharmacol*, 2005, 5: 245-250.
- [25] Klinger JR. The nitric oxide/cGMP signaling pathway in pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*, 2007, 28: 143-167.
- [26] Dessouroux A, Akwa Y, Baulieu EE. DHEA decreases HIF-1alpha accumulation under hypoxia in human pulmonary artery cells: potential role in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 109(1-2): 81-89.
- [27] Bonnet S, Michelakis ED, Porter CJ. An abnormal mitochondrial-hypoxia inducible factor-1alpha-Kv channel pathway disrupts oxygen sensing and triggers pulmonary arterial hypertension in fawn hooded rats: similarities to human pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2006, 113: 2630-2641.
- [28] Montani D, Chaumais MC, Guignabert C, et al. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther*, 2014, 141: 172-191.
- [29] Do EZ, Fukumoto Y, Takaki A, et al. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*, 2009, 73: 1731-1739.
- [30] Paulin R, Courboulin A, Meloche J, et al. Signal transducers and activators of transcription-3/pim1 axis plays a critical role in the pathogenesis of human pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2011, 123: 1205-1215.
- [31] Chettimada S, Gupte R, Rawat D, et al. Hypoxia-induced glucose-6-phosphate dehydrogenase overexpression and -activation in pulmonary artery smooth muscle cells: implication in pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308: L287-300.
- [32] Chettimada S, Joshi SR, Alzoubi A, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase plays a critical role in hypoxia-induced CD133+ progenitor cells self-renewal and stimulates their accumulation in the lungs of pulmonary hypertensive rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307: L545-556.
- [33] Dumas de la Roque E, Savineau JP, Metivier AC, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) improves pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pilot study. *Ann Endocrinol*, 2012, 73: 20-25.

(收稿日期: 2016-01-21)

(编辑: 漆利萍)

综述

左心室受累的致心律失常心肌病研究进展

范思洋综述, 樊晓寒审校

摘要 目前在临床上发现致心律失常右心室心肌病中有许多合并累及左心室的病例, 还有部分单纯累及左心室的致心律失常心肌病。左心室受累的致心律失常性心肌病流行病学研究不多, 临床特征主要表现为左心室起源的室性心律失常, 早期可能只有心电学的改变, 左心室结构无明显异常, 磁共振检查可见左心室延迟增强等影像学异常, 临床预后比单纯累及右心室更差, 心源性猝死发生率高。左心室受累的致心律失常心肌病的致病突变基因同样以编码桥粒蛋白的基因突变为, 但其不同于右心室心肌病(常见突变基因 PKP2), DSP 基因是其最常见的突变基因。

关键词 综述; 心肌疾病; 心律失常; 心性

近年来越来越多的研究发现, 不仅只有单纯致心律失常右心室心肌病 (ARVC), 还有同时或单纯累及左心室的致心律失常心肌病^[1]。2011 年由美国心律协会 (HRS) 和欧洲心律学会 (EHRA) 正式提出致心律失常心肌病 (Arrhythmogenic Cardiomyopathy) 的定义^[2]。目前有学者将致心律失常性心肌病分为 3 个亚型, 右心室型、左右心室型和左心室型^[1]。本文就左心室受累的致心律失常心肌病 (左心室型, 左右心室型) 的流行病学、临床特征和预后、遗传特征和致病基因等几个方面进行综述。

1 左心室受累的致心律失常心肌病的流行病学

致心律失常心肌病在西方人群中的发病率为 1/2 000~1/5 000, 是导致年龄 ≤ 35 岁人群发生心源性猝死的重要病因, 占 65 岁以下人群不明原因猝死 10% 以上^[3]。早期的西方人群研究就发现, 临床诊断为 ARVC 的患者中经尸检或影像学诊断确定的累及左心室的比例高达 76%~84%^[1, 4]。1997 年有研究在 42 例经过尸检或心脏移植后病检明确诊断的 ARVC 患者发现, 有 76% (32 例) 患者发现左心室有脂肪浸润, 其中只有 17 例有左心室组织学和形态学的改变^[4]。Sen-Chowdhry 等^[1]收集了 200 例临床诊断符合早期工作组共识 (TF) 诊断 ARVC 标准或修改后家族遗传性 ARVC 诊断标准的患者, 依据心脏磁共振检查结果, 有 84% (168 例) 的患者有左心室受累的影像学异常, 包括 92% (155 例) 有左心室延迟增强, 43% (72 例) 有左心室脂肪浸润, 还有 40% 有左心室扩张, 18% 的患者有左心室射血分数下降。近年有一项多中心研究^[5]对 50 例发生心脏性猝死、心室有纤维脂肪浸润的心肌病患者进行尸检, 发现只有 12% 单纯累及右心室, 50% 患者的心肌纤维脂肪病变累及双心室, 还有 38% 单纯累及左心室。该研究还发现累及不同心室的致心律失常心肌病的比例在不同种族中有差异。50 例患者中黑人占 50%, 白人 44%, 亚洲人只有 4% (2 例)。在白人和黑人中, 有 50% 左右的患者是累及双心室的心肌病, 30% 左右患者单纯累及左

心室, 只有 10% 左右的患者单纯累及右心室。而入选的 2 例亚洲患者 1 例累及双心室, 1 例单纯累及左心室。该研究亚洲患者入选少, 似乎亚洲患者均累及左心室, 但亚洲患者累及左心室的致心律失常心肌病的患病率还有待大样本研究提供确切的数据。

2 左心室受累的致心律失常心肌病的临床特征和预后

2.1 累及左心室的致心律失常心肌病的临床、心电和影像学表现

左心室受累的致心律失常心肌病包括单纯累及左心室的左心室型 (LDAC) 和同时累及左右心室的左右心室型致心律失常心肌病。LDAC 被认为在家族性致心律失常心肌病的疾病表达模式中占三分之一。相比较经典的 ARVC, LDAC 早期就有左心室病变, 且主要累及左心室^[1]。在病理上以左心室被纤维脂肪组织所替代为特征, 在心源性猝死患者的尸检中被发现, 左心室纤维脂肪组织经常以环形发生在心肌外 1/3 和室间隔的右心室侧^[6]。LDAC 的临床表现多样, 如胸痛, 持续心悸、劳力性呼吸困难、晕厥等左心室功能损伤的相关症状, 少部分患者无明显症状^[1, 7]。心律失常类型主要为右束支阻滞形的频发室性早搏或室性心动过速^[8, 9]。心电图特征表现^[1, 7, 10]为: 侧壁导联 (V₅、V₆、伴 I 不伴 V₄, I 和 aVL) 或下壁导联 (II, III, aVF) 可出现 T 波倒置和 epsilon 波, 可出现左束支阻滞, 电轴左偏。在临床中, 如果排除阻塞性冠状动脉疾病和左心室收缩功能障碍, 这些常常是在临床上被忽视的心电图异常改变。经典 ARVC 主要是起源于非右心室流出道的左束支阻滞形频发室性早搏或室性心动过速, 心电图特征是右心室前壁导联 (V₁~V₃) 出现室内传导阻滞、宽 QRS 波、T 波倒置、epsilon 波和 ST 段抬高。另外这两种类型的致心律失常心肌病的信号平均心电图都可显示晚电位, 都会偶尔出现室上性心动过速、心房颤动或心房扑动等。

左右心室型致心律失常心肌病的特征是早期左心室和右心室病变就平行发展, 表现为左右心室均有扩张或收缩功能

障碍。病理上左、右心室均有纤维脂肪替代,右心室和左心室的容量比为 1 左右^[1, 5]。临床上有左、右心室同时损伤的表现,如同时有左束支阻滞形和右束支阻滞形的室性心律失常,心电图上既有左心室侧壁和下壁导联的异常又有右心室前壁导联异常。左右心室型致心律失常心肌病也会偶尔出现室上性心动过速、心房颤动或心房扑动等。

病理学检查发现心室肌间脂肪纤维组织浸润是诊断 ARVC 的金标准。黄洁等^[11]回顾了 49 例心脏移植患者,其中 9 例经病理证实为左心室受累为主的 ARVC 患者,而这些患者按照 1994 年 McKenna 等^[12]制定的标准,仅 1 例可临床诊断为 ARVC。但由于病理学检查取样为有创操作,临床上患者很难接受导致较少应用,主要于心脏移植后或尸检中行病理学检查^[5]。

影像学检测是致心律失常心肌病诊断的重要依据。LDAC 的超声心动图可表现为左心室射血分数轻微下降或正常,左心室舒张末容积增加和左心室室壁运动异常^[1, 7]。磁共振检查主要表现为左心室局限性扩张,室壁运动障碍,左心室室壁瘤,左心室致密化不全,左心室外膜下或中层心肌延迟增强等^[1, 7]。而 ARVC 主要表现为右心室局限性扩张,右心室室壁运动障碍,右心室室壁瘤,特别是好发于由右心室流入道、流出道和心尖部组成的发育不良三角,还有异常的小梁形成,以及右心室延迟增强等^[13]。另外,超过 50% 的 LDAC 患者都有室间隔的延迟增强,而经典 ARVC 没有此表现^[1]。左心室延迟增强是间质纤维化或替代纤维化的表现。LDAC 的典型左心室延迟增强部位多在左心室下壁和侧壁,并影响心肌的心外膜层和中层,呈圆环状分布,这与 LDAC 病理解剖上纤维脂肪替代形成的环形带是一致的^[4]。在没有室壁运动障碍和没有左心室球形扩张或收缩功能障碍的患者中检测到左心室延迟增强,有助于 LDAC 的早期诊断。黄静涵等^[14]入选从 2008-08 至 2010-05 在阜外医院诊断为 ARVC 的患者 64 例,其中 48 例(75%)磁共振检查阳性,4 例磁共振检查累及左心室,但心电图未发现侧壁或下壁导联异常等典型累及左心室特征。有研究发现,延迟增强范围与心律失常事件发生具有相关性^[7],可预测预后的危险程度。当临床上出现上述心律失常类型并伴有心电图、信号平均心电图以及超声磁共振等影像学特征,而且排除阻塞性冠状动脉疾病和左心室收缩功能障碍,应高度怀疑为 LDAC^[1, 7]。

2.2 左心室受累的致心律失常心肌病的预后

左心室受累的致心律失常心肌病的预后资料目前较少,但左心室的结构和功能决定了累及左心室的心肌病较单纯累及右心室更加预后不良^[15]。左心室功能障碍增加恶性心律失常事件和猝死危险。左心室结构和功能受损容易导致体循环灌注不足继而导致心力衰竭^[16]。有些 LDAC 在心律失常事件发生时,左心室结构和功能无异常,仅仅有心悸或晕厥的症状,在临床上容易被忽略,可因恶性心律失常事件而直接发生原发性猝死。目前预后方面无大规模临床试验数据,尚待进一步研究证实。

3 左心室受累的致心律失常心肌病的致病相关基因

目前已证实 5 个编码细胞桥粒蛋白的基因突变可导致传统定义的 ARVC 的表型出现,主要是 PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP, CTNNA3, TMEM43^[17] 基因。后期研究发现 6 个非桥粒基因突变也可导致 ARVC 的表型,包括 RYR2,

TGFB3, DES, LMNA, TTN, PLN^[17] 基因。累及左心室的致心律失常心肌病的致病基因国内外相关研究报道较少。目前基因突变筛查并不能作为临床诊断和分型的依据,只能作为临床诊断的补充提示。

表 1 列出近年来报道的通过家系研究发现的累及左心室致心律失常心肌病可能的致病基因和突变,仍然集中在五个桥粒基因,还有两个非桥粒基因 TMEM43 和 PLN^[7, 18-21]。从表 1 可以发现,已报道的累及左心室致心律失常心肌病的非桥粒基因不多,整体上致病相关基因的纯合突变较多^[18, 19]。不同于传统 ARVC 最常见的致病基因是 PKP2,目前报道的左心室受累的致心律失常心肌病最常见的致病相关基因突变是 DSP 基因。在 53 例年龄 ≤ 10 岁的儿童病例中发现,携带 DSP 突变基因更容易累及左心室^[22]。在一项 134 例散发病例中发现,与 PKP2, DSG2, DSC2 等突变基因携带者相比, DSP 突变基因携带者更容易累积左心室^[23]。从分子层面上来看, DSP 基因中导致氨基酸链合成提前终止的突变更多,这类突变患者多表现为显著的左心室射血分数降低,影像学上有更大范围的左心室延迟增强,心电图表现为频发的侧壁 T 波倒置和右束支阻滞形室性心动过速。而携带 DSP 基因框移突变和无义突变的患者临床上多发生频发的短阵室性心动过速等室性心律失常^[1]。综合分析推测 DSP 基因突变可导致其编码蛋白 C 末端的合成提前终止,无法与中间丝有效结合,从而与心肌结蛋白失去相互作用,由此导致严重的左心室病变^[8, 9]。

DSP 基因突变的致病作用在小鼠动物模型中得到验证,通过建立心肌特异的 DSP 基因敲除小鼠模型(DSP-cKO)发现, DSP-cKO 小鼠与对照组相比,其左、右心室和室间隔心肌被纤维脂肪组织替代,心脏明显扩大。MRI 检查发现了小鼠左、右心室容量的改变。后期 DSP-cKO 小鼠出现心力衰竭表型并死亡,类似左右心室型致心律失常心肌病的病理改变^[24]。

另外动物模型研究已经证实 PLN 基因突变参与了左心室病变的致病机制。在一个 LDAC 的西方人种家系中发现 PLN 基因 c.40_42delAGA 突变与疾病共分离。通过转基因小鼠过表达有 c.40_42delAGA 突变的 PLN 基因导致转基因小鼠过早死亡。PLN 参与维持心肌细胞钙离子的稳态平衡,该突变可能影响 PLN 蛋白功能进而导致对肌浆网重新摄取钙离子不可逆转的超抑制和左、右心室心肌纤维化,从而发生 LDAC^[20]。

然而基因突变并不是决定致心律失常心肌病临床表型的唯一因素。有研究分析了 231 例致心律失常心肌病患者的基因突变和临床表型,证实基因突变的异质性,基因修饰作用和环境因素都会对不同亚型的出现产生一定的影响^[25]。有研究发现,与静息状态相比,运动中右心室压力升高 170%,而左心室压力升高 23%,激烈运动更容易导致右心室功能障碍^[26]。基因突变对表型的影响还有剂量效应,如致心律失常心肌病的一种特殊类型 Carvajal 综合征,是 DSP 基因纯合突变疾病,临床表型同时累及左、右心室,纯合突变可能具有剂量效应导致双心室受累^[27]。另外有研究发现,同时携带多个突变的患者与携带单一突变的患者相比,临床表现更加严重,如重度右心室扩张,更高可能性累及左心室,危及生命的心律失常事件,甚至是猝死^[28]。

表 1 累及左心室的致心律失常性心肌病的相关基因突变

发表信息	突变基因	核苷酸改变	突变类型	表型
Norman M, et al. <i>Circulation</i> , 2005, 112:636 – 642.	DSP	2034_2035insA	插入突变; 框移突变;	左心室型
Sen-Chowdhry S, et al. <i>J Am Coll Cardiol</i> , 2008,52:2175–2187.	DSP	1755_1756insA	提前终止 (T586fsX594)	左心室型
Sen-Chowdhry S, et al. <i>J Am Coll Cardiol</i> , 2008,52:2175–2187.	DSP	3337C>T	无义突变; 提前终止 (R1113X)	左心室型
Sen-Chowdhry S, et al. <i>J Am Coll Cardiol</i> , 2008,52:2175–2187.	DSP	3045_3046delG	缺失突变; 提前终止 (S1015fsX1017)	左心室型
Sen-Chowdhry S, et al. <i>J Am Coll Cardiol</i> , 2008,52:2175–2187.	DSP	1325C>T	错义突变 (S442F)	左心室型
Sen-Chowdhry S, et al. <i>J Am Coll Cardiol</i> , 2008,52:2175–2187.	DSP	1520C>T	错义突变 (S507F)	左心室型
Lopez-Ayala JM, et al. <i>Europace</i> , 2014, 16:1838–1846.	DSP	1339C>T	无义突变; 提前终止 (Q447X)	左心室型
Navarro-Manchon J, et al. <i>Rev Esp Cardiol</i> , 2011,64:530–534.	DSP	5596C>T	无义突变; 提前终止 (Q1866X)	左心室型
Groeneweg JA, et al. <i>Heart Rhythm</i> , 2013,10:548–559.	PLN	40_42delAGA	缺失突变; 提前终止	左心室型
Whitlock NV. <i>J Invest Dermatol</i> , 1999,113:940 – 946.	DSP	939+1G>A	剪切位点突变; 提前终止	左右心室型
Christensen AH, et al. <i>J Med Genet</i> , 2010, 47: 736–744.	DSP	6166G>C	错义突变 (G2056R)	左右心室型
Syrris P, et al. <i>Eur Heart J</i> , 2007,28: 581– 588.	DSG2	1773_1774delITG	缺失突变; 提前终止 (C591X)	左右心室型
Gehrmlich K, et al. <i>Cardiovasc Pathol</i> , 2012, 21: 275–282.	DSG2	3G>C	错义突变 (M11)	左右心室型
Pereira FM, et al. <i>Cardiology</i> , 2015,130: 159–161.	DSG2	1423+2T>G	剪切位点突变; 提前终止	左右心室型
Lorenzon A, et al. <i>Am J Cardiol</i> , 2015,116:1245–1251.	DSC2	536A>G	错义突变 (D179G)	左右心室型
Gerull B, et al. <i>Circ Cardiovasc Genet</i> , 2013,6:327–336.	DSC2	1660C>T	无义突变; 提前终止 (Q554X)	左右心室型
Simpson MA, et al. <i>Cardiology</i> , 2009,113:28–34.	DSC2	1841_1842delG	缺失突变; 提前终止 (S614fsX625)	左右心室型
McKoy G, et al. <i>Lancet</i> , 2000,355:2119–2124.	JUP	2040_2041delIGT	缺失突变; 提前终止 (G680fsX690)	左右心室型
Syrris P, et al. <i>Circulation</i> , 2006,113:356–364.	PKP2	419C>T	错义突变 (S140F)	左右心室型
Merner ND, et al. <i>Am J Hum Genet</i> , 2008,82:809–821.	TMEM43	1073C>T	错义突变 (S358L)	左右心室型

4 小结

总之, 目前发现左心室受累的致心律失常性心肌病比例并不低, 临床表现多样, 心律失常多表现为左心室起源的室性早搏或室性心动过速, 心电图有左束支阻滞、电轴左偏、侧壁或下壁导联的 epsilon 波和 T 波倒置等, 心脏超声可出现左心室结构和功能异常, 右心室与左心室容量比 <1。磁共振检查可发现左心室外膜下或中层呈圆周状分布的延迟增强。左心室受累的致心律失常性心肌病预后较差, 易发生恶性室性心律失常导致心源性猝死。目前可考虑射频消融减少室性心律失常发作, 并植入 ICD 预防心源性猝死。目前已报道的累及左心室致心律失常性心肌病的致病基因多为桥粒基因, 最常见的是 DSP 基因, 多为纯合突变。但基因突变类型是否与致心律失常性心肌病的类型有关目前尚不清楚。国内关于左心室受累的致心律失常性心肌病的流行病学、临床预后和发病机制尚需要进一步研究。

参考文献

- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, et al. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation*, 2007, 115: 1710–1720.
- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*, 2011, 13: 1077–1109.
- Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res*, 2015, 116: 1887–1906.
- Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30: 1512–1520.
- Tavora F, Zhang M, Franco M, et al. Distribution of biventricular disease in arrhythmogenic cardiomyopathy: an autopsy study. *Hum Pathol*, 2012, 43: 592–596.
- De Pasquale CG, Heddle WF. Left sided arrhythmogenic ventricular dysplasia in siblings. *Heart*, 2001, 86: 128–130.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 2175–2187.
- Bauce B, Basso C, Rampazzo A, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J*, 2005, 26: 1666–1675.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Desmoplakin disease in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: early genotype-phenotype studies. *Eur Heart J*, 2005, 26: 1582–1584.
- Lopez-Ayala JM, Gomez-Milanes I, Sanchez MJ, et al. Desmoplakin truncations and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: characterizing a phenotype. *Europace*, 2014, 16: 1838–1846.
- 黄洁, 郑哲, 胡盛寿, 等. 致心律失常性右心室心肌病累及左心室的临床病理分析. *中国循环杂志*, 2007, 22: 278–281.
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J*, 1994, 71: 215–218.
- Te RA, Tandri H, Bluemke DA. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC): cardiovascular magnetic resonance update. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014, 16: 50.
- 黄静涵, 孙兴国, 赵世华, 等. 比较心电图与超声心动图及磁共振成像诊断致心律失常性右心室心肌病的特征及诊断意义. *中国循环杂志*, 2013, 28: 330–333.
- Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Anastakis A, et al. Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38: 1477–1484.
- Friedberg MK, Redington AN. Right versus left ventricular failure: differences, similarities, and interactions. *Circulation*, 2014, 129: 1033–1044.
- Calore M, Lorenzon A, De Bortoli M, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy: a disease of intercalated discs. *Cell Tissue Res*, 2015, 360: 491–500.
- Christensen AH, Benn M, Bundgaard H, et al. Wide spectrum of desmosomal mutations in Danish patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Med Genet*, 2010, 47: 736–744.

- [19] Gerull B, Kirchner F, Chong JX, et al. Homozygous founder mutation in desmocollin-2 (DSC2) causes arrhythmogenic cardiomyopathy in the Hutterite population. *Circ Cardiovasc Genet*, 2013, 6: 327-336.
- [20] Groeneweg JA, van der Zwaag PA, Jongbloed JD, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy in a large family: associated desmosomal or nondesmosomal genotype?. *Heart Rhythm*, 2013, 10: 548-559.
- [21] Syrris P, Ward D, Asimaki A, et al. Clinical expression of plakophilin-2 mutations in familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*, 2006, 113: 356-364.
- [22] Bauce B, Rampazzo A, Basso C, et al. Clinical phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations. *Heart Rhythm*, 2011, 8: 1686-1695.
- [23] Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, et al. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*, 2013, 6: 533-542.
- [24] Lyon RC, Mezzano V, Wright AT, et al. Connexin defects underlie arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in a novel mouse model. *Hum Mol Genet*, 2014, 23: 1134-1150.
- [25] Sen-Chowdhry S, Syrris P, Pantazis A, et al. Mutational heterogeneity, modifier genes, and environmental influences contribute to phenotypic diversity of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3: 323-330.
- [26] La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J*, 2012, 33: 998-1006.
- [27] Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol*, 2004, 13: 185-194.
- [28] Fressart V, Duthoit G, Donal E, et al. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. *Europace*, 2010, 12: 861-868.

(收稿日期: 2016-03-11)

(编辑: 汪碧蓉)

综述

二尖瓣脱垂的流行病学与病因学研究进展

郭颖综述, 黄晓红审校

摘要 二尖瓣脱垂 (mitral valve prolapse, MVP) 是一种以收缩晚期喀喇音或二尖瓣瓣叶在心室收缩期向上移位入左心房, 伴或不伴有二尖瓣关闭不全的常见疾病。二尖瓣黏液样变性是 MVP 最常见的病理生理基础。MVP 存在常染色体显性遗传和 X 连锁遗传模式。近年来, MVP 病因学方面获得较多关注。本文将就 MVP 的流行病学、自然史、病理组织学、细胞分子机制及遗传学方面进行综述。

关键词 综述; 二尖瓣脱垂; 黏液样变性; 遗传学

二尖瓣脱垂 (mitral valve prolapse, MVP) 是一种常见疾病, 患病率约为 2%~3%, 影响全球超过 1.76 亿人^[1]。最初 MVP 被定义为一个收缩晚期喀喇音或二尖瓣瓣叶在心室收缩期向上移位入左心房, 伴或不伴有二尖瓣关闭不全。超声心动图中 MVP 被定义为在胸骨旁或心尖长轴切面可见二尖瓣前叶或后叶之一或两瓣叶均在收缩期向上移位, 达到或超过瓣环以上 2 mm 水平^[2]。MVP 虽然被发现有一个多世纪了, 但它并未被完全了解。从 1887 年 Cuffer 和 Barbillon 最早开始描述收缩期喀喇音到 70 年代二维超声心动图的问世, MVP 的自然病史、病理生理特点和并发症逐渐变得清晰。MVP 的预后通常是良性的, 可以有严重的并发症, 最常见的是严重的二尖瓣返流, 若不能得到及时诊断及恰当治疗, 可导致过早死亡。

二尖瓣黏液样变性是 MVP 最常见的病理生理基础, 是需要手术的严重二尖瓣返流最常见的原因。目前研究对 MVP 发病和进展的细胞分子和遗传机制了解有限。研究表明 MVP 存在常染色体显性遗传和 X 连锁遗传模式^[3,4]。在多个家庭成员受累的家庭中, 目前至少有三个独立的基因位点被确定与 MVP 有关, 分别位于染色体 16, 11, 13 上。X 染色体上一个位点被发现与一种罕见的 MVP 类型 (X 连锁黏液瓣膜萎缩症) 共同隔离。近年来, MVP 病因学方面的相关研究取得较多进展。本文就 MVP 的流行病学、自然史、病理组织学、细胞分子机制及遗传学方面进行综述。

1 流行病学及自然史

当前关于社区 MVP 的流行性调查主要基于弗雷明汉研究^[1]。这项以人群为基础的研究回顾了 3 491 例受试者的超

声心动图检查结果。84 例受试者被确诊患有 MVP, 占研究人群的 2.4%。心力衰竭(心衰)、心房颤动(房颤)、脑血管疾病和晕厥等并发症, 在 MVP 和非 MVP 人群中发生率相似。MVP 患者发生二尖瓣返流的可能性更大。在南亚、欧洲、中国血统的加拿大人群中 MVP 的患病率相似^[5]。长期随访观察 MVP 的病程较为复杂。一项由梅奥诊所进行的研究纳入 1989 年至 1998 年共 833 例无症状性 MVP 患者, 平均随访 5.4 年^[6]。该队列入群 10 年总死亡率约为 19%, 10 年心血管死亡率为 9%。心血管死亡的主要预测因子包括中到重度的二尖瓣返流和左心室射血分数低于 50%。10 年心血管病发病率为 30%, 其预测因子包括年龄 ≥ 50 岁, 左心房 ≥ 40 mm, 二尖瓣返流, 连枷瓣叶, 基线存在房颤等。新发 MVP 的年龄变异较大^[7]。MVP 患病率在儿童(0.3%)和年轻人(0.6%)中较低。除马凡综合征等遗传性结缔组织疾病外, MVP 在儿科相对少见, 其症状多在中年出现。MVP 多年无症状, 因此早期的临床异常情况不易被发现。在一些可以预期进行早期检测的人群, 比如医生或行政人员, 尽管每年进行体检, 但在中年才可能发现杂音。MVP 是一种主要影响中年人群的进行性疾病, 瓣膜功能改变发生较晚。

2 病理组织学和细胞分子机制

原发性 MVP, 尽管在病理学和组织学检查存在特征性的改变, 发生的机制仍不明确。瓣膜组织黏液样变性为 MVP 特征性病理学改变: 瓣叶和腱索明显扩大和增厚, 瓣叶覆盖腱索间隙, 瓣环扩张伴腱索的伸长和断裂。继发性 MVP, 疾病包括马方综合征、先天性结缔组织发育不全综合征, 成骨不全, 弹性假黄瘤等, 提示结构蛋白起源异常在 MVP 发展中发挥重要作用。

2.1 正常组织学及病理改变

二尖瓣在组织学上分三层, 心房层、中层(松质层)、心室层(纤维层)。心房层主要包含弹力纤维, 影响瓣叶的弹性。中层是富含结构蛋白和蛋白聚糖的海绵弹性蛋白网络。中层可以抵抗外层之间的挤压, 增加瓣叶灵活性, 并抑制瓣膜关闭造成的振动。心室层是瓣叶中最厚的一部分, 主要由胶原纤维组织组成。心室层为瓣膜提供抗张力强度。瓣叶主要由表层的内皮细胞和内在的间质细胞组成。瓣叶中的间质细胞是胶原蛋白合成和降解的始动因素。静止的间质细胞能合成和降解基质酶, 包括基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)如: 胶原酶和明胶酶等。静止的间质细胞维持着基质蛋白的合成和降解, 这保证了瓣叶的正常功能^[8]。

瓣膜组织黏液样变性具有一些特点, 包括瓣膜中层膨胀(由蛋白聚糖的堆积造成)、瓣叶胶原蛋白结构改变和腱索结构异常^[9]。黏液样变性疾病中, 中层可见蛋白聚糖的聚集, 向腱索和纤维层延伸, 并且胶原染色减少。心室层蛋白聚糖的堆积可能会干扰瓣膜的抗张力强度。在 MVP 中, 瓣膜中层出现间质细胞的增加, 而增加的间质细胞具有活化的肌成纤维细胞特性。活化的肌成纤维细胞导致各种蛋白水解酶的浓度增加, 包括 MMPs, 导致细胞中降解胶原蛋白和弹性蛋白的速度超过合成的速度^[10]。黏液样变性组织生化学异常的改变程度在腱索比瓣叶更严重^[11]。黏液样变性的腱索较瓣叶有更多的水分和蛋白聚糖的堆积。腱索断裂是 MVP 中常见的一种病理改变^[12], 尽管解剖发现 MVP 中腱索的厚度和

伸展性均增加, 但腱索抗张力强度严重受损。黏液变瓣叶和腱索在力学水平出现的异常, 或许能解释 MVP 的部分病理生理学改变。

MVP 存在明显的临床异质性。Chambers 等^[13]根据外科手术表现将黏液样变性二尖瓣病变分为两型: Barlow 病和弹力纤维缺失病变。Barlow 病多为青中年伴随较长时间的心脏杂音病史, 以广泛黏液样变、多节段脱垂、瓣环严重扩张、腱索延长(较少断裂)为特征。弹力纤维缺失病变, 患者多为年长者伴较短临床病史, 以结缔组织缺失、黏液样变性局限于单一节段、瓣环中度扩张、腱索轻度延长为特征。两种病变的报道不同之处是瓣叶冗长和基质沉积的程度。随着时间推移, 两种类型均逐渐发展为进行性返流, 表明这两种类型的呈现可能为连续相同的潜在细胞紊乱。两种类型的病变是否能代表两种不同病理组织特点或两种不同的遗传学背景仍然不明确。

2.2 细胞分子机制

通过对正常心脏瓣膜发育的理解, 一些关于 MVP 中信号通路异常的信息被采集。心房与心室之间从房室管逐渐形成房室瓣, 主要与心内膜中间质细胞、细胞外基质增生形成心内膜垫有关^[14]。在 MVP 进展的不同信号通路中, 转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)上调可能是一个关键的环节。在动物模型和人类体外实验中, TGF- β 被证实可以激动间质细胞向一个病态的合成表型转变^[15,16]。心内膜垫中内皮细胞-间质细胞化在瓣膜纤维化过程中起到重要作用。细胞外基质的改变在 MVP 腱索断裂的发病机制中也至关重要。Tenomodulin 是一种抗血管生长分子, 主要在心肌腱索、肌腱、韧带等缺乏血管的结缔组织中表达, 对上述组织的发生与成熟具有重要作用。研究显示, 在腱索断裂区域中未检测到 tenomodulin。CD11b⁺、CD14⁺ 炎性细胞的增多和部分 MMPs 表达的增加与 tenomodulin 下调有关^[17]。细丝蛋白属于高分子质量肌动蛋白结合蛋白, 具有信号转导功能^[18]。细丝蛋白组有三个成员, 即细丝蛋白 A(filamin A, FLNa)、细丝蛋白 B、细丝蛋白 C。FLNa 可能是瓣膜疾病发展中信号传导通路的功能中心。基因突变导致一种酪氨酸磷酸酶与 FLNa 基因的相互作用减弱可能与 FLNa 基因相关的 X 连锁黏液瓣膜萎缩症有关^[19]。Derynck 等研究发现, FLNa 与 TGF- β 下游受体相互作用, 通过 TGF- β 信号传导通路, 参与调节心脏瓣膜黏液样变性的发展。心脏黏液瓣膜萎缩症的一个潜在机制可能涉及不稳定的 FLNa-TGF- β 下游受体与失调的内皮细胞-间质细胞化导致 TGF- β 上调有关^[20]。

3 遗传学

黏液样变性二尖瓣疾病表现为不同外显率的常染色体显性遗传, 受年龄和性别影响。MVP 的黏液样变性通常具有家族性, 但在同一个家族中的病变严重程度差异很大。多项研究表明在有瓣叶增厚家族史的患者中, MVP 的临床表现存在显著异质性^[4]。在多个家庭成员受累的家庭中, 至少有 3 个独立的基因位点被确定与 MVP 相关^[5]。包括黏液样 MVP1 型(myxomatous mitral valve prolapse 1, MMVP1), 位于染色体 16p11.2-p12.1; 黏液样 MVP2 型(myxomatous mitral valve prolapse 2, MMVP2), 位于染色体 11p15.4; 黏液样 MVP3 型(myxomatous mitral valve prolapse 3, MMVP3), 位于染色体

13q31.3-q32.1。X 染色体上 Xq28 被发现与一种罕见的 MVP 类型(X 连锁黏液瓣膜萎缩症)共同隔离。

1999 年,第一个 MVP 的基因位点(MMVP1)被定位到染色体 16p11.2-p12.1,并以常染色体显性遗传方式为特征。遗传连锁研究取得的最大多点优势记分法(log odds score, LOD)评分为 5.45 和 5.68。单体型分析证明,包含位点的 5 cm 的染色体区域出现在所有受影响的受试者。2003 年, Freed 等在染色体 11p15.4 发现第二个位点(MMVP2)。多点参数分析显示最大 LOD 评分为 3.12,多点非参数分析证实了这一发现。单体型分析定位了包含位点的 4.3 cm 染色体区域,同时证实了这种疾病的遗传异质性。2015 年,在 MMVP2 位点, Durst 等^[21]发现 dachsous 人类同系物蛋白 1 (protein dachsous homolog 1, DCHS1) 基因的突变可以导致 MVP。该研究强调一个由 DCHS1 介导的细胞迁移和模式缺陷促成疾病发病机理的 MVP 模型。2005 年, MVP 的第三个基因位点(MMVP3)被定位到染色体 13q31.3-q32.1,最大 LOD 评分为 3.17,非参数连锁评分峰值为 18.41。具有二尖瓣形态学改变但未达到诊断标准的 6 个相关受试者中,5 名受试者包含所有或部分与 MVP 相关的单体型。这种异常前期结合在 11 号染色体中也被发现。这样的发现可能有助于早期识别基因携带者。30 年前,一种罕见的 MVP 类型(X 连锁黏液瓣膜萎缩症)被发现,它的特点是瓣膜黏液样变性。X 连锁黏液瓣膜萎缩症基因位点被定位到染色体 Xq28,最大 LOD 评分为 6.57。Kyndt 等的进一步研究将该基因位点定位到 Xq28 中 2.5Mb 的区域,并确定 FLNa 基因是第 1 个与非综合征型黏液瓣膜萎缩症相关的基因。而对 FLNa 基因的分析确定了四个 FLNa 基因突变:三个错义突变(P637Q, G288R, V711D)和 1944 碱基对在读码框架中被删除^[22]。

识别参与 MVP 发展的基因很重要,因为这种疾病可能在未来并发严重心脏事件。一个有待检测的假设是在易感个体进行早期干预能够预防 MVP 发展到临床严重阶段。手术标本的体外研究发现药物可以预防 MVP 的黏液样变性。血管紧张素 II 受体拮抗剂导致 TGF- β 信号衰减可能代表着一种能调节 MVP 病理进展的理论策略。这也对基于基因发现的治疗进展提供了巨大的希望^[16]。

总之, MVP 是一种常见的临床疾病,是需要外科手术的最常见瓣膜病理类型。MVP 多个常染色体显性位点和一种罕见 X 连锁形式已经被发现。本文基于目前的病理组织学、细胞分子机制及遗传学的动态相互作用的知识,提出了一个统一解释 MVP 发病机制的理论。特定遗传标记的识别将有利于 MVP 的早期临床检测。遗传标记可以用来预测疾病的进展和识别潜在威胁生命的 MVP 并发症。然而,关于 MVP 常染色体显性遗传的具体致病基因、突变相关的功能学改变、如何进行早期干预等许多问题仍未得到解答,未来的研究需要解决这些重要问题。

参考文献

- [1] Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*, 1999, 341: 1-7.
- [2] Guy TS, Hill AC. Mitral valve prolapse. *Annu Rev Med*, 2012, 63: 277-292.
- [3] Levine RA, Hagège AA, Judge DP, et al. Mitral valve disease-

morphology and mechanisms. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12: 689-710.

- [4] Delling FN, Rong J, Larson MG, et al. Familial clustering of mitral valve prolapse in the community. *Circulation*, 2015, 131: 263-268.
- [5] Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation*, 2014, 129: 2158-2170.
- [6] Delling FN, Rong J, Larson MG, et al. The evolution of mitral valve prolapse: Insights from the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2016, 133: 1688-1695.
- [7] 徐方杰, 周睿, 陈佩莉, 等. 人工腱索加二尖瓣成形环治疗非风湿性二尖瓣关闭不全. *中国循环杂志*, 2008, 23: 211-213.
- [8] Shapero K, Wylie-Sears J, Levine RA, et al. Reciprocal interactions between mitral valve endothelial and interstitial cells reduce endothelial-to-mesenchymal transition and myofibroblastic activation. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 80: 175-185.
- [9] Richards JM, Farrar EJ, Kornreich BG, et al. The mechanobiology of mitral valve function, degeneration, and repair. *J Vet Cardiol*, 2012, 14: 47-58.
- [10] Salhiyyah K, Yacoub MH, Chester AH. Cellular mechanisms in mitral valve disease. *J Cardiovasc Transl Res*, 2011, 4: 702-709.
- [11] Connell PS, Azimuddin AF, Kim SE, et al. Regurgitation hemodynamics alone cause mitral valve remodeling characteristic of clinical disease states in vitro. *Ann Biomed Eng*, 2015, 7: 1-14.
- [12] 梅举, 姜兆磊, 丁芳宝, 等. 改良人工腱索联合瓣环成形术在二尖瓣脱垂修复中的应用及远期随访结果. *中国循环杂志*, 2015, 30: 94.
- [13] Chambers J, Ray S, Prendergast B, et al. Standards for heart valve surgery in a 'Heart Valve Centre of Excellence'. *Open Heart*, 2015, 2: 1-5.
- [14] Horne TE, VandeKopple M, Sauls K, et al. Dynamic Heterogeneity of the heart valve interstitial cell population in mitral valve health and disease. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2015, 2: 214-232.
- [15] Waxman AS, Kornreich BG, Gould RA, et al. Interactions between TGF β 1 and cyclic strain in modulation of myofibroblastic differentiation of canine mitral valve interstitial cells in 3D culture. *J Vet Cardiol*, 2012, 14: 211-221.
- [16] Geirsson A, Singh M, Ali R, et al. Modulation of transforming growth factor- β signaling and extracellular matrix production in myxomatous mitral valves by angiotensin II receptor blockers. *Circulation*, 2012, 126: S189-S197.
- [17] Alberton P, Dex S, Popov C, et al. Loss of tenomodulin results in reduced self-renewal and augmented senescence of tendon stem/progenitor cells. *Stem Cells Dev*, 2014, 24: 597-609.
- [18] Nakamura F, Stossel TP, Hartwig JH. The filamins: organizers of cell structure and function. *Cell Adhes Migr*, 2011, 5: 160-169.
- [19] Duval D, Labbé P, Bureau L, et al. MVP-associated filamin A mutations affect flnA-PTPN12 (PTP-PEST) interactions. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2015, 2: 233-247.
- [20] Hagler MA, Hadley TM, Zhang H, et al. TGF- β signalling and reactive oxygen species drive fibrosis and matrix remodelling in myxomatous mitral valves. *Cardiovasc Res*, 2013, 99: 175-184.
- [21] Durst R, Sauls K, Peal DS, et al. Mutations in DCHS1 cause mitral valve prolapse. *Nature*, 2015, 525: 109-113.
- [22] Oda H, Sato T, Kunishima S, et al. Exon skipping causes atypical phenotypes associated with a loss-of-function mutation in FLNA by restoring its protein function. *Eur J Hum Genet*, 2015, 24: 408-414.

(收稿日期: 2016-04-13)

(编辑: 梅平)

CONTENTS OF ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

CT Application Research

Preliminary Evaluation of Coronary Artery Disease by Dual-source CT Functional Imaging in Relevant Patients

XIONG Qing-feng, MA Xiao-jing, CHEN Yan, et al. (836)

Evaluation of Fractional Flow Reserve Determined by CT Coronary Angiography in Relevant Patients

FAN Di, CUI Guang-bin, LI Qiang, et al. (840)

Evaluation of Multi-slice CT and Echocardiography in Diagnosing Multiple Cardiac Myxoma Originated From Special Site of the Heart

LI Wei, XIA Juan, SUN Qing-jun, et al. (844)

Clinical Research

Analysis of Clinical Features, Treatment and Prognosis in Acute Myocardial Infarction Patients With Different Killip Grades in China

CHEN Dong-sheng, LUAN Xian-ting, YANG Jin-gang, et al. (849)

Correlation Study Between Insulin Resistance and Coronary Collateral Circulation in Patients With Impaired Glucose Tolerance

CHANG Xue-wei, QIU Chun-guang, ZHANG Shou-yan, et al. (854)

A Case-control Study for Smoking on the Risk of Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Morbidity in Different Gender and Age Population

ZHANG Ni, XIANG Ding-cheng, ZHANG Jin-xia, et al. (858)

Impact of Intracoronary Administration of Eptifibatid on Coronary No-reflow and Myocardium Perfusion in Patients With Acute Myocardial Infarction

XUE Ling, WU Wei-li, JIA Xiao-qian, et al. (862)

Correlation Analysis of Galectin-3 and Soluble ST2 Levels in Heart Failure Diagnosis

XU Xiao-xiao, JIA Ru-yi, WANG Tao, et al. (866)

Correlation Study of Subclinical Hypothyroidism With its Treatment in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting

WANG Heng, LI Li-huan, YAO Yun-tai, et al. (870)

Atherosclerosis Related Risk Factor Analysis in Middle and Old Age Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus

LIU Xiao-yang, LIU Chao, ZHENG Tao-lin, et al. (874)

Clinical Feature Analysis of Papillary Muscle Hypertrophic Cardiomyopathy in 21 Patients

LIU Bo, MA Ai-qun. (878)

Evaluation of Cardiopulmonary Exercise Testing on Sildenafil Effect for Treating the Patients With Pulmonary Arterial Hypertension

TANG Yi, LIU Zhi-hong, AN Chen-hong, et al. (881)

Analysis of Plasma Levels of Nuclear Factor- κ B in Patients With Left-to-right Shunt Congenital Heart Disease Combining Pulmonary Arterial Hypertension

ZHU Dan, GUO Cai-yan, PENG Bin, et al. (885)

Clinical Experience of Minimally Invasive Direct Cardiac Surgery With Right Anterolateral Thoracotomy Incision by Closed Cardiopulmonary Bypass

GUO Neng-rui, SUN Peng-fei, ZHANG Sen, et al. (888)

Basic and Experimental Research

Effects of Fosinopril on Oxidative Stress and Vascular Function in Experimental Rats With Spontaneous Hypertension

LIU Zheng-wang, YANG Hua, YANG Zhen-yu, et al. (892)

Effect of Sevoflurane Post-conditioning on AKT/mTOR Pathway for Protecting Cardiac Ischemia/reperfusion Injury in Isolated Rat's Heart

ZHANG Jing, YU Peng, YUAN Lin-hui, et al. (896)

Protective Roll of Neuregulin-1 on High Glucose Caused Myocardial Cell Injury in Rat's Embryo H9c2 Myocardial Cells With its Mechanism

LUO Ming-xiong, CHEN Xiao-dan, WEI Ling. (902)

Effect of Tongxinluo on Homocysteine-induced Rat's Cardiac Micro Vascular Endothelial Cell Injury and the Oxidative Stress Mechanism

WEI Geng, LIU Hong-li, LI Hong-rong, et al. (908)

阿乐[®] ALE

阿托伐他汀钙片

Atorvastatin Calcium



降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C），预防动脉粥样硬化性心脑血管疾病

京药广审（文）第2015090400号·本广告仅供医学药学专业人士阅读

阿托伐他汀钙片 简明处方资料

- ▶【通用名称】阿托伐他汀钙片。
- ▶【适应症】高胆固醇血症，冠心病或冠心病等危症。
- ▶【用法用量】口服，常用的起始剂量为10mg，每日一次。最大剂量为80mg，每日一次。可在一日内的任何时间服用，并不受进餐影响。
- ▶【禁忌】1、活动性肝脏疾病，可包括原因不明的肝脏转氨酶持续升高 2、已知对本品中任何成分过敏。3、妊娠。本品禁止孕妇或可能受孕的育龄女性用药。孕妇服用本品时可能对胎儿造成损害。正常怀孕状态下体内血清胆固醇和甘油三酯水平升高，而胆固醇或胆固醇衍生物是胎儿发育的必需物质。动脉粥样硬化是慢性病变过程，因此原发性高胆固醇血症患者在怀孕期间停用降脂药物治疗对动脉粥样硬化疾病长期转归影响甚微。目前缺乏足够的有关孕妇服用阿托伐他汀的对照研究；但偶有报告观察到宫内暴露于他汀类药物时可能出现胎儿先天异常。大鼠与家兔繁殖研究未观察到阿托伐他汀具有致畸的证据。对于育龄期妇女，只有那些极不可能受孕而且已被告知潜在危害者可以被处方阿托伐他汀。患者用药期间受孕需立即停药，并考虑药物对胎儿的潜在危害（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。4、哺乳期妇女：阿托伐他汀能否从人类乳汁中分泌尚未知；但该类其他药物可少量分泌到乳汁中。因为他汀类药物可能对接受哺乳的新生儿具有潜在的严重不良反应，因此服用本品的女性禁止哺乳（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。
- ▶【不良反应】在不考虑因果关系的情况下，在安慰剂对照试验中阿托伐他汀（n=8755）最常见的（≥2%）且发生率高于安慰剂的不良反应依次为：鼻咽炎（8.3%）、关节痛（6.9%）、腹泻（6.8%）、四肢痛（6.0%）和泌尿道感染（5.7%）。
在安慰剂对照研究中报告的其他不良反应包括：全身：身体不适、发热；消化系统：腹部不适、暖气、胃肠胀气、肝炎、胆汁淤积；肌肉骨骼系统：骨骼肌痛、肌肉疲劳、颈痛、关节肿胀；营养和代谢系统：转氨酶升高、肝功能检查异常、血碱性磷酸酶升高、肌酸磷酸激酶升高、高血糖；神经系统：梦魇；呼吸系统：鼻咽；皮肤及附属物：荨麻疹；特殊感觉：视物模糊、耳鸣；泌尿生殖系统：尿白细胞阳性。
在不考虑因果关系的情况下，阿托伐他汀上市后未在上述列出的相关不良反应包括：过敏反应，血管神经性水肿，大疱疹（包括多形性红斑，Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解），横纹肌溶解，疲劳感，肌腱断裂，肝功能衰竭，头晕，记忆力减退，抑郁及外周神经病变。
- ▶【规格】（1）10mg；（2）20mg。
- ▶【包装】双铝泡罩包装，7片/板。
- ▶【有效期】36个月。
- ▶【批准文号】（1）国药准字H19990258；（2）国药准字H20093819。



地址：北京市朝阳区双桥东路 邮编：100121 电话：010-85392752 010-85392755 网址：www.jarlin.com.cn

ISSN 1000-3614 CN 11-2212/R 邮发代号：82-212 国内每期定价：15.00元