

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

櫟
初
誌

ZHONGGUO XUNHUAN ZAZHI

CHINESE CIRCULATION JOURNAL

2017年2月 第32卷 第2期（总第224期）

目次

指南与共识

常见心血管疾病经外科途径进行介入诊疗的

专家共识 国家卫生和计划生育委员会经外科途径心血管疾病介入诊疗专家工作组（105）

述评

经导管主动脉瓣置换术的现状、研究热点和未来展望 吴永健（120）

冠心病研究

国人变异型心绞痛的临床特征及性别差异 朱成刚, 郭远林, 李小林, 等（123）

冠状动脉旁路移植术后移植血管的转归及影响因素分析 李丽, 赵强, 盖鲁粤, 等（128）

急性ST段抬高型心肌梗死患者介入治疗前后T波峰末间期的

变化过程及其与恶性室性心律失常的关系 刘吉园, 牛小伟, 张益铭, 等（132）

左心室射血分数正常的急性ST段抬高型心肌梗死患者

氨基末端B型利钠肽原水平与冠状动脉病变的关系 江冠颖, 赵玉兰, 董静, 等（137）

阿司匹林或氯吡格雷抵抗对急性冠状动脉综合征老年患者

心血管不良事件的影响 田美丽, 刘焕乐（141）

血小板-中性粒细胞聚集在急性ST段抬高型心肌梗死患者中表达的研究 董海秋, 董梅, 任法新（145）

抗血管紧张素II 1型受体自身抗体与原发高血压患者

合并急性冠状动脉综合征发病风险的分析 孙艳香, 陶军, 冯力, 等（149）

临床研究

不同心功能水平的扩张型心肌病患者应用左西孟旦疗效研究 张慧, 李丹丹, 付振虹（153）

频率适应性房室延迟单左心室起搏治疗慢性心力衰竭 赵璐露, 蒲里津, 赵玲, 等（156）

肺动脉高压患者心室重构的超声心动图指标与肺阻力的相关性研究 徐楠, 吴伟春, 牛丽莉, 等（161）

神经介导性晕厥发作的昼夜节律性研究 廖冬磊, 许毅, 吴礼嘉, 等（165）

超声引导下穿刺抽吸血肿加人工压迫治疗医源性股动脉假性动脉瘤 陈刚, 郑黎晖, 吴灵敏, 等（170）

小于六个月婴幼儿主动脉缩窄离体球囊扩张效果研究 邱勇, 王葵亮, 任悦义, 等（174）

ISSN 1000-3614



9 771000 361170

邮发代号: 82-212

国家心血管病中心

NATIONAL CENTER FOR CARDIOVASCULAR DISEASES

广告

硫酸氢氯吡格雷片

波立维® 预防ACS患者动脉粥样硬化血栓形成事件

生命的力证

LIVING PROOF

全面力证生命 更能信赖于心



波立维®
氯吡格雷75毫克 Plavix
生命的力证



简明处方资料

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

详见处方内容（不良反应、注意事项等）详见说明书。



本广告仅供医学药学专业人士阅读

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

基础与实验研究

- 微小核糖核酸-31对大肿瘤抑制因子2及心肌细胞肥大的调控作用 曾俊义, 张婉, 丁露, 等 (177)
- 黄芪甲苷对压力超负荷大鼠心室重构及过氧化物酶体增植物激活受体a表达的影响 唐斌, 张金国, 谭洪勇, 等 (183)

病例报告

- 心肌淀粉样变性一例 朱强, 胡信群, 唐亮, 等 (122)
- 肢端肥大症性心肌病伴冠状动脉瘤样扩张一例 朱孔博, 智宏, 朱建, 等 (188)
- 顽固性心力衰竭一例 张剑, 李浩, 林立 (189)

综述

- 血浆脂蛋白相关磷脂酶A-2在冠状动脉疾病中应用新进展 吕雪莹, 张瑶 (190)
- 血小板功能检测对冠心病患者抗血小板治疗出血事件的预测价值 徐娜, 袁晋青 (193)
- 冠心病合并心房颤动患者行支架置入术的抗栓治疗进展 向春林, 何燕 (197)
- 可溶性生长刺激表达基因2蛋白与急性心肌梗死的研究进展 李超, 彭瑜, 张钰 (200)
- 经导管主动脉瓣置换术并发症的诊治进展 张慧平, 艾虎, 孙福成 (203)
- 心房颤动患者射频导管消融后空白期复发机制及处理 孙源君, 常栋, 高连君 (206)

读者·作者·编者

- 2016版中国科学技术信息研究所科技论文统计结果: 2015年《中国循环杂志》核心影响因子1.762 (144)
- 答读者问 (148)

CONTENTS OF ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES(论著英文摘要目次) (插二)

本刊稿约见第32卷第1期第104页

本期执行编委	高润霖 陈纪林 戴汝平 郭静莹 柯元南 吴学思 朱文玲 陈兰英 胡盛寿
	唐朝枢 顾东风 王天佑 李建军 吴永健 杜玉环 宁田海 杨进刚
本期编辑	宁田海 梅平 漆丽萍 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	常文静 本期责任排版 彭中康 通联部 陈闻 佟金 新媒体部 卢芳

<p>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</p> <p>主编 Editor-in-Chief 高润霖 GAO Run-lin</p> <p>副社长 Vice President 杜玉环 DU Yu-huan</p> <p>编辑部主任 Managing Director 宁田海 NING Tian-hai</p> <p>编辑部副主任 Vice Managing Director 杨进刚 YANG Jin-gang</p> <p>通联部主任 Director, Liaison Department 陈闻 CHEN Wen</p> <p>中国标准连续出版物号 ISSN 1000-3614 CN 11-2212/R</p>	<p>主管 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 Supervisor National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China</p> <p>主办 国家心血管病中心 100037, 北京市西城区北礼士路167号 Sponsor National Center for Cardiovascular Diseases 167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China</p> <p>编辑 中国循环杂志编辑委员会 100037, 北京市西城区北礼士路167号 电话(传真): (010) 68332599 Email: xunhuanzazhishe@sina.com Editing Editorial Board of Chinese Circulation Journal 167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China Tel (Fax): 86-10-68332599 Email: xunhuanzazhishe@sina.com</p> <p>出版 中国循环杂志社 100037, 北京市西城区北礼士路167号 电话(传真): (010) 68332599 Publishing Publishing House, Chinese Circulation Journal 167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China Tel (Fax): 86-10-68332599</p> <p>印刷 博大时代(北京)印刷有限公司 Printing Printshop Bodashidai Beijing</p> <p>发行 国内: 北京报刊发行局 国外总发行: 中国国际图书贸易总公司 100048, 北京市车公庄西路35号 国外发行代号: BM 5982 Overseas Distributor China International Book Trading Corporation 35 Che Gong Zhuang Xi Rd., Beijing 100048, China Code No. BM 5982</p> <p>邮购 中国循环杂志通联部 100037, 北京市西城区北礼士路167号 电话: (010) 68331974 68332599 Email: zgzhzz@vip.163.com Mail-Order Chinese Circulation Journal 167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China Tel (Fax): 86-10-68331974, 68332599 Email: zgzhzz@vip.163.com</p> <p>订购 全国各地邮电局 邮发代号: 82-212 National Mail-Order Code: 82-212</p>
---	---

第32卷 第2期(总第224期) 2017年2月24日出版
Vol. 32 No. 2 (Serial No. 224) Publication date: February 24, 2017

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

CONTENTS OF ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Coronary Heart Disease Research

Clinical Characteristics and Gender Difference of Patients With Variant Angina in China

ZHU Cheng-gang, GUO Yuan-lin, LI Xiao-lin, et al. (123)

Outcome and Influencing Factor Analysis for Graft Vessels in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting

LI Li, ZHAO Qiang, GAI Lu-yue, et al. (128)

The Changing Process of Tpeak-tend Interval in Acute STEMI Patients Before and After PCI With the Relationship to Malignant Ventricular Arrhythmia

LIU Ji-yuan, NIU Xiao-wei, ZHANG Yi-ming, et al. (132)

Relationship Between Plasma NT-proBNP Level and Coronary Artery Lesions in Acute ST-elevation Myocardial Infarction Patients With Normal Left Ventricular Ejection Fraction

JIANG Guan-ying, ZHAO Yu-lan, DONG Jing, et al. (137)

Impact of Aspirin or Clopidogrel Resistance on Major Adverse Cardiovascular Events in Elderly Patients With Acute Coronary Syndrome

TIAN Mei-li, LIU Huan-le, et al. (141)

Expression of Platelet-neutrophil Aggregates in Patients With ST-segment Elevation Myocardial Infarction

DONG Hai-qiu, DONG Mei, REN Fa-xin. (145)

Clinical Research

Correlation Study Between Angiotensin II Type1 Receptor Autoantibodies and the Onset Risk in Patients With Essential Hypertension Combining Acute Coronary Syndrome

SUN Yan-xiang, TAO Jun, FENG Li, et al. (149)

Effect of Levosimendan in Patients of Dilated Cardiomyopathy With Different Heart Function

ZHANG Hui, LI Dan-dan, FU Zhen-hong. (153)

Application of Left Univentricular Pacing With Rate Adaptive Atrio-ventricular Delay for Treating Chronic Heart Failure Patients

ZHAO Lu-lu, PU Li-jin, ZHAO Ling, et al. (156)

Relationship Between Echocardiographic Parameters of Ventricular Remodeling and Pulmonary Arterial Resistance in Patients of Pulmonary Artery Hypertension

XU Nan, WU Wei-chun, NIU Li-li, et al. (161)

Investigation of Circadian Rhythm for the Onset of Neurally Mediated Syncope in Relevant Patients

LIAO Dong-lei, XU Yi, WU Li-jia, et al. (165)

Hematoma Aspiration With Manual Compression for Treating the Patients of Iatrogenic Femoral Pseudoaneurysm Under Ultrasound Guidance

CHEN Gang, ZHENG Li-hui, WU Ling-min, et al. (170)

Effect of *in vitro* Balloon Dilatation for Treating Aortic Coarctation Infants Younger Than 6 Months

DI Yong, WANG Kui-liang, REN Yue-yi, et al. (174)

Basic and Experimental Research

Regulatory Effects of miRNA-31 on LATS2 and Cardiomyocyte Hypertrophy in Rat's Cardiomyocyte *in vitro*

ZENG Jun-yi, ZHANG Wan, DING Lu, et al. (177)

Impact of Astragaloside on Ventricular Remodeling and Peroxisome Proliferator Activated Receptor α Expression in Pressure-overload Rats

TANG Bin, ZHANG Jin-guo, TAN Hong-yong, et al. (183)

指南与共识

常见心血管疾病经外科途径进行介入诊疗的专家共识

国家卫生和计划生育委员会经外科途径心血管疾病介入诊疗专家工作组

前言

为了加强对经外科途径心血管疾病介入诊疗技术的管理及质量控制工作,原卫生部于 2012 年成立经外科途径心血管疾病介入诊疗专家工作组,该工作组由国内著名心血管外科专家组成,大部分成员为中华医学会胸心血管外科分会常委及各省主任委员,主要工作任务为制定经外科途径心血管疾病介入诊疗技术规范,以适应我国复合技术快速发展、各地发展极不平衡及急需规范管理的形势。

在心血管疾病的治疗中,介入治疗和传统外科手术各有其优缺点。介入治疗创伤小、术后恢复快,但受到体重、外周血管直径、导管走行途径等因素的影响,可能产生严重的并发症,这使介入治疗的应用范围受到一定限制;外科手术在方法学上更成熟、适应证更广,但其创伤大,对于某些特定病变也受到手术途径的限制。如何将外科手术与介入技术结合起来,取长补短,成了心血管疾病治疗领域的新命题。近 10 年来,兴起了在外科手术中或经外科切开途径进行介入治疗的新方法,该方法的特点是开胸后经心脏、大血管或切开的外周血管进行介入诊断和治疗。由于不受外周血管粗细及路径长短的影响,可以有效地减少经皮介入导致的重要脏器损伤等并发症,大大扩展了介入治疗的适用范围,使一些危重复杂的心血管疾病得到微创而高效的治疗^[1, 2]。随着经外科途径介入诊疗技术的迅速发展和介入器材的不断更新,愈来愈多的医师和患者接受了这种创伤小、恢复快且治疗效果确切的方法。鉴于国内众多医院的设备和医疗水平不同,以及参差不齐的医师技术水平严重地影响治疗结果和远期疗效,为了更好地总结经验,规范不合理的治疗行为,提高经外科途径介入诊疗技术的安全性,减少并发症的发生率,使该技术更加健康地发展,国家卫生和计划生育委员会经外科途径心血管疾病介入

诊疗专家工作组,2012 年 4 月起草了经外科途径介入诊疗技术专家共识、并于 2013 年 4 月、2014 年 4 月、2015 年 4 月先后召开专家工作组会议,在参考国内外经验教训的基础上,对共识草案进行反复讨论修改。在广泛征求临床一线专家基础上,2016 年 3 月召开了专家共识定稿会,对该技术规范再次修订,定为《常见心血管疾病经外科途径进行介入诊疗的专家共识》。以供广大医师借鉴。

第一部分:经外科途径室间隔缺损封堵术

室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)为最常见的先天性心脏畸形,多单独存在,亦可与其他畸形合并发生。本病的发生率约占存活新生儿的 0.3%,先天性心血管疾病(先心病)的 25%~30%。由于 VSD 有比较高的自然闭合率,约占成人先心病的 10%。在我国先心病患儿中,VSD 约占 15%~16%,女性稍多于男性。VSD 传统的治疗方法是外科手术,大量的长期随访证明外科手术修补远期效果令人满意,绝大多数患者均能达到正常人的生活质量,但是外科治疗创伤大,占用医疗资源多,术后对患者有一定不良的心理影响。自 1988 年 Lock 首次报道应用双面伞关闭 VSD 以来,已有多种装置应用于经导管 VSD 的介入治疗,如 CardioSEAL 双面伞、Sideris 纽扣式补片和弹簧圈等,但由于操作难度大,并发症多,残余分流发生率高,均未能临床推广应用。1998 年 Amplatz 发明了肌部 VSD 封堵器成功治疗了肌部 VSD,但由于肌部 VSD 仅占 VSD 的 1%~5%,临床应用数量有限。2002 年 Amplatz 在房间隔缺损封堵器和动脉导管未闭封堵器研制的基础上,研制出膜周部偏心型 VSD 封堵器并成功应用于临床。国内于 2001 年研制出对称型镍钛合金膜周部 VSD 封堵器,同年 12 月应用于临床。随着治疗病例的增加和对 VSD 解剖学认识的提高,

通讯作者:胡盛寿 Email:huss@vip.sohu 潘湘斌 Email:fuwaiyiyuan28@163.com

中图分类号:R54 文献标识码:C 文章编号:1000-3614(2017)02-0105-15 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.001

再次对封堵器进行了改进,先后研制出非对称性、零边、细腰大边等封堵器,使适应证范围进一步扩大,成功率明显提高,房室传导阻滞和三尖瓣反流并发症的发生率显著降低。但是,常规经皮 VSD 封堵术需要经股动静脉穿刺,多要求患儿年龄在 3 岁以上,体重在 10 kg 以上,这使得低体重患儿不能得到及时治疗。同时常规经皮 VSD 封堵术存在股动静脉穿刺损伤、三尖瓣腱索损伤、X 线照射影响患儿发育、封堵器移位、脱落危及生命、封堵失败后需要再次麻醉插管行外科手术等诸多并发症,这些缺点制约了该项技术的广泛应用。

经外科途径行 VSD 封堵术,是近年来出现的新型复合技术,该技术结合常规外科手术及经皮封堵术的优势,通过胸骨下段小切口或胸骨旁小切口,暴露右心室,在超声引导下经右心室游离壁送入导管封堵 VSD,具备微创、安全、适应证广泛的特点,具有广阔的发展前景^[3-8]。

1 经外科途径 VSD 封堵术适应证和禁忌证^[9]

1.1 适应证:(1)膜周部 VSD:①年龄:通常 ≥ 6 个月;②体重 > 5 kg;③超声心动图提示有心脏负荷增加表现,有血流动力学意义的单纯性 VSD,直径 ≥ 3 mm,膜部瘤 < 14 mm,无膜部瘤 < 10 mm;④ VSD 左心室面上缘距主动脉右冠瓣 ≥ 2 mm,无主动脉右冠瓣脱入 VSD 及中度以上主动脉瓣反流;⑤超声心动图显示缺损在大血管短轴五腔心切面 9~12 点位置。(2)肌部 VSD > 3 mm。(3)合并其他畸形需要接受外科手术的患者,可先在心脏跳动下封堵肌部 VSD,再处理其他畸形。(4)外科手术后残余分流。

1.2 相对适应证:(1)直径 < 3 mm,无明显血流动力学意义的小 VSD。临床上有因存在小 VSD 而并发感染性心内膜炎的病例,因此,封堵治疗的目的是避免或减少患者因小 VSD 并发感染性心内膜炎。(2)嵴内型 VSD,缺损靠近主动脉瓣,成人患者常常合并主动脉瓣脱垂,超声心动图和左心室造影往往低估 VSD 的大小。尽管此型 VSD 靠近主动脉瓣,但根据目前介入治疗的经验,如缺损距离肺动脉瓣 2 mm 以上,直径小于 5 mm,大多数患者可成功封堵,但其远期疗效尚需随访观察。(3)感染性心内膜炎治愈后 3 个月,心腔内无赘生物。(4) VSD 上缘距主动脉右冠瓣 ≤ 2 mm,无主动脉右冠窦脱垂,不合并主动脉瓣反流,或合并轻度主动脉瓣反流。(5) VSD 合并一度房室传导阻滞或二度 I 型房室传导阻滞。(6)多孔型 VSD,单个或多个封堵器可完全覆盖左心室面的全部入口。(7) VSD 合并动脉导管未闭,

且动脉导管未闭有介入治疗的适应证。

1.3 禁忌证:(1)感染性心内膜炎,心内有赘生物,或存在其他感染性疾病。(2)封堵器安置处有血栓存在。(3)巨大 VSD,缺损解剖位置不良,封堵器放置后可能影响主动脉瓣或房室瓣功能。(4)重度肺动脉高压伴双向分流。(5)合并出血性疾病和血小板减少。(6)合并明显的肝肾功能异常。(7)心功能不全,不能耐受操作。(8)对镍过敏患者。

2 介入器材的选择^[10]

膜周部 VSD 封堵治疗选择封堵器的合适与否与并发症的发生有一定的关系,因此应根据 VSD 的形态,缺损大小,缺损与主动脉瓣的距离选择不同类型的封堵器。VSD 远离主动脉瓣,首选对称型 VSD 封堵器;VSD 靠近主动脉瓣,宜按 VSD 右心室面出口最大径加 1 mm 选择普通对称封堵器;如影响主动脉瓣或位置不稳定,再按 VSD 右室面出口最大径加 2 mm 选择偏心封堵器;多孔型 VSD 可选择左右两侧不等大的细腰大边型封堵器。选择的封堵器应比 VSD 的最小直径大 1~2 mm。

3 操作方法

3.1 术前准备:(1)术前查体、心电图、X 线胸片及超声心动图检查。(2)血常规及血型,出凝血功能,生化全套,肝炎等传染病指标,尿常规和便常规。(3)器械及药品准备:①常规心脏外科手术器材:麻醉机、心电、血压监护仪等;②封堵器材:穿刺针,软直头或弯头导引钢丝,封堵器及其附件;③急救器材及药品:必备的器械包括除颤仪,临时心脏起搏器,心包穿刺设备,简易呼吸器,气管插管器具等。常用的药品包括地塞米松、肾上腺素、阿托品、多巴胺、利多卡因、硝酸甘油、吗啡、鱼精蛋白及咪噻米等。(4)常规签署书面同意书,与患者及其家属或监护人交待治疗中可能发生的并发症,取得同意后方可进行手术。

3.2 超声心动图检查:术前经胸超声心动图可评价 VSD 的位置、大小、数目及与瓣膜的关系,膜部 VSD 需测量缺损边缘距主动脉瓣距离,VSD 伴有室间隔膜部瘤者,需检测基底部缺损直径、出口数目及大小等。术前筛选必须观察的切面有心尖或胸骨旁五腔心切面,心底短轴切面和左心室长轴切面。在心尖或胸骨旁五腔心切面上重点观察 VSD 距离主动脉瓣的距离和缺损的大小。在心底短轴切面上观察缺损的位置和大小。左心室长轴切面观察缺损与主动脉瓣的关系以及是否合并主动脉瓣脱垂。观察三尖瓣与 VSD 关系通常可选择主动脉短轴切面、心

尖或胸骨旁五腔心切面等。

术中行经食管超声心动图检查,再次确认 VSD 的大小、位置及与周围组织的关系,于左心室长轴切面、四腔心切面等切面引导导丝通过 VSD。近心尖部的肌部 VSD,还需检查缺损周围解剖结构,有助于封堵器及介入途径的选择。

3.3 封堵方法:(1)患者取仰卧位,全麻气管插管后,常规给予肝素 100 U/kg,于胸骨剑突处切开皮肤 2~3 cm,分离皮下组织,用电刀切开剑突,部分切开下段胸骨。切开心包,显露右心室游离壁。在超声引导下选择右心室游离壁上正对 VSD 血流束的位置,以 5/0 双头针带垫片缝荷包并套橡皮管备用。(2)以 16 号套管针于荷包中央穿刺,收紧荷包线,退出针芯,送入导丝,在食管超声引导下将导丝穿过 VSD,退出套管针,送入输送鞘,输送鞘沿导丝通过 VSD 进入左心室后,撤去导引导丝和扩张鞘。(3)封堵器的选择:所选封堵器的直径较超声心动图测量 VSD 直径大 1~2 mm。缺损距主动脉瓣 2 mm 以上者,选用对称型封堵器;不足 2 mm 者,选用偏心型封堵器;囊袋型多出口且拟放置封堵器的缺损出口距离主动脉瓣 4 mm 以上者选用细腰大边型封堵器。(4)封堵器放置:将封堵器与输送钢缆连接,对于封堵条件不佳的患者,可在所选封堵器的螺母下方穿过一根 3-0 可吸收缝线,打结成环形,作为“保险绳”和输送钢缆一同从装载鞘管穿出后,将封堵器收入装载鞘管。经输送系统将封堵器送达输送鞘末端,在食管超声引导下释放左心室侧伞盘,回撤输送鞘,使左心室侧伞盘与室间隔相贴,确定位置良好后,封堵器腰部嵌入 VSD,后撤输送鞘,释放右侧伞盘。在食管超声心动图监视下观察封堵器位置、有无残余分流和瓣膜有无反流。(5)释放封堵器:超声心动图从多个切面评估,并稍用力反复推拉输送钢缆,确保封堵效果满意后即可释放封堵器,撤去输送鞘后打紧荷包线止血,如有“保险绳”,再将“保险绳”与荷包线打结。缝合心包,放置引流管,常规关闭胸骨及皮肤切口。

3.4 封堵效果判定:封堵器安置后在食管超声心动图下观察,确定封堵器位置恰当,无明显主动脉瓣及房室瓣反流或新出现的主动脉瓣和房室瓣反流,为封堵治疗成功。如术中并发三度房室传导阻滞,应放弃封堵治疗。

3.5 术后处理及随访:(1)术后置监护病房,心电监测,24 h 内复查超声心动图、X 线胸片、心电图,术后观察 3~7 天情况良好后,出院随访。(2)术后

肝素抗凝 24 h,抗生素静脉应用 2 天。(3)术后口服阿司匹林:小儿 3~5 mg/(kg·d),成人 3 mg/(kg·d),共 6 个月。(4)术后 1、3、6、12 个月及每年随访,复查心电图和超声心动图,必要时行 X 线胸片检查。

4 疗效评价

封堵器安置后在经胸或经食管超声心动图下观察,封堵器位置恰当,无或仅有微量分流。无明显主动脉瓣及房室瓣反流或新出现的主动脉瓣和房室瓣反流,心电图提示无严重的房室传导阻滞,为封堵治疗成功。符合适应证条件的膜周部 VSD 基本上可全部获得成功,符合相对适应证的患者成功率稍低,但总体封堵成功率在 95% 左右。

5 并发症与处理

5.1 非体外循环心脏外科手术并发症,如麻醉意外、切口感染等。

5.2 心律失常:术中可有室性早搏、室性心动过速、束支传导阻滞及房室传导阻滞,多可在改变导丝和输送鞘位置和方向后消失,不需要特殊处理。加速性室性自主心律多见于嵴内型 VSD,或膜周部 VSD 向肌部延伸的患者,与封堵器刺激心室肌有关。如心室率 100 次/min 以内,不需要药物治疗。心室颤动较少见,可见于导管或导丝刺激心室肌时,一旦发生应立即行电复律。术前应避免发生低钾血症。三度房室传导阻滞和交界性逸搏心律,与封堵器过大、封堵器摩擦 VSD 部位和术中操作损伤有关。交界性逸搏心律可见于合并三度房室传导阻滞时,若心率在 55 次/min 以上,心电图 QRS 波在 0.12 s 以内,可静注地塞米松 10 mg/d,共 3~7 天,严密观察,心室率过慢,出现阿-斯综合征时,需安置临时心脏起搏器。3 周后如仍未见恢复,需安置永久起搏器。三度房室阻滞多发生于术后早期,一旦发生,需尽早在体外循环下取出封堵器,重新修补 VSD。近年来也有晚期发生三度房室传导阻滞者,因此,术后应长期随访观察研究。

5.3 封堵器移位或脱落:与封堵器选择偏小、卡位不当和操作不当有关。发生封堵器脱落,应立即行床旁 X 线胸片检查明确封堵器位置,同时顺原手术切口向上延长,以常规胸骨正中切口,在体外循环下取出封堵器并修补 VSD。由于可以及时改为体外循环手术,患儿不需要长途转运到外科手术室,赢得了宝贵的抢救时间,所以经外科途径 VSD 封堵术比经皮封堵技术更为安全。

5.4 腱索断裂:经外科途径 VSD 封堵术在三尖瓣下进行操作,无需跨三尖瓣建立强力支撑的鞘管输送

轨道,其三尖瓣腱索断裂的发生率远远低于常规经皮封堵术,因为后者在建立轨道后如果导引导丝经腱索内通过,强行通过输送鞘管时可引起腱索断裂。该技术出现二尖瓣腱索断裂多为输送鞘管到达左心室内时,鞘管是从二尖瓣腱索间通过,此时送出封堵器或牵拉,可引起二尖瓣的腱索断裂。如发生腱索断裂,应于体外循环下处理。

5.5 三尖瓣关闭不全:发生率为 1.6%,与缺损部位,操作方式和封堵器大小有关。隔瓣后型 VSD 与三尖瓣关系密切,植入封堵器后可引起明显的三尖瓣反流。释放封堵器时,应将鞘管远端推近封堵器时再旋转推送杆,以防止与腱索缠绕。封堵器边缘过长,特别是选择封堵器过大时,因缺损口小,封堵器腰部伸展受限,出现边缘相对较长,或封堵器的盘片形成球形外观,释放后占据较大空间,影响三尖瓣关闭。术中应行超声心动图监测,如发现明显的三尖瓣反流,应放弃封堵治疗。

5.6 主动脉瓣反流:与封堵器和操作有关。如边缘不良型的 VSD,选择封堵器的边缘大于 VSD 至主动脉瓣的距离,封堵器的边缘直接接触主动脉瓣均影响主动脉瓣的关闭。封堵器左心室的盘片直径大于主动脉瓣下流出道周径的 50%,封堵器放置后可引起左心室流出道变形,导致主动脉瓣关闭不全。

5.7 残余分流:经过封堵器的分流在短时间内随着封堵器中聚酯膜上网孔被血液成分堵塞后分流消失,明显的残余分流见于多孔型 VSD 封堵治疗的患者,因封堵器未能完全覆盖入口和出口。如为多孔型 VSD 应保证封堵器的左侧面完全覆盖缺损入口,否则应放弃封堵治疗。

5.8 溶血:与存在残余分流有关,高速血流通过封堵器可引起溶血。表现为酱油色尿、寒战、贫血和肾功能不全等,应严密观察,对轻度溶血者,停用阿司匹林,静脉滴注止血药,口服或静脉滴注碳酸氢钠。如系弹簧圈引起的分流并发溶血,也可再放置一封堵器或弹簧圈。如血红蛋白 <70 g/L,应外科手术取出封堵器。

5.9 急性心肌梗死:国内曾有术后发生急性广泛左心室前壁心肌梗死的病例报道,可能与术中抗凝不够导致导管内或封堵器表面形成的血栓脱落至冠状动脉内引起。此种并发症极少见,一旦发生处理困难。术中应常规抗凝,一般按 100 U/kg 给予肝素抗凝,或根据凝血时间监测结果指导应用肝素剂量。术后密切观察,如出现腹痛或胸痛症状,应及时检查心电图。如早期发现,可行溶栓治疗。

5.10 心脏及主动脉穿孔:多为送入输送鞘时动作粗暴所致,因此操作一定要轻柔,封堵结束后要仔细探查心包腔内积血情况,如有穿孔破裂,可延长切口,找出出血点后进行缝合止血,必要时可在体外循环下修补。

第二部分:经外科途径房间隔缺损封堵术

房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)是指在胚胎发育过程中,房间隔的发生、吸收和融合出现异常,导致左、右心房之间残留未闭的缺损。本病约占所有先天性心脏病的 10%,占成人先天性心脏病的 20%~30%,女性多见,男女发病率之比为 1:1.5~3。根据 ASD 胚胎学发病机制和解剖学特点可将 ASD 分为继发孔型和原发孔型,前者常见,占 ASD 的 60%~70%,是介入治疗主要选择的类型;后者占 ASD 的 15%~20%,缺损位于房间隔的下部,因原发房间隔发育不良或者心内膜垫发育异常导致,其上缘为原发房间隔形成的弧形边缘,下缘为二尖瓣、三尖瓣的共同瓣环,需手术矫治。

继发孔型 ASD 的总体自然闭合率可达 87%。新生儿在 3 个月以前 3 mm 以下的 ASD 在 1 岁半内可 100% 的自然闭合,缺损在 3~8 mm 之间的患儿在 1 岁半内有 80% 以上的可自然闭合,但缺损在 8 mm 以上者很少能够自然闭合。ASD 的自然愈合年龄为 7 个月至 6 岁,中位数为 1.6 岁。右心室增大者的自愈率为 9.5%,右心室正常的自愈率为 63.6%。大多数 ASD 患儿一般无症状,亦不影响活动,多数患者到了青春期后才出现症状,大中型 ASD 在 20 岁~30 岁左右将发生充血性心力衰竭和肺动脉高压,特别是 35 岁后病情发展迅速,如果不采取干预措施,患者会因肺动脉高压而使右心室容量和压力负荷均增加,进而出现右心功能衰竭,而且无论是否手术治疗,均可出现房性心律失常(心房扑动或心房颤动),此外部分患者可因矛盾性血栓而引起脑血管栓塞。对于手术干预的预后,据 Murphy 等^[11]报道,术前无肺动脉高压、心力衰竭及心房颤动的患者,早期施行关闭手术,生存率与正常人相同。随访发现,24 岁前实施手术者,长期生存率与正常同龄同性别的对照组相同,而 40 岁以后手术者,生存率仅 40%,且心房颤动的发生率明显升高。因此,对于成人 ASD 患者,只要超声心动图检查有右心室容量负荷升高的证据,均应尽早治疗关闭缺损。另外,尽管传统上认为小于 10 mm 的

小型 ASD 且无心脏扩大和症状者, 可不行外科手术治疗, 但考虑到小型 ASD 可能并发矛盾血栓和脑脓肿, 而且这两种并发症均好发于成年人, 尤其是 60 岁以上人群, 因此成年人小型 ASD 也主张行介入治疗。

经外科途径介入治疗可采用经右侧胸骨旁小切口、剑突下小切口或右侧腋中线切口进入心包腔, 经右心房表面穿刺后, 在超声心动图引导下进行 ASD 封堵术^[12-16]。

1 经外科途径 ASD 封堵术适应证及禁忌证^[9]

1.1 适应证: (1) 通常年龄 ≥ 6 个月。(2) 继发孔型 ASD 直径 ≥ 5 mm, 伴右心容量负荷增加, ≤ 36 mm 的左向右分流 ASD。(3) 缺损边缘至冠状静脉窦, 上、下腔静脉及肺静脉的距离 ≥ 5 mm; 至房室瓣距离 ≥ 7 mm。(4) 房间隔的直径大于所选用封堵伞左房侧的直径。(5) 合并其他心脏畸形, 但是均可在非体外循环下处理的患者, 可以经胸骨正中切口治疗。例如: ASD 合并肺动脉瓣狭窄、VSD、动脉导管未闭、冠状动脉瘘等。(6) 外科术后残余分流。(7) 股静脉途径限制, 或股静脉相对较细, 无法通过较粗鞘管的儿童。

1.2 相对适应证: (1) ASD 前缘残端缺如或不足, 但其他边缘良好。(2) 缺损周围部分残端不足 5 mm。(3) 特殊类型 ASD 如多孔型或筛孔型 ASD。(4) 伴有肺动脉高压, 但 $QP/QS \geq 1.5$, 动脉血氧饱和度 $\geq 92\%$, 可试行封堵。

1.3 禁忌证: (1) 原发孔型 ASD 及静脉窦型 ASD。(2) 心内膜炎及出血性疾病。(3) 封堵器安置处有血栓存在, 导管插入处有静脉血栓形成。(4) 严重肺动脉高压导致右向左分流。(5) 伴有与 ASD 无关的严重心肌疾患或瓣膜疾病。(6) 近 1 个月内患感染性疾病, 或感染性疾病未能控制者。(7) 患有出血性疾病, 未治愈的胃、十二指肠溃疡。(8) 左心房或左心耳血栓, 部分或全部肺静脉异位引流, 左心房内隔膜, 左心房或左心室发育不良。(9) 对镍过敏患者。

2 介入器材选择

目前国际上有 Amplatzer、Cardioseal、Gore Helix、StarFLEX 等多种 ASD 封堵器用于临床, 但在我国仅有 Amplatzer 双盘型封堵器广泛用于临床。

由美国 AGA 公司生产 Amplatzer 房间隔封堵器, 由具有自膨胀性的双盘及连接双盘的腰部三部分组成。双盘及腰部均系镍钛记忆合金编织成的密集网状结构, 双盘内充填高分子聚合材料。根据 Amplatzer 封堵器腰部直径决定型号大小, 从 4~40

mm, 且每一型号相差 2 mm, 封堵器的左心房侧的边缘比腰部直径大 12~14 mm, 右心房侧伞面比腰部直径大 10~12 mm。此种 ASD 封堵器具有自膨胀性能, 可多次回收再重新放置, 输送鞘管细小, 也适于小儿的 ASD 封堵。

3 操作方法

3.1 术前准备: (1) 术前查体、心电图、X 线胸片及超声心动图检查。(2) 血常规及血型, 出凝血功能, 生化全套, 肝炎等传染病指标, 尿常规和便常规。(3) 器械及药品准备: ①常规心脏外科手术器材: 麻醉机、心电、血压监护仪等; ②封堵器材: 穿刺针, 软直头或弯头导引钢丝, 封堵器及其附件; ③急救器材及药品: 必备的器械包括除颤仪, 临时心脏起搏器, 心包穿刺设备, 简易呼吸器, 气管插管器具等。常用的药品包括地塞米松、肾上腺素、阿托品、多巴胺、利多卡因、硝酸甘油、吗啡、鱼精蛋白及咪噻米等。(4) 常规签署书面同意书, 与患者及其家属或监护人交待治疗中可能发生的并发症, 取得同意后方可进行手术。

3.2 超声心动图检查: 术前经胸超声心动图通常在以下 3 个切面监测并测量 ASD 大小: (1) 大动脉短轴切面, 观察主动脉前后壁及其对侧有无房间隔残端组织, 心房顶部房间隔残端的长度及厚度; (2) 四腔心切面, 观察 ASD 与二、三尖瓣的距离, 测量房室环部位残端组织的长度和厚度; (3) 剑下两房心切面, 观察上腔静脉和下腔静脉部位 ASD 边缘的长度和厚度。

术中经食管超声心动图切面: 通常选择心房两腔心、大动脉短轴、四腔心等切面, 主要有助于观察经胸超声心动图不能清楚显示的房间隔及周围组织边缘的图像, 尤其是心房两腔切面可以充分观察上、下腔静脉端 ASD 残端的长度及厚度。

3.3 手术操作过程: (1) 患者取仰卧位, 全麻气管插管后, 插入食管超声探头。常规给予肝素 100 U/kg, 于右侧胸骨旁, 第 3 或 4 肋间处切开皮肤约 2 cm 或胸骨下段小切口, 分离皮下组织, 切开心包, 显露右心房壁。以 5/0 双头针带垫片缝荷包并套管备用。儿童也可以取左侧卧位, 经右侧腋中线切开 2 cm, 经 4 肋间进入胸腔, 切开心包后显露右房壁。以 5/0 双头针带垫片缝荷包并套管备用。(2) 以 16 号套管针于荷包中央穿刺, 收紧荷包线, 退出针芯, 送入导丝, 在食管超声引导下将导丝穿过 ASD, 退出套管针, 送入输送鞘, 输送鞘沿导丝通过 ASD 进入左心房后, 撤去导引导丝和扩张管。(3) 封堵器的选择:

按经食管超声心动图通过多个切面测量的 ASD 最大缺损直径及缺损有无菲薄边缘等情况选择封堵器,成人在缺损直径基础上加 4~6 mm, 小儿增加 2~4 mm, 同时测量房间隔总长度, 以便判断封堵器是否能充分展开。大 ASD 且有软边存在时封堵器选择可以增加至 8~10 mm。将所选择的封堵器用肝素生理盐水冲洗收入装载鞘内排气备用。对于大缺损和 ASD 边缘短的患者, 可在所选封堵器的螺母下方穿过一根 3-0 可吸收缝线, 打结成环形, 作为“保险绳”和输送杆一同从装载鞘管穿出后, 将封堵器收入装载鞘管。(4) 封堵器放置: 经输送鞘插入输送系统, 将封堵器送达输送鞘末端, 在食管超声心动图引导下先打开封堵器的左心房侧伞盘, 一并回撤输送钢缆及鞘管, 使左心房侧伞盘与房间隔相贴, 确定位置良好, 封堵器腰部嵌入 ASD, 此时固定输送钢缆, 继续回撤输送鞘打开封堵器右心房侧伞盘。在食管超声心动图监视下观察封堵器位置、有无残余分流和瓣膜反流情况。(5) 释放封堵器: 在超声心动图监测下可稍加用力反复推拉输送钢缆, 若封堵器固定不变, 在确保超声心动图检查效果满意后即可释放封堵器, 撤去输送鞘后打紧荷包线止血。缝合心包, 行胸骨下段小切口时放置引流管, 常规关闭皮下及皮肤各层切口。

3.4 封堵效果判定: 封堵器安置后在食管超声心动图下观察, 确定封堵器位置恰当, 无明显残余分流及房室瓣反流或新出现的房室瓣反流, 为封堵治疗成功。如术中并发三度房室传导阻滞, 应放弃封堵治疗。

3.5 术后处理及随访: (1) 术后置监护病房, 心电监测, 24 h 内复查超声心动图、X 线胸片、心电图, 术后观察 3~7 天情况良好后, 出院随访。(2) 术后肝素抗凝 24 h, 抗生素静脉应用 2 天。(3) 术后口服阿司匹林: 小儿 3~5 mg/(kg·d), 成人 3 mg/(kg·d), 共 6 个月。成人封堵器直径 ≥ 30 mm 者可酌情加服氯吡格雷 75 mg/d, 有心房颤动者应该服用华法林抗凝。(4) 术后第 1、3、6、12 个月及每年随访, 复查心电图和超声心动图, 必要时行 X 线胸片检查。

4 疗效分析

目前 ASD 封堵经验趋于成熟, 对于位置和大小都合适的 ASD, 成功率可达 100%。目前主要影响成功率的因素是对适应证的把握, 操作者的经验和手术技术的熟练程度。许多病例治疗失败的重要原因在于恣意放大介入治疗适应证。

5 并发症及处理

5.1 非体外循环心脏外科手术并发症, 如麻醉意外、

切口感染等。

5.2 残余分流: 根据多普勒左向右分流信号判定, 无左向右分流信号为效果佳, 早期可出现经封堵器的星点状分流, 但不应出现呈束状的穿隔血流。左向右分流束直径 < 1 mm 为微量残余分流, 1~2 mm 为少量残余分流。由于 Amplatzer 封堵器具有良好生物相容性, 植入人体后, 封堵器内血栓形成和金属表面内皮化使其有很高的闭合率。即刻残余分流发生率为 6%~40%, 术后 72 h 为 4%~12%, 3 个月之后残余分流发生率仅为 0.1%~5%。临床发生残余分流多见于缺损形状不规则, 所选封堵器型号偏小, 导致展开封堵器后在封堵器边缘出现残余分流。或者缺损为多发或者筛孔状, 在未行封堵术时, 大部分血流经过最大的缺损进入右心房, 而超声心动图无法发现小型缺损而误以为是单孔型缺损, 一旦闭合大缺损后, 小型缺损的血流随即显现出来, 形成残余分流假象。主要处理方法是: (1) 术后出现通过封堵器的微量分流, 一般不需要处理, 随着时间的推移, 会自行闭合。(2) 因缺损不规则导致所选封堵器偏小, 可考虑更换更大的封堵器。(3) 封堵器覆盖以外部分发现束状的分流, 且分流直径大于 5 mm 应考虑再植入另一枚封堵器, 以保证完全封堵; 如分流直径小于 5 mm, 可暂不处理。

5.3 血栓栓塞: 左心房的封堵器表面形成血栓, 可引起全身的血栓栓塞, 如外周动脉栓塞, 视网膜动脉栓塞等。国内报道血栓栓塞并发症的发生率较低, 术中和术后应用肝素及抗血小板药物抗凝, 可减少血栓栓塞发生率。对直径较大 ASD, 封堵术后 6 个月内应加强超声心动图随访, 以便及时发现封堵器表面血栓。一旦发现血栓, 应加强抗凝治疗, 如血栓移动度较大, 有发生脱落危险者, 应考虑行外科治疗。

5.4 气体栓塞: 主要是术中未能排尽封堵器和输送鞘内的气体所致。临床表现为心率减慢, 心电图 ST 段明显抬高, 或因栓塞脑血管而出现意识障碍和肢体运动障碍等脑栓塞症状。对症处理后通常在 20~30 min 内病情可缓解, 但也有致残的报道。预防气体栓塞的主要措施是严格操作程序, 充分排空输送鞘和封堵器中气体。一旦出现心率减慢者给予阿托品维持心率, 同时给予硝酸甘油防止血管痉挛加重病情, 必要时立即穿刺股动脉, 将导管置入栓塞发生处用生理盐水冲洗。

5.5 头痛或偏头痛: 发生率约为 7%, 疼痛的部位、性质、程度及持续时间因人而异, 最长时间持续半

年,有的伴呕吐、恶心、肢体麻木、耳鸣及听力下降。封堵器选择过大致使封堵器表面内皮化不完整、术后抗血小板治疗不充分或存在阿司匹林抵抗均可导致微小血栓形成脱落阻塞脑血管。因此,ASD 介入治疗术后抗血小板治疗最少持续半年,如有头痛史可延长至 1 年,并根据具体情况确定是否加用氯吡格雷加强抗血小板治疗或改用华法林抗凝治疗。

5.6 封堵器移位、脱落:发生率为 0.24%~1.44%,术中封堵器脱落常在封堵器推出输送鞘时发生,可能与推送时发生旋转、封堵器螺丝过松等因素有关;术后脱落多与所选封堵器偏小或 ASD 边缘薄软、短小有关。封堵器可脱落至左心房或右心房,较多脱落在右心房,并可进入左心室或右心室,甚至进入肺动脉或主动脉。封堵器脱落后患者可出现心悸、胸闷等症状,可重新听到已经消失的杂音,同时可出现心律失常,心律失常的性质因封堵器脱落的部位而不同。心电监测可见房性或室性早搏甚至心动过速。术前和术中超声心动图的判断最为重要,若经胸超声心动图不能清楚显示缺损边缘或缺损较大者,应采用经食管超声心动图进一步明确以避免封堵器脱落。重要在于规范化治疗,选择适当的封堵器,尤其是下腔静脉缘残端薄而短者,释放封堵器前需要反复推拉封堵器并观察其形态和位置是否有异常。封堵器脱落后应行急诊外科手术。

5.7 心律失常:由于传导系统的先天发育异常,加上血流动力学变化会对心脏组织电生理特性产生不良影响,ASD 患者在病程进展及治疗过程中可能出现各种心律失常^[17]。窦性心动过速、窦性心动过缓、室上性心动过速,频发房性早搏、房室传导阻滞和心房颤动等均可在术中和术后出现。过大封堵器置入易损伤窦房结及其邻近区域,或者使窦房结动脉供血受阻均可导致窦房结功能暂时性障碍,而封堵器对房室结的挤压,或对房室结及其周围组织摩擦造成暂时性水肿,则可导致房室结功能障碍或减退。多数患者出现上述心律失常后可迅速缓解,个别患者可持续数小时甚至更长时间。因此,ASD 介入治疗后 2 个月内应注意避免剧烈咳嗽和活动,减少封堵器对周围组织的刺激。出现心律失常后药物对症处理多可缓解,若出现传导阻滞必要时可置入临时或永久起搏器治疗,部分患者取出封堵器后心律失常消失。

5.8 主动脉至右心房和左心房瘘:为 ASD 封堵术严重并发症,发生率约 0.06%,患者主要表现为持续性胸痛。出现这种并发症可能因缺损位置较偏、残

端较短、封堵器偏大,置入封堵器后其伞片损伤主动脉而引起。建议严格掌握封堵适应证,对缺损较大、位置较偏、残端较短者,必须仔细观察封堵器置入后的状况,明确是否会对主动脉造成不良影响。一旦出现上述并发症应行外科手术治疗。

5.9 溶血:ASD 封堵后溶血罕见,考虑系血细胞在较大网状双盘结构中流动所致。此时可停用阿司匹林等抗血小板药物,促进封堵器表面血栓形成,另外给予大剂量激素稳定细胞膜,减少细胞碎裂。

第三部分:经外科途径肺动脉瓣狭窄球囊扩张术

肺动脉瓣狭窄(pulmonary stenosis, PS)是指由于各种原因导致的肺动脉瓣结构改变,造成右心室收缩时肺动脉瓣无法完全张开而导致心脏一系列病理生理改变。PS 为一类常见的先天性心脏畸形,约占所有先心病的 8%~10%,在我国居先心病发病率第 4 位。PS 的传统治疗方式为外科手术治疗,但外科手术创伤大,并发症多,术后恢复慢。1982 年,美国 Kan 等^[18]首次报道采用球囊扩张导管进行 PS 扩张取得成功,即经皮球囊肺动脉瓣成形术(percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty, PBPV),国内于 1986 年开展此技术。PBPV 具有创伤小,安全、简便、术后恢复快等突出优点,大量临床研究表明:PBPV 治疗 PS 的近、中、远期疗效满意,与外科手术的效果基本一致。随着经验的积累和手术器材的不断完善,PBPV 已成为外科手术的替代或补充,被公认为治疗单纯 PS 的首选方法。但对于重症 PS 的小婴儿甚至新生儿,由于 PBPV 成功率较年长儿低,病死率相对较高,介入风险大,目前多采用外科手术治疗,但体外循环下外科手术损伤大,风险仍高,所以探索新的 PS 治疗方法势在必行。

经胸骨下段小切口 PS 球囊扩张术是最近发展起来的经外科途径心血管疾病介入治疗新技术。通过胸骨下段小切口暴露右心室,在超声心动图引导下经右心室游离壁送入球囊后扩张肺动脉瓣。该技术较外科手术微创、较 PBPV 成功率高且安全、适应证广泛,发展前景广阔^[19-23]。

1 经外科途径 PS 球囊扩张术适应证和禁忌证^[9]

1.1 适应证:(1)典型 PS,跨肺动脉压差 ≥ 50 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。(2)跨肺动脉瓣压差 ≥ 30 mmHg,同时合并劳力性呼吸困难、晕厥或先兆晕厥等症状。(3)股静脉途径限制,或股静脉较细无法

通过球囊的婴幼儿。

1.2 相对适应证: (1)重症肺动脉瓣狭窄伴心房水平右向左分流。(2)轻、中度发育不良型 PS。(3)婴幼儿复杂先心病伴 PS, 暂不能进行根治术者, 可通过经胸骨下段小切口行 PS 球囊扩张术进行姑息治疗, 缓解紫绀。(4)心室间隔完整的肺动脉瓣膜性闭锁, 右心室发育正常或轻度发育不良。(5)重症 PS 伴左心室腔小及左心室功能低下, 可行逐步多次球囊扩张术。

1.3 禁忌证: (1)肺动脉瓣下漏斗部狭窄; PS 伴先天性瓣下狭窄; PS 伴瓣上狭窄。(2)重度发育不良型 PS。(3)婴儿极重型 PS 合并重度右室发育不良或右心衰竭。(4)极重度 PS 或心室间隔完整的肺动脉瓣闭锁合并右心室依赖性冠状动脉循环。(5)对于危重患儿, 年龄、体重均不是绝对禁忌证。(6)重度 PS 合并中-重度右室流出道肌肉肥厚性狭窄。(7)合并重度三尖瓣反流需外科手术处理者。

2 介入器材的选择

2.1 球囊大小: 通常选择球囊/瓣环的比值为 1.2~1.4, 瓣膜狭窄严重者, 其比值可偏小, 瓣膜发育不良者选择的球/瓣比值偏大。

2.2 球囊长度: 新生儿及小婴儿宜选择长度为 20 mm 球囊; 儿童选择 30 mm 球囊, 成人选择 40 mm 球囊。

3 操作方法

3.1 术前准备: (1)术前查体、心电图、X 线胸片及超声心动图检查。初步明确 PS 类型及严重程度, 是否合并球囊扩张禁忌证。(2)血常规及血型, 出凝血功能, 生化全套, 肝炎等传染病指标, 尿常规和便常规。(3)器械及药品准备: ①常规心脏外科手术器材: 麻醉机、心电、血压监护仪等; ②封堵器材: 穿刺针, 软直头或弯头导引钢丝, 封堵器及其附件; ③急救器材及药品: 必备的器械包括除颤仪, 临时心脏起搏器, 心包穿刺设备, 简易呼吸器, 气管插管器具等。常用的药品包括地塞米松、肾上腺素、阿托品、多巴胺、利多卡因、硝酸甘油、吗啡、鱼精蛋白及呋塞米等; ④常规签署书面同意书, 与患者及其家属或监护人交待治疗中可能发生的并发症, 取得同意后方可进行手术。

3.2 操作方法: (1)患者取仰卧位, 全麻气管插管后, ≥ 5 kg 患儿置入食管超声探头(体重较小患儿行心表超声心动图引导)。于胸骨剑突处切开皮肤 2~3 cm, 分离皮下组织, 用电刀切开剑突, 以剪刀或胸骨锯部分切开下段胸骨。切开心包, 显露右室游离壁。在离肺动脉瓣环下约 2 cm 处的右室游离壁上以

5/0 双头针带垫片缝荷包并套橡皮管备用。(2)以 16 号套管针于荷包中央穿刺, 收紧荷包线, 退出针芯, 送入导丝, 在食管超声心动图引导下将导丝穿过肺动脉瓣进入主肺动脉后, 退出套管针, 在导丝引导下送入球囊导管。最好通过合适大小的股动脉鞘管送入球囊, 扩张完成后, 将球囊收至鞘管内退出, 避免抽瘪后不规则的球囊对右室荷包的切割, 尤其对于心肌组织脆弱的婴幼儿。(3)经食管或经胸超声心动图确认球囊在瓣环中央同时确保球囊尾端不在荷包内, 以生理盐水快速扩张球囊, 随球囊腔内压力的增加, 球囊腰征随之消失。一旦球囊全部扩张, 腰征消失, 立即回抽生理盐水, 通常从开始扩张至吸瘪球囊总时间为 5~10 s, 避免阻塞肺动脉瓣口时间过长, 导致一过性心动过缓, 迅速抽瘪球囊后心动过缓可自行恢复, 必要时静脉内应用阿托品。通常反复扩张 2~3 次, 有时 1 次的有效扩张即可达治疗目的。球囊扩张后进行超声心动图检测肺动脉瓣开放情况, 估测跨肺动脉瓣压差, 同时测定右心室及主肺动脉压力, 再次评估跨肺动脉瓣压差。(4)退出导丝及球囊后止血, 放置心包引流管, 常规关胸。

4 球囊扩张后效果判定

球囊扩张后进行超声心动图检测肺动脉瓣开放情况, 估测跨肺动脉瓣压差, 同时测定右心室及主肺动脉压力, 并再次评估跨肺动脉瓣压差。如果术后肺动脉与右心室(漏斗部)之间跨瓣压差 ≤ 25 mmHg, 心脏超声显示 PS 已解除, 则肺动脉瓣球囊成形术效果良好。如跨瓣压差 ≥ 50 mmHg 为球囊扩张效果不良, 应考虑是否需更换更大的球囊重新行肺动脉瓣球囊扩张术。部分病人(多为重度 PS)在肺动脉瓣球囊扩张术后瓣口梗阻虽已解除, 且右心室漏斗部无明显狭窄, 但氧饱和度监测 $\leq 80\%$, 应加做改良 B-T 分流术。

5 术后处理及随访

5.1 重症患者及小婴儿需重症监护治疗, 24 h 内复查超声心动图、X 线胸片、心电图, 术后观察 3~7 天情况良好后, 出院随访。

5.2 抗生素静脉应用 2 天。

5.3 经胸骨下段小切口 PS 球囊扩张术后伴右室流出道反应性狭窄者, 给予普萘洛尔(心得安) 0.5~1.0 mg/d, 分 2~3 次口服, 通常 3~6 个月。

5.4 术后第 1、3、6、12 个月复诊, 无异常随后每年复诊, 复查心电图及超声心动图。

6 并发症与处理

为了预防并发症, 行经胸骨下段小切口 PS 球囊

扩张术时应该注意以下事项:(1) 严格掌握适应证。(2) 术前需要全面评价 PS 的解剖与生理。(3) 选择合适的球囊导管, 规范操作。(4) 术中及术后需严密监测血流动力学、血氧、酸碱平衡及电解质, 及时纠正及处理。(5) 术后需要入专门监护室内观察, 观察内容包括生命体征监测, 必要时术后 2 h 内复查超声心动图。

具体并发症如下:(1) 非体外循环心脏外科手术并发症, 如麻醉意外、切口感染等。(2) 肺动脉瓣环撕裂及出血: 多由于球囊选择过大, 或由于对瓣环直径测量高估所致。如出血量大, 必要时延长切口在体外循环下修补瓣环。(3) 右心室撕裂、出血: 多发生在心肌组织脆弱的新生儿或小婴儿, 必要时延长切口在体外循环下修补右心室破口。(4) 右心室流出道痉挛: 多为右心室流出道处反复暴力操作引起的反应性狭窄, 严重时可导致患儿死亡。故操作时应轻柔, 发现有痉挛表现时应暂停操作, 待其恢复后再进行。(5) 一过性反应: 在球囊扩张过程中, 由于球囊堵塞右心室流出道引起血压下降、心动过缓、缺氧等, 一旦球囊吸瘪, 上述反应即消失。(6) 呼吸暂停: 常由于球囊扩张时间过长或过频引起。(7) 心律失常: 扩张术中可引起一过性高度房室传导阻滞或快速性心律失常。

第四部分: 常温杂交主动脉弓替换术

1 常温杂交主动脉弓替换术的适应证和禁忌证

1.1 适应证: 主动脉夹层或主动脉瘤累及主动脉弓部近端头臂动脉水平, 无法单纯介入支架治疗或颈部头臂动脉搭桥 + 介入支架治疗者, 同时合并以下疾患之一: 老年(年龄大于 55 岁, 或体质衰老者); 慢性阻塞性肺病患者(COPD); 急慢性肾功能不全患者; 凝血功能障碍倾向患者。

1.2 禁忌证: (1) 严重颅脑缺血损伤的患者。(2) 升主动脉壁内血肿、严重动脉粥样硬化及斑块形成, 升主动脉明显扩张直径大于 4.5 cm。(3) 遗传性疾病如马方综合征, 自身免疫性疾病如白塞氏病和大动脉炎。(4) 其他原因不能耐受手术创伤的患者。

2 介入器材的选择

2.1 覆膜支架直径: 根据病变性质的不同, 通常选择覆膜支架直径大于主动脉病变近端锚定区 5%~20%, 其中夹层病变选择 5%~10%, 动脉瘤性病变选择 10%~20%, 并根据病变血管情况, 支架可选择合适的锥度。

2.2 覆膜支架长度: 根据主动脉弓部病变的实际情况尽量选用长支架, 如 180 mm、200 mm。为使降主动脉形态趋于良好, 有时还需增加一枚支架。

3 操作方法

3.1 术前准备: (1) 术前常规进行体格检查、心电图、X 线胸片、超声心动图、颈动脉彩超及胸腹主动脉 CT 血管造影术(CTA)等检查, 初步明确主动脉病变的部位、性质以及弓部分支血管受累情况, 有无禁忌证。必要时行全脑血管造影, 评价颅底血管环的代偿功能。(2) 血常规 + 血型、凝血功能、生化全套、肝炎等传染病指标。(3) 常规签写书面手术同意书, 与患者及其家属或监护人交代治疗中可能发生的危险及并发症, 取得家属同意后方可进行手术。

3.2 解剖及操作要点: (1) 麻醉体位及切口: 患者取仰卧位, 全身麻醉, 气管插管。颈内静脉或锁骨下静脉穿刺置管, 上下肢桡动脉、足背动脉穿刺测压。胸部垫高, 自下颌至膝盖消毒, 铺巾, 胸骨正中切口。备一侧股动脉。(2) 手术步骤及术中要点^[24]: ①手术部分: 游离准备一侧股动脉。正中开胸, 充分去除胸腺及心包外脂肪, 游离心包返折以上主动脉弓及弓上头臂动脉。用四分支人工血管, 修剪成带分支的血管片, 肝素化后, 侧壁钳钳夹升主动脉中段右前外侧壁, 将血管片岛状吻合于升主动脉右前外侧方。再将分支血管分别与头臂动脉端端吻合。严格止血。术中侧壁钳钳夹升主动脉及缝针缝合时尽量减少对主动脉壁的损伤。常温下吻合颈总动脉时为单侧脑供血, 应尽量缩短吻合时间。注意调整分支人工血管的长度, 勿使人工血管打折。②介入部分: 腹股沟切口游离暴露股动脉, 或 Seldinger 法穿刺预先准备好的股动脉, 置入鞘管, 导入造影导管, 在升主动脉造影, 确认夹层原发破口或主动脉瘤位置, 人工血管各吻合口通畅。交换超硬导丝, 经股动脉导入覆膜支架输送系统, 透视下将覆膜支架释放并覆盖主动脉弓, 近端锚定于人工血管近端吻合口以远的主动脉升弓部正常自体血管, 再次造影, 确认覆膜支架位置、夹层破口或主动脉瘤是否被覆盖, 有无内漏、夹层远端真腔血流是否改善等。如果股动脉血管条件不理想, 也可经人工血管一支分支顺行导入覆膜支架输送系统并在预定位置释放, 但需事先在输送器内调整好覆膜支架远、近端。(3) 术毕, 缝合股动脉或闭合人工血管分支, 鱼精蛋白中和肝素, 止血, 放置引流管, 关胸。

4 效果评定

4.1 评价方式: 术中即时行主动脉造影, 出院前(一

一般为术后 5~14 天)行主动脉 CTA 检查。出院后 3、6、12 个月,以后每年复查 1 次主动脉 CTA。

4.2 评价指标:(1)人工血管形态是否良好,各吻合口有无渗血,人工血管各分支及各吻合口是否通畅,如果存在吻合口狭窄可重建吻合口。(2)覆膜支架形态和贴壁是否良好,有无内漏,有无新发破口或夹层,支架近远端是否锚定在预定位置,病变是否完全被隔绝,必要时可在支架近远端增加支架。(3)有无分支血管闭塞,若有重要分支血管闭塞,及时行人工血管旁路转流或腔内技术开通分支血管。(4)围术期有无脑梗塞等严重并发症。(5)中远期随访有无瘤体或夹层复发或新发,吻合口假性动脉瘤,及其他严重并发症。

5 术后处理及随访

5.1 重症监护,24 h 内复查 X 线胸片、心电图,重点观察有无脑部并发症,术后观察 5~7 天情况良好后,出院随访。

5.2 抗生素静脉预防性应用 48 h,继续使用需要有相应指征。

5.3 为避免人工血管分支闭塞,术后早期肝素抗凝,逐步过渡为口服抗血小板药物治疗。

5.4 出院前,术后 3、6、12 个月,以后每年复查及随访,复查心电图、超声心动图及主动脉 CTA。

6 并发症与处理

为了预防以下并发症,常温杂交主动脉弓替换术时应该注意以下事项:(1)严格掌握适应证。(2)术前需要全面评价主动脉病变的部位、范围及性质。(3)选择合适直径和长度的覆膜支架,规范操作。(4)术中及术后需严密监测血流动力学、血氧、酸碱及电解质,及时纠正及处理。(5)术后需要入专门监护室内观察,观察内容包括生命体征和脑部并发症监测。

具体如下:(1)非体外循环大血管手术并发症,如麻醉意外、切口感染等。(2)夹层逆行剥离或支架远近端出现新的夹层,术中可能中转体外循环杂交主动脉弓替换术。(3)颈动脉血栓形成及脑梗死、脑出血等。(4)主动脉吻合口出血,升主动脉夹层及其他血管壁损伤。(5)髂、股动脉损伤。(6)各种心律失常。

第五部分:体外循环下杂交主动脉弓替换术

1 体外循环杂交主动脉弓替换术的适应证和禁忌证

1.1 适应证:主动脉瘤累及升主动脉及主动脉弓或 A

型主动脉夹层。同时合并以下疾患之一:老年(年龄大于 55 岁,或体质衰老难以耐受大手术创伤者);COPD;急慢性肾功能不全患者;凝血功能障碍倾向患者。

1.2 禁忌证:(1)严重颅脑缺血损伤,不能配合的患者。(2)严重冠状动脉缺血损伤,急性心肌梗死大于 6 h 的患者。(3)遗传性疾病如马方综合征,自身免疫性疾病如白塞病和大动脉炎。(4)其他原因不能耐受手术创伤的患者。

2 人工血管及介入器材的选择

2.1 人工血管主干直径:根据病变主动脉直径选择相应匹配的人工血管。

2.2 覆膜支架直径:根据人工血管和锚定区主动脉直径和主动脉病变性质,通常选择覆膜支架直径大于人工血管主干直径 10%~20%,并根据病变血管情况,支架需选择合适的锥度。

2.3 覆膜支架长度:跟主动脉弓部病变的实际情况尽量选用长支架,如 180 mm、200 mm。

3 操作方法

3.1 术前准备:(1)术前常规进行体格检查、心电图、X 线胸片、超声心动图、颈动脉彩超及胸腹主动脉 CTA 等检查,初步明确主动脉病变的部位、性质以及弓部分支血管受累情况,有无禁忌证。必要时行全脑血管造影,评价颅底血管环的代偿功能。(2)血常规+血型、凝血功能、生化全套、肝炎等传染病指标。(3)常规签署书面手术同意书,与患者及其家属或监护人交待治疗中可能发生的危险及并发症,取得家属同意后方可进行手术。

3.2 解剖及操作要点^[24]

麻醉体位及切口:患者取仰卧位,全身麻醉,气管插管。颈内静脉穿刺置管,上下肢桡动脉、足背动脉穿刺测压。垫高胸部,自下颌至膝盖消毒,铺巾,胸骨正中切口。备一侧股动脉。如需要冠状动脉旁路移植则全身消毒。

手术步骤及术中要点:(1)手术部分:游离一侧股动脉、右侧腋动脉。正中开胸,充分去除胸腺及心包外脂肪,游离心包返折以上主动脉弓及弓上头臂动脉。腋动脉、股动脉插动脉灌注管,右心房插静脉引流管,经右上肺静脉置入左心引流管。建立体外循环,降温。在无名动脉近心端阻断升主动脉,切开直视灌注冷含血停跳液,用四分支人工血管行升主动脉替换。根据主动脉根部病变情况选择不同的主动脉根部病变处理方法。将四分支人工血管主干近远端和自体主动脉升弓部端端吻合,注意人工

血管最远端分支以远需预留 2 cm 以上作为覆膜支架锚定区。排气后开放循环,心脏复跳。将分支血管分别与头臂动脉端端吻合。严格止血。术中熟练掌握主动脉窦内成型技术。应尽量缩短各吻合口吻合时间,严密吻合主动脉各吻合口以免止血困难。注意调整人工血管及各分支的长度,勿使人工血管打折。(2)介入部分:拔除股动脉插管,缝合股动脉切口。于股动脉穿刺置入鞘管,送入造影导管,在升主动脉造影,确认夹层原发破口及主动脉瘤位置,确认人工血管各吻合口通畅。交换超硬导丝,经股动脉送入覆膜支架输送系统,透视下将覆膜支架释放并覆盖于主动脉弓,近端锚定于升主动脉人工血管远段紧贴人工血管最远端分支,锚定区长度不少于 2 cm。再次造影,确认覆膜支架位置、夹层破口或主动脉瘤是否被覆盖,有无内漏、夹层远端真腔血流是否改善等。注意避免特硬导丝和支架输送系统尖端对主动脉根部的损伤。如果髂股动脉血管条件不理想,也可经人工血管一条分支顺行导入覆膜支架输送器并在预定位置释放,但需事先在输送器内调整好覆膜支架远、近端。(3)术毕,缝合股动脉或闭合人工血管分支,鱼精蛋白中和肝素,止血,放置引流管。关胸。

4 效果评定

4.1 评价方式:术中即时行主动脉造影,出院前(一般为术后 5~14 天)行主动脉 CTA 检查。出院后 3、6、12 个月,以后每年复查 1 次主动脉 CTA。

4.2 评价指标:(1)人工血管形态是否良好,各吻合口有无渗血,人工血管-升主动脉吻合口张力如何,人工血管各分支及各吻合口是否通畅,必要时行吻合口重置。(2)覆膜支架形态和贴壁是否良好,有无内漏,有无新发破口或夹层,支架近远端是否锚定在预定位置,病变是否完全被隔绝,必要时可在支架近远端增加支架。(3)围术期有无脑梗死等严重并发症。(4)中远期随访有无瘤体或夹层复发或新发,吻合口假性动脉瘤,及其他严重并发症。

5 术后处理及随访

5.1 患者术后带气管插管返回重症监护病房,如循环稳定可在术后 4~6 h 后拔除气管插管,24 h 内复查胸片、心电图,观察生命体征及脑部症状,术后观察 3~7 天情况良好后,出院随访。

5.2 抗生素静脉应用 48 h,继续使用需要有相应指征。

5.3 术后早期肝素抗凝。若同期换瓣,须过渡为华法林抗凝。若未换瓣,为避免人工血管分支闭塞,

可过渡为口服抗血小板药物治疗。

5.4 出院前,术后 3、6、12 个月,以后每年行 CT 复查及随访,复查心电图、超声心动图、主动脉 CTA。

6 并发症与处理

为了预防以下并发症,体外循环杂交主动脉弓替换术时应该注意以下事项:(1)严格掌握适应症。(2)术前需要全面评价主动脉病变的部位、范围及性质。(3)选择合适直径和长度的覆膜支架,规范操作。(4)术中及术后需严密监测血流动力学、血氧、酸碱及电解质,及时纠正及处理。(5)术后需要入专门监护室内观察,观察内容包括生命体征和脑部并发症监测。

具体如下:(1)普通的手术麻醉并发症,如麻醉意外、切口感染等。(2)支架远端出现新的夹层。(3)颈动脉血栓形成及脑梗死、脑出血等。(4)主动脉各吻合口出血。(5)髂、股动脉损伤。(6)各种心律失常。(7)冠状动脉受累需行原位移植或旁路移植手术。(8)术中、术后可能出现脊髓缺血,术后发生截瘫、大小便失禁等。

第六部分 采用外科途径介入治疗胸降主动脉病变(包括 Stanford B 型主动脉夹层、主动脉弓降部缩窄和胸降主动脉瘤)

背景:胸主动脉外科历来是外科领域中最具挑战的问题之一。20 世纪 90 年代出现的主动脉腔内微创治疗,成为近 20 年来血管外科领域最伟大的成就。二十多年来,胸主动脉腔内修复术(thoracic endovascular aneurysm repair, TEVAR)从技术和材料等各个方面取得了巨大的成就。1994 年 Dake 等^[25]首先报道将 TEVAR 用于治疗胸主动脉瘤的治疗,国内从 1998 年起各中心相继开展了主动脉夹层的 TEVAR。TEVAR 的优点在于能避免传统开放手术对全身状况的影响而导致的较高的并发症率和死亡率,因此在多个医疗中心正迅速普及^[26]。

本节主要讨论采用外科途径对胸降主动脉疾病介入治疗,包括 Stanford B 型主动脉夹层、降主动脉缩窄和胸降主动脉瘤等。

1 经股动脉 TEVAR 手术治疗胸降主动脉疾病的适应症及禁忌证

1.1 适应症:(1)B 型主动脉夹层,如果出现截瘫及内脏、下肢动脉受累等情况,则有急诊 TEVAR 指征。(2)胸降主动脉瘤,瘤体直径大于 55 mm 或

每年增长 ≥ 10 mm; 出现胸背部疼痛等症状, 常伴有内脏或下肢严重缺血, 近端瘤颈长度 >15 mm; 上述指标参考国际指南制定, 鉴于人种差异, 国内可适当放宽指征, 目前尚缺乏有关研究。(3) 主动脉缩窄, 缩窄处管腔狭窄达到 50% 或上下肢压力阶差大于 50 mmHg, 同时近端瘤颈有足够的锚定区。(4) 外伤性主动脉夹层或假性动脉瘤。(5) 其他需处理的胸降主动脉病变, 如主动脉穿通性溃疡和主动脉壁内血肿进展, 有破裂风险时。

1.2 禁忌证: (1) 患有任何败血症或急性感染性疾病。(2) 严重颅脑缺血损伤的患者。(3) 难以承受麻醉和手术的患者。

2 介入器材的选择

2.1 覆膜支架直径: 根据锚定区胸主动脉直径和主动脉病变性质决定, 通常选择覆膜支架直径大于主动脉病变近端锚定区 5%~20%, 其中夹层病变选择 5%~10%, 动脉瘤性病变选择 10%~20%, 并根据病变血管情况, 支架可选择合适的锥度。

2.2 覆膜支架长度: 根据胸主动脉病变性质选择支架长度。

2.3 其他: 主动脉缩窄需结合高压球囊进行扩张, 部分 TEVAR 术后内漏需用顺应性球囊进行扩张贴附处理。

目前市售的 GORE TAG, Medtronic Valiant, COOK Zenith TX2, Hercules-T, Ankura, Endologix, Relay 等胸主动脉覆膜支架系统在柔顺性、贴附性和输送系统等方面各有特点, 需结合病变特点选择合适的支架系统。

3 手术操作方法

3.1 术前准备: (1) 术前常规进行体格检查、心电图、X 线胸片、超声心动图、颈动脉彩超、踝/肱指数及胸腹主动脉 CTA 等检查, 初步明确胸主动脉病变的部位、性质以及范围, 及各分支血管情况, 有无禁忌证。(2) 血常规 + 血型、凝血功能、生化全套、肝炎等传染病指标。(3) 常规签署书面手术同意书, 与患者及其家属或监护人交待治疗中可能发生的危险及并发症, 取得家属同意后方可进行手术。

3.2 解剖及操作要点: (1) 麻醉体位及切口: 患者取仰卧位, 全身麻醉或局麻。视患者病情需要和术者习惯, 可实施颈内静脉穿刺置管、右侧上肢桡动脉穿刺测压等。取腹股沟切口, 消毒, 铺巾, 部分患者需备颈部及肱动脉。(2) 手术步骤及术中要点: 腹股沟切口, 采用 Seldinger's 技术穿刺一侧股动脉, 置血管鞘, 通过血管鞘送入刻度导管至升主动脉, 行

升主动脉造影, 根据造影明确瘤体大小及范围、夹层破口位置及范围、主动脉缩窄的位置及缩窄程度、头臂动脉开口位置、有无粗大的肋间动脉等重要信息, 并测量各部位数据, 再次确认锚定区是否合适, 选择合适的覆膜支架。交换特硬导丝, 经股动脉沿特硬导丝将相应规格的覆膜支架输送系统送入胸主动脉内, 在透视下将覆膜支架在胸主动脉合适的位置释放。退出输送系统, 再次造影, 确认覆膜支架位置、夹层破口或动脉瘤是否被覆盖, 有无内漏、夹层远端真腔血流是否改善等。注意避免特硬导丝和支架输送系统尖端对主动脉的副损伤, 动脉瘤等部分病变如有内漏可用顺应性球囊进行扩张贴附。如果髂股动脉太细, 输送系统无法通过, 可行腹膜外切口暴露髂动脉。如果近端胸主动脉锚定区不足, 可以通过颈部动脉搭桥转流、“烟囱”、“开窗”或分支支架系统等技术增加锚定区^[27, 28], 部分椎动脉右侧优势型患者在评估颅内血流后也可直接覆盖左侧锁骨下动脉, 但需谨慎。(3) 术毕退出鞘管, 缝合股动脉, 止血, 一般不需放置引流管。关闭切口。

4 效果评定

4.1 评价方式: 术中即时行主动脉造影, 出院前 (一般为术后 3~7 天) 行主动脉 CTA 检查。出院后 3、6、12 个月, 以后每年复查 1 次主动脉 CTA。

4.2 评价指标: (1) 覆膜支架形态是否良好。(2) 支架近远端是否锚定在预定位置, 病变是否完全被隔绝, 有无内漏, 必要时可在支架近远端增加支架。(3) 有无分支血管闭塞, 若有重要分支血管闭塞, 及时行腔内技术或人工血管旁路转流开通分支血管。(4) 有无新发破口或夹层, 若有可行腔内技术处理或转开放手术。(5) 有无截瘫, 若有, 及时行脑脊液引流等措施予以补救。主动脉缩窄手术效果评定还应包括缩窄段直径、跨缩窄段压差或上下肢压差的改善情况等, 有无假性动脉瘤形成。中远期随访注意有无病变的复发和新发, 主动脉壁结构重塑情况, 以及其他严重并发症。

5 术后处理及随访

5.1 术后重症监护, 24 h 内复查 X 线胸片、心电图, 观察四肢血运及脑部情况, 术后观察 3~7 天情况良好后, 出院随访。

5.2 抗生素静脉应用 48 h, 继续使用需有指征。

5.3 术后根据具体情况, 一般不行抗血小板治疗, 如果行弓部分支血管重建则行抗血小板治疗。

5.4 出院前, 术后 3、6、12 个月, 以后每年行 CTA 复查及随访, 复查心电图、超声心动图、主动脉

CTA。

6 并发症与处理

为了预防以下并发症, TEVAR 治疗胸主动脉病变时应该注意以下事项:(1)严格掌握适应证。(2)术前需要全面评价胸降主动脉病变的部位、范围及性质,头臂动脉及肋间动脉等情况。(3)选择合适直径和长度的覆膜支架,规范操作。(4)术中及术后需严密监测血流动力学、肾功能及电解质,及时纠正及处理。(5)术后严密监护,观察内容包括生命体征、四肢动脉血运和脑部情况监测。

具体如下:(1)术中髂股动脉狭窄、痉挛或扭曲,致输送器无法推进,可能行腹膜外切口。(2)由于病变累及脊髓供血动脉导致术后截瘫。(3)术后出现下肢(蓝趾综合征等)、内脏(胃肠道、肝、胰、肾等)缺血等并发症,必要时需手术处理。(4)围术期肾功能衰竭,可能需行血滤治疗。(5)术中锁骨下动脉、颈动脉等被覆膜支架覆盖,需根据实际情况做对应的处理。(6)术后不明原因的局部或全身感染、败血症等;腔内移植物感染,可能需手术取出。(7)术中、术后内膜撕裂形成急性夹层,需再次介入或手术治疗;术后动脉瘤及锚定区继续扩张,需再次治疗。

第七部分 外科途径介入治疗腹主动脉瘤

背景:腹主动脉瘤传统经典的开腹手术治疗距今已有 60 余年历史,挽救了大量的患者。1991 年,Parodi 等^[29]首次报道了真正应用于临床的腹主动脉瘤腔内隔绝术,被视为血管外科史上的一个里程碑。值得一提的是,早在 1985 年, Nicholas Volodos 等就已成功使用腔内移植物治疗髂动脉狭窄,但这一最早的腔内治疗经验仅以俄文在苏联国内报道,故一直未引起国际学术界的重视。1994 年, Yusuf 等^[30]报道了采用分叉型支架移植物治疗腹主动脉瘤。1997 年,景在平等^[31]在国内首次报道了腹主动脉瘤腔内隔绝术的临床应用。经过近 20 年的发展,腹主动脉瘤腔内治疗(endovascularabdominalaortic aneurysm repair, EVAR)这一技术已经取得突飞猛进的发展^[32]。

1 经股动脉 EVAR 手术治疗腹主动脉瘤的适应证及禁忌证

1.1 适应证:腹主动脉瘤传统的治疗指征:(1)腹主动脉瘤直径 >4.5 cm 或以每年 5.0 mm 的速度增长,累计增长直径 ≥ 10.0 mm。(2)出现腰背部、腹部疼痛等,腹主动脉瘤趋于破裂或并发破裂征象者。(3)发

生感染,瘤壁血栓形成伴有器官或下肢严重缺血者。(4)腹主动脉瘤并发主动脉肠痿、主动脉-腔静脉痿者。第一条指标参考国际指南制定,鉴于人种差异,国内可适当放宽指征,目前尚缺乏有关研究。

1.2 禁忌证:(1)患有任何败血症或急性感染性疾病。(2)肠系膜下动脉是结肠的主要供血来源。(3)近端瘤颈长度 <15 mm、近端瘤颈成角 $>60^\circ$ 、髂动脉多发性硬化斑块或扭曲 $>90^\circ$ 度、腹主动脉和髂股动脉伴有广泛钙化等情况,传统视为禁忌,但随着介入技术的发展,“烟囱”、“开窗”、“分支支架”等辅助技术的涌现和器具性能的进步,已逐步成为相对禁忌或非手术禁忌,须结合术者技术水平等因素综合考虑。

2 介入器材的选择

覆膜支架直径及长度根据腹主动脉瘤病变大小、范围及长度精确测量,通常选择覆膜支架直径大于病变腹主动脉直径 10%~20%。

目前市售的 GOREExcluder, MedtronicEndurant, COOK Zenith Flex, Hercules, Ankura 等腹主动脉覆膜支架在柔顺性、贴附性和输送系统等方面各有特点,需结合病变特点选择合适的支架系统。

3 手术操作方法

3.1 术前准备:(1)术前常规进行体格检查、心电图、X 线胸片、超声心动图、颈动脉彩色超声、踝/肱指数及主动脉、髂动脉 CTA 等检查,初步明确腹主动脉病变的部位、性质以及范围,及各分支血管情况,有无禁忌证。(2)血常规+血型、凝血功能、生化全套、肝炎等传染病指标。(3)常规签署书面手术同意书,与患者及其家属或监护人交待治疗中可能发生的危险及并发症,取得家属同意后方可进行手术。

3.2 解剖及操作要点:(1)麻醉体位及切口:患者取仰卧位,全身麻醉或局麻。颈内静脉穿刺置管,上肢桡动脉穿刺测压。自乳头至膝盖消毒,铺巾,双侧腹股沟切口,备腹正中切口。(2)手术步骤及术中要点:行双侧腹股沟切开或一侧切开另一侧穿刺。采用 Seldinger's 技术穿刺一侧股动脉,置血管鞘,通过血管鞘送入刻度导管,行腹主动脉造影,根据造影明确瘤体大小范围、肾动脉、腹主动脉分叉等重要位置,并测量各部位数据,再次确认锚定区是否合适,选择合适的支架型人工血管。经一侧股动脉沿加硬导丝将相应规格的腹主动脉覆膜支架输送系统主体送入腹主动脉内,紧贴肾动脉下缘释放主体及短腿。通过另一侧股动脉导入支架系统髂支,

对接主体短腿后释放, 然后完全释放支架系统长腿, 再加置延长支, 最后对附着处进行球囊贴附。瘤颈成角严重者, 近端可接大直径主动脉支架延长段纠正。如果一侧髂动脉重度狭窄或闭塞的腹主动脉瘤患者可行单支型人工血管腹主动脉覆膜支架腔内治疗和股动脉人工血管旁路转流术, 即腹主动脉造影后, 同法经一侧股动脉置入主动脉-单侧髂动脉支架腹主动脉瘤支架系统, 造影确认无内漏后封堵对侧髂总动脉, 后进行股-股动脉人工血管转流。退出输送系统, 再次造影, 确认覆膜支架位置、腹主动脉瘤病变是否被修复, 有无内漏, 双侧肾动脉、髂股动脉是否通畅等。注意避免加硬导丝和支架输送器的副损伤。术中如有支架脱落等意外情况, 立即中转开腹。(3) 术毕, 退出鞘管, 缝合股动脉, 止血, 必要时放置引流管, 关闭切口。

4 效果评定

4.1 评价方式: 术中即时行腹主动脉造影, 出院前(一般为术后 3~7 天)行主动脉 CTA 检查, 出院后 3、6、12 个月, 以后每年复查 1 次主动脉 CTA。

4.2 评价指标: (1) 覆膜支架形态是否良好, 有无髂支狭窄或闭塞。(2) 支架近远端是否锚定在预定位置, 病变是否完全被隔绝, 有无内漏及其分型, 必要时可在支架近远端增加支架。(3) 有无分支血管闭塞或狭窄, 若有重要分支血管闭塞或狭窄, 及时行腔内技术或人工血管旁路转流开通分支血管。(4) 中远期随访有无假性动脉瘤形成, 腹主动脉瘤瘤体有无继续增大, 以及治疗相关的严重并发症。

5 术后处理及随访

5.1 术后重症监护, 24 h 内复查 X 线胸片、心电图, 观察腹部体征, 术后观察 3~7 天情况良好后, 出院随访。

5.2 抗生素静脉应用 48 h, 继续使用需有指征。

5.3 术后根据具体情况, 一般行口服抗血小板药物治疗。

5.4 出院前, 术后 3、6、12 个月, 以后每年行 CTA 复查及随访, 复查心电图、超声心动图、腹主动脉 CTA。

6 并发症与处理

为了预防以下并发症, EVAR 治疗腹主动脉瘤时应该注意以下事项:(1) 严格掌握适应证。(2) 术前需要全面评价腹主动脉瘤病变的部位、范围及性质, 各分支血管情况。(3) 选择合适直径和长度的覆膜支架, 规范操作。(4) 术中及术后需严密监测血流动力学、肾功能及电解质, 及时纠正及处理。(5) 术后需

要入专门监护室内观察, 观察内容包括生命体征和腹部体征监测。

具体如下:(1) 术中髂股动脉狭窄、痉挛或扭曲, 致输送器无法推进, 可能行腹膜外切口。(2) 由于病变累及脊髓供血动脉导致术后截瘫、大小便失禁、性功能障碍及其他神经损伤。(3) 术后出现下肢(蓝趾综合征等)、内脏(胃肠道、肝、胰、肾等)缺血等并发症, 必要时需手术处理。(4) 围术期肾功能衰竭, 可能需行血滤治疗。(5) 术中肠系膜上动脉、肾动脉等被覆膜支架覆盖, 需中转行旁路手术。(6) 术后不明原因的局部或全身感染、败血症等; 腔内移植物感染, 可能需手术取出。(7) 术中、术后内膜撕裂形成急性夹层, 需再次介入或手术处理; 术后动脉瘤及锚定区继续扩张, 需再次治疗。

国家卫生和计划生育委员会经外科途径心血管疾病介入诊疗专家工作组名单

组长: 胡盛寿

秘书长: 潘湘斌

组员(按拼音字母排序):

安 琪	曹 华	常 谦	达 嘎	董念国	法宪恩
范太兵	高长青	郭应强	韩 涛	蒋树林	景 华
李红昕	李守军	刘宏宇	刘季春	刘建实	刘 苏
刘晓程	莫绪明	倪一鸣	潘湘斌	沈振亚	石应康
舒 畅	王春生	王辉山	王 巍	魏 来	文 平
翁国星	吴树明	肖颖彬	谢少波	邢泉生	徐志伟
徐志云	杨 剑	易定华	尤 涛	张桂敏	赵天力
周新民	朱宪明	庄 建			

执 笔: 潘湘斌 常 谦

参考文献

- [1] Li SJ, Zhang H, Sheng XD, et al. Intraoperative hybrid cardiac surgery for neonates and young children with congenital heart disease: 5 years of experience. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 16: 406-409.
- [2] 莫绪明, 张儒舫, 顾海涛, 等. 小儿先天性心脏病的镶嵌治疗. *中华胸心血管外科杂志*, 2007, 23: 136-136.
- [3] Tao K, Zhu D, An Q, et al. Periventricular device closure of patent ductus arteriosus: a secondary chance. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93: 1007-1009.
- [4] Zhang GC, Chen Q, Cao H, et al. Minimally invasive periventricular device closure of ventricular septal defect in infants under transthoracic echocardiographic guidance: feasibility and comparison with transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*, 2013, 11: 8.
- [5] Hu S, Yang Y, Wu Q, et al. Results of two different approaches to closure of subaortic ventricular septal defects in children. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46: 648-653.
- [6] Yin S, Zhu D, Lin K, et al. Periventricular device closure of congenital ventricular septal defects. *J Card Surg*, 2014, 29: 390-400.
- [7] Ou-Yang WB, Li SJ, Wang SZ, et al. Echocardiographic guided closure of perimembranous ventricular septal defects. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100: 1398-1402.
- [8] Xing Q, Wu Q, Shi L, et al. Minimally invasive transthoracic device

- closure of isolated ventricular septal defects without cardiopulmonary bypass: long-term follow-up results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149: 257-264.
- [9] 周爱卿, 蒋世良. 先天性心脏病经导管介入治疗指南. *中华儿科杂志*, 2004, 42: 234-239.
- [10] 中国医师协会心血管外科医师分会. 经胸微创室间隔缺损封堵术中国专家共识. *中华胸心血管外科杂志*, 2011, 27: 516-518.
- [11] Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD, et al. Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect. Follow-up at 27 to 32 years. *N Engl J Med*, 1990, 323: 1645-1450.
- [12] Diab KA, Cao QL, Bacha EA, et al. Device closure of atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder: safety and outcome in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134: 960-966.
- [13] Hongxin L, Wenbin G, Lijun S, et al. Intraoperative device closure of secundum atrial septal defect with a right anterior minithoracotomy in 100 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134: 946-951.
- [14] Chen Q, Chen LW, Cao H, et al. Intraoperative device closure of atrial septal defect in infants. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89: 1250-1254.
- [15] Chen Q, Cao H, Zhang GC, et al. Safety and feasibility of intraoperative device closure of atrial septal defect with transthoracic minimal invasion. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41: 121-125.
- [16] Zhu P, Sun Y, Yang Q, et al. Intraoperative device closure of atrial septal defects with minimal transthoracic invasion: a single-center experience. *Tex Heart Inst J*, 2013, 40: 256-260.
- [17] Chen Q, Cao H, Zhang GC, et al. Atrioventricular block subsequent to intraoperative device closure atrial septal defect with transthoracic minimal invasion: a rare and serious complication. *PLoS One*, 2012, 7: e52726.
- [18] Kan JS, White RI Jr, Mitchell SE, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty: a new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis. *N Engl J Med*, 1982, 307: 540-542.
- [19] Bouzas-Mosquera A, Rueda F, Aldama G, et al. Periventricular pulmonary valvuloplasty under echocardiographic guidance. *Int J Cardiol*, 2008, 130: e102-104.
- [20] 陈伟丹, 花中东, 张瑛, 等. 一岁内重度肺动脉瓣狭窄经胸肺动脉瓣球囊扩张成形术疗效分析. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2010, 17: 441-444.
- [21] Li S, Chen W, Zhang Y, et al. Hybrid therapy for pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91: 1467-1471.
- [22] 陈俊, 莫绪明, 左维嵩, 等. 经食管超声心动图在新生儿危重型肺动脉瓣狭窄镶嵌治疗中的应用. *中华超声影像学杂志*, 2013, 22: 861-864.
- [23] 谢立, 黄灿, 吴斯杰, 等. 食道超声心动图引导下经胸小切口行肺动脉瓣球囊扩张术治疗婴幼儿肺动脉瓣狭窄. *中南大学学报(医学版)*, 2016, 41: 691-695.
- [24] 魏以楨, 常谦, 于存涛, 等. 一期“杂交”手术主动脉弓替换及早期随访结果. *中华胸心血管外科杂志*, 2011, 27: 342-344.
- [25] Dake MD, Miller DC, Semba CP, et al. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms. *N Engl J Med*, 1994, 331: 1729-1734.
- [26] Grabenwöger M, Alfonso F, Bachet J, et al. Thoracic Endovascular Aortic Repair (TEVAR) for the treatment of aortic diseases: a position statement from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42: 17-24.
- [27] 魏以楨, 常谦, 于存涛, 等. 一期杂交手术治疗累及主动脉弓远端的降主动脉病变. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2011, 18: 99-103.
- [28] Ou J, Chan YC, Cheng SW. A systematic review of fenestrated endovascular repair for Juxtarenal and Short-Neck Aortic Aneurysm: Evidence So Far. *Ann Vasc Surg*, 2015, 29: 1680-1688.
- [29] Ou J, Chan YC, Cheng SW. A systematic review of fenestrated endovascular repair for Juxtarenal and short-neck aortic aneurysm: evidence so far. *Ann Vasc Surg*, 2015, 29: 1680-1688.
- [30] Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*, 1991, 5: 491-499.
- [31] Yusuf SW, Baker DM, Chuter TA, et al. Transfemoral endoluminal repair of abdominal aortic aneurysm with bifurcated graft. *Lancet*, 1994, 344: 650-651.
- [32] 景在平, 赵王君. 腹主动脉瘤的微创疗法——腔内隔绝术. *中华普通外科杂志*, 1998, 13: 306-307.
- [33] Chiesa R, Tshomba Y, Melissano G, et al. Hybrid approach to thoracoabdominal aortic aneurysms in patients with prior aortic surgery. *J Vasc Surg*, 2007, 45: 1128-1135.

(收稿日期: 2016-10-26)

(编辑: 宁田海)

述评

经导管主动脉瓣置换术的现状、研究热点和未来展望

吴永健

摘要 经导管主动脉瓣置换术(TAVI)是过去十余年介入心脏病学发展最为显著的一项技术,目前已成为不能接受常规外科手术老年退化性主动脉瓣狭窄患者的替代治疗方法。随着器械的改进、技术的提高,输送系统有望降低至 14 F,瓣周漏和永久起搏器的植入率将会进一步下降,中低危的患者将会成为其治疗的对象。近两年,人工瓣膜的耐久性、血栓形成和脑卒中等问题逐渐受到重视,并已开展相应的研究。相信随着这些问题的解决,TAVI 技术将会应用于更多的患者。

关键词 评论;经导管主动脉瓣置换术;主动脉瓣狭窄

2002 年法国医生 Gribier 完成第一例经导管主动脉瓣置换术(TAVI),之后该技术得到了快速发展和传播。目前全世界已有 1 000 余家医疗中心开展了该技术,超过 30 万例患者成功地接受了 TAVI 治疗。我国 TAVI 2010 年起步于北京阜外医院和上海中山医院,至今全国只有 27 家医院开展了这项技术,手术例数 600 余例,远远落后于欧美国家。

1 应用现状

TAVI 技术最初探索性应用于不能外科开胸手术的老年主动脉瓣狭窄(AS)的患者,尽管常规外科手术瓣膜置换是治疗 AS 患者的标准治疗方法,但这类患者因各方面的原因,开胸手术的死亡率极高,而失去了手术机会,药物治疗即使再标准也难以奏效。TAVI 技术应用于这些患者,虽然围术期死亡率和并发症的发生率高,但仍有一些患者受益于这种技术。随着器械的改进和手术操作技术的提高,在不能接受外科手术或外科手术极高危的患者中,TAVI 的并发症和死亡率逐年降低。2010 年结束的全球第一个 TAVI 临床试验 PARTNER 研究显示,与药物治疗相比,TAVI 可降低 53% 死亡率。自此之后 TAVI 的治疗地位得以确立。受 PARTNER 研究结果的鼓舞,器械研发呈井喷式发展,在很大程度上促进了 TAVI 技术的快速发展。目前已有 10 余种不同设计的人工瓣膜问世,其中爱德华公司的球囊扩张式瓣膜和美敦力公司的自膨胀式瓣膜已获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准进入全球市场。另外几种瓣膜已结束临床试验进入政府审批过程。我国自 2007 年开始经导管人工瓣膜的研发,目前已有 3 种瓣膜完成临床试验,另外二种瓣膜即将进入临床试验。我国 TAVI 技术有望在未来 2~3 年以后得到广泛应用。值得一提的是,我国自主研发的瓣膜得到了国际上的关注,并在东南亚和南美国家进入临床试验阶段。

TAVI 技术存在的最大瓶颈是入路选择、人工瓣膜大小的确定和术中瓣膜的定位。早期的 TAVI 技术需要的输送系统为 24 F,这对于很多患者难以接受,往往需要外科医生的帮助。尽管如此,入路并发症居高不下,成为围术期死亡的主要原因之一。现今输送系统已降至 16~18 F,入路并发症已大为降低。新一代人工瓣膜的输送系统有望降低至 12~14 F,意味着 95% 的患者都可以经股动脉路径治疗。我国第一个国产瓣膜 VENUS-A 注册研究显示,在中国患者中,85% 患者通过股动脉路径。第二个国产瓣膜 VITOFLOW 注册研究显示,90% 以上 TAVI 患者均可以经股动脉路径。除股动脉路径外,最为广泛接受的是经心尖路径。该路径的操作以心脏外科医生为主。在全世界各大医疗中心,该路径约占所有 TAVI 例数的 10%~15%。该路径的优点是钢丝跨瓣容易,对于瓣环较大的患者需要较大的输送系统,心尖路径可以耐受。该路径的缺点是对心肌有不同程度的损伤,对于严重心功能低下的患者风险较高,而且操作过程中需全麻,对于虚弱或慢性阻塞性肺病的患者不适宜。研究显示,与股动脉路径的 TAVI 相比,心尖路径的 TAVI 具有较高围术期死亡率和并发症。随着器械的改进,TAVI 将更加微创化,心尖路径的 TAVI 将趋于减少。除以上常用的路径外,还有升主动脉路径、颈动脉路径、锁骨下动脉路径、髂动脉路径、穿房间隔路径和经下腔静脉至腹主动脉路径,这些路径虽不常用,但对于特定的病人不失为一种好的选择。人工瓣膜的大小选择和术中定位是 TAVI 的核

作者单位:100037 北京市,中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 冠心病诊治中心
作者简介:吴永健 主任医师 博士 主要研究方向为冠心病及介入治疗研究 Email: fuwaihospital@hotmail.com
中图分类号:R54 文献标识码:C 文章编号:1000-3614 (2017) 02-0120-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.002

心,它直接导致 TAVI 手术的成败,并发症的发生和远期预后。术前精确的评估是关键。世界各大中心均成立了术前核心实验室。核心实验室的主要工作是使用特定软件对计算机断层摄影术(CT)成像和心脏超声成像进行分析,然后形成报告,为术者提供准确建议。主要内容包括:入路血管的内径,有无狭窄、溃疡、弯曲、钙化、夹层、瘤样扩张,左心室流出道的情况,瓣环大小,有无钙化,瓣膜的形态(二叶瓣还是三叶瓣或其他),瓣膜钙化的分布和程度,瓣膜的变形和有无血栓形成,冠状动脉开口的高度、与瓣膜之间的关系,冠状动脉窦宽,窦管结合处内径,升主动脉与左心室长轴的角度等。每例患者都需要两名以上分析专家独立工作。中国医学科学院阜外医院已成立 TAVI 核心实验室,以便为众多即将开展 TAVI 的医院提供技术支持。

除了术前要对主动脉根部及其入路行程进行严格的评价外,2012 年欧洲心脏学会(ESC)和 2014 年美国心脏协会/美国心脏病学会(AHA/ACC)指南均明确要求,TAVI 术前必须由心脏团队共同讨论决策。心脏团队的构成包括心脏介入医生、心脏外科医生、心脏内科医生、麻醉科医生和影像专家,手术方案的选择依据 STS 计分、患者的虚弱程度、合并其他脏器疾病以及所在医院外科技术的水平综合决策。在新开展 TAVI 技术的医院,特别强调心脏外科的作用,因为 TAVI 技术是一项风险高、技术复杂、术中随时发生意外的手术。TAVI 术后的管理非常重要。和冠状动脉介入治疗相比,患者更加复杂,术后各种情况均可能发生,内科医生需要向外科,尤其外科恢复室的专家学习更多瓣膜病手术后的诊断和治疗的技术。

2 研究热点

目前研究的热点主要集中在以下几个方面:第一,TAVI 技术的应用从高危和极高危的患者向中低危患者发展。新近刚结束的 PARTNER2A 研究结果显示,在中危患者中,TAVI 治疗效果不劣于外科开胸手术,在某些方面甚至优于常规的外科手术。NOTION 研究显示,在低危患者中,TAVI 仍然不劣于外科手术换瓣。随后的 SURTAVI 和 PARTNER3 研究将进一步明确 TAVI 在中低危患者中的价值。其实在欧洲的一些国家,临床实践中已经将中低危患者列入 TAVI 的治疗对象。德国 2013 年 TAVI 手术例数已超过同期外科瓣膜置换,甚至有些专家已经无视 STS 积分和 EuroSCORE2 积分。但近期报告的 GARY 研究结果警示,在中低危患者中,使用 TAVI 需慎重,尽管结果令人接受,但并发症的发生率依然不容忽视。第二,二叶瓣 AS。二叶瓣 AS 在早期的 TAVI 研究中,作为禁忌证排除在外,但随着 TAVI 技术向中低危患者过渡,二叶瓣 AS 将成为不可避免的问题。从目前有限的研究数据看,TAVI 用于二叶瓣 AS 是安全有效的,但需要有针对性的临床试验予以证实。我国 AS 患者可能存在二叶瓣发生率高的问题,从 600 余例已完成 TAVI 手术的患者来看,50% 以上诊断为二叶瓣。比较二叶瓣和三叶瓣患者,两者在成功率和并发症方面没有显著差异。从理论上讲,二叶瓣患者在主动脉根部评估、人工瓣膜的定位及稳定性和瓣周漏方面都不同于三叶瓣,另外在远期预后方面,也存在不确定性。此外,多数二叶瓣患者合并升主动脉扩张或升主动脉瘤,后者也会影响该类患者的预后。因此二叶瓣患者能否应用 TAVI 技术治疗还有很长的路程。在征服二叶瓣 AS 的道路上需要开发专用的分析软件,人工瓣膜设计也需要特别考虑。第三,人工瓣膜的耐久性。在 TAVI 前时代,生物瓣膜主要用于年龄较大或有出血倾向的患者。生物瓣膜的使用寿命一般为 10~15 年。经导管人工瓣膜在手术过程中需要压入输送系统内,在一定程度上对人工瓣膜构成损伤,可能会影响瓣膜的使用寿命。近期经导管人工瓣膜的耐久性受到关注,加拿大的研究显示,5~10 年后人工瓣膜出现活动度下降的现象,提示瓣膜出现衰败的可能,但最近美国的数据并不支持上述观点。由于大规模的 TAVI 应用都是近 5 年进行的,瓣膜耐久性的问题还需更长的时间检验。不过,更多研究机构和企业已开始研发瓣膜的抗钙化能力,以期提高人工瓣膜的耐久性。第四,人工瓣膜血栓形成。随着 TAVI 技术的推广,部分医疗研究中心报道术后瓣膜血栓形成的问题。早期的 TAVI 手术前,常规使用双重抗血小板药物治疗,即阿司匹林和氯吡格雷,和冠状动脉介入治疗抗栓方案完全相似。近来,在 TAVI 辅助抗栓治疗方案方面已开始研究,如单药抗血小板治疗联合华法林抗凝治疗,其结果将有助于 TAVI 术后最佳抗栓方案的选择。开胸手术生物瓣膜置换后,常规华法林抗凝已成常规,TAVI 术后抗凝也应在情理之中。但接受 TAVI 手术的患者普遍年龄较高,出血问题值得注意。第五,脑卒中。TAVI 术后出现症状性脑卒中临床比较少见,但磁共振研究显示,寂静型脑卒中并不少见。因此,脑血管的保护非常重要。近期结束的临床试验显示积极的脑血管保护可大幅度降低脑卒中发生率。

3 未来展望

TAVI 技术自诞生至今,经历了十余年的发展,已成为老年退行性主动脉瓣狭窄治疗的重要方法之一。在我国,随着人口老龄化日益严重,该技术必将发挥更大作用。我国虽然 TAVI 技术起步较晚,但在产品研

发和技术创新方面已进入全面发展的阶段。可以预料,未来 TAVI 将更加微创,更加安全,操作将更加简单,并发症将进一步下降,人工瓣膜的耐久性也会得到更大的提高。到那时, TAVI 技术将会和冠状动脉介入技术一样在我国得到普及和发展。

(收稿日期:2016-12-25)

(编辑:常文静)

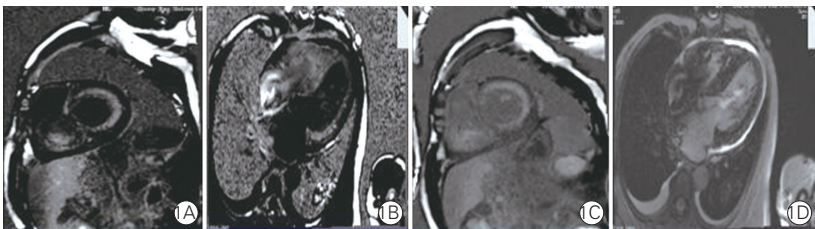
病例报告

心肌淀粉样变性一例

朱强, 胡信群, 唐亮, 彭道泉, 周胜华

1 临床资料

男性患者, 64 岁, 因“反复胸闷气促 9 个月余, 加重伴双下肢浮肿 1 个月”入院, 入院体查: 血压: 67/49 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 心率: 60 次/min, 双侧颈静脉充盈, 双下肺可闻及少许湿性啰音, 心尖搏动位于第五肋间左锁骨中线上, 心界向左扩大, 律齐, 未闻及明显杂音, 双下肢中度浮肿。氨基末端 B 型利钠肽原 12 717.31 pg/ml, 心电图示: 窦性心律, 肢体导联低电压。经胸心脏超声示: 左心房、右心房及右心室均增大, 室间隔明显增厚约 19 mm, 左心室后壁约 18 mm, 回声增强, 可见“颗粒闪烁样”回声, 左心室舒张早期血流速度/晚期血流速度 (E/A) > 2, 左心室射血分数: 41%, 二尖瓣瓣环运动速度 3 cm/s。心脏磁共振 (CMR) 延迟钆显像 (DE-MRI) 示 (图 1): 心肌全层可见弥漫透壁性高信号影, 前侧壁及后壁明显; 血尿蛋白电泳均提示: 参考泳道有一条 M 蛋白带, 与抗 L 形成特异性反应沉淀带, 提示 LAM 型 M 蛋白血症。临床诊断: 限制性心肌病 (淀粉样变性所致可能性大), 心脏扩大, 心功能 IV 级; 高血压病 3 级。入院后予以强心、适当利尿、改善微循环等对症支持治疗, 建议患者进一步行心肌或脐周皮下脂肪活检明确诊断, 其因经济原因拒绝。



注: 1A 和 1C: 心脏后壁可见弥漫透壁性高信号影; 1B 和 1D: 心脏前壁及侧壁可见弥漫透壁性高信号影

图 1 心脏磁共振延迟增强扫描

2 讨论

心肌淀粉样变性沉淀部位包括心室、心房、外周及冠状血管、瓣膜和传导系统。临床上主要表现为右心衰竭、心律失常、直立性低血压等低心排症状。心肌淀粉样变性患者超声心电图表现包括室壁向心性肥厚, 瓣膜增厚, 房间隔增厚, 心房增大, 多数患者在增厚心肌中可见闪烁的颗粒状强回声,

此为本科的特征表现。CMR 为心脏淀粉样变性提供了重要的功能及形态学信息, 其优势在于能通过图像反映心肌组织的特征性变化。在缺乏活检结果的前提下, 其显得尤为重要。心肌淀粉样变性在图 1 上可出现一些细微的改变, 心内膜下 DE-MRI 是心脏淀粉样变的高度特征性改变, 部分病例延迟增强时室间隔表现为“斑马征”, 严重者左心室壁呈现弥漫透壁性强化伴心室舒张功能受限。Vogelsberg 等^[1]2008 年的研究显示, CMRI 诊断心脏淀粉样变性的敏感度为 80%, 阳性预测值 92%, 阴性预测值 85%, 甚至高于心肌活检如腹壁脂肪活组织检查的阳性率 (70%~80%)。心肌淀粉样变性时 DE-MRI 所表现的室壁“特征性”强化与冠心病、肥厚型心肌病、心肌炎以及心内膜纤维化等强化均有所不同。冠心病以内膜下强化为主, 且与冠脉分布相对应; 肥厚型心肌病增强形式往往以片状或团块状为主, 并且与室壁增厚的部位相对应; 心肌炎以壁间线状强化为主; 而心内膜心肌纤维化则局限于心内膜下, 呈条带状, 与心尖闭塞相对应。结合上述特征, 并且密切结合临床, 可以正确地提示诊断。

本例患者心电图的标准导联低电压与心脏超声的心肌肥厚出现矛盾, 遂可排除高血压及肥厚性心肌病所致。经胸心超示“颗粒闪烁样”回声及 CMR 示弥漫透壁性高信号影强烈提示淀粉样变性所致心肌病。目前淀粉样变性所致心肌病患者尚无特异而有效的治疗方法, 且通常预后欠佳, 其自然病程与器官本身功能及浸润程度有关。肝脏移植手术能防止或逆转淀粉样物质在某些组织中沉积, 但当心肌严重受浸时, 肝心联合移植是唯一可能有效的方法。本例患者治疗过程中出现难治性心衰, 考虑其远期预后欠佳。

参考文献

- [1] Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 1022-1030.

(收稿日期: 2016-06-29)

(编辑: 曹洪红)

作者单位: 410008 湖南省长沙市, 中南大学湘雅二医院 心内科

作者简介: 朱强 住院医师 硕士研究生 主要从事冠心病介入及心肌病治疗研究 Email: motty95@qq.com 通讯作者: 胡信群

Email: huxinqungs@hotmail.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0122-01

冠心病研究

国人变异型心绞痛的临床特征及性别差异

朱成刚, 郭远林, 李小林, 李莎, 吴娜琼, 李建军

摘要

目的: 初步探讨国人中变异型心绞痛的临床特征及其性别差异。

方法: 回顾性分析 2003-01 至 2009-12 期间入住我院的 312 例自发的变异型心绞痛患者(未行激发试验)的临床资料, 并对男女性别之间的临床特征进行比较, 揭示性别之间的异同点。

结果: 变异型心绞痛好发于男性占 87.8% (274/312), 常见的危险因素包括吸烟、高血压、高脂血症; 17.6% (55/312) 的患者有过敏史; 心绞痛发作时 18.9% (59/312) 的患者合并心律失常; 造影发现有 54.8% (155/283) 的患者存在冠状动脉固定狭窄, 7.1% (22/312) 的患者合并冠状动脉肌桥。硝酸酯类、钙拮抗剂及支架置入术可以有效控制心绞痛的发作。与男性相比, 女性变异型心绞痛患者中吸烟者比例低 (10.5% vs 78.8%, $P<0.01$), 冠心病家族史比例高 (31.6% vs 11.3%, $P<0.01$), 室性心动过速 (13.2% vs 3.6%, $P<0.05$) 及心室颤动 (7.9% vs 1.8%, $P<0.05$) 发生的比例高。

结论: 变异型心绞痛为冠状动脉痉挛导致的心肌缺血, 合并心律失常的比例较高, 处理不及时可导致心肌梗死甚至猝死等严重情况。变异型心绞痛患者应常规接受冠状动脉造影, 对于狭窄严重者应行支架置入术。与男性相比, 女性变异型心绞痛患者中吸烟者比例较低, 冠心病家族史比例较高, 更容易出现室性心动过速及心室颤动等恶性心律失常。
关键词 冠状动脉疾病; 心绞痛, 变异型; 疾病特征

Clinical Characteristics and Gender Difference of Patients With Variant Angina in China

ZHU Cheng-gang, GUO Yuan-lin, LI Xiao-lin, LI Sha, WU Na-qiong, LI Jian-jun.

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

Correspondence Author: LI Jian-jun, Email: lijianjun938@126.com

Abstract

Objective: To preliminarily explore the clinical characteristics and gender difference of patients with variant angina (VA) in China.

Methods: A total of 312 patients with spontaneous attack of VA admitted in our hospital from 2003-01 to 2009-12 without stimulation test were retrospectively studied. The clinical features were compared between male and female patients to reveal the similarities and differences of VA by genders.

Results: The predilection of VA was in male gender (274/312, 87.8%), the common risk factors including smoking, hypertension and hyperlipidemia; 55/312 (17.6%) patients had allergy history. There were 59/312 (18.9%) patients combining arrhythmia while VA attack; coronary angiography (CAG) found that 155/283 (54.8%) patients were with fixed coronary stenosis and 22/312 (7.1%) combining coronary myocardial bridge. Nitrates, calcium antagonist and stent implantation may effectively control VA attack. Compared with male, female patients had the lower ratio of smokers (10.5% vs 78.8%), $P<0.01$, higher ratios of family history of coronary artery disease (CAD) (31.6% vs 11.3%), $P<0.01$, ventricular tachycardia (13.2% vs 3.6%) $P<0.05$ and ventricular fibrillation (7.9% vs 1.8%), $P<0.05$.

Conclusion: VA is a cardiac ischemia caused by coronary artery spasm with high incidence for combining arrhythmia, without in time treatment it may incur myocardial infarction even sudden death. VA patients should receive routine CAG and stent implantation according to the severity of stenosis. Female patients were with less smokers while higher ratios in family history of CAD, ventricular tachycardia and ventricular fibrillation.

Key words Coronary artery disease; Angina, variant; Disease characteristics

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:123.)

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 血脂异常与心血管疾病诊治中心
作者简介: 朱成刚 副主任医师 博士 主要从事心血管内科临床研究 Email: fuwaizcg@126.com 通讯作者: 李建军 Email: lijianjun938@126.com
中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0123-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.003

做为心绞痛的一种特殊临床类型, 变异型心绞痛表现为静息状态下发生的心绞痛伴有心电图一过性的 ST 段抬高, 它于 1959 年 Prinzmetal 等^[1] 最先报道, 在发病机制、临床表现、治疗等方面与其它类型的心绞痛有所区别, 其危害在于处理不及时可以出现恶性心律失常、急性心肌梗死(AMI)甚至猝死等意外情况。变异型心绞痛可以分为自发的变异型心绞痛与药物诱发的变异型心绞痛两种类型, 其发生率有种族差异, 日本变异型心绞痛的发生率明显高于白种人^[2-4]。其临床特征也有种族差异^[5,6]: 与白种人群相比, 日本患者合并冠状动脉(冠脉)狭窄的比例较低, 多支冠脉痉挛(CAS)比例较高, 预后相对较好。与国外(特别是日本)相比, 国内变异型心绞痛的相关研究较少, 同为亚洲人群, 国人的发病特征是否与其相似, 有待于更多的研究加以证实。另外, 由于变异型心绞痛是男性占主导地位的疾病, 女性患者较为少见, 目前少有研究关注于女性患者的临床特点, Sueda 等^[7] 曾发现与男性相比, 日本女性患者吸烟者比例较低, 冠脉固定狭窄比例较低, 但容易出现多支血管弥漫痉挛, 女性患者是否有其独特的发病特征值得进一步的研究来揭示。基于上述目的, 本研究分析阜外医院近 7 年来收治变异型心绞痛患者的临床资料, 初步探讨国人中变异型心绞痛患者的临床特征及其性别差异。

1 资料与方法

研究对象: 病例来源于 2003-01 至 2009-12 期间在阜外医院因冠脉性疾病(CAD)或胸痛待查入院的患者 60 788 例, 其中变异型心绞痛占 0.51% 共 312 例, 年龄 27~83(57 ± 10) 岁, 其中男性 274 例(87.8%), 女性 38 例(12.2%)。变异型心绞痛的诊断标准为: 静息状态下发生的心绞痛, 行床旁 18 导联体表心电图或动态心电图(Holter)证实发作时有 ST 段抬高, 心绞痛缓解后 ST 段恢复至基线, 同时除外 AMI。

临床资料的采集: 记录入选对象的临床资料; 心绞痛发作时心电图 ST 段抬高的部位、幅度, 合并心律失常的类型; 入院后的检查及治疗情况。

冠脉造影: 冠脉造影由我院介入中心的专科医师操作, 采用 Judkins 方法, 多体位摄片观察冠脉情况, 记录左主干(LM)、左前降支(LAD)、左回旋支(LCX)、右冠脉(RCA)的病变情况, 根据狭窄程

度 ≥ 50% 的冠脉血管数分为: 单支病变、双支病变和三支病变。

随访: 出院后电话随访患者是否出现心肌梗死或猝死情况。

统计学方法: 采用 SPSS 11.5 统计软件建立数据库并进行分析, 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方(χ^2) 检验; 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 均取双侧界值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

临床特征(表 1): 312 例入选患者中, 男性 274 例(87.8%), 有 55 例(17.6%) 患者有过敏史, 常见的过敏原为磺胺及青霉素。所有患者均有静息时心绞痛发作, 好发时间为半夜 49 例(15.7%) 及凌晨 117 例(37.5%)。30 例(9.6%) 患者存在心绞痛的诱发因素(包括劳力、寒冷、情绪激动、排尿、异味刺激、饮酒等)。312 例患者中有 87 例(27.9%) 合并劳力型心绞痛, 40 例(12.8%) 曾经出现晕厥。

表 1 变异型心绞痛患者的临床特征[$n=312$, 例(%)]

项目	数值	项目	数值
年龄(岁)	27~83	伴发晕厥	40 (12.8)
性别(男:女)	274:38	ST 段抬高部位	
危险因素		前壁	38 (12.2)
吸烟史	220 (70.5)	前间壁	20 (6.4)
高血压	149 (47.8)	下壁	156 (50)
糖尿病	26 (8.3)	高侧壁	13 (4.2)
高脂血症	110 (35.3)	广泛前壁	29 (9.3)
冠心病家族史	43 (13.8)	右心室	7 (2.2)
心绞痛多发时间		后壁	7 (2.2)
凌晨	117 (37.5)	药物治疗	
半夜	49 (15.7)	阿司匹林	302 (96.8)
合并劳力型心绞痛	87 (27.9)	氯吡格雷	214 (68.6)
心律失常	59 (18.9)	钙拮抗剂	298 (95.5)
室性心动过速	15 (4.8)	硝酸酯类	296 (94.9)
心室颤动	8 (2.6)	β 受体阻滞剂	136 (43.6)
室性期前收缩	3 (1.0)	他汀类	247 (79.2)
窦性心动过缓	13 (4.2)	血管紧张素转换酶抑制剂	113 (36.2)
房室传导阻滞	20 (6.4)	血管紧张素 II 受体拮抗剂	31 (9.9)

女性与男性患者一般情况及临床特点比较(表 2): 变异型心绞痛患者中女性吸烟者比例低于男性(10.5% vs 78.8%, $P < 0.01$), 冠心病家族史比例女性高于男性(31.6% vs 11.3%, $P < 0.01$), 其它危险因素差异无统计学意义。两组患者在心绞痛的好发时间、合并劳力型心绞痛的比例、出现晕厥比例及实验室检查方面差异无统计学意义。

表 2 女性与男性变异型心绞痛患者一般情况及临床特点比较

项目	女性 (n=38)	男性 (n=274)
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	54 ± 9	52 ± 10
危险因素 [例 (%)]		
吸烟史	4 (10.5)	216 (78.8)*
高血压	23 (60.5)	126 (46.0)
糖尿病	1 (2.6)	25 (9.1)
高血脂	11 (28.9)	99 (36.1)
冠心病家族史	12 (31.6)	31 (11.3)*
心绞痛多发时间 [例 (%)]		
凌晨	11 (28.9)	106 (38.7)
半夜	8 (21.1)	41 (15.0)
伴发晕厥 [例 (%)]	2 (5.3)	38 (13.9)
合并劳力型心绞痛 [例 (%)]	12 (31.6)	75 (27.4)
实验室检查 ($\bar{x} \pm s$)		
总胆固醇 (mmol/L)	4.54 ± 0.90	4.44 ± 0.97
甘油三酯 (mmol/L)	1.67 ± 0.73	1.71 ± 1.08
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.26 ± 0.60	2.40 ± 0.76
肌酸激酶同工酶 (IU/L)	15 ± 6	15 ± 15
肌钙蛋白 I (ng/ml)	0.59 ± 1.23	0.15 ± 0.65
肌钙蛋白 T (ng/ml)	0.05 ± 0.07	0.11 ± 0.35

注: 与女性比 *P<0.01

心电图表现:(1)表 3 可见,所有患者在心绞痛发作时经常规心电图或 Holter 均可记录到 ST 段抬高,由表 1 可见在心绞痛发作、ST 段抬高时出现心律失常患者 59 例 (18.9%),其中室性心动过速 15 例 (4.8%),心室颤动 8 例 (2.6%),房室传导阻滞 20 例 (6.4%)。(2)女性与男性变异型心绞痛患者心电图特点由表 3 可见,女性患者发生心律失常的比例较男性高 (31.6% vs 17.2%, P<0.05),其中室性心动过速 (13.2% vs 3.6%, P<0.05) 及心室颤动 (7.9% vs 1.8%, P<0.05),其它心律失常与男性相比差异无统计学意义。(3)心电图 ST 段抬高部位与心律失常的关系:表 4 可见,缓慢型心律失常(如窦性心动过缓、房室传导阻滞)多见于下壁导联 ST 段抬高,而快速型心律失常(如室性心动过速、心室颤动)在下壁及前壁导联 ST 段抬高均有发生。

冠脉造影结果:(1)312 例患者中 283 例 (90.7%) 患者入院后行冠脉造影,将冠脉固定狭窄 ≥ 50% 定义为有意义的病变,共 155 例 (54.8%) 其中单支病变 93 例 (32.9%),双支病变 39 例 (13.8%),三支病变 23 例 (8.1%);共有 4 例患者左主干受累(其中 2

例 50% 狭窄,2 例 70% 狭窄);冠脉正常的患者有 128 例 (45.2%)。22 例 (7.1%) 患者合并冠脉肌桥(其中 21 例为前降支肌桥,1 例为右冠脉肌桥)。(2)女性与男性变异型心绞痛患者冠脉造影结果:由表 5 可见接受冠脉造影的 283 例变异型心绞痛患者中,女性 33 例,男性 250 例,两组患者在冠脉病变类型上相似。(3)冠脉病变部位与心电图 ST 段抬高的关系见表 6,可见病变累及前降支的前壁导联 ST 段抬高比例较大,而病变累及右冠脉的下壁导联 ST 段抬高比例较大。

表 3 女性与男性变异型心绞痛患者心电图特点比较[例 (%)]

项目	女性 (n=38)	男性 (n=274)
ST 段抬高部位	38 (100)	274 (100)
前壁	3 (7.9)	35 (12.8)
前间壁	3 (7.9)	17 (6.2)
下壁	19 (50)	137 (50)
高侧壁	3 (7.9)	10 (3.6)
广泛前壁	3 (7.9)	26 (9.5)
右心室	1 (2.6)	6 (2.2)
后壁	0	7 (2.6)
其他	6 (15.8)	36 (13.1)
伴有心律失常	12 (31.6)	47 (17.2)*
室性心动过速	5 (13.2)	10 (3.6)
心室颤动	3 (7.9)	5 (1.8)*
室性期前收缩	0	3 (1.1)
窦性心动过缓	1 (2.6)	12 (4.4)
房室传导阻滞	2 (5.3)	18 (6.6)

注: 与女性比 *P<0.05

表 4 变异型心绞痛患者心电图 ST 段抬高部位与心律失常的关系[n=312, 例 (%)]

心律失常类型	ST 段抬高部位						
	前壁	前间壁	下壁	高侧壁	广泛前壁	右心室	后壁
室性心动过速	2 (0.6)	0	8 (2.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)
心室颤动	2 (0.6)	0	3 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.6)	0	0
室性期前收缩	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
房性期前收缩	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
窦性心动过缓	3 (1.0)	0	10 (3.2)	0	0	0	0
房室传导阻滞	0	0	18 (5.8)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)

表 5 女性与男性变异型心绞痛患者患者冠状动脉造影结果比较[例 (%)]

造影结果	女性 (n=33)	男性 (n=250)
造影正常	15 (45.5)	113 (45.2)
单支病变	10 (30.3)	83 (33.2)
双支病变	5 (15.2)	34 (13.6)
三支病变	3 (9.1)	20 (8.0)
左主干病变	0	4 (1.5)

表 6 变异型心绞痛患者冠状动脉病变部位与心电图 ST 段抬高的关系[n=312, 例 (%)]

冠状动脉病变类型	合计	ST 段抬高部位							
		前壁	前间壁	下壁	高侧壁	广泛前壁	右心室	后壁	其它
三支病变	LAD+LCX+RCA 23(7.4)	6(1.9)	0	11(3.5)	2(0.6)	2(0.6)	0	0	2(0.6)
双支病变	LAD+LCX 12(3.8)	6(1.9)	0	3(1.0)	0	1(0.3)	0	0	2(0.6)
	LAD+RCA 21(6.7)	6(1.9)	2(0.6)	9(2.9)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	1(0.3)
单支病变	LCX+RCA 6(1.9)	1(0.3)	0	3(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0
	LAD 53(17.0)	12(3.8)	7(2.2)	12(3.8)	1(0.3)	13(4.2)	0	0	8(2.6)
	LCX 12(3.8)	2(0.6)	3(1.0)	5(1.6)	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
RCA 28(9.0)	3(1.0)	0	17(5.4)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	5(1.6)	

注: LAD: 左前降支; LCX: 左回旋支; RCA: 右冠状动脉

治疗及预后:入院后所有患者若无禁忌均给予阿司匹林、氯比格雷、他汀类、硝酸酯类、钙拮抗剂等药物治疗,根据是否合并高血压及劳力型心绞痛给予血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)和 β 受体阻滞剂。其中 97 例(31.1%)患者接受支架置入术,住院期间共有 45 例(14.4%)患者出现心绞痛复发,将硝酸酯类、钙拮抗剂等药物加大剂量及行支架置入术后心绞痛未再发作。1 例患者住院期间心绞痛反复发作,发作时心电图示广泛前壁导联 ST 段抬高 0.5~0.8 mV,并伴有血压降低,给予硝酸酯类及地尔硫草等药物治疗后仍有心绞痛反复发作,由于患者合并脑出血,无法行冠脉造影,最终死于脑出血、脑疝。

随访:对 312 例出院患者进行电话随访(随访时间 1~7 年),其中失访患者共 30 例,除院内死亡 1 例外,院外仅有 1 例患者出院后 4 个月发生猝死,具体死因不详,其余患者均未发生心肌梗死及死亡等严重心血管事件。

3 讨论

变异型心绞痛为 CAD 的一类特殊临床类型,其病理生理基础为 CAS 造成冠脉闭塞引起透壁性心肌缺血,从而引起心绞痛发作及心电图的 ST 段抬高。以往研究提示 CAS 具有种族差异^[6,8],日本 CAS 的发生率显著高于白种人。国人中发病率尚不明确,本研究中变异型心绞痛发生率为 0.51%,提示在国人中的发生率不高,但由于我们未对患者行激发试验,可能低估了变异型心绞痛的发生率。

以往研究提示变异型心绞痛多见于中年男性,但也可见于儿童,目前所知年龄最小者为 6 岁^[9],发生率不随年龄的增长而升高^[10],除吸烟外其它危险因素并不常见^[11]。本研究中男性占绝大多数(87.8%),年龄范围为 27~83 岁,吸烟者比例占 70.5%,与以往研究相符^[2]。本研究中 17.6% 的变异型心绞痛患者存在过敏史,比例高于正常人群,提示过敏与变异型心绞痛之间可能存在联系。既往研究发现过敏反应可以导致变异型心绞痛发生,被称为过敏性 CAS(Kounis syndrome)^[12],其机制可能与过敏反应释放的组胺及其它炎症因子造成的 CAS 有关。

本研究中变异型心绞痛的好发时间为半夜(15.7%)及凌晨(37.5%),与以往研究相符^[13],该昼夜节律可能与冠脉张力的昼夜变化有关。本研究中

下壁导联 ST 段抬高 156 例(50%),最为常见,提示右冠脉痉挛的发生率高;心律失常的发生率为 18.9%,快速型及缓慢型心律失常均有发生;下壁导联 ST 段抬高时常出现窦性心动过缓、房室传导阻滞,可能与右冠脉痉挛导致窦房结及房室结的缺血有关;前壁导联 ST 段抬高时多出现室性心动过速、心室颤动,可能与血管闭塞及再灌注时心肌复极不一致造成的折返有关^[14]。

CAS 多见于冠脉狭窄的患者,也可见于造影正常的患者^[15],但造影正常并不一定意味着冠脉没有病变。本研究中变异型心绞痛患者冠脉存在固定狭窄的比例为 54.8%,与国外研究相似^[4],45.2% 的患者冠脉造影未见明显病变,提示 CAS 并不一定完全发生于狭窄的冠脉,造影“正常”的部位同样可发生冠脉痉挛。以往研究发现,对造影正常而发生痉挛的部位行血管内超声可见动脉粥样硬化(AS)^[16],AS 的部位容易发生 CAS,而 CAS 又引起内皮损伤,加速 AS 的发生,形成恶性循环。

硝酸酯类和钙拮抗剂对大部分变异型心绞痛患者效果明显,但有其局限性,并不能完全控制心绞痛的发作,有研究指出使用硝酸酯类及钙拮抗剂后第 1 年内 37% 的变异型心绞痛患者仍有心绞痛发作^[17],病史较长及冠脉弥漫性痉挛的患者对其反应差,对于局部冠脉出现反复痉挛的患者,支架置入术有效^[18-20]。但支架置入后其它部位仍有可能出现 CAS,需要继续服用硝酸酯类及钙拮抗剂。本研究中硝酸酯类及钙拮抗剂对变异型心绞痛的效果较好,使用后有 45 例患者出现心绞痛复发,将硝酸酯类、钙拮抗剂等加大剂量或行支架置入术后心绞痛均得到控制,长期随访患者预后良好,院内及院外仅有 2 例患者死亡,其余患者未见心肌梗死、死亡等严重心血管事件。

以往少有研究关注变异型心绞痛中的性别差异,Caralis 等^[11]指出吸烟是年轻女性 CAS 的重要危险因素,与对照组比,CAS 组年轻女性吸烟者比例明显升高(62% vs 17.5%, $P < 0.001$)。本研究发现女性患者吸烟者比例显著低于男性(10.5% vs 78.8%, $P < 0.01$),可能与中国女性吸烟者比例较低有关。研究发现女性中冠心病家族史的比例高于男性(31.6% vs 11.3%, $P < 0.01$),在以往研究中未见类似报道,遗传因素是否在其中起作用,还有待于进一步的研究来明确。本研究的一个重要发现是与男性相比,女性更容易出现室性心动过速(13.2% vs 3.6%, $P < 0.05$)及心室颤动(7.9% vs 1.8%, $P < 0.05$),

在既往研究中并未见到类似报道, 虽然本研究的样本量不大, 但这一发现提示我们在临床中应该注意防范女性变异型心绞痛患者恶性心律失常造成的危害。Sueda 等^[7]曾发现日本女性变异型心绞痛患者中冠脉狭窄程度较男性轻, 他们将其解释为研究人群女性中绝经期前的患者较多, 由于雌激素的保护作用, 减轻了 AS 的程度; 本研究发现男女变异型心绞痛患者冠脉狭窄的类型相似, 这可能与我们的入选人群中女性患者年龄偏大, 绝经后患者比例较高有关。

综上所述, 虽然变异型心绞痛的发生率不高, 但由于其容易出现心律失常, 治疗不及时可导致心肌梗死、猝死等严重情况, 临床上应提高警惕, 胸痛发作时及时行心电图检查常可作出诊断^[21]。大部分变异型心绞痛患者合并冠脉固定狭窄, 应常规行冠脉造影, 其治疗包括危险因素(特别是吸烟)的控制、硝酸酯类及钙拮抗剂的使用、支架置入术, 绝大多数患者经过积极治疗后预后较好。与男性相比, 女性中吸烟者比例较低, 冠心病家族史的比例较高、室性心动过速及心室颤动的发生率较高。本研究的局限性为单中心的回顾性研究, 且未行激发试验诱发 CAS, 故资料的完整性和可信性受到一定程度的限制, 需要更多大样本的前瞻性研究来揭示中国人群中变异型心绞痛患者的临床特征。

参考文献

- [1] Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris: preliminary report. *Am J Med*, 1959, 27: 375-388.
- [2] Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol*, 2007, 118: 41-47.
- [3] Mark DB, Califf RM, Morris KG, et al. Clinical characteristics and long-term survival of patients with variant angina. *Circulation*, 1984, 69: 880-888.
- [4] Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*, 1982, 65: 1299-1306.
- [5] Shimokawa H, Nagasawa K, Irie T, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with variant angina. A comparative study between western and Japanese populations. *Int J Cardiol*, 1988, 18: 331-349.
- [6] Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33: 1442-1452.
- [7] Sueda S, Suzuki J, Watanabe K, et al. Clinical characteristics of female patients with coronary spastic angina: comparison with male patients. *Jpn Circ J*, 2000, 64: 416-420.
- [8] Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, et al. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation*, 2000, 101: 1102-1108.
- [9] Lim CW, Hia CP, Chia BL, et al. Variant angina in a 6-year-old boy. *Int J Cardiol*, 2007, 115: e24-26.
- [10] Sato I, Tomita M, Ohe T, et al. Age-related changes of clinical features and prevalences of coronary risk factors in Japanese patients with vasospastic angina. *Chest*, 1986, 89: 12-19.
- [11] Caralis DG, Deligonul U, Kern MJ, et al. Smoking is a risk factor for coronary spasm in young women. *Circulation*, 1992, 85: 905-909.
- [12] Sinkiewicz W, Sobanski P, Bartuzi Z. Allergic myocardial infarction. *Cardiol J*, 2008, 15: 220-225.
- [13] Yasue H, Kugiyama K. Coronary spasm: clinical features and pathogenesis. *Intern Med*, 1997, 36: 760-765.
- [14] Previtani M, Salerno JA, Chimienti M, et al. Occlusion and reperfusion as possible different mechanisms of ventricular tachyarrhythmias in Prinzmetal's variant angina. *Eur Heart J*, 1985, 6: 795-799.
- [15] Bory M, Pierron F, Panagides D, et al. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J*, 1996, 17: 1015-1021.
- [16] Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, et al. Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23: 352-357.
- [17] Ogawa T, Komukai K, Ogawa K, et al. High incidence of repeat anginal attacks despite treatment with calcium-channel blockers in patients with coronary spastic angina. *Circ J*, 2009, 73: 512-515.
- [18] Sosnowski C, Dabrowski R, Wiernikowski A, et al. Coronary artery stent placement as a treatment of acute coronary syndrome in course of variant angina. *Int J Cardiol*, 2006, 108: 259-261.
- [19] 储光, 张国兵, 黄代呢, 等. 冠状动脉轻中度狭窄病变合并痉挛的介入治疗 12 例分析. *中国循环杂志*, 2008, 23: 347-350.
- [20] 李器, 许亮, 杨跃进, 等. 应用光学相干断层成像指导变异型心绞痛介入治疗一例. *中国循环杂志*, 2011, 26: 312.
- [21] 陈纪林, 陈在嘉. 40 例变异型心绞痛的心电图分析. *中国循环杂志*, 1993, 8: 330-331.

(收稿日期: 2016-02-04)

(编辑: 梅平)

冠心病研究

冠状动脉旁路移植术后移植血管的转归及影响因素分析

李丽, 赵强, 盖鲁粤, 杨庭树, 曾芳

摘要

目的: 探讨冠状动脉旁路移植术(CABG)后移植血管包括大隐静脉桥(SVG)和左乳内动脉桥(LIMAG)的转归及相关的影响因素。

方法: 对自 2010 年至 2015 年 92 例行 CABG 后症状复发而复查冠状动脉(冠脉)自体血管造影和移植血管造影的结果和临床特征进行分析。92 例患者中男性 83 例, 女性 9 例, 平均年龄(62.6±10.8)岁。52 支 LIMAG 中, 19 支发生病变为 LIMAG 病变组, 33 支未发生病变为 LIMAG 无病变组;60 支大隐静脉单独桥中, 38 支有病变的大隐静脉单独桥为大隐静脉单独桥病变组, 22 支无病变的大隐静脉单独桥为大隐静脉单独桥无病变组。统计分析 SVG、LIMAG 病变与传统动脉粥样硬化危险因素如年龄、性别、高血压、高脂血症、糖尿病、吸烟、冠心病家族史以及其他临床特点如心绞痛复发时间、冠脉造影距离 CABG 时间等、大隐静脉桥血管移植方式(序贯桥和单独桥)、自身靶血管搭桥前病变特点的相关性。

结果: 平均症状复发时间(35.10±24.7)个月。共有移植血管 146 支, 其中 LIMAG 52 支, SVG 94 支(单独桥 60 支, 序贯桥 34 支), LIMAG 通畅率显著高于 SVG(63.5% vs 44.7%, $P=0.030$)。SVG 病变发生与 CABG 后症状复发时间呈正相关($OR=1.119$, 95%CI: 1.002~1.249, $P=0.046$), 与女性患者有相关倾向($P=0.065$), 与其他临床因素均不相关, 而 LIMA 病变发生与各项临床因素均不相关。大隐静脉序贯桥通畅率明显高于单独桥(58.9% vs 36.7%, $P=0.038$)。大隐静脉单独桥病变组(术前自体靶血管完全闭塞/狭窄=24 支/14 支)与无病变组(术前自体靶血管完全闭塞/狭窄者=17 支/5 支)的自体靶血管病变之间比较无差异($P=0.388$); 而 LIMAG 病变组中自体血管狭窄病变者明显多于 LIMAG 无病变组(LIMAG 病变组: 狭窄/闭塞=7 支/12 支; LIMAG 无病变组: 狭窄/闭塞=23 支/10 支), 差异有统计学意义($P=0.04$)。

结论: CABG 后桥血管发生病变与冠心病传统的危险因素无明显相关性, 术后 SVG 发生病变与 CABG 后心绞痛复发时间呈正相关。SVG 序贯桥中远期通畅率高于单独桥。单独桥中 CABG 前自体靶血管血流状况将影响术后 LIMAG 的转归, 而对 SVG 无明显影响。

关键词 冠状动脉旁路移植术; 移植血管; 影响因素

Outcome and Influencing Factor Analysis for Graft Vessels in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting

LI Li, ZHAO Qiang, GAI Lu-yue, YANG Ting-shu, ZENG Fang.

Department of Cardiology, Guangzhou Red Cross Hospital Affiliated to Jinan University Medical College, Guangzhou (510220), Guangdong, China

Corresponding Author: GAI Lu-yue, Email: luyuegai301@126.com

Abstract

Objective: To investigate the outcome and influencing factors of graft vessels including saphenous vein graft (SVG) and left internal mammary artery graft (LIMAG) in patients after coronary artery bypass grafting (CABG).

Methods: A total of 92 patients with post-CABG symptom recurrence from 2010 to 2015 were analyzed by angiography and clinical features for their native coronary vessel and graft vessel. There were 83 male and 9 female patients with the mean age of (62.6±10.8) years. The outcomes of graft vessel were assessed; correlation study was conducted between SVG, LIMAG lesions and traditional atherosclerosis risk factors like age, gender, hypertension, hyperlipidemia, diabetic mellitus, smoking, family history of coronary artery disease (CAD) with other clinical factors such as the time of angina recurrence, the

作者单位: 510220 广东省广州市, 暨南大学医学院附属广州红十字会医院 心血管内科(李丽、赵强、曾芳); 中国人民解放军总医院 心血管内科(盖鲁粤、杨庭树)

作者简介: 李丽 主任医师 博士 主要从事冠心病的临床与研究 Email: lilygs@126.com 通讯作者: 盖鲁粤 Email: luyuegai301@126.com
中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0128-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.004

time from coronary angiography (CAG) to CABG, type of SVG (sequential graft or individual graft), the features of native target vessel lesions prior grafting.

Results: The average time from CABG to symptom recurrence was (35.10±24.7) months. There were 146 grafts including 52 LIMAG and 94 SVG (60 individual and 34 sequential grafts), the patency rate of LIMAG was higher than SVG (63.5% vs 44.7%), $P=0.030$. SVG lesion was positively related to symptom recurrence (OR=1.119, 95% CI 1.002-1.249, $P=0.046$) and trended to female gender ($P=0.065$), while not related to other clinical factors; LIMAG lesion was not related to any clinical factors. The patency rate of sequential SVG was higher than individual SVG (58.9% vs. 36.7%, $P=0.038$). The native target vessel lesion (defined by pre-operative occlusion/stenosis) was similar between individual SVG group (24/14) and no-lesion SVG group (17/5), $P=0.388$; while the native target vessel lesion in LIMAG group (7/12) was lower than no-lesion LIMAG group (23/10), $P=0.04$.

Conclusion: Post-CABG lesion was not obviously related to traditional risk factors of CAD, post-SVG lesion was positively related to the time of post-CABG angina recurrence. SVG mid-and long-term patency in sequential graft vessel was higher than that in individual graft vessel. Pre-CABG native coronary blood flow would affect the outcome of individual LIMAG but not SVG.

Key words Coronary artery bypass grafting; Graft occlusion, vessel; Influencing factors

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:128.)

冠状动脉旁路移植术 (CABG) 后有部分患者的心肌缺血症状会复发, 原因包括桥血管病变、再血管化不完全以及冠状动脉病变加重或新发病变等, 其中桥血管病变是心肌缺血的主要原因^[1], 目前国内外对 CABG 后桥血管的转归及影响因素的观点不尽一致。本研究的目的在于探讨 CABG 后常见的冠心病危险因素、桥血管移植方式以及自体冠脉术前血流状况等因素对桥血管转归的影响。

1 资料与方法

研究对象: 入选 2010 年至 2015 年内行 CABG 后因症状复发而复查冠状动脉造影 (CAG) 的 92 例患者, 其中男性 83 例, 女性 9 例, 平均年龄 (62.6 ± 10.8) 岁。合并高血压 33 例, 高脂血症 26 例, 糖尿病 32 例, 吸烟 42 例。13 例有陈旧性心肌梗死病史。CABG 到复查 CAG 的时间最短 1 个月, 最长 10 年, 平均复查时间 (39.06 ± 34.74) 个月, 平均心绞痛症状复发时间 (35.10 ± 24.7) 个月。

症状复发包括 3 例心源性晕厥、2 例急性心肌梗死及 4 例心力衰竭加重者, 其余均为心绞痛复发。

移植血管共 146 支, 其中左乳内动脉桥 (LIMAG) 52 支, 大隐静脉桥 (SVG) 94 支 (单独桥 60 支, 序贯桥 34 支)。18 例为单独 LIMAG, 29 例为单独 1 根 SVG, 10 例搭 2 支 SVG 桥, 35 例为 LIMAG 及 SVG 混合搭桥 (LIMAG 加 1 根 SVG 或 2 根 SVG)。

52 支 LIMAG 中, 19 支发生病变为 LIMAG 病变组, 33 支未发生病变为 LIMAG 无病变组; 60 支大隐静脉单独桥中, 38 支有病变的大隐静脉单独桥为大隐静脉单独桥病变组, 22 支无病变的大隐静脉单独桥为大隐静脉单独桥无病变组。

研究方法: 经股动脉常规行冠状动脉自体血管造影及移植血管造影。左冠状动脉及其移植血管至少选择四个投照体位进行造影, 即蜘蛛位、右肝位、正头位、左肩位; 右冠状动脉及其移植血管至少选择两个投照体位造影, 即左前斜 45° 及右前斜 30°。

相关定义: (1) 移植血管狭窄: 移植血管直径狭窄 ≥ 75%。(2) 移植血管闭塞: 移植血管自吻合口或体部完全闭塞。(3) 桥血管病变: 包括移植血管 ≥ 75% 的狭窄病变和完全闭塞病变。(4) 靶血管闭塞病变: 搭桥血管远端吻合口的近端自体血管闭塞。(5) 靶血管狭窄病变: 被搭桥自体血管远端吻合口的近端自体血管有狭窄 ≥ 75% 的非闭塞病变。(6) 症状复发时间: 指 CABG 后首次出现缺血相关症状的时间距离 CABG 的时间。

统计学分析: 应用 SPSS 19.0 软件包进行统计分析。计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间数据比较采用独立样本 t 检验。计数资料的比较采用 χ^2 检验、连续校正公式或 Fisher 精确检验。多因素分析采用 Logistic 回归分析。多因素分析心血管传统危险因素包括年龄、性别、高血压、高脂血症、吸烟、糖尿病及冠心病家族史等对不同桥血管转归的影响。分析 CABG 前自体靶血管状态与桥血管远期预后的关系。以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠状动脉造影结果及通畅率比较

94 支 SVG 中 42 支通畅, 52 支发生病变, SVG 通畅率 44.7%; 52 支 LIMAG 中 33 支通畅, 19 支发生病变, LIMAG 通畅率 63.5%, LIMAG 通畅率明显高于 SVG ($P=0.030$)。60 支 SVG 单独桥中 22 支通畅, 38 支发生病变, 通畅率 36.7%; 34 支 SVG 序贯桥中 20 支通畅, 14 支发生病变, 通畅率 58.9%, SVG 序贯桥通畅率明显高于单独桥 ($P=0.038$)。

2.2 多因素 Logistic 回归分析(表 1)

LIMAG 发生病变与传统的冠状动脉粥样硬化危险因素(包括如年龄、女性、高血压、高脂血症、糖尿病、吸烟、冠心病家族史等)以及其他临床特征如陈旧性心肌梗死、心绞痛症状复发时间及 CAG 距离 CABG 时间均无关; SVG 发生病变只与 CABG 后症状复发时间呈正相关($OR=1.119$, 95%CI: 1.002~1.249, $P=0.046$), 与女性患者有相关倾向 ($P=0.065$)。

表 1 传统冠状动脉粥样硬化危险因素及其他临床特点对桥血管预后的影响

影响因素	大隐静脉桥		左乳内动脉桥	
	OR(95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
年龄	1.010(0.946~1.078)	0.775	1.050 (0.987~1.117)	0.120
女性	1.733(0.744~10.086)	0.065	1.355 (0.240~7.647)	0.731
高血压	0.162 (0.013~1.959)	0.152	0.502 (0.082~3.066)	0.456
高脂血症	1.885 (0.383~9.269)	0.435	3.616 (0.662~19.745)	0.616
糖尿病	0.524 (0.089~3.081)	0.474	0.329 (0.050~2.167)	0.248
吸烟	2.122 (0.493~9.131)	0.312	1.766 (0.309~10.098)	0.523
冠心病家族史	0.106 (0.007~1.656)	0.110	0.117 (0.010~1.380)	0.088
陈旧性心肌梗死	1.225 (0.750~2.002)	0.418	0.604 (0.200~1.821)	0.371
心绞痛症状复发时间	1.119(1.002~1.249)	0.046	1.007 (0.972~1.042)	0.706
冠状动脉造影距离 CABG 时间	0.900 (0.809~1.003)	0.056	1.001(0.970~1.031)	0.993

注: CABG: 冠状动脉旁路移植术; OR: 比值比; CI: 可信区间

2.3 自体冠脉狭窄与闭塞对 SVG 和 LIMA 转归的影响

大隐静脉单独桥病变组的自体靶血管中 24 支是完全闭塞病变, 14 支为狭窄病变; 大隐静脉单独桥无病变组的自体靶血管中 17 支为完全闭塞病变, 5 支为狭窄病变, 两组自体靶血管病变之间比较差异无统计学意义 ($P=0.388$)。LIMAG 病变组的自体靶血管中 7 支是完全闭塞病变, 12 支为狭窄病变, LIMAG 无病变组的自体靶血管中 23 支为完全闭塞病变, 10 支为狭窄病变, LIMAG 病变组的自体血管为闭塞病变的比例明显少于 LIMAG 无病变组 ($P=0.04$)。

3 讨论

目前 CABG 仍是复杂冠脉病变的主要治疗手段, 然而在 CABG 后约有 4%~20% 的患者再次出现心肌缺血症状, 我们既往的研究显示, CABG 后约 8% 的患者因症状复发而行血管造影检查^[2]。

CABG 后因移植血管各自的生理解剖特性而会有不同的病理变化过程。左乳内动脉为弹力血管, 管壁弹力层多而平滑肌成分很少, 低氧缺血耐受性强^[3], 不容易发生痉挛, 其管径可以依血流量而进行自身调节, 具有动脉粥样硬化发生率低的特点, 因此晚期通畅率高。桡动脉为肌性动脉, 动脉粥样硬化发生率低, 但于低氧缺血环境时易发生痉挛^[4]。静脉血管为容量血管, 大隐静脉管壁的内弹力层较薄, 内弹力膜上有较多的孔隙, 可允许平滑肌细胞进入内膜, 使内膜增厚, 而导致管腔狭窄, 因此, 大隐静脉易发生动脉粥样硬化^[5]。资料显示 CABG 后 10 年 SVG 通畅率为 61%, 而 LIMAG 仍能保持 85%~98% 的通畅率^[6-8]; CABG 后 1 年 13.6% 的 SVG 完全闭塞^[9], 12% 的 SVG 闭塞发生在 CABG 后 6 个月

内, 其中 3.4% 的闭塞发生在最初 2~3 周^[5]。我们的研究对术后缺血症状复发者行血管造影检查, 结果发现术后平均 39 个月时 LIMAG 的通畅率为 63.5%, SVG 通畅率为 44.7%, LIMAG 明显优于 SVG, 与上述研究结果相同。但本研究中 LIMAG 通畅率低于多数文献报道, 考虑与桥血管病变的定义不同有关; 此外本研究中一部分 LIMAG 表现为“线样征”, 也影响了桥血管病变的判定。

一般来说, 序贯吻合有利于提高桥血管中远期的通畅率, 其效果优于单独桥。Farsak 等^[10] 研究结果提示无论是桥血管通畅率还是吻合口通畅率, 序贯桥均明显高于单独桥, 而且这种趋势在自体冠脉血管管径越小时越明显。本组研究也发现大隐静脉序贯桥通畅情况显著优于单独桥。这可能是因为序贯桥吻合口较多, 移植血管阻力小而竞争血流少, 桥血管前向血流就好, 所以通畅率高。

本研究中 SVG 病变与 CABG 后症状复发时间呈正相关, 提示 SVG 术后随时间的推移发生桥血管病变的可能性就越大, 而这种趋势在 LIMAG 组并不明显, 这可能与不同桥血管术后病理变化过程不同有关。LIMA 桥血管病变主要是早期发生的与手术

技术有关的血栓性闭塞病变, 中远期病变的原因多为“string”现象, 而动脉硬化在 LIMAG 很少发生^[11]。静脉移植血管则往往表现为逐渐形成的内膜、平滑肌增生和粥样硬化过程, 术后 1 个月~1 年主要是移植血管内膜及中层平滑肌增殖, 1 年后出现粥样硬化改变, 3 年后则桥血管广泛发生粥样硬化和血栓、溃疡等病理改变。

各种危险因素对术后桥血管通畅率影响的研究结果不甚一致。一些研究显示冠心病的危险因素会促进静脉桥的内膜增生和动脉硬化, 降低桥血管晚期通畅率, 但对早期通畅率和动脉桥可能影响不大^[12, 13]。然而胡晓鹏等^[14]的研究未发现各种危险因素对桥血管通畅率有明显影响, 我们的研究结果与此相一致。Loop 等^[15]研究表明女性 SVG 通畅率低于男性患者 (76.4% vs 82.1%, $P<0.001$), 我们的研究虽然未发现桥血管病变与性别有明确的相关性, 但在 SVG 组表现出与女性患者有相关的倾向 ($P=0.065$)。对于糖尿病患者的不同桥血管, RAPS 研究显示, 与大隐静脉桥比较, 桡动脉桥在 CABG 术后 1 年和 5 年以上的血管完全闭塞率显著降低^[16], 糖尿病和非糖尿病组的桥血管远期闭塞率并无差异, 吸烟史和女性与桥血管远期闭塞相关, 尽管该研究并未进一步分析该危险因素对不同桥血管预后的影响。另外一项研究表明, 吸烟是 CABG 后再次手术的独立危险因素^[17]。目前尚无明确证据证明高血压是 CABG 术后移植血管闭塞独立的危险因素。

研究显示, 靶血管的狭窄程度与移植血管的通畅有关。本组资料显示 LIMAG 无病变患者术前自体冠脉闭塞者明显多于病变组, 即术前靶血管闭塞者 LIMA 移植术后效果更佳, 提示术前自体靶血管病变较轻者反而可能促进 LIMAG 病变的发生, 这也与 Sabik 等^[18]和 Berger 等^[19]的研究结果相似, 可能与靶血管闭塞者 LIMAG 的竞争血流小、桥血管前向血流好、内膜增生的程度轻有关。但在 SVG 患者并未发现这种现象。

因此, 我们认为 CABG 后桥血管的转归与冠心病传统的危险因素无关, 而主要与移植血管的类型有关; 术后 SVG 病变的发生与缺血症状的复发时间相关。CABG 术中采用静脉桥序贯吻合的效果优于单独桥。CABG 前自体靶血管血流状况将影响术后 LIMAG 的转归, 而对 SVG 无明显影响。

参考文献

[1] Parang P, Arora R. Coronary vein graft disease: pathogenesis and prevention. *Can J Cardiol*, 2009, 25: e57-e62.

- [2] 李丽, 盖鲁粤, 杨庭树, 等. 冠状动脉搭桥术后症状复发患者的血管造影特征和缺血原因分析. *中国循环杂志*, 2005, 20: 328-331.
- [3] He GW, Taggart DP. Spasm in Arterial Grafts in Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101: 1222-1229.
- [4] Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Apostolakis E. Radial artery as graft for coronary artery bypass surgery: Advantages and disadvantages for its usage focused on structural and biological characteristics. *J Cardiol*, 2014, 63: 321-328.
- [5] Harskamp RE, Lopes RD, Baisden CE, et al. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management and future directions. *Ann Surg*, 2013, 257: 824-833.
- [6] Goldman S, Zadina K, Moritz T, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 2149-2156.
- [7] Di Mauro M, Iacò AL, Contini M, et al. Reoperative coronary artery bypass grafting: analysis of early and late outcomes. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79: 81-87.
- [8] Goldman S, Sethi GK, Holman W, et al. Radial artery grafts vs saphenous vein grafts in coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *JAMA*, 2011, 305: 167-174.
- [9] Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, et al. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2302-2309.
- [10] Farsak B, Tokmakoglu H, Kandemir O, et al. Angiographic assessment of sequential and individual coronary artery bypass grafting. *J Card Surg*, 2003, 18: 524-531.
- [11] Kolozsvari R, Galajda Z, Ungvari T, et al. Various clinical scenarios leading to development of the string sign of the internal thoracic artery after coronary bypass surgery: the role of competitive flow, a case series. *J Cardiothorac Surg*, 2012, 7: 12.
- [12] Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation*, 1998, 97: 916-931.
- [13] Quin JA, Hattler B, Bishawi M, et al. Impact of lipid-lowering medications and low-density lipoprotein levels on 1-year clinical outcomes after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Surg*, 2013, 217: 452-460.
- [14] 胡晓鹏, 许建屏, 胡盛寿, 等. 冠状动脉旁路移植术后桥血管造影特点分析. *中国心血管病研究杂志*, 2007, 5: 88-91.
- [15] Loop FD, Golding LR, MacMillan JP, et al. Coronary artery surgery in women compared with men: analyses of risks and long-term results. *J Am Coll Cardiol*, 1983, 1: 383-390.
- [16] Deb S, Singh SK, Moussa F, et al. The long-term impact of diabetes on graft patency after coronary artery bypass grafting surgery: a substudy of the multicenter radial artery patency study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148: 1246-1253.
- [17] Inci S, Arslan S, Bakirci EM, et al. Predictors of reintervention after coronary artery bypass grafting. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18: 66-70.
- [18] Sabik JF 3rd, Lytle BW, Blackstone EH, et al. Does competitive flow reduce internal thoracic artery graft patency? *Ann Thorac Surg*, 2003, 76: 1490-1497.
- [19] Berger A, MacCarthy PA, Siebert U, et al. Long-term patency of internal mammary artery bypass grafts: relationship with preoperative severity of the native coronary artery stenosis. *Circulation*, 2004, 110 (11 Suppl 1): II36-II40.

(收稿日期: 2016-06-12)

(编辑: 许菁)

冠心病研究

急性 ST 段抬高型心肌梗死患者介入治疗前后 T 波峰末间期的变化过程及其与恶性室性心律失常的关系

刘吉园, 牛小伟, 张益铭, 李欣欣, 蒋均仕, 马新慧, 李美玲, 姚亚丽

摘要

目的: 探讨急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 前后心率校正的 T 波峰末间期 (T_{pec}) 变化过程及其与恶性室性心律失常 (MVA) 的关系。

方法: 纳入接受 PCI 的 STEMI 患者 494 例, 分别在 PCI 前、PCI 后 (1 h、6 h、12 h、24 h、48 h)、出院时记录 T_{pec}。根据患者 PCI 后 T_{pec} 是否降至 100 ms 分为 T_{pec} ≥ 100 ms 组 (n=73) 和 T_{pec} < 100 ms 组 (n=421), 比较两组患者的 MVA 发生率。根据患者 PCI 后是否发生 MVA 又分为 MVA 组 (n=94) 和无 MVA 组 (n=400), 分析 PCI 前后 T_{pec} 变化过程与 MVA 发生的关系。采用 Logistic 多因素回归分析发生 MVA 的危险因素。

结果: STEMI 患者 PCI 后, T_{pec} ≥ 100 ms 组较 T_{pec} < 100 ms 组的 MVA 发生率明显增高 (34.2% vs 9.3%, $P < 0.05$)。发生 MVA 的 STEMI 患者 PCI 后 T_{pec} 降低缓慢且呈波动趋势, 而无 MVA 的患者在术后 6 h 即降至 100 ms 以下, 呈逐渐下降趋势 ($P < 0.05$)。PCI 后 T_{pec} 持续高于 100 ms 是发生 MVA 的独立危险因素 (比值比 = 4.79, 95% 可信区间: 2.28~10.08, $P < 0.05$)。

结论: STEMI 患者 PCI 后 T_{pec} 持续降低缓慢 (≥ 100 ms) 是发生 MVA 的危险因素, 对于 STEMI 患者的危险分层具有一定参考价值。

关键词 心电图记录术; 心律失常; 心肌梗死

The Changing Process of Tpeak-tend Interval in Acute STEMI Patients Before and After PCI With the Relationship to Malignant Ventricular Arrhythmia

LIU Ji-yuan, NIU Xiao-wei, ZHANG Yi-ming, LI Xin-xin, JIANG Jun-shi, MA Xin-hui, LI Mei-ling, YAO Ya-li.

The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou (730000), Gansu, China

Corresponding Author: YAO Ya-li, Email: yaoyalifs@163.com

Abstract

Objective: To investigate the changing process of Tpeak-Tend interval (T_{pec}) in acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) patients before and after percutaneous coronary intervention (PCI) with the relationship to malignant ventricular arrhythmias (MVA).

Methods: A total of 494 acute STEMI patients with PCI were enrolled. T_{pec} was recorded before PCI; 1h, 6h, 12h, 48h post-PCI and at the time of discharge. According to whether post-PCI T_{pec} reduced to 100 ms, the patients were divided into 2 groups: T_{pec} ≥ 100 ms group, n=73 and T_{pec} < 100 ms group, n=421, the incidence rate of MVA was compared between 2 groups. Based on post-PCI MVA occurrence, the patients were divided into another set of 2 groups: MVA group, n=94 and Non-MVA group, n=400, the changing process of T_{pec} before and after PCI with the relationship to MVA were assessed. Risk factors for MVA occurrence were studied by multivariate Logistic regression analysis.

Results: The post-PCI incidence rate of MVA was higher in T_{pec} ≥ 100 ms group than T_{pec} < 100 ms group (34.2% vs 9.3%), $P < 0.05$. In MVA group, T_{pec} was slowly decreased with fluctuation trend; in Non-MVA group, T_{pec} was decreased to < 100 ms at 6h post-PCI with gradually decline trend, $P < 0.05$. After PCI, T_{pec} ≥ 100 ms persistently was the independent risk factor for MVA occurrence (OR=4.79, 95% CI 2.28-10.08, $P < 0.05$).

作者单位: 730000 甘肃省兰州市, 兰州大学第一临床医学院(刘吉园、牛小伟、李欣欣、蒋均仕、马新慧、李美玲); 兰州大学第一医院心血管内科(张益铭、姚亚丽)

作者简介: 刘吉园 住院医师 硕士 主要从事冠心病发病机制及治疗相关研究 Email: 1025610668@qq.com 通讯作者: 姚亚丽 Email: yaoyalifs@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0132-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.005

Conclusion: Post-PCI Tpec persistently and slowly decreasing (≥ 100 ms) was a risk factor for MVA occurrence in acute STEMI patients, which had certain reference value for the risk stratification in clinical practice.

Key words Electrocardiogram; Arrhythmia; Myocardial infarction

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:132.)

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者行经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 开通梗死相关动脉, 已被指南推荐为能有效改善预后的方法^[1]。然而即使在行 PCI 后仍有 12% 的 STEMI 患者发生恶性室性心律失常 (MVA), 一旦出现 MVA, 患者住院期间的死亡率会增加 31.8 倍^[2]。T 波峰末间期 (Tpe) 作为新近被提出的体表间接反映心肌跨室壁离散度的唯一指标^[3], 已有研究表明其在陈旧性心肌梗死^[4]、冠状动脉疾病^[5]、Brugada 综合征^[6]、长 QT 综合征^[7] 患者中与心律失常的发生密切相关。但对 Tpe 与 STEMI 患者行 PCI 后 MVA 的关系研究尚少, 且针对再灌注治疗对 Tpe 的影响尚存在争议^[8-10]。Haarmark 等^[8] 研究发现对 STEMI 患者行直接 PCI 前后 Tpe 无显著变化 (104 ms vs 106 ms, $P>0.05$), 而另有研究则认为 STEMI 患者急诊溶栓^[9] 或 PCI^[10] 前后 Tpe 有较明显地改变 ($P<0.05$)。这些结果的差异一方面可能是由于 Tpe 是易受心率影响、变异较大的指标^[3]; 另一方面则是再灌注治疗后随着原处于顿抑或冬眠心肌活性的恢复, Tpe 将逐渐减少, 若仅在术后单个时间点测量 Tpe 则不能完全反映患者的心电状态。因此, 本研究拟以心率校正的 Tpe (Tpec) 为指标, 观察其在 STEMI 患者 PCI 前后多个时间点的变化, 及与住院期间发生 MVA 的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入 2010-09 至 2015-09 就诊于兰州大学第一医院的自发性 STEMI 患者 494 例。入选标准:(1)符合 STEMI 的诊断标准^[11]: 缺血性胸痛发作持续时间 ≥ 30 min, 含服硝酸甘油不能缓解; 心电图至少 2 个相邻导联新发 ST 段抬高或新出现的完全性左束支传导阻滞、病理性 Q 波; 心脏生物标志物至少 1 次数值超过正常上限; 影像学证据显示新的心肌活力丧失或区域性室壁运动异常。(2)接受直接、转运或择期 PCI。排除标准: 合并心房颤动、室内传导阻滞、预激综合征患者; 风湿瓣膜性、先天性、肥厚性、肺源性心脏病者; 入院期间出现电解质紊乱者; 入院

前 1 个月内服用过影响 QT 间期和 T 波形态药物者; 研究资料不完整者。

1.2 研究方法

所有患者按照指南规定^[11] 及入院病情, 给予常规剂量的阿司匹林、氯吡格雷、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂 / 血管紧张素受体拮抗剂、他汀类、钙通道受体拮抗剂、利尿剂、硝酸酯类等药物治疗。由 4 名手术量 >100 例 / 年、并对研究不知情的医生分别完成所有 PCI, 术者决定选用股动脉 / 桡动脉入路、替罗非班、术中肝素剂量、血栓抽吸、主动脉内球囊反搏泵及置入支架的类型。

受试者均由心内科专业护理人员使用 Marquette 公司的 MAC1200 心电图机记录 12 导联同步心电图, 纸速设定为 25 mm/s, 电压为 10.0 mm/mV。记录的时间至少包括 PCI 前、PCI 后 (1 h、6 h、12 h、24 h、48 h)、出院时。其它检查如心肌损伤标记物、血常规、生化和凝血功能等按常规进行。根据 PCI 前后 Tpec 的变化将患者分为 Tpec ≥ 100 ms 组 ($n=73$) 和 Tpec <100 ms 组 ($n=421$)^[8, 9]。又根据患者 PCI 后是否发生 MVA 分为 MVA 组 ($n=94$) 和无 MVA 组 ($n=400$)。

2 名不参与研究统计的人员独立地按照统一资料提取表, 收集患者的一般临床情况、造影特征、各检查指标及治疗情况, 并交叉核对所有数据, 如有分歧, 经讨论或听取第三方意见解决。

Tpe 的测量: 2 名经过统一培训的研究人员独立手工测量所有梗死相关导联上连续 3 个心动周期的 RR 间期、QT 间期、QTp 间期 (QRS 波起点至 T 波波峰的间期), 各取其平均值后计算出 Tpe (Tpe=QT 间期 - QTp 间期), 继续对相关导联上计算出的 Tpe 值再取平均值, 即为研究的 Tpe, Tpec 是经 Bazett 公式校正的 Tpe [Tpec=Tpe / (RR)^{1/2}]^[9, 11]。T 波顶峰取 T 波波峰的顶点 (直立时) 或 T 波最低点的下缘 (倒置时); T 波终点取下降支与等电位线的交点, 若 T 波伴有切迹或有 U 波或其下降支与等电位交点不清楚, 则取下降支的延伸线与等电位线的交点^[9, 11]。

MVA 定义: MVA 包括住院期间发生的心室颤动、心搏骤停和持续性室性心动过速^[2]。持续室性心动过速指起源于心室且发作持续时间 >30 s 或伴血液动力学不稳定需要电复律或抗心律失常治疗的

规则宽 QRS 波心动过速^[2, 12]。心室颤动、心搏骤停指心电图呈混乱的波动,波形振幅均不规则,无法区分 QRS 波和 T 波,血流动力学明显改变,需要紧急电除颤的心律失常^[2, 12]。

1.4 统计学分析

所有研究资料使用 SPSS 11.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较使用单因素方差分析,PCI 前后 Tpec 的变化使用重复测量方差分析,即先用 Mauchly's test 进行协方差阵球对称性检验,不符合球对称性者采用 Greenhouse-Geisser 校正结果进行分析,同一组不同时间点的两两比较和同一时间点两组的比较使用文献报道的方法^[13]。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较使用 Pearson 或连续性校正的 χ^2 检验。采用 Logistic 单因素回归分析对发生 MVA 的危险因素进行初步判断后,再使用多因素回归模型对单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量分析。同时对文献报道的已知危险因素进行校正,重新建立新的回归模型确定 MVA 的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料的比较(表 1)

两组间入院、出院的 Tpe 值差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Tpec ≥ 100 ms 组中 Killip 心功能分级 > 1 级、PCI 前后心肌梗死溶栓治疗临床试验 (TIMI) 血流 < 2 级、前壁梗死、多支血管病变、发生 MVA 的患者比例均高于 Tpec < 100 ms 组 (P 均 < 0.05), 其入院心率、血糖水平、肌酸激酶同工酶峰值也均高于 Tpec < 100 ms 组 (P 均 < 0.05), 而左心室射血分数低于 Tpec < 100 ms 组 ($P < 0.05$)。两组患者在年龄、性别、体重指数、吸烟、高血压病史、2 型糖尿病史、入院收缩压、舒张压、肌酐、低密度脂蛋白、住院期间 β 受体阻滞剂使用比例的差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

2.2 PCI 前后 Tpec 变化过程与发生 MVA 的关系

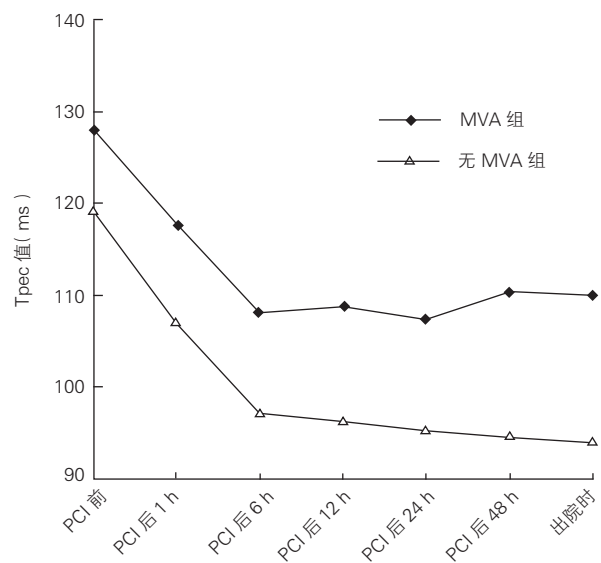
采用重复测量方差分析对 MVA 组和无 MVA 组患者各时间点的 Tpec 值进行比较,球形检验显示数据之间存在相关性 ($P < 0.05$)。使用 Greenhouse-Geisser 校正 P 值进行分析,结果如下:(1) 两组患者的 Tpec 值在 PCI 前后各时间点上存在统计学差异 ($P < 0.05$), 再通过 Bonferroni 法分别对两组各时间点的 Tpec 行两两比较, MVA 组的 Tpec 值在 PCI 前最

高 ($P < 0.05$), PCI 后 6 h、12 h、24 h 较低。无 MVA 组在各时间点差别有统计学意义 ($P < 0.05$), 即其 Tpec 值在 PCI 前最高, PCI 后呈下降趋势,在出院时达到最低。(2) 在各时间点上 MVA 组的 Tpec 值均大于无 MVA 组 ($P < 0.05$)。(3) 不同分组与 PCI 前后各时间点存在交互作用 ($P < 0.05$), 即两组患者的 Tpec 值在不同时间点变化的趋势不同(图 1)。

表 1 两组患者的临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床特征	Tpec ≥ 100 ms 组 (n=73 例)	Tpec < 100 ms 组 (n=421 例)	P 值
年龄 (岁)	61.1 \pm 9.9	60.5 \pm 10.1	0.645
体重指数 (kg/m ²)	24.9 \pm 4.1	24.4 \pm 3.2	0.369
男性 [例 (%)]	60 (82.2)	336 (79.8)	0.638
吸烟 [例 (%)]	52 (71.2)	291 (69.1)	0.718
高血压病 [例 (%)]	39 (53.4)	196 (46.6)	0.262
2 型糖尿病 [例 (%)]	19 (26.0)	78 (18.5)	0.136
Killip 心功能分级 > 1 级 [例 (%)]	23 (31.5)	80 (19.0)	0.015
收缩压 (mmHg)	123.8 \pm 20.4	125.7 \pm 21.9	0.480
舒张压 (mmHg)	76.2 \pm 13.1	77.2 \pm 12.4	0.549
心率 (次/min)	91.2 \pm 15.6	79.5 \pm 12.6	< 0.001
血糖 (mmol/L)	9.1 \pm 5.2	7.2 \pm 3.6	0.008
肌酐 (μ mol/L)	79.1 \pm 30.9	77.5 \pm 16.7	0.536
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.4 \pm 0.8	2.3 \pm 0.9	0.627
左心室射血分数 (%)	53.4 \pm 12.0	56.6 \pm 10.4	0.017
肌酸激酶同工酶峰值 (U/L)	329.2 \pm 210.2	252.7 \pm 243.5	0.042
PCI 前 TIMI 血流 < 2 级 [例 (%)]	63 (86.3)	290 (68.9)	0.002
PCI 后 TIMI 血流 < 2 级 [例 (%)]	7 (9.6)	12 (2.9)	0.015
梗死部位 (前壁) [例 (%)]	43 (58.9)	193 (45.8)	0.039
多支血管病变 [例 (%)]	49 (67.1)	222 (52.7)	0.023
住院期间 β 受体阻滞剂 [例 (%)]	43 (58.9)	262 (62.2)	0.589
MVA [例 (%)]	25 (34.2)	39 (9.3)	< 0.001
入院 Tpe 值 (ms)	140.3 \pm 13.1	116.8 \pm 15.8	< 0.001
出院 Tpe 值 (ms)	116.1 \pm 15.7	92.7 \pm 3.5	< 0.001

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; MVA: 恶性室性心律失常; Tpe: T 波峰末间期; Tpec: 校正的 Tpe。1 mmHg=0.133 kPa



注: PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; MVA: 恶性室性心律失常; Tpec: 校正的 T 波峰末间期

图 1 Tpec 在 MVA 组与无 MVA 组的变化趋势

2.3 Logistic 回归分析 PCI 后发生 MVA 的危险因素

Logistic 单因素回归分析结果显示(表 2), 吸烟、未应用 β 受体阻滞剂、PCI 前后冠状动脉 TIMI 血流 <2 级、心率、Killip 心功能分级 >1 级、肌酸激酶同工酶峰值、术后 Tpec ≥ 100 ms 是发生 MVA 的相关因素。

Logistic 多因素回归分析表明(表 2), 在校正了单因素分析中的变量后, 术后 Tpec ≥ 100 ms 是 MVA 发生的独立危险因素 [比值比 (OR) =4.79, 95% 可信区间 (CI): 2.28~10.08]。

再进一步对文献报道的已知危险因素(年龄、性别、体重指数、吸烟史、心率、收缩压、Killip 心功能分级、肌酐、肌酸激酶同工酶、 β 受体阻滞剂应用、梗死部位、PCI 前 TIMI 血流 0 级) 进行校正后^[2, 12], 术后 Tpec ≥ 100 ms 仍是 MVA 发生的独立危险因素 (OR=3.99, 95%CI: 1.72~9.23)。

表 2 Logistic 回归分析 PCI 后发生 MVA 的危险因素

变量	单因素回归分析		多因素回归分析	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
吸烟	1.86 (1.12~2.30)	0.033	-	-
心率	1.13(1.02~1.30)	0.043	-	-
术后 Tpec ≥ 100 ms	5.16 (2.17~10.87)	<0.001	4.79 (2.28~10.08)	<0.001
PCI 后 TIMI 血流 < 2 级	6.82(1.96~24.12)	0.002	6.71 (1.88~23.90)	0.003
Killip 心功能分级 > 1 级	2.31 (1.13~8.78)	0.047	2.95 (1.05~8.26)	0.040
未应用 β 受体阻滞剂	2.60(1.50~4.31)	0.031	1.93 (1.03~3.64)	0.041
肌酸激酶同工酶峰值	2.87(1.46~4.13)	0.010	-	-

注: TIMI: 心肌梗死溶栓治疗临床试验; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; Tpec: 校正的 T 波峰末间期; MVA: 恶性室性心律失常; OR: 比值比, 95%CI: 95% 可信区间; -: 未测

3 讨论

现已证实, 异常增大的心室跨壁复极离散度是 MVA 发生的重要基质, 也是预测 MVA 事件的重要指标^[14, 15]。STEMI 时由于心肌梗死区、边缘带及正常心肌细胞间动作电位不应期的差异增加, 且局部缺血心肌传导延迟或阻滞, 导致心肌细胞间复极的不均一性^[16]; 同时交感神经在心室各部位兴奋的不一致更进一步加重这种变化^[17]。此外缺血致局部心肌细胞膜钠-钾泵能源不足及细胞外低钙, 可使心肌细胞的动作电位时程延长, 特别是复极化过程^[17]。因此, 缺血梗死使不同冠状动脉供应部位的心肌细胞间复极离散度增大, 造成 STEMI 患者在急性期易出现 MVA^[9, 10, 18]。而及时有效地恢复梗死相关冠状动脉血流, 能改善存活心肌(冬眠心肌、顿抑心肌、伤残心肌)的电生埋功能, 减少 MVA 发生

的基质^[19]。Tpec 是不同层心肌细胞跨壁复极离散度的反映, 缺血导致该值增大时心室容易出现早后除极、折返, 引发 MVA^[3]。理论上 STEMI 患者行 PCI 使冠状动脉血流再通后, 可能会缩短 Tpec, 减少 MVA 的发生。然而目前关于急性心肌梗死患者 PCI 对心电活动影响的研究结果存在很大差异。Cinca 等^[20]研究表明心肌梗死 12~24 h 内心室复极离散度会增加(心电图表现为 QT 间期离散度延长), 在 4~5 d 后逐渐恢复至正常。Haarmark 等^[8]则发现 PCI 未能降低 STEMI 患者的 Tpe, 术前 Tpe>100 ms 的患者长期死亡率增加。其它的一些研究^[9, 10, 18]认为复极离散度异常增大, 提示梗死部位有存活心肌, 及时行血运重建能减少梗死面积, 降低区域性复极差异, 增加心脏的电稳定性, 即 Tpe 术后能明显降低。本次研究发现, STEMI 患者的 Tpec 在 PCI 前后减小越明显, MVA 的发生率会较低, 可能的原因: 部分 STEMI 患者虽经 PCI 治疗后心肌缺血能够得到改善, 但由于心肌缺血时间过长、缺血区域过大, 导致心肌电活动异常恢复缓慢或没有得到恢复, 术后 Tpec 无明显缩短, 发生 MVA 的可能性明显增加。Tpec 降低明显的患者, 其存活心肌电生埋功能逐渐恢复, 心室的跨壁复极离散度减小, 使 MVA 的风险较低。在对 PCI 后不同 Tpec 组的比较结果表明, Tpec ≥ 100 ms 组患者的病变严重程度总体上高于 Tpec<100 ms 组, 提示心功能不全可能会通过影响患者 PCI 后心电活动的改变^[21], 增加预后不良的风险。另外行 PCI 后出现 TIMI 血流 0~1 级的 STEMI 患者, 发生 MVA 的风险明显较冠状动脉血流恢复者 (TIMI 血流 2 或 3 级) 高, 此类患者中大部分术后 Tpec 未降至 100 ms 以下, 提示 Tpec 的降低可能会对判断 PCI 后冠状动脉血流恢复情况有作用, 但这需要进一步地研究证实。

既往研究也表明, 异常增大的 Tpec 是急性心肌梗死患者发生恶性电生埋事件的预测因素^[9, 18], 也与患者左心室重构的发生密切相关 (OR=8.49, 95%CI: 3.42~21.03)^[21]。本次结果发现 PCI 后 Tpec 持续高于 100 ms 是发生 MVA 的独立危险因素, 进一步说明 Tpec 对心肌缺血的评估和室性心律失常的预测可能有一定临床价值。近来有研究初步对能降低 Tpec 的干预措施进行了探索^[22], 结果发现 β 受体阻滞剂联合参松养心胶囊对 Tpec 的降低有效, 可增加心肌电活动的稳定性。然而 β 受体阻滞剂能否改善 Tpec 使患者受益, 尚不明确。

研究的局限性如下: (1) 研究对象不是临床试验

下有严格纳入条件的样本, 存在选择偏倚, 但因为所有患者均为真实世界的病例, 可反映一定的临床实际情况。(2) 研究未对患者出院后的情况进行随访。由于 60% 的 MVA 发生在 STEMI 患者入院后 2 d 内^[2], 连续监测患者住院期间 Tpec 变化仍有重要的实用价值。(3) 研究为小样本、单中心的分析, 尚需更大规模的前瞻性研究进一步确定 Tpec 与 MVA 的关系。

总之, 对 STEMI 患者入院后进行 Tpec 的动态观察, 及时发现 PCI 后 Tpec 恢复缓慢者, 有助于鉴别出住院期间发生 MVA 的高风险人群, 对其采取积极的治疗策略, 可能会进一步改善 STEMI 患者的预后。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南. 中华心血管病杂志, 2010, 38: 675-690.
- [2] Avezum Á, Piegas LS, Goldberg RJ, et al. Magnitude and prognosis associated with ventricular arrhythmias in patients hospitalized with acute coronary syndromes (from the GRACE Registry). *Am J Cardiol*, 2008, 102: 1577-1582.
- [3] 王红宇. T 波峰末间期. 临床心电学杂志, 2008, 17: 277-279.
- [4] Oikarinen L, Viitasalo M, Korhonen P, et al. Postmyocardial infarction patients susceptible to ventricular tachycardia show increased T wave dispersion independent of delayed ventricular conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001, 12: 1115-1120.
- [5] Lubinski A, Kornacewicz-Jach Z, Wnuk-Wojnar A, et al. The terminal portion of the T wave: a new electrocardiographic marker of risk of ventricular arrhythmias. *PACE*, 2000, 23: 1957-1959.
- [6] Letsas KP, Weber R, Astheimer K, et al. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace*, 2010, 12: 271-274.
- [7] Kanters JK, Haarmark C, Vedel-Larsen E, et al. T(peak)T(end) interval in long QT syndrome. *J Electrocardiol*, 2008, 41: 603-608.
- [8] Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*, 2009, 42: 555-560.
- [9] 肖文涛, 王宪沛, 高传玉, 等. 急性心肌梗死溶栓前后校正 QT 间期、校正 Tp-e 间期、Tp-e/QT 的变化及其预测价值. 中华心血管病杂志, 2012, 40: 473-476.
- [10] 周高亮, 陈金国, 刘俊, 等. 急诊 PCI 前后 QT 离散度, T 波峰-末间期和缺血性 J 波的变化及意义. 安徽医药, 2012, 16: 1627-1629.
- [11] Zhao X, Xie Z, Chu Y, et al. Association Between Tp-e/QT Ratio and Prognosis in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Cardiol*, 2012, 35: 559-564.
- [12] 韩雅玲, 梁延春, 王耿, 等. 急性心肌梗死患者急诊介入治疗中发生室性心动过速或心室颤动的预测因子和预后. 中华心律失常学杂志, 2007, 11: 275-275.
- [13] 邱宏, 金如锋, 赵玲, 等. 用 SPSS11.0 实现对重复测量资料的方差分析. 数理医药学杂志, 2006, 19: 162-165.
- [14] Medina-Ravell VA, Lankipalli RS, Yan GX, et al. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization: does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes?. *Circulation*, 2003, 107: 740-746.
- [15] Yan GX, Martin J. Electrocardiographic T Wave. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003, 14: 639-640.
- [16] Zabel M, Portnoy S, Franz MR. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: an isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25: 746-752.
- [17] Di Diego JM, Belardinelli L, Antzelevitch C. Cisapride-induced transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes in the canine left ventricular wedge preparation during epicardial stimulation. *Circulation*, 2003, 108: 1027-1033.
- [18] 姜相明, 赵红敏, 籍振国, 等. 急性心肌梗死患者 T 波峰-末间期与室性心律失常的关系. 天津医药, 2013, 41: 740-743.
- [19] 杨跃进. 梗塞区内存活心肌识别方法 (2) 超声心动图检查心肌梗塞区存活心肌的方法. 中国循环杂志, 2000, 15: 68-92.
- [20] Cinca J, Figueras J, Tenorio L, et al. Time course and rate dependence of QT interval changes during noncomplicated acute transmural myocardial infarction in human beings. *Am J Cardiol*, 1981, 48: 1023-1028.
- [21] Szydlo K, Wita K, Trusz-Gluza M, et al. Late phase of repolarization (TpeakTend) as a prognostic marker of left ventricle remodeling in patients with anterior myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Cardiol J*, 2010, 17: 244-248.
- [22] 彭建林. 倍他乐克联合参松养心胶囊治疗室性早搏的临床研究. 中国医药指南, 2012, 10: 43-44.

(收稿日期: 2016-05-19)

(编辑: 王宝茹)

冠心病研究

左心室射血分数正常的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者
氨基末端 B 型利钠肽原水平与冠状动脉病变的关系

江冠颖, 赵玉兰, 董静, 黄亚萍

摘要

目的: 探讨左心室射血分数(LVEF)正常的且无明显舒张性心力衰竭症状的急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者血浆氨基末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)浓度与冠状动脉(冠脉)狭窄程度、冠脉病变数量及左前降支病变的关系。

方法: 收集符合条件的 STEMI 患者 280 例, 在入院 24 h 内检测其血浆 NT-proBNP 浓度, 并对其根据 Gensini 评分系统评估冠脉病变狭窄严重程度, 分为 Gensini 评分 <30 分组 ($n=94$), Gensini 评分 30~60 分组 ($n=87$), Gensini 评分 > 60 分组 ($n=99$); 根据冠脉病变的数量分为单支病变组 ($n=78$)、双支病变组 ($n=105$)及三支病变组 ($n=97$); 根据罪犯血管是否为前降支分为前降支组 ($n=146$)和非前降支组 ($n=134$), 对各组结果进行比较分析。

结果: 血浆 NT-proBNP 浓度 Gensini 评分 > 60 分组显著高于 Gensini 评分 <30 分组和 Gensini 评分 30~60 分组, Gensini 评分 30~60 分组显著高于 Gensini 评分 <30 分组; 冠脉病变的支数越多, 血浆 NT-proBNP 浓度越高 (pg/ml , 336.90 ± 176.70 vs 608.70 ± 331.20 vs 1176.70 ± 492.50); 前降支组血浆 NT-proBNP 浓度高于非前降支组 (pg/ml , 1199.40 ± 725.00 vs 607.40 ± 244.20), 上述比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。血浆 NT-proBNP 浓度与 Gensini 积分 Pearson 相关分析显示两者呈正相关 ($r=0.278$, $P<0.05$)。

结论: STEMI 患者血浆 NT-proBNP 浓度与冠脉病变严重程度呈正相关, 对其三支血管病变及前降支血管是否为罪犯血管具有一定预测价值, 常规检测 NT-proBNP 浓度有助于 STEMI 患者的危险分层及临床诊疗。

关键词 心肌梗死; 利钠肽, 脑; Gensini 积分

Relationship Between Plasma NT-proBNP Level and Coronary Artery Lesions in Acute ST-elevation Myocardial Infarction Patients With Normal Left Ventricular Ejection Fraction

JIANG Guan-ying, ZHAO Yu-lan, DONG Jing, HUANG Ya-ping.

Department of Cardiology, the Second Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou (450000), Henan, China

Corresponding Author: ZHAO Yu-lan, Email: zyl6616@163.com

Abstract

Objective: To study the relationship between plasma NT-ProBNP level and the severity of coronary artery lesions including left anterior descending (LAD) involvement in acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) patients with normal left ventricular ejection fraction (LVEF) while without diastolic heart failure.

Methods: A total of 280 qualified patients were collected, plasma NT-proBNP level was examined in all patients within 24-hour of admission. The patients were divided into 3 sets of groups. By Gensini score system: Gensini score<30 group, $n=94$, Gensini score (30-60) group, $n=87$ and Gensini score>60 group, $n=99$; by the number of coronary branch lesions: Single branch group, $n=78$, Double branch group, $n=105$ and Triple branch group, $n=97$; by LAD condition: Criminal LAD group, $n=146$ and Non-criminal LAD group, $n=134$. Relevant comparison was conducted in all patients.

Results: Plasma NT-proBNP level in Gensini score>60 group was higher than the other 2 Gensini groups, it was higher in Gensini score (30-60) group than Gensini score<30 group; the more branches were involved, the higher NT-proBNP were found (1176.70 ± 492.50) pg/ml vs (608.70 ± 331.20) pg/ml vs (336.90 ± 176.70) pg/ml ; NT-proBNP was higher in Criminal LAD group than Non-criminal LAD group (1199.40 ± 725.00) pg/ml vs (607.40 ± 244.20) pg/ml , all $P<0.05$. Pearson correlation analysis showed that NT-proBNP was positively related to Gensini score ($r=0.278$, $P<0.05$).

Conclusion: Plasma NT-proBNP level was positively related to severity of coronary lesions, it had certain predictive

作者单位: 450000 河南省郑州市, 郑州大学第二附属医院 心内科

作者简介: 江冠颖 硕士研究生 主要从事冠心病、高血压病及心力衰竭研究 Email: 1184690853@qq.com 通讯作者: 赵玉兰 Email: zyl6616@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0137-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.006

value for triple vessel disease and criminal LAD; routine NT-proBNP examination was helpful for risk stratification and clinical treatment in acute STEMI patients.

Key words Myocardial infarction; Natriuretic peptide brain; Gensini score

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:137.)

急性冠状动脉(冠脉)综合征(ACS)包括 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)及不稳定性心绞痛。大量的国内外研究发现, B 型利钠肽(BNP)和氨基末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)可以反映 ACS 患者心肌缺血损伤的面积及严重程度, 在其诊断及危险分层方面有重要的意义, 与其远期预后存在强相关性^[1]。有研究证明, NT-proBNP 可以反映 ACS 患者冠脉病变严重程度且与梗死面积相关^[2]。本研究探讨左心室射血分数(LVEF)正常的且无明显舒张性心力衰竭症状的 STEMI 患者血浆 NT-proBNP 浓度与冠脉狭窄程度、冠脉病变数量及左前降支病变的关系。

1 资料与方法

研究对象:连续收集 2014-09 至 2016-02 在我院心内科住院并且行冠脉造影的 STEMI 患者 280 例, 年龄 18~75 岁, 男性 234 例(83.6%), 女性 46 例(16.4%)。入选标准:(1)临床症状、心电图、心肌标志物检测均符合美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)发布的指南,(2)冠脉造影明确有 1 支或多支血管狭窄 $\geq 50\%$ 。排除标准:(1)既往有心肌梗死及血管支架介入治疗病史;(2)单纯由于冠脉痉挛所致的急性心肌梗死;(3) LVEF $<45\%$ 以及 LVEF 正常的心力衰竭患者;(4)心脏瓣膜病、心肌炎及心肌病患者;(5)严重的心律失常如频发心室颤动、持续心房颤动等, 起搏器植入术后;(6)合并严重肝肾肺疾病、严重感染及恶性肿瘤;(7)严重贫血、甲亢及自身免疫病等。

资料收集:280 例患者均在入院 24 h 内抽取静脉血, 送至本院检验科检测其血浆 NT-proBNP 浓度, 并记录其基本资料如年龄、性别、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史、空腹血糖、糖化血红蛋白、血红蛋白、血脂、肌酐、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、彩色超声心动图结果, 建立数据库并作统计学分析。

冠脉病变支数及严重程度的评价:记录冠脉病变支数采用 Judkins 法:右冠脉(RCA)、回旋支(LCX)、前降支(LAD)中任何一支狭窄 $\geq 50\%$ 为

有意义病变, 锐缘支病变、对角支病变归入前降支, 钝缘支病变归入回旋支;左主干病变无论前降支及回旋支有无病变均视为双支病变, 若同时合并右冠脉病变则为三支病变。冠脉病变狭窄严重程度采用 Gensini 积分进行评价:将病变血管分为左主干、前降支、回旋支和右冠脉;对血管狭窄程度进行定量评定:狭窄 $\leq 25\%$ 计 1 分, 26%~50% 计 2 分, 51%~75% 计 4 分, 76%~90% 计 8 分, 91%~99% 计 16 分, 100% 计 32 分;不同节段冠脉的积分乘以相应系数:左主干病变 $\times 5$, 前降支近 $\times 2.5$, 中段 $\times 1.5$, 远段 $\times 1$, 第一对角支 $\times 1$, 第二对角支 $\times 0.5$, 回旋支近段 $\times 2.5$, 远段和后降支均 $\times 1$, 后侧支 $\times 0.5$, 右冠近中、远段和后降支均 $\times 1$ 。最终积分为各支血管积分之和。

分组:根据患者 Gensini 评分结果, 分为 Gensini 评分 <30 分组($n=94$), Gensini 评分 30~60 分组($n=87$), Gensini 评分 >60 分组($n=99$);根据冠脉病变的数量分为单支病变组($n=78$)、双支病变组($n=105$)及三支病变组($n=97$);根据罪犯血管是否为前降支分为前降支组($n=146$)和非前降支组($n=134$)。

统计学方法:数据库分析采用 SPSS 22.0 软件。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义, 符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差表示, 多个样本均数比较采用单因素方差分析, 计数资料应用卡方检验, 两连续变量采用 Pearson 相关分析, 最后对研究变量采用简单线性回归分析。

2 结果

冠脉病变严重程度与血浆 NT-proBNP 浓度的关系(表 1):Gensini 积分三组患者性别、吸烟史、高血压史、肌酐、血红蛋白、空腹血糖、甘油三酯、LVEF、室间隔厚度、左心室舒张期末期内径差异均无统计学意义, 血浆 NT-proBNP 浓度、糖尿病史、糖化血红蛋白、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇差异均有统计学意义($P<0.05$)。血浆 NT-proBNP 浓度 Gensini 评分 >60 分组显著高于 Gensini 评分 30~60

分组, Gensini 评分 30~60 分组显著高于 Gensini 评分 <30 分组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 1 冠状动脉病变严重程度与血浆 NT-proBNP 浓度及其他检测指标的关系 ($\bar{x}\pm s$)

项目	Gensini 评分 <30 分组 (n=94)	Gensini 评分 30~60 分组 (n=87)	Gensini 评分 >60 分组 (n=99)	P 值
NT-proBNP 浓度 (pg/ml)	332.1 ± 178.5	714.4 ± 294.4	1355.9 ± 462.0	<0.05
男 / 女 (例 / 例)	80/14	80/7	84/15	>0.05
吸烟 / 不吸烟 (例 / 例)	24/70	21/66	29/70	>0.05
高血压 / 非高血压 (例 / 例)	30/64	27/60	34/65	>0.05
糖尿病 / 非糖尿病 (例 / 例)	3/91	14/73	33/66	<0.05
肌酐 (μmol/L)	72.83 ± 25.91	71.18 ± 18.45	70.98 ± 20.38	>0.05
血红蛋白 (g/L)	140.4 ± 14.9	137.98 ± 16.61	133.76 ± 14.39	>0.05
糖化血红蛋白 (%)	5.71 ± 0.54	6.67 ± 1.73	7.35 ± 1.31	<0.05
空腹血糖 (mmol/L)	7.27 ± 2.26	6.51 ± 2.48	6.38 ± 1.99	>0.05
总胆固醇 (mmol/L)	3.50 ± 0.69	4.61 ± 1.14	5.27 ± 0.86	<0.05
甘油三酯 (mmol/L)	1.57 ± 1.00	1.92 ± 1.91	1.50 ± 0.86	>0.05
LDL-C (mmol/L)	2.03 ± 0.49	2.75 ± 0.83	3.43 ± 0.59	<0.05
左心室射血分数 (%)	57.07 ± 5.38	57.26 ± 5.26	55.98 ± 4.84	>0.05
室间隔厚度 (mm)	10.53 ± 1.33	10.55 ± 1.39	10.49 ± 1.41	>0.05
左心室舒张末期内径 (mm)	51.20 ± 3.56	51.02 ± 4.12	51.33 ± 40.71	>0.05

注: NT-proBNP: 氨基末端 B 型利钠肽原; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

冠脉病变支数与血浆 NT-proBNP 浓度的关系 (表 2): 冠脉病变支数三组经卡方检验及多因素方差分析提示吸烟史、高血压史、肌酐、血红蛋白、空腹血糖、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇差异均无统计学意义。LVEF、室间隔厚度、左心室舒张末期内径差异无统计学意义, 随着冠脉病变支数的增加, NT-proBNP 浓度显著增加, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

前降支是否为罪犯血管与血浆 NT-proBNP 浓度的关系 (表 3): 前降支是否为罪犯血管两组患者性别比例、高血压史、肌酐、血红蛋白、空腹血糖、甘油三酯、LVEF、室间隔厚度、左心室舒张末期内径差异无统计学意义, 前降支组血浆 NT-proBNP 浓度显著高于非前降支组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 2 冠状动脉病变支数与血浆 NT-proBNP 浓度的关系 ($\bar{x}\pm s$)

项目	单支病变组 (n=78)	双支病变组 (n=105)	三支病变组 (n=97)	P 值
LVEF (%)	59.19 ± 4.83	57.06 ± 5.39	55.26 ± 4.62	>0.05
室间隔厚度 (mm)	10.31 ± 1.50	10.62 ± 1.19	10.57 ± 1.44	>0.05
左心室舒张末期内径 (mm)	50.94 ± 4.18	51.40 ± 3.73	51.10 ± 4.61	>0.05
NT-proBNP 浓度 (pg/ml)	336.90 ± 176.70	608.70 ± 331.20	1176.70 ± 492.50	<0.05

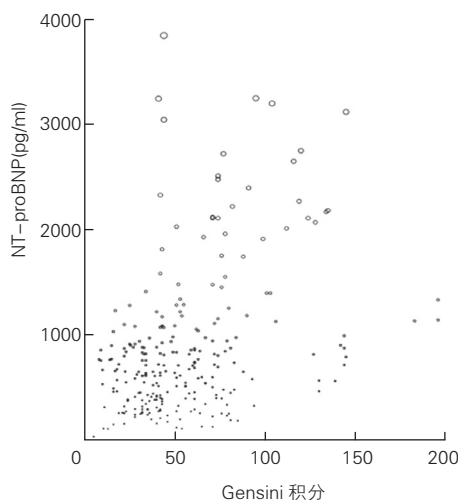
注: NT-proBNP: 氨基末端 B 型利钠肽原; LVEF: 左心室射血分数

表 3 前降支是否为罪犯血管与血浆 NT-proBNP 浓度的关系 ($\bar{x}\pm s$)

项目	非前降支组 (n=134)	前降支组 (n=146)
LVEF (%)	55.86 ± 5.60	56.70 ± 4.78
室间隔厚度 (mm)	10.65 ± 1.29	10.43 ± 1.47
左心室舒张末期内径 (mm)	51.42 ± 4.44	50.97 ± 4.02
NT-proBNP 浓度 (pg/ml)	607.40 ± 244.20	1199.40 ± 725.00*

注: LVEF: 左心室射血分数; NT-proBNP: 氨基末端 B 型利钠肽原。与非前降支组比较 * $P<0.05$

Gensini 积分与 NT-proBNP 浓度相关性分析: 绘制 Gensini 积分与 NT-proBNP 浓度的简单散点图, 并对其行 Pearson 线性相关分析显示, Gensini 积分与 NT-proBNP 浓度呈正相关 ($r=0.278, P<0.05$)。



注: NT-proBNP: 氨基末端 B 型利钠肽原

图 1 Gensini 积分与 NT-proBNP 浓度的简单散点图

3 讨论

1988 年由日本学者首先从猪脑中提纯出 BNP, 主要由心室肌产生, NT-proBNP 是 proBNP 裂解成 BNP 时的产物, 与 BNP 水平具有强相关性。近年来的研究表明血浆 BNP 浓度在心力衰竭、急性心肌梗死等疾病中有显著改变, 其在心力衰竭的诊断、疗效及预后评估中的价值已得到普遍认可。近些年来, 学者们逐渐认识到除却性别、高血压、糖尿病、肥胖、吸烟等传统危险因素与冠心病严重程度息息相关外, 心肾功能下降、高敏 C 反应蛋白升高^[3]、脂蛋白相关磷脂酶 A2^[4] 及 BNP^[2] 与冠心病患者冠脉病变具有相关性, 心肌梗死后血浆 BNP 的浓度增加, 但其机制尚不明确, 研究证实 NT-proBNP 与心肌标志物高敏肌钙蛋白 I 呈正相关^[5], 而心肌标志物可反映心肌梗死面积, 实验证明, 心肌缺氧及心室壁张力增加可刺激心室肌细胞合成分泌 BNP^[6], Hama 等^[7] 的实验研究发现, 在心肌梗死动物模型中, BNP 的产生主要来源于梗死区存活的及梗死区与非梗死区交界处的缺血损伤的心肌细胞, 伴随着室壁张力的增加, 这些细胞中 BNP 转录基因的表达也显

著增加,升高了 3 倍。在不稳定性心绞痛和无症状的心肌坏死患者中,血浆 BNP 和 NT-proBNP 浓度显著升高,并且单纯发生心肌缺血而未发生心肌坏死的患者,血浆 BNP 和 NT-proBNP 也可升高,证明了缺血是其升高的因素^[8],且有实验证明心肌缺血是促使心肌细胞合成和释放 NT-ProBNP 的一个重要因素,而且可能是启动因子^[9]。本研究结果显示,STEMI 患者随着冠脉病变严重程度的增加及冠脉病变支数的增加,NT-proBNP 浓度显著增加,差异具有统计学意义。Radwan 等^[10]的试验将样本分为 A、B 两组(A 组 NT-proBNP > 474 pg/ml, B 组 NT-proBNP ≤ 474 pg/ml),结果显示 A 组冠脉狭窄程度、左前降支受累比例明显高于 B 组。有实验^[11]结果证明“血管造影阳性组”NT-proBNP 浓度较“血管造影阴性组”明显增高。Wudkowska 等^[12]的研究结果证明,血浆 NT-proBNP 浓度的增加可反映 ACS 患者冠状动脉狭窄程度,而且独立于其他生化指标。以上国内外研究结果与本研究结果相符。即使患者血流动力学稳定,心肌细胞缺血损伤及室壁张力增加即可刺激心肌细胞分泌 NT-proBNP,故 ACS 患者无论心功能正常与否均可使血浆 NT-proBNP 增加。我国学者也有相关研究表明 NT-ProBNP 既与急性冠脉综合症预后相关又与冠脉病变程度相关^[13-15],与本研究一致。心脏左前降支血管为影响左心功能的最重要的血管,本研究结果显示左前降支为罪犯血管的 STEMI 患者血浆 NT-proBNP 浓度较罪犯血管为非左前降支的 STEMI 患者显著增加。有学者对心肌梗死患者的研究中发现,即使在心功能正常情况下,前壁心肌梗死患者的血浆及心包液中 BNP 浓度均显著增加,而单纯下后壁心肌梗死患者血浆 BNP 浓度并无显著增加^[16],这可能与下后壁心肌梗死对左心室功能影响较小有关。BNP 与冠心病之间有着密切的关系,其血浆浓度与 ACS 的严重程度、危险分层及预后密切相关。资料显示,对于急性心肌梗死患者,血浆 NT-proBNP 水平升高能够作为独立于临床症状、心电图以及相关生化指标(如肌钙蛋白)之外的指标,用于评估患者病情。NT-proBNP 可以显著提高对 ACS 患者的风险评估准确性。

综上所述,NT-proBNP 在一定程度上可以反映 STEMI 患者的冠脉狭窄严重程度,对三支血管病变及前降支病变有一定的预见作用,临床常规检测 STEMI 患者 NT-proBNP 浓度有助于其临床诊疗及危险分层。

参考文献

- [1] Ritchie RH, Rosenkranz AC, Kaye DM. B-type natriuretic peptide: endogenous regulator of myocardial structure, biomarker and therapeutic target. *Curr Mol Med*, 2009, 9: 814-825.
- [2] Navarro Estrada JL, Rubinstein F, Bahit MC, et al. NT-probrain natriuretic peptide predicts complexity and severity of the coronary lesions in patients with non-ST-elevation acute syndromes. *Am Heart J*, 2006, 151: 1093-1097.
- [3] 高阅春,何继强,姜腾勇,等.冠心病患者冠状动脉病变严重程度与冠心病危险因素的相关分析. *中国循环杂志*, 2012, 27: 178-181.
- [4] 何晨,唐晓芳,袁晋青,等.脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠状动脉病变的关系. *中国循环杂志*, 2011, 26: 355-358.
- [5] 童随阳,夏豪,王欣,等.氨基末端 B 型利钠肽与非糖尿病急性心肌梗死合并应激性高血糖相关性研究. *中国循环杂志*, 2015, 30: 9-12.
- [6] Toth M, Vuorinen KH, Vuoltenaho O, et al. Hypoxia stimulate release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. *Am J Physiol*, 1994, 266: 1572-1580.
- [7] Hama N, Itoh H, Shirekami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation*, 1995, 92: 1558-1564.
- [8] Talwar S, Squire IB, Downie PF, et al. Plasma N-terminal probrain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. *Heart*, 2000, 84: 421-424.
- [9] Ferraro S, Lupi A, Marano G, et al. Different patterns of NT-proBNP secretion in acute coronary syndromes. *Clinchim Acta*, 2009, 402: 176-181.
- [10] Radwan H, Selem A, Ghazal K. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting prognosis and severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome. *J Saudi Heart Assoc*, 2014, 26: 192-198.
- [11] Wei G, Ningfu W, Xianhua Y, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with severity of the coronary lesions in unstable angina patients with preserved left ventricular function. *J Interv Cardiol*, 2012, 25: 126-131.
- [12] Wudkowska A, Coch J, Coch A. Ischemis-modifide albumin in differential diagnosis of acute coronary syndrome without T elevation and unstable angina pectoris. *Kardiologia Polska*, 2010, 68: 431-437.
- [13] 曹雅旻,胡大一,闫丽.急性冠脉综合征严重程度与血浆氨基酸 N 末端脑钠肽原浓度相关性的研究. *中华心血管病杂志*, 2005, 33: 899-902.
- [14] 赵秀红,陈炳伟,姜铁红,等.急性冠脉综合征患者血清脑钠肽浓度的变化及临床意义. *临床心血管病杂志*, 2007, 23: 182-183.
- [15] 赵晗,刘文娟.非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者血浆 NT-ProBNP 与 GRACE 危险分层的关系. *心肺血管病杂志*, 2011, 30: 111-115.
- [16] Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J*, 1996, 132: 101-107.

(收稿日期: 2016-05-20)

(编辑: 曹洪红)

冠心病研究

阿司匹林或氯吡格雷抵抗对急性冠状动脉综合征老年患者心血管不良事件的影响

田美丽, 刘焕乐

摘要

目的: 分析抗血小板药物抵抗对急性冠状动脉综合征(ACS)老年患者主要心血管不良事件(MACE)的影响, 并探讨血栓弹力图(TEG)在抗血小板治疗中的应用价值。

方法: 纳入 2012-09 至 2014-12 在胜利油田中心医院保健内科住院的 ACS 患者 177 例, 平均年龄(70.4 ± 10.7)岁, 均进行 TEG 及凝血功能检测, 根据抗血小板治疗反应性分为非抵抗组($n=98$)和抵抗组($n=79$); 抵抗组再按随机数字表法随机分为维持剂量亚组($n=39$)和增大剂量亚组($n=40$)。随访 3 个月内 MACE (包括心血管死亡、再发心绞痛、缺血性脑卒中、心肌梗死、急性血栓形成及出血并发症)的发生情况。

结果: 抵抗组中阿司匹林抵抗的发生率为 63.3% (50/79), 氯吡格雷抵抗的发生率为 36.7% (29/79)。与非抵抗组相比, 抵抗组凝血反应时间、血凝块成形时间、描记图最大幅度(MA)后 30 min 振幅减少百分率、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、国际标准化比值水平均显著降低 ($P<0.05$), 描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角、MA、凝血指数、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体水平显著增高 ($P<0.05$)。与非抵抗组比较, 抵抗组患者 3 个月内 MACE 发生率显著增高 (21.5% vs 7.1%, $P<0.05$), 而增大剂量亚组较维持剂量亚组的 MACE 发生率显著降低 (17.5 vs 25.6%, $P<0.05$)。

结论: 抗血小板药抵抗发生 MACE 的风险较高。TEG 检测有助于指导 ACS 老年患者的抗血小板用药, 降低 MACE 的发生。

关键词 血小板聚集抑制剂; 急性冠状动脉综合征; 血栓弹力描记术

Impact of Aspirin or Clopidogrel Resistance on Major Adverse Cardiovascular Events in Elderly Patients With Acute Coronary Syndrome

TIAN Mei-li, LIU Huan-le.

Health Care Ward, Shengli Oil Field Central Hospital, Dongying (257034), Shandong, China

Corresponding Author: LIU Huanle. Email: zxyylhl@163.com

Abstract

Objective: To investigate the impact of clopidogrel or aspirin resistance on major adverse cardiovascular events (MACE) in elderly patients with acute coronary syndrome (ACS) and to explore the application value of thromboelastogram (TEG) in antiplatelet therapy.

Methods: A total of 177 ACS patients admitted in our hospital from 2012-09 to 2014-12 were enrolled. The patients were at the mean age of (70.4±10.7) years, all of them received TEG and coagulation function test. Based on the reaction of antiplatelet therapy, they were divided into 2 groups: Non-resistance group, $n=98$ and Resistance group, $n=70$, which was further divided into 2 subgroups as Maintenance dose subgroup, $n=39$ and Increased dose subgroup, $n=40$. The patients were followed-up for 3 months to observe MACE occurrence including cardiovascular death, angina recurrence, ischemic stroke, myocardial infarction, acute thrombosis and hemorrhage.

Results: In Resistance group, there were 50/79 (63.3%) patients with aspirin resistance and 29 (36.7%) with clopidogrel resistance. Compared with Non-resistance group, Resistance group showed decreased coagulation time, clot formation time, TEG reducing rate after 30 minutes maximum amplitude (LY30), activated partial thrombin time (APTT), thrombin time (TT) and international normalized ratio (INR), all $P<0.05$; while increased levels angle, maximum amplitude of TEG, coagulation

作者单位: 257034 山东省东营市, 胜利油田中心医院 保健病区

作者简介: 田美丽 主治医师 学士 主要从事老年病学研究 Email: 1617924338@qq.com 通讯作者: 刘焕乐 Email: zxyylhl@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0141-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.007

index, fibrinogen and D-dimer, all $P<0.05$. Compared with Non-resistance group, Resistance group had the higher MACE rate 21.5% vs 7.1%, $P<0.05$; in addition, Increased dose subgroup had the lower MACE rate than Maintenance dose subgroup 17.5 vs 25.6%, $P<0.05$.

Conclusion: Clopidogrel or aspirin resistance had the higher incidence of MACE in elder ACS patients; TEG was helpful for guiding antiplatelet therapy and reducing MACE incidence.

Key words Platelet aggregation inhibitors; Acute coronary syndrome; Thromboelastography

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:141.)

氯吡格雷和阿司匹林双联抗血小板治疗已被证实能够显著降低急性冠状动脉综合征(ACS),尤其是经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后患者的主要心血管不良事件(MACE)。然而,即便规范接受双联抗血小板治疗,仍有部分患者发生支架内再狭窄^[1]。目前认为,氯吡格雷治疗后血小板高反应性(HPR)为支架内再狭窄的主要原因之一。血栓弹力图(TEG)可真实还原凝血全过程,其原理是应用高敏感悬垂丝描记血液凝固过程中凝块大小并生成图形,具有检测精准、敏感度高、数据详细和结果直观等优点^[2]。本研究观察阿司匹林或氯吡格雷抵抗对ACS患者MACE的影响,并探讨TEG在抗血小板治疗检测中的应用价值,以期为临床实践提供参考。

1 资料与方法

研究对象:纳入2012-9至2014-12在本院住院的ACS老年患者177例,男性85例(48%),女性92例,年龄60~83岁,平均年龄(70.4±10.7)岁,体重指数(BMI)20.43~37.21 kg/m²;所有患者均行冠状动脉造影及支架置入术。纳入标准:(1)符合美国心脏病学会与美国心脏协会指南(2007版)中对ACS诊断标准;(2)年龄≥60岁;(3)无氯吡格雷和阿司匹林过敏;(4)无严重贫血(血红蛋白>8 g/L),无明显血小板计数异常($8\sim30$)×10⁹/L;(5)病情稳定,服用期间无心前区疼痛、胸闷等;(6)近期无活动性溃疡和消化道出血。排除标准:(1)合并有肝、肾功能异常,肿瘤或免疫系统疾病,血液病等可能导致凝血障碍的患者;(2)1年内有静脉血栓史、出血病史、持续性心房颤动、长期服用华法林等可能影响氯吡格雷药效的服药史。本研究方案由本院保健病区和输血科集体讨论通过,所有患者均签署知情同意书。

分组:177例患者均给予标准双联抗血小板治疗,所有患者入院后即刻服用阿司匹林300 mg/d(负

荷剂量)和氯吡格雷300 mg/d(负荷剂量),随后服用阿司匹林维持剂量100 mg/d和氯吡格雷维持剂量75 mg/d。在入院即刻及入院后第7日采集血样本,2 h内完成TEG检测。服用氯吡格雷的患者血样采用2 μmol/L腺苷二磷酸(ADP)诱导,服用阿司匹林的患者血样采用1 mmol/L花生四烯酸(AA)诱导,由电脑软件根据检测流程自动计算ADP和AA抑制率,ADP抑制率<30%和AA抑制率<50%的患者分入抵抗组($n=79$),其余患者分入非抵抗组($n=98$);抵抗组再按随机数字表法随机分为维持剂量亚组($n=39$)和增大剂量亚组($n=40$),维持剂量组按常规剂量治疗,增大剂量组患者增加抵抗药物至负荷剂量口服45 d后,改回维持剂量。

药品与仪器:硫酸氢氯吡格雷片[商品名:波立维,规格:每片75 mg,批号:20130109,赛诺菲(杭州)制药有限公司]。阿司匹林肠溶片(商品名:拜阿司匹灵,规格:每片0.1 g,批号:20130421,拜耳医药保健)。血栓弹力图仪(TEG 5000,美国Haemonetics公司)。

TEG图形判断:代表凝血启动阶段和凝血因子功能的凝血反应时间(R)值正常范围为5~10 min,代表血凝块生成速率和纤维蛋白原功能的血凝块成形时间(K)值和描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角(Angle)正常范围分别为1~3 min和53~72°,主要反映血小板功能的描记图最大幅度(MA)正常范围为50~70 mm,反映纤溶功能的MA后30 min振幅减少百分率(LY30)正常范围<7.5%。根据以上指标可将TEG可分为正常图形和高凝图形或低凝图形。

凝血功能的检测:在入院即刻及入院后第7日取空腹静脉血2 ml,采用3.8%枸橼酸钠抗凝,采用全自动凝血分析仪检测患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、国际标准化比值(INR)、D-二聚体(D-D)等凝血及纤溶功能。

观察指标:随访采用电话或门诊方式,记录患者出院3个月内是否发生MACE,包括心血管死亡、心肌梗死、缺血性脑卒中、再发心绞痛、出血并发

症及急性血栓形成。

统计学分析:采用 SPSS 11.0 软件进行分析,计量资料采用均数 \pm 标准差表示,符合正态分布的连续数据采用单因素方差分析,计数资料分类变量采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者一般临床资料的比较(表 1):两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。抵抗组中阿司匹林抵抗的发生率为 63.3% (50/79),氯吡格雷抵抗的发生率为 36.7% (29/79)。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	非抵抗组 (n=98)	抵抗组 (n=79)
男:女(例)	48:50	37:42
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	69.6 \pm 6.5	78.6 \pm 7.4
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	26.8 \pm 7.3	28.7 \pm 7.1
既往史[例(%)]	37 (37.8)	32 (40.5)
吸烟史	37 (37.8)	32 (40.5)
高血压史	41 (41.8)	35 (44.3)
高脂血症	62 (63.3)	57 (72.2)
糖尿病史	19 (19.4)	20 (25.3)

两组患者 TEG 指标和凝血功能指标的比较(表 2):与非抵抗组相比,抵抗组凝血反应时间、血凝块成形时间、LY30、APTT、凝血酶时间、INR 水平均显著降低,Angle、MA、纤维蛋白原、D-二聚体水平显著增高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组患者血栓弹力图指标及凝血功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	非抵抗组 (n=98)	抵抗组 (n=79)
凝血反应时间(min)	6.26 \pm 1.44	4.47 \pm 2.73 [*]
血凝块成形时间(min)	3.15 \pm 0.76	2.43 \pm 1.12 [*]
Angle(°)	56.15 \pm 4.87	65.71 \pm 4.93 [*]
描记图最大幅度(mm)	56.17 \pm 14.05	67.38 \pm 10.56 [*]
LY30(%)	6.26 \pm 2.78	3.60 \pm 2.13 [*]
凝血酶原时间(s)	15.19 \pm 1.88	16.11 \pm 2.10
APTT(s)	46.12 \pm 12.87	34.35 \pm 6.36 [*]
凝血酶时间(s)	22.50 \pm 4.01	18.63 \pm 9.43 [*]
纤维蛋白原(g/L)	3.19 \pm 0.67	4.36 \pm 0.73 [*]
INR	0.92 \pm 0.13	0.75 \pm 0.13 [*]
D-二聚体(mg/L)	0.10 \pm 0.06	0.34 \pm 0.12 [*]
血小板计数($\times 10^9/L$)	229.91 \pm 61.71	236.32 \pm 65.33

注:Angle:描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角;LY30:描记图最大幅度后 30 min 振幅减少百分率;APTT:活化部分凝血活酶时间;INR:国际标准化比较值。与非抵抗组比较^{*} $P < 0.05$

各组患者治疗前后血小板抑制率比较(表 3):给药 7d 和给药 3 个月后,维持剂量亚组和增大剂量亚组血小板抑制率较非抵抗组均明显降低;随访 3 个月后,增大剂量亚组较维持剂量亚组血小板抑制率显著增加,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 各组患者治疗前后血小板抑制率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	病例数	血小板抑制率(%)	
		给药 7d 后	随访 3 个月后
非抵抗组	98	72.7 \pm 10.3	64.2 \pm 12.1
抵抗组	79	22.9 \pm 6.9 [*]	33.4 \pm 7.9 [*]
维持剂量亚组	39	22.6 \pm 7.4 [*]	24.3 \pm 6.9 [*]
增大剂量亚组	40	23.2 \pm 6.3 [*]	42.3 \pm 8.5 ^{*△}

注:与非抵抗组比较^{*} $P < 0.05$;与维持剂量亚组比较[△] $P < 0.05$

各组患者随访期间 MACE 发生率比较:随访 3 个月中,共发生 MACE 24 例(13.6%)。非抵抗组发生 MACE 7 例(7.1%),其中缺血性脑卒中 2 例、不稳定型心绞痛 4 例、急性心肌梗死 1 例;抵抗组发生 MACE 17 例(21.5%),其中维持剂量亚组 10 例(25.6%),不稳定型心绞痛 5 例、缺血性脑卒中 2 例、急性心肌梗死 3 例;增大剂量亚组 7 例(17.5%),不稳定型心绞痛 3 例、缺血性脑卒中 3 例、急性心肌梗死 1 例。经 χ^2 检验,MACE 发生率抵抗组显著大于非抵抗组($P < 0.05$),增大剂量亚组小于维持剂量亚组($P < 0.05$)。

两组患者 TEG 图形变化情况比较:给药 7d 后,抵抗组患者出现 TEG 高凝图形的发生率为 100%,显著大于非抵抗组 TEG 高凝图形的发生率 2.0% (2/98) ($P < 0.05$)。给药 3 个月后,维持剂量亚组 TEG 高凝图形的发生率为 76.9% (30/39),增大剂量亚组 TEG 高凝图形的发生率为 15.0% (6/40),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

老年人是心脑血管疾病的高发人群,ACS 是威胁老年人生命最常见的疾病,且老年人群发生 ACS 的危险性显著高于年轻人群,及时、合理地诊治老年 ACS 是现在临床实践应高度关注的问题。

血小板聚集的抑制主要是通过抑制环氧化酶减少血栓烷 A₂ (TXA₂) 生成途径和抑制 ADP 受体途径,阿司匹林和氯吡格雷能分别从上述两条途径抑制血小板聚集,达到抑制血小板的双重作用。对于支架置入术后及 ACS 的患者,建议联合阿司匹林和氯吡格雷治疗,目前临床共识认为血小板聚集抑制率达 80% 左右较为满意^[3],但采用常规治疗方法,仅靠应用常规剂量,缺少有效的监测方法。通常 AA 途径诱导的血小板抑制率较 ADP 途径高,但某些患者服用阿司匹林的抗血小板效果很差,即阿司匹林抵抗^[4]。氯吡格雷在临床实践中被发现部分患者服用

常规剂量氯吡格雷却不能达到足够的血小板抑制程度,个体化差异大,老年人的脏器功能逐渐衰退,药物耐受性差,更易出现药物不良反应,尤其对于年龄 >75 岁的老年患者尤为显著^[5]。有研究^[6]显示氯吡格雷抵抗的实际发生率约为 5%~44%。本研究入选的患者中,有 29 例氯吡格雷抵抗患者,发生率为 36.7%,与文献报道相似。

TEG 全面分析血液凝固及溶解的全过程,动态评估血小板与凝血级联反应相互作用,可测定的 AA 途径诱导和 ADP 诱导的血小板聚集率,并且二者之间无干扰^[7],用于评估血小板活性和抗血小板效果、筛查患者阿司匹林、氯吡格雷抵抗情况等^[8],能更形象地反映药物对机体凝血的病理和生理过程,方法敏感性更高,且更接近临床实际,具有临床指导价值。

对于存在阿司匹林或氯吡格雷抵抗的患者,调整抵抗药物用量,有可能达到满意的效果,可降低冠心病、再发支架内血栓的风险^[1]。本研究在对患者 3 个月随访中,共发生不良事件 24 例,非抵抗组发生 MACE 7 例(7.1%),抵抗组发生 MACE 17 例(21.5%);而抵抗组中增大剂量亚组 7 例(17.5%)显著低于维持剂量亚组 10 例(25.6%),与上述理论推断相近。

本研究人群来自保健内科住院的老年患者,依从性好,失访率低,但本研究例数少,且未对 ACS 患者进一步分类,患者的基线情况可能存在差异,因此可能存在一定的偏倚性,需进一步扩大样本量,以期得到更为可靠的结论。

参考文献

- [1] 严晓伟. 抗血小板药物的研发进展. 中国循环杂志, 2011, 26: 4-5.
- [2] Nielsen VG. A comparison of the Thrombelastograph and the ROTEM. Blood Coagul Fibrinolysis, 2007, 18: 247-252.
- [3] Jhagroee DA, Janssen PW, Ten Berg JM. Anti-thrombotic therapy in the anticoagulated patient undergoing percutaneous coronary intervention with coronary stenting. Curr Opin Cardiol, 2015, 30: 319-324.
- [4] Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. J Am Coll Cardiol, 2005, 46: 986-993.
- [5] 陶涛, 王曙霞, 王浩, 等. 氯吡格雷抵抗与老年急性冠状动脉综合征患者心血管事件相关性研究. 华西医学, 2014, 29: 1439-1442.
- [6] Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. Am Heart J, 2007, 154: 221-231.
- [7] Craft RM, Chavez JJ, Bresee SJ, et al. A novel modification of the Thrombelastograph assay, isolating platelet function correlates with optical platelet aggregation. J Lab Clin Med, 2004, 143: 301-309.
- [8] 肖文琦, 吴永健. 血栓弹力图法与比浊法在冠心病患者血小板功能检测中的比较. 中国循环杂志, 2013, 28: 318-320.

(收稿日期: 2016-04-11)

(编辑: 曹洪红)

读者·作者·编者

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

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

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

《中国循环杂志》编辑部

冠心病研究

血小板—中性粒细胞聚集体在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中表达的研究

董海秋, 董梅, 任法新

摘要

目的: 本文探讨血小板—中性粒细胞聚集体(PNA)在急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者中的表达。

方法: 共计纳入于我院心内科住院的 STEMI 患者 40 例为 STEMI 组, 同期收集健康查体者 30 例为对照组。于入院即刻抽取静脉血, 应用流式细胞仪分别检测 PNA、血小板—单核细胞聚集体(PMA)和血小板—淋巴细胞聚集体(PlyA)表达水平。比较两组 PNA、PMA 和 PlyA 表达水平的差异。

结果: 与对照组相比, STEMI 组 PlyA ($P=0.245$)和 PMA ($P=0.312$)水平升高, 但差异无统计学意义。STEMI 组 PNA 水平明显高于对照组 ($P<0.05$), 差异具有统计学意义。相关性分析表明, 血小板—白细胞聚集体(PLA)水平与肌酸激酶同工酶($r=0.4992$, $P<0.01$)和肌钙蛋白 I ($r=0.4365$, $P<0.01$)呈正相关。

结论: 本研究表明, 在 STEMI 患者中 PLA 尤其是 PNA 水平明显增高, 提示高水平的 PNA 可以作为急性心肌梗死的一个新指标。

关键词 心肌梗死; 血小板聚集; 血小板—中性粒细胞聚集体

Expression of Platelet-neutrophil Aggregates in Patients With ST-segment Elevation Myocardial Infarction

DONG Hai-qi, DONG Mei, REN Fa-xin.

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

Corresponding Author: REN Fa-xin, Email: drren@163.com

Abstract

Objective: This work studied platelet-neutrophil aggregates (PNA) expression in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods: Our research included in 2 groups: STEMI group, $n=40$ patients admitted in our hospital and Control group, $n=30$ normal subjects. Blood levels of PNA, platelet-monocyte aggregates (PMA) and platelet-lymphocyte aggregates (PlyA) were measured by flow cytometry at admission and the results were compared between 2 groups.

Results: Compared with Control group, STEMI group had similar blood levels of PlyA and PMA, $P=0.245$ and $P=0.312$; while increased blood level of PNA, $P<0.05$. Correlation analysis showed that platelet-leukocyte aggregates (PLA) level was positively related to CK-MB ($r=0.4992$, $P<0.01$) and cTnI ($r=0.4365$, $P<0.01$).

Conclusion: Blood level of PLA, especially PNA was significantly higher in STEMI patients which suggested that increased PNA might be sued as a new index for AMI diagnosis in clinical practice.

Key words Myocardial infarction; Platelet aggregation; Platelet-neutrophil aggregates

(Chinese Circulation Journal, 2017, 32:145.)

急性心肌梗死的主要发病机制是由冠状动脉粥样硬化斑块破裂继发血栓形成, 突然阻塞冠状动脉

管腔, 导致心肌缺血坏死引起。在这个过程中, 活化的血小板和白细胞发挥了重要作用。大量白细胞

基金项目: 山东省自然科学基金联合专项(ZR2015HL004); 烟台市科技发展计划(2015WS031)

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

作者简介: 董海秋 硕士研究生 研究方向为 急性心肌梗死 Email: 943118755@qq.com 通讯作者: 任法新 Email: drren@163.com

中图分类号: R542.22 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0145-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.008

和血小板在急性缺血心肌组织中活化^[1],活化后的血小板 α 颗粒表达释放大量的P-选择素,一方面促进炎症性血小板介质在内皮细胞表面沉积,增强对单核细胞的趋化作用^[2];另一方面与白细胞P-选择素糖蛋白配基-1(PSGL-1)结合形成血小板-白细胞聚集体(PLA)。PLA形成后,通过血小板的桥接作用,促进白细胞在局部损伤内皮细胞的黏附、滚动和渗出,进入内皮细胞下,促进附壁血栓的形成^[3]。因此,PLA是反映体内血栓负荷及炎症反应的敏感指标^[4]。新近有研究发现,高水平PLA与急性冠状动脉综合征发生风险呈正相关,是预测急性冠状动脉综合征的重要指标之一^[5]。也有研究表明,高水平的PLA是急性非ST段抬高型心肌梗死预后不良的标志物^[6]。本研究主要探讨血小板-中性粒细胞聚集体(PNA)在STEMI患者中的表达。

1 资料与方法

研究对象:选择2015-10至2016-04在我院心内科住院的急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者40例为STEMI组,平均年龄(70.0 ± 5.4)岁。纳入标准:持续性胸痛(>30 min),且对硝酸甘油反应差;12导联标准心电图示两个或两个以上相邻导联ST段抬高 ≥ 0.2 mV;肌酸激酶、肌酸激酶同工酶或相对指数 \geq 正常值上限2倍;发病12 h以内。另选择同期体检中心健康查体者30例作为对照组,均不伴冠心病,平均年龄(68.4 ± 1.6)岁。所有入院患者无陈旧性心肌梗死、风湿性心脏病、原发性心肌病、甲状腺疾病、结核病、恶性肿瘤、急性感染、自身免疫病等疾病。

PLA测定方法:纳入患者均在抗血栓治疗前,肘静脉采血3 ml并放入含柠檬酸钠抗凝血试管中,采血时不能压迫压脉带,并弃去开始2 ml,血标本2 h内应用流式细胞仪(BD FACSCanto II流式细胞仪)分析检测。根据CD45荧光、CD45-FS(直向散射光)及CD45-SS(侧向散射光)设门,将外周血白细胞分为中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞三群细胞。每群细胞分为CD41a阳性(与血小板结合)和CD41a阴性(无血小板结合)2组亚群,计算相应细胞群中血小板-白细胞数量百分比,分别记录PNA、血小板-单核细胞聚集体(PMA)、血小板-淋巴细胞聚集体(PlyA)值。通过流式细胞仪分析血

清中PNA、PMA、PlyA浓度。心肌肌钙蛋白I检测采用心肌肌钙蛋白I检测卡,肌酸激酶同工酶测定采用酶法。

统计学处理:采用SPSS20.0进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验和方差分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

两组患者一般临床资料比较(表1)。两组在年龄、性别、冠心病危险因素(如体重指数、吸烟、高血压、糖尿病及高血脂)等方面差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。STEMI组PNA明显高于对照组($P < 0.05$),STEMI组肌酸激酶同工酶与肌钙蛋白I水平明显高于对照组($P < 0.01$);差异均有统计学意义。

表1 两组患者一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=30)	STEMI组(n=40)	P值
年龄(岁)	68.4 \pm 1.6	70.0 \pm 5.4	0.218
男性[例(%)]	18(60.0)	26(65.0)	0.362
体重指数(kg/m ²)	24.0 \pm 1.9	24.8 \pm 1.8	0.972
吸烟[例(%)]	15(50.0)	23(57.5)	0.459
高血压[例(%)]	19(63.3)	23(71.9)	0.472
糖尿病[例(%)]	10(33.3)	15(37.3)	0.851
空腹血糖(mmol/L)	5.1 \pm 2.0	5.2 \pm 1.5	0.751
尿酸(μ mol/L)	326.3 \pm 15.6	324.2 \pm 15.7	0.918
总胆固醇(mmol/L)	5.5 \pm 1.1	5.7 \pm 1.2	0.428
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.1 \pm 0.1	1.0 \pm 0.4	0.458
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	3.4 \pm 0.7	3.3 \pm 0.7	0.644
甘油三酯(mmol/L)	1.5 \pm 0.2	1.5 \pm 0.2	0.733
血小板计数($\times 10^9$ /L)	254 \pm 47	233 \pm 55	0.136
白细胞计数($\times 10^9$ /L)	7.4 \pm 3.2	12.1 \pm 2.5	0.089
PNA(%)	20.1 \pm 18.9	30.6 \pm 9.3	<0.05
PMA(%)	77.3 \pm 6.2	81.1 \pm 11.9	0.312
PlyA(%)	7.7 \pm 4.3	8.2 \pm 3.7	0.254
肌酸激酶同工酶峰值(ng/ml)	3.6 \pm 14.2	187.0 \pm 129.0	<0.01
肌钙蛋白I(μ g/L)	0.3 \pm 0.1	15.9 \pm 2.4	<0.01

注:STEMI:急性ST段抬高型心肌梗死;PNA:血小板-中性粒细胞聚集体;PMA:血小板-单核细胞聚集体;PlyA:血小板-淋巴细胞聚集体

2.2 外周血各型白细胞的流式细胞分析图谱比较

流式细胞分析图谱显示:与对照组相比,入院时STEMI组PlyA水平($P=0.245$)和PMA水平($P=0.312$)升高,但差异无统计学意义,而PNA水平($P < 0.05$)明显高于对照组水平,差异有统计学意义。

2.3 相关性分析

PLA水平与肌酸激酶同工酶和肌钙蛋白I相

关性的比较(图 1、图 2):分析表明,PLA 水平与肌酸激酶同工酶($r=0.4992$, $P<0.01$)和肌钙蛋白 I($r=0.4365$, $P<0.01$)呈正相关。

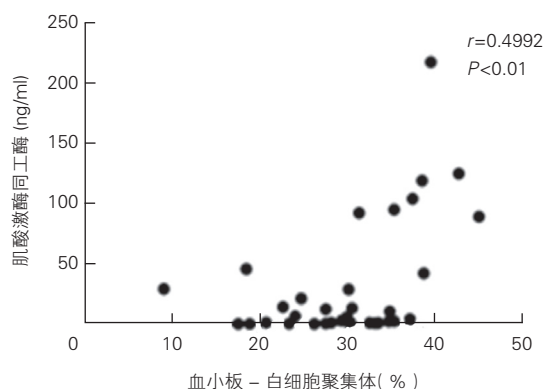


图 1 血小板—白细胞聚集水平与肌酸激酶同工酶的相关性

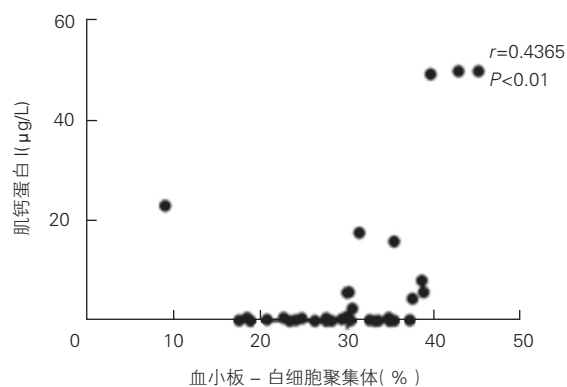


图 2 血小板—白细胞聚集水平与肌钙蛋白 I 的相关性

3 讨论

相关报道表明,临床上约有 25% 的 STEMI 患者早期发病症状不典型^[7]。尽早对该类患者进行诊断并确定治疗方法对改善不典型症状 STEMI 患者预后具有重要的意义。本研究表明,在 STEMI 患者中 PNA 水平明显增高,提示高水平的 PNA 可以作为急性心肌梗死的新指标,对诊断 STEMI 具有一定预测价值。

PLA 从广义上讲包括 PNA、PMA 和 PlyA。在脑梗死和糖尿病患者中,PLA 水平明显升高,而且在一定程度上能够反映斑块稳定性^[8,9]。有报道已证实与非急性冠状动脉综合征患者相比,急性冠状动脉综合征患者中 PNA、PMA、PlyA 水平明显升高,具有显著差异^[10-12]。另外,对于非 STEMI 患者,高水平的 PLA 提示患者临床预后不佳^[6,13]。最近研究

表明,在 STEMI 患者中,增加的白细胞及血小板计数提示临床预后不佳^[14]。其原因可能是中性粒细胞在心肌缺血—再灌注过程中分泌多种激素(如血栓素-B2、白三烯-B4),不仅导致血管收缩,同时产生 PNA^[15]。活化的 PNA 诱导中性粒细胞胞外诱捕网的释放^[16,17],而中性粒细胞胞外诱捕网通过调节血栓形成过程中的中介产物,参与血栓的形成,导致微血管的堵塞^[18,19]。

本研究结果证实了在 STEMI 患者中 PNA、PMA、PlyA 水平明显升高,这与既往研究结果一致。在 STEMI 患者中大量血小板和白细胞被激活,PLA 水平显著升高,且 PLA 水平与病情严重程度呈正相关^[20,21]。在急性心肌梗死患者中,PLA 水平升高是炎症和血栓机制相互作用的结果,炎症可导致局部血栓形成,而血栓形成又可加剧炎症反应,形成恶性循环。本研究从炎症—血栓机制角度探讨 PLA 与急性心肌梗死的关系,证实 PLA 对预测 STEMI 的发生具有一定价值。更重要的是,本研究发现 PLA 水平与肌酸激酶同工酶和肌钙蛋白 I 呈正相关,这可能与 PNA 促进梗死区域处炎症反应有关。

总之,本研究表明,在 STEMI 患者中,PLA 包括 PNA、PMA、PlyA 水平均较对照组升高,尤以 PNA 更显著,提示高水平的 PLA 尤其是 PNA 可以作为急性心肌梗死的一个新指标,但有关其是否可作为预测急性心肌梗死发生的指标,仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Denkta AE, Anderson HV, McCarthy J, et al. Total ischemic time: the correct focus of attention for optimal ST-segment elevation myocardial infarction care. JACC Cardiovasc Interv. 2011, 4: 599-604.
- [2] 蔡玮婷,彭瑜,张钰.血小板及其趋化因子在动脉粥样硬化中作用的研究进展.中国循环杂志,2016,8: 816-818.
- [3] 杨文波,黄广勇.中性粒细胞与心肌梗死灌注关系的研究进展.心血管病学进展,2013,6: 839-843.
- [4] Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation, 2000, 101: 1899-1906.
- [5] Yang DH, Tan N, He PC, et al. Increased platelet-leukocyte aggregates in patients with acute coronary syndrome. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2012, 40: 482-486.
- [6] 李晓明,王舒莹,刘震岳,等.基线血小板—白细胞聚集水平对 NSTEMI-ACS 患者近期预后的预测价值.中国现代医学杂志,2014,6: 38-42.
- [7] 孙慎杰,吴小鹏,宋恒良,等.血浆和肽素对 ST 段抬高型急性心肌梗死患者住院期间发生主要不良心脏事件的评估价值.中国循环杂志,2015,1: 13-16.
- [8] 胡小红,陈衍贵,陈银娟,等.急性脑梗死患者血小板白细胞聚集与动脉粥样硬化的关系.中华老年心脑血管病杂志,2016,3: 291-294.

- [9] 贾安奎, 刘彦轩, 仲华, 等. 2 型糖尿病患者血小板-白细胞聚集体与微血管病变部位及区域数量的关系. 中国糖尿病杂志, 2014, 4: 347-349.
- [10] Brambilla M, Camera M, Colnago D, et al. Tissue factor in patients with acute coronary syndromes: expression in platelets, leukocytes, and platelet-leukocyte aggregates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28: 947-953.
- [11] Lu HY, Chen D, Gu J, et al. Tissue factor expression of platelets and leukocytes in patients with acute coronary syndromes. *Zhongguo Shi Yan Xue Za Zhi*, 2013, 21: 678-683.
- [12] Di Serafino L, Sarma J, Dierickx K, et al. Monocyte-platelets aggregates as cellular biomarker of endothelium-dependent coronary vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Transl Res*, 2014, 7: 1-8.
- [13] Cerletti C, Tamburrelli C, Lzzi B, et al. Platelet-leukocyte interaction in thrombosis. *Thromb Res*, 2012, 129: 263-266.
- [14] Yalcinkaya E, Yuksel UC, Celik M, et al. Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and electrocardiographic ischemia grade in STEMI. *Arq Bras Cardio*, 2015, 104: 112-119.
- [15] Gazi E, Bayram B, Gazi S, et al. Prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in patients with ST-elevated acute myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 21: 155-159.
- [16] Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss BM, et al. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest*, 2012, 122: 2661-2671.
- [17] Clark SR, Ma AC, Tavener SA, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med*, 2007, 13: 463-469.
- [18] Lee GK, Lee LC, Chong E, et al. The long-term predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in Type 2 diabetic patients presenting with acute myocardial infarction. *Qjm*, 2012, 105: 1075-1082.
- [19] Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med*, 2010, 16: 887-896.
- [20] Botto N, Sbrana S, Trianni G, et al. An increased platelet-leukocytes interaction at the culprit site of coronary artery occlusion in acute myocardial infarction: a pathogenic role for "no-reflow" phenomenon?. *Int J Cardiol*, 2007, 117: 123-130.
- [21] Palmerini T, Brener SJ, Mehran R, et al. Leukocyte count is a modulating factor for the mortality benefit of bivalirudin in ST-segment-elevation acute myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6: 518-526.

(收稿日期: 2016-06-08)

(编辑: 漆利萍)

读者·作者·编者

答读者问

《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》发表后, 收到读者来信, 提出两方面的问题, 现答复如下并对广大读者对本指南的关注表示感谢。

问题一: 在本部指南附件中的危险分层彩图中, $TC \geq 7.2 \text{ mmol/L}$ 或 $LDL-C \geq 4.9 \text{ mmol/L}$ 的人并不都属于高危人群。但在本次指南新的危险分层方案中将所有 $TC \geq 7.2 \text{ mmol/L}$ 或 $LDL-C \geq 4.9 \text{ mmol/L}$ 的人列为高危是否合理?

回答: 在中国 18 岁以上人群中, $TC \geq 7.2 \text{ mmol/L}$ 或 $LDL-C \geq 4.9 \text{ mmol/L}$ 的人的比例在 1% 左右。而这部分人群发生心血管病急性事件的平均危险较高, 多数人达到高危人群的标准。

虽然年龄较低人群, 特别是女性, 达到上述水平的人群十年预测风险未达到高危的标准, 但考虑这些人的血胆固醇高于人群 99% 分位数; 在进一步参考多个国家疑似家族性高胆固醇症的 LDL-C 切点的基础上, 血脂异常防治指南专家组一致认为这些人群有可能存在遗传缺陷导致的杂合性家族性高胆固醇血症, 很可能从儿童时代血胆固醇就处于较高水平。从早期预防的角度, 对血胆固醇达到 $TC \geq 7.2 \text{ mmol/L}$ 或 $LDL-C \geq 4.9 \text{ mmol/L}$ 人群应给予重视, 开始早期降脂治疗。因此本次指南新的危险分层方案将所有 $TC \geq 7.2 \text{ mmol/L}$ 或 $LDL-C \geq 4.9 \text{ mmol/L}$ 的人直接列为高危。

问题二: 本部指南的危险分层方案将年龄 ≥ 40 岁的糖尿病人直接列为高危, 但 40 岁以下的糖尿病的危险分层未考虑糖尿病的存在与否, 是否合理?

回答: 本部指南的危险分层方案主要基于长期的队列研究观察所获得的不同危险因素组合对一级预防人群长期心血管病发病风险的平均概率, 同时参考多部近年发布的国际血脂指南的危险因素方案和专家组的建议。根据我们的数据分析, 40 岁以下糖尿病患者的心血管病发病风险主要来自高血压、吸烟、高 LDL-C 或低 HDL-C, 血糖的作用相对较小, 所以推荐 40 岁以下糖尿病人的心血管病发病风险评估根据上述危险因素的水平判断。

中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会

冠心病研究

抗血管紧张素 II 1 型受体自身抗体与原发高血压患者合并急性冠状动脉综合征发病风险的分析

孙艳香, 陶军, 冯力, 袁勇, 黄炫生, 张励庭

摘要

目的: 探讨抗血管紧张素 II 1 型(AT1)受体自身抗体(AT1-AAs)与原发高血压患者合并急性冠状动脉综合征(ACS)的发病风险。

方法: 收集高血压合并 ACS 患者(高血压+ACS 组) 28 例、单纯 ACS 患者(ACS 组) 29 例、单纯高血压患者(高血压组) 26 例及正常对照组 23 例, 采用酶联免疫吸附法对本血清进行抗 AT1 受体抗体检测, 分析并比较各组间 AT1-AAs 及血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血脂、血糖等水平, 进一步通过多元线性回归分析各组间 AT1-AAs 与血脂、血糖及炎症因子血清 hs-CRP 表达的相关性。

结果: ACS 组患者血清 AT1-AAs 水平较正常对照组升高(分别为 0.26 ± 0.09 , 0.21 ± 0.06 , $P=0.105$), 但差异未达统计学意义; 而高血压+ACS 组(0.40 ± 0.05)及高血压组(0.33 ± 0.10)其血清 AT1-AAs 水平则显著高于正常对照组($P=0.01$ 和 0.02)同时高血压+ACS 组也明显高于高血压组($P=0.044$)。另外, 在除正常对照组外高血压+ACS 组、ACS 组及高血压组中 AT1-AAs 水平与血清 hs-CRP 的表达呈正相关(r 分别为 0.589 、 0.503 、 0.273 , P 均 <0.01)。

结论: AT1-AAs 与高血压合并 ACS 患者的发病风险呈正相关, 尤其与炎症因子血清 hs-CRP 水平呈一定相关性。

关键词 急性冠状动脉综合征; 高血压; C 反应蛋白质; 自身抗体

Correlation Study Between Angiotensin II Type1 Receptor Autoantibodies and the Onset Risk in Patients With Essential Hypertension Combining Acute Coronary Syndrome

SUN Yan-xiang, TAO Jun, FENG Li, YUAN Yong, HUANG Xuan-sheng, ZHANG Li-ting.

Department of Cardiology, Zhongshan City People's Hospital, Zhongshan (528400), Guangdong, China

Corresponding Author: SUN Yan-xiang, Email: syx1298509@163.com

Abstract

Objective: To study the correlation between angiotensin II type1 receptor autoantibodies (AT1-AAs) and the onset risk in patients with essential hypertension (EH) combining acute coronary syndrome (ACS).

Methods: Our research included in 4 groups: EH+ACS group, $n=28$, ACS group, $n=29$, EH group, $n=26$ and Control group, $n=23$ normal subjects. Serum levels of AT1-AAs were examined by ELISA; high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), blood levels of lipids and glucose were also measured and compared among different groups. The correlations between AT1-AAs and blood lipids, glucose, hs-CRP were studied by multiple linear regression analysis.

Results: Compared with Control group, ACS group had similar level of AT1-AAs (0.26 ± 0.09) vs (0.21 ± 0.06), $P=0.105$; while EH+ACS group and HE group had increased AT1-AAs level as (0.40 ± 0.005) and (0.33 ± 0.10), $P=0.001$ and $P=0.02$ respectively; AT1-AAs level was higher in EH+ACS group than HE group, $P=0.044$. In addition, serum AT1-AAs level was positively related to hs-CRP in EH+ACS group, ACS group and EH group ($r=0.589$, $r=0.503$ and $r=0.273$, all $P<0.01$).

Conclusion: Serum AT1-AAs level was positively related to the onset risk in patients with EH combining ACS; AT1-AAs was also related to hs-CRP at certain degree.

Key words Acute coronary syndrome; Hypertension; C-reactive protein; Autoantibody

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:149.)

基金项目: 中国博士后科学基金(20100470982); 广东省医学科学基金(B2010342)

作者单位: 528400 广东省, 中山市人民医院 心血管内科(孙艳香、冯力、袁勇、黄炫生、张励庭); 中山大学附属第一医院 高血压血管病科(陶军)

作者简介: 孙艳香 副主任医师 博士 主要从事心血管免疫相关研究 Email: syx1298509@163.com 通讯作者: 孙艳香
中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0149-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.009

抗血管紧张素 II 1 型(AT1)受体自身抗体(AT1-AAAs)具有拟血管紧张素 II(Ang II)的效应,参与血管平滑肌细胞内激酶的激活,并引起细胞增殖、血管重构等一系列反应^[1, 2]。近来,李大强等^[3]表明 AT1-AAAs 阳性组狭窄病变例数显著高于阴性组,认为 AT1-AAAs 阳性是冠心病的危险因素之一,从而提示 AT1-AAAs 对冠心病有一定的预测价值。Perrone-Filardi 等^[4]研究则表明 AT1 受体和 β 受体阻断剂合用可以改善高危险性高血压患者的血管内膜功能。上述结果显示 AT1-AAAs 在高血压以及冠状动脉疾病的发生发展中起着重要作用。而急性冠状动脉综合征(ACS)中,冠状动脉粥样硬化斑块不稳定与斑块内炎症因子的激活、所处血管管壁张力的变化以及环境因素等相关^[5, 6]。结合前述已有研究,我们分析在高血压合并 ACS 患者中,该自身抗体是否通过其拟 Ang II 效应如促进炎症因子的表达而进一步促进 ACS 患者斑块的不稳定及 ACS 的发生发展?本试验提出并旨在阐明 AT1-AAAs 与高血压患者合并 ACS 的患病风险之间的关系。

1 资料与方法

研究对象选择:2009-06 至 2009-12 期间收住本院心内科患者共 83 例,其中高血压合并 ACS(高血压 + ACS 组)28 例、单纯 ACS(ACS 组)29 例、单纯高血压(高血压组)26 例;另选门诊体检中心健康者为正常对照组 23 例。

诊断标准:(1)ACS 诊断标准:根据美国心脏病协会(AHA)标准^[7]定义为出现静止性心绞痛、新发心绞痛或进行加重的心绞痛,心电图出现 ST 段压低或 T 波倒置,心肌坏死标志物如肌钙蛋白 T 或 I(TnT 或 TnI)或肌酸激酶同工酶(CK-MB)升高,ST 段抬高则可能发展至 Q 波性心肌梗死。(2)高血压诊断标准按 2005 年中国高血压防治指南定义为:静坐休息 5 min 以上,重复测 2 次以上上臂血压,收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,或在服降压药情况下血压正常;(3)糖尿病的定义为糖尿病的症状加随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或口服葡萄糖耐量试验中 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L(至少测量 2 次以上)。

资料采集:患者的一般资料包括性别、年龄、高血压、糖尿病病史、吸烟史、血糖、血脂及血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平等。所有患者经病史、

体检、超声心动图及实验室检查,排除各种心肌病、心脏瓣膜病及继发性高血压病和伴有严重威胁生命疾病的病例。

研究方法:(1)多肽抗原的制备及 AT1-AAAs 的检测:采用固相多肽合成法,用 PSSM28 型多肽自动合成仪(日本 SHIMADZU 公司),合成具有抗原决定簇 AT1 受体胞外第二环肽段^[2],AT1 受体肽段氨基酸序列为:His-Trp-Ile-His-Arg-Asn-Val-Phe-Phe-Ile-Glu-Asn-Ile-Thr-Val-Cys-Ala-Phe-His-Tyr-Glu-Ser-Gln-Asn-Ser-Thr-Leu(AT1 受体 165-191 位氨基酸残基),高压液相色谱分析合成肽的纯度 $> 95\%$ 。酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清中 AT1-AAAs,受体抗原的包被浓度为 100 mg/ml,血清稀释浓度为 1:40,辣根过氧化物酶标抗体(海泰生物制药公司)稀释浓度为 1:2000,抗体定性判断以 $P/N \geq 2.1$ 为阳性 [$P/N = (\text{标本吸光度值} - \text{空白对照吸光度值}) / (\text{阴性对照吸光度值} - \text{空白对照吸光度值})$]。(2)其它血生化指标的检测:包括空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、hs-CRP 等。

统计学方法:用 SPSS13.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数间比较用方差分析,两两比较采用 q 检验;分类计数资料用 χ^2 检验,多元线性回归法分析 AT1-AA 与血清 hs-CRP 及血脂、血糖间的关系。

2 结果

各组一般临床资料比较(表 1):四组比较吸烟史、AT1-AA、hs-CRP、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。

不同组间一般临床资料两两比较(表 1):(1)AT1-AAAs:高血压 + ACS 组及高血压组其血清 AT1-AAAs 水平则显著高于正常对照组,同时高血压 + ACS 组也明显高于高血压组;(2)血清 hs-CRP:正常对照组明显低于高血压 + ACS 组及 ACS 组;(3)TC:正常对照组及高血压组明显低于高血压 + ACS 组及 ACS 组;(4)LDL-C:正常对照组及高血压组明显低于高血压 + ACS 组及 ACS 组;(5)HDL-C:正常对照组高于高血压 + ACS 组及 ACS 组;(6)空腹血糖:正常对照组明显低于高血压 + ACS 组及 ACS 组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。

表 1 各组一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	正常对照组 (n=23)	高血压+ACS组 (n=28)	ACS组 (n=29)	高血压组 (n=26)	P 值
男性 [例 (%)]	15 (65.22)	21 (75.00)	25 (86.21)	16 (62.50)	0.211
年龄 [岁]	48.22 ± 9.18	62.36 ± 10.73	58.09 ± 10.42	61.13 ± 11.96	0.082
糖尿病 [例 (%)]	1 (4.35)	5 (17.86)	4 (13.79)	3 (11.54)	0.156
吸烟史 [例 (%)]	5 (21.74)	20 (71.43) ^b	20 (68.97) ^b	7 (26.92)	0.000
AT1-AAs [*]	0.21 ± 0.06	0.40 ± 0.05 ^{bc}	0.26 ± 0.09	0.33 ± 0.10 ^a	0.001
血清 hs-CRP (mg/L)	1.18 ± 1.08	4.89 ± 1.93 ^b	4.72 ± 1.37 ^a	3.03 ± 1.76	0.018
TC (mmol/L)	4.60 ± 0.68	5.57 ± 0.98 ^{bc}	5.61 ± 1.01 ^{bc}	4.87 ± 1.04	0.035
LDL-C (mmol/L)	2.43 ± 0.53	3.70 ± 0.84 ^{bc}	3.97 ± 0.70 ^{bc}	2.59 ± 0.83	0.024
HDL-C (mmol/L)	1.59 ± 0.33	1.21 ± 0.30 ^a	1.22 ± 0.32 ^a	1.49 ± 0.28	0.046
TG (mmol/L)	1.22 ± 0.48	1.88 ± 1.52	1.52 ± 1.18	1.52 ± 0.57	0.249
空腹血糖 (mmol/L)	5.13 ± 0.96	7.05 ± 2.83 ^b	7.15 ± 1.82 ^b	5.98 ± 1.16	0.002

注: ACS: 急性冠状动脉综合征; AT1-AA: 抗血管紧张素 II 型受体自身抗体; hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白; TC: 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; TG: 甘油三酯。*: 光密度值。与正常对照组比较 ^a $P \leq 0.05$; ^b $P < 0.01$; 与高血压组比较 ^c $P < 0.05$

多元线性回归分析(表 2): AT1-AA 与血清 hs-CRP、血糖、血脂的多元线性回归分析表明仅血清 hs-CRP 与 AT1-AAs 呈正相关($r=0.406, P<0.01$)。

不同组间 AT1-AA 与血清 hs-CRP 的线性相关性分析(表 3): 进一步对各组间 AT1-AAs 水平与血清 hs-CRP 表达进行分析, 提示在高血压+ACS 组、ACS 组及高血压组中, 其 AT1-AA 水平与血清 hs-CRP 表达呈明显正相关(r 分别为 0.589、0.503、0.273, P 均 <0.01)。

表 2 抗血管紧张素 II 型受体自身抗体与血清超敏 C 反应蛋白、血糖、血脂的多元线性回归分析

项目	偏回归系数	标准化回归系数	t 值	P 值
超敏 C 反应蛋白	0.037	0.406	5.667	0.001
胆固醇	-0.028	-0.207	-1.266	0.210
低密度脂蛋白胆固醇	0.033	0.188	1.282	0.204
高密度脂蛋白胆固醇	0.013	0.032	0.398	0.692
空腹血糖	-0.007	-0.113	-1.507	0.136

表 3 不同组间抗血管紧张素 II 型受体自身抗体与血清超敏 C 反应蛋白的线性相关性分析

组别	相关系数	确定系数	t 值	P 值
正常对照组	0.386	0.149	1.919	0.068
高血压+ACS 组	0.767	0.589	6.021	0.001
ACS 组	0.709	0.503	3.769	0.002
高血压组	0.522	0.273	3.126	0.004

注: ACS: 急性冠状动脉综合征

3 讨论

AT1-AAs 在原发性高血压患者血清中检出率明显高于正常血压者, 且该自身抗体具有明显的激动样生物学效应, 如促进细胞内信号分子和原癌基因的表达致细胞增殖、致胞内钙增加及血管壁的重构、炎症因子表达等^[1, 2, 8-12]。另外, 长时间 AT1-AAs

免疫大鼠后可观察到其致主动脉内膜功能失调, 血管内皮细胞分泌内皮素(ET)-1 及细胞间黏附分子(ICAM)-1 水平显著增高^[13]。关于该自身抗体其产生机制, 最近有研究表明妊娠高血压患者 AT1-AAs 的产生可能与胎盘灌注不足、缺血缺氧所致血管内皮功能受损、局部炎症有关, 且产生的 AT1-AAs 激活 AT1 受体而介导妊娠高血压的发生发展, 该研究还表明 AT1-AAs 水平与疾病严重程度呈正相关^[14]。同时既往资料显示, 高血压病程及家族史与 AT1-AAs 阳性率呈明显正相关^[15], 提示长时间血压升高可能导致血管内膜受损, 自身抗原暴露, 导致自身 T 细胞免疫功能的失调导致抑制性 T 细胞减少而自身反应性 T 细胞激活等最终至自身抗体产生^[16]。本研究结果也表明, 高血压组及高血压+ACS 组 AT1-AAs 水平明显高于正常对照组, 差异有统计学意义; ACS 组其 AT1-AAs 表达也高于正常对照组, 但差异未达统计学意义。因此, 本研究结果表明 AT1-AAs 与单纯 ACS 的发生可能无明显相关性, 同时也不排除收集样本少所致统计学差异不显著; 但在合并高血压情况下, AT1-AAs 与 ACS 发病呈明显正相关, 考虑可能与长期血压升高所致的血管内膜受损基础上, 同时伴有 AT1-AAs 明显升高的状态下, 该自身抗体促进受损血管内膜炎症因子释放、局部血小板聚集及血管收缩等, 从而局部斑块形成、破裂而致 ACS。结果表明 AT1-AAs 可能是高血压患者 ACS 发生的独立危险因素。

研究表明, 多种炎症因子及免疫机制参与冠状动脉粥样硬化及其斑块形成^[6, 17, 18], 胞内核转录因子(NF)- κ B 及活化蛋白-1(AP-1)核转录因子活化并介导促炎因子肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等分泌, IL-6 继而通过炎症因子的级联放大效应促进多种炎症因子, 其中包括 C 反应蛋白(CRP)水平的显著增加。同时已有资料显示 CRP 是冠心病及 ACS 的发病风险的独立危险因素^[19, 20]。而既往研究也阐明 AT1-AAs 通过活化细胞内 NF- κ B 及 AP-1 两个重要的核转录因子而介导血管炎症反应^[4]。因此, 本研究进一步阐明了 AT1-AAs 与高血压合并 ACS 患者血清 hs-CRP 之间的关联性。结果表明, 高水平的 AT1-AAs 与血清 hs-CRP 表达呈明显正相关, 在正常血压人群中两者无明显关联性。而 AT1-AAs 是否也通过该信号通路

即活化细胞内 NF- κ B 及 AP-1, 继而介导 IL-6 分泌, 最终促进肝脏合成和分泌 CRP, 而致 CRP 升高则有待于进一步研究证实。

因此, 本研究阐明了 AT1-AAs 与高血压合并 ACS 患者的发生呈明显正相关, 即该自身抗体是高血压患者 ACS 发生的独立危险因素之一, 且 AT1-AAs 水平与炎症因子血清 hs-CRP 表达也明显正性关联。本文的不足在于样本量较少, 但结果已表明各组存在明显差异。所以, 通过联合 AT1-AAs 和血清 hs-CRP 的检测可对临床上高血压合并 ACS 患者斑块稳定性的预测及疾病的发展起到一定的指导作用。

参考文献

- [1] Dechend R, Homuth V, Wallukat G, et al. Agonistic Antibodies Directed at the Angiotensin II, AT1 Receptor in Preeclampsia. *J Soc Gynecol Invest*, 2006, 13: 79-86.
- [2] Sun YX, Zhang HY, Wei YM, et al. The mechanism of signal transduction during vascular smooth muscle cell proliferation induced by autoantibodies against angiotensin AT1 receptor from hypertension. *Chin Med J*, 2008, 121: 43-48.
- [3] 李大强, 张惠琴, 林爱玲, 等. 抗血管紧张素 II 1 型受体抗体与冠状动脉粥样硬化性心脏病关系研究. *河北医学*, 2007, 13: 883-885.
- [4] Perrone-Filaroli P, Corrado L, Brevetti G, et al. Effects of AT1 receptor antagonism with candesartan on endothelial function in patients with hypertension and coronary artery disease. *J Clin Hypertens*, 2009, 11: 260-265.
- [5] Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002, 420: 868-874.
- [6] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1685-1695.
- [7] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/Non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: e1-e157.
- [8] Wang B, Liao YH, Zhou ZH, et al. Arterial structure changes in rats immunized by AT1-receptor peptide. *Heart Vessels*, 2005, 20: 153-158.
- [9] Fu ML, Herlitz H, Schulze W, et al. Autoantibodies against the angiotensin receptor (AT1) in patients with hypertension. *J Hypertens*, 2000, 18: 945-953.
- [10] Dechend R, Homuth V, Wallukat G, et al. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor. *Circulation*, 2000, 101: 2382-2393.
- [11] Theingi MT, Sergiy GS, Mary-Clare D, et al. Antibodies from preeclamptic patients stimulate increased intracellular Ca²⁺ mobilization through angiotensin receptor activation. *Circulation*, 2004, 110: 1612-1619.
- [12] Zhu F, Sun YX, Liao YH, et al. Agonistic AT1 receptor autoantibody increases in serum of patients with refractory hypertension and Improves Ca²⁺ mobilization in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Cell Mol Immunol*, 2008, 5: 209-217.
- [13] Zhang SL, Du YH, Wang J, et al. Endothelial dysfunction induced by antibodies against angiotensin AT1 receptor in immunized rats. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31: 1381-1388.
- [14] Zhou CC, Zhang YJ, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med*, 2008, 14: 855-862.
- [15] 孙艳香, 朱峰, 王敏, 等. 原发性高血压患者血清抗 a1 受体和血管紧张素 AT1 受体自身抗体的临床观察. *中华心血管病杂志*, 2008, 36: 16-19.
- [16] 武恒. 大鼠肾性高血压与心脏受体自身抗体产生的关系. *山西医科大学学报*, 2001, 32 (增刊): 100-102.
- [17] Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol*, 2011, 12: 204-212.
- [18] 毛节明, 王广. 动脉粥样硬化与炎症. *中国循环杂志*, 2006, 21: 405-406.
- [19] Danes HJ, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1387-1397.
- [20] 刘梅林, 梁文奕. 高敏 C-反应蛋白在冠心病患者诊治中的临床意义. *中国循环杂志*, 2012, 27: 165-167.

(收稿日期: 2016-02-26)

(编辑: 梅平)

临床研究

不同心功能水平的扩张型心肌病患者应用左西孟旦疗效研究

张慧, 李丹丹, 付振虹

摘要

目的: 观察不同程度心力衰竭(心衰)的扩张型心肌病(DCM)患者应用左西孟旦后疗效。

方法: 入选 DCM 患者 145 例, 根据左心室射血分数(LVEF)水平, 分为轻度心衰组(LVEF \leq 45%, $n=15$)、中度心衰组(LVEF \leq 40%, $n=58$)及重度心衰组(LVEF \leq 30%, $n=72$)。对比分析各组应用左西孟旦治疗前及治疗 7 天后的 LVEF、左心房前后内径(LAD)、左心室舒张期末内径(LVEDd)及 B 型利钠肽(BNP)水平。

结果: 与治疗前比, 轻、中、重度心衰各组应用左西孟旦后 LVEF 均有提高, 但只有重度心衰组差异有统计学意义[(24.79 \pm 2.81)%, (26.06 \pm 3.59)%, $P < 0.05$]。3 组 LAD、LVEDd 治疗前后均未见明显改善($P > 0.05$)。与治疗前比, 左西孟旦治疗后轻、中、重心衰各组 BNP 水平均有显著降低[BNP 水平(单位: pg/ml)轻度心衰组: 1252.17 \pm 1435.39, 604.80 \pm 631.87; 中度心衰组: 3206.90 \pm 2677.15, 2369.78 \pm 2478.59; 重度心衰组: 6004.46 \pm 5041.59, 4879.63 \pm 5302.42; P 均 < 0.05], 但各组治疗前后 BNP 差值及 BNP 治疗后下降比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 左西孟旦治疗 DCM, 短期内对轻、中、重度心衰患者心功能均有提高, 且程度相当, 但对心脏结构均无明显改善。

关键词 左西孟旦; 心肌病, 扩张型; 心力衰竭

Effect of Levosimendan in Patients of Dilated Cardiomyopathy With Different Heart Function

ZHANG Hui, LI Dan-dan, FU Zhen-hong.

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

Corresponding Author: FU Zhen-hong, Email: fuzhenh@sina.com

Abstract

Objective: To study the effect of levosimendan treatment in patients of dilated cardiomyopathy (DCM) with different heart fraction.

Methods: A total of 145 DCM patients were enrolled, based on left ventricular ejection fraction (LVEF), the patients were divided into 3 groups: Mild heart failure (HF) group, the patients with LVEF \leq 45%, $n=15$, Moderate HF group, LVEF \leq 40%, $n=58$ and Severe HF group, LVEF \leq 30%, $n=72$. LVEF, left atrial diameter (LAD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and blood levels of BNP were examined and compared at prior and 7 days after levosimendan treatment respectively.

Results: Compared with prior treatment, after 7 days of levosimendan medication, LVEF was elevated at certain degree in all 3 groups, while the statistic improvement was only found in Severe HF group (26.06 \pm 3.59) % vs (24.79 \pm 2.81) %, $P < 0.05$; LAD and LVEDD had no obvious changes with levosimendan medication in all 3 groups, $P > 0.05$. After levosimendan treatment, blood levels of BNP were decreased in all 3 groups as in Mild HF group (604.80 \pm 631.87) pg/ml vs (1252.17 \pm 1435.39) pg/ml, Moderate HF group (2369.78 \pm 2478.59) pg/ml vs (3206.90 \pm 2677.15) pg/ml and Severe HF group (4879.63 \pm 5302.42) pg/ml vs (6004.46 \pm 5041.59) pg/ml, all $P < 0.05$. The differences of BNP level between prior and after levosimendan treatment, the ratio for BNP reduction were similar among 3 groups, all $P > 0.05$.

Conclusion: Levosimendan may, in short term, improve the cardiac function in DCM patients with mild, moderate and severe HF with similar degree; while it could not really change the cardiac structure.

Key words Levosimendan; Cardiomyopathy, dilated; Heart failure

(Chinese Circulation Journal, 2017, 32: 153.)

基金项目: 国家自然科学基金(81500269); 全军医学科技青年培育项目(14QNP104)

作者单位: 100853 北京市, 中国人民解放军总医院 心血管内科

作者简介: 张慧 主治医师 硕士研究生 主要从事心血管内科方面研究 Email: zhanghui301heart@163.com 通讯作者: 付振虹 Email: fuzhenh@sina.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0153-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.010

左西孟旦是一种新型的治疗心力衰竭(心衰)的药物,通过增加肌丝对 Ca^{2+} 的敏感性而发挥作用^[1],此外还具有抗炎、抗氧化、抗心肌细胞凋亡作用^[2],主要应用于急性心衰、冠心病患者,并取得良好疗效^[3,4]。目前扩张型心肌病(DCM)患者应用左西孟旦治疗的研究,多选取重度、难治性心衰患者为研究对象^[5],左西孟旦治疗轻中度心衰患者是否会有更佳疗效,尚少见相关报道。本研究通过比较分析 145 例不同心功能水平 DCM 患者,应用左西孟旦前后超声心动图结果及 B 型利钠肽(BNP)水平,观察左西孟旦对 DCM 不同程度心衰患者心功能及心脏结构的影响。

1 资料与方法

研究对象:本研究回顾性分析 2013-01 至 2015-09 因扩张型心肌病于我院住院并接受左西孟旦治疗的患者 145 例,根据左心室射血分数(LVEF)水平,分为轻度心衰组(LVEF $\leq 45\%$, $n=15$)、中度心衰组(LVEF $\leq 40\%$, $n=58$)及重度心衰组(LVEF $\leq 30\%$, $n=72$)。入选标准:经超声心动图确诊 DCM,左心室舒张期末内径(LVEDd) >5.0 cm(女性)和 >5.5 cm(男性),LVEF $\leq 45\%$ 。排除标准:(1)风湿性心脏病、心脏瓣膜病、冠心病、原发性肺动脉高压、甲亢、高血压、糖尿病、慢性肾脏病等其他可导致心功能不全的慢性疾病;(2)恶性肿瘤、严重的肝功能不全、代谢性疾病以及风湿免疫疾病。

超声心动图检查:左心房前后径(LAD)、LVEDd 及 LVEF。左西孟旦治疗前及治疗 7 天后各采集超声心动图图像 1 次。采用 GE 公司 VIVID7 型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为 3.5~4.5 MHz;且一律由同一高年资超声心动图技师负责操作和读数。

血浆 BNP 水平测定:左西孟旦治疗前及治疗 7 天后各采集血样 1 次,将标本放入乙二胺四乙酸(EDTA)的试管中,4 °C 储存,于 1 h 内离心,取血浆, -80 °C 冻存,采用 Elecsys 2010 仪器及配套试剂,严格按说明书操作进行。

治疗方法:采用常规强心、利尿、扩血管药物

治疗 + 左西孟旦治疗,将 5 ml 左西孟旦注射液与 250 ml 5% 葡萄糖注射液混合静脉滴注,初始负荷剂量为 6 ~ 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$,持续时间 10 min,之后以 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 应持续静脉滴注 24 h。

统计学方法:采用 SPSS17.0 统计分析软件进行分析。计量资料采用均数 \pm 标准差表示,正态分布变量采用配对 t 检验、单因素方差分析检验,非正态分布变量采用 Wilcoxon、Kruskal Wallis 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 组患者基本临床资料比较(表 1):3 组患者年龄、男女比例、肌酐、尿素氮及常规抗心衰药物应用差异均无统计学意义($P > 0.05$),3 组患者 LVEF 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 3 组患者基本临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	轻度心衰组 ($n=15$)	中度心衰组 ($n=58$)	重度心衰组 ($n=72$)	P 值
年龄(岁)	51.53 \pm 17.10	51.93 \pm 13.85	47.71 \pm 14.72	0.24
性别(男/女)	13/2	48/10	56/16	0.64
左心室射血分数(%)	41.00 \pm 1.20	33.88 \pm 2.56	24.79 \pm 2.81	0.00
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	85.20 \pm 18.08	93.32 \pm 3.17	93.83 \pm 26.78	0.84
尿素氮(mmol/L)	4.31 \pm 1.76	7.00 \pm 2.16	7.55 \pm 2.46	0.93
β 受体阻滞剂[例(%)]	12 (80.00)	46 (79.31)	59 (81.94)	0.93
血管紧张素转换酶抑制剂[例(%)]	11 (73.33)	47 (81.03)	50 (69.44)	0.32
地高辛[例(%)]	12 (80.00)	48 (82.76)	65 (90.28)	0.36
螺内酯[例(%)]	15 (100)	58 (100)	72 (100)	1.00
利尿剂[例(%)]	15 (100)	58 (100)	72 (100)	1.00

左西孟旦治疗前后心脏结构及功能(表 2):与治疗前比,轻、中、重度心衰各组应用左西孟旦后 LVEF 均有提高,但只有重度心衰组差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组 LAD、LVEDd 治疗前后均未见明显改善($P > 0.05$)。

表 2 3 组患者左西孟旦治疗前后超声心动图指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	轻度心衰组($n=15$)		中度心衰组($n=58$)		重度心衰组($n=72$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LVEF (%)	41.00 \pm 2.10	42.13 \pm 1.36	33.88 \pm 2.56	34.41 \pm 3.17	24.79 \pm 2.81	26.06 \pm 3.59 [*]
LAD (mm)	42.00 \pm 8.04	42.27 \pm 8.32	46.68 \pm 8.00	46.16 \pm 7.98	48.47 \pm 7.03	48.19 \pm 7.07
LVEDd (mm)	62.00 \pm 9.72	62.11 \pm 10.91	64.94 \pm 8.26	65.12 \pm 8.18	69.94 \pm 8.35	69.94 \pm 8.43

注:LVEF:左心室射血分数;LAD:左心房前后径;LVEDd:左心室舒张期末内径。与治疗前比^{*} $P < 0.05$

左西孟旦治疗前后 BNP 结果(表 3):与治疗前比,左西孟旦治疗后轻、中、重心衰各组 BNP 水平均有显著降低(P 均 < 0.05),但各组治疗前后 BNP 差值及 BNP 治疗后下降比差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

表 3 3 组患者左西孟旦治疗前后 BNP 结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	轻度心衰组 (n=15)	中度心衰组 (n=58)	重度心衰组 (n=72)
BNP (pg/ml)			
治疗前	1252.17 ± 1435.39	3206.90 ± 2677.15	6004.46 ± 5041.59
治疗后	604.80 ± 631.87 [*]	2369.78 ± 2478.59 [*]	4879.63 ± 5302.42 [*]
ΔBNP (pg/ml)	609.00 ± 1228.14	1019.99 ± 1714.94	834.74 ± 4290.17
ΔBNP/BNP	0.35 ± 0.40	0.24 ± 0.37	0.09 ± 0.73

注:BNP: B 型利钠肽; ΔBNP: 治疗前后 BNP 差值。与治疗前比^{*}P<0.05

3 讨论

DCM 是一类既有遗传又有非遗传原因造成的复合型心肌病, 以左心室、右心室或双心腔扩大等为特征, 可导致进行性收缩功能障碍、室性、室上性心律失常、血栓栓塞和猝死, 是心衰的第三位原因^[6], 预后不佳。目前尚少见特效治疗措施, 治疗方法主要针对改善心衰症状等对症治疗。

国外一项临床研究显示, 患者口服左西孟旦治疗 8 周, 可较对照组明显减少近期冠状动脉闭塞导致的心肌梗死面积、缩小左心室舒张和收缩末容积, 逆转心肌重构^[4]。但目前 DCM 患者应用左西孟旦后能否逆转或延缓心肌重构尚无明确结论, 国内有一项 19 例小样本量 DCM 伴重度心衰的随访研究显示, 左西孟旦治疗后 6 个月 LVEDd 有减小趋势, 但 LVEF 无明显提高^[7], 而对于 DCM 疾病早期伴轻度心衰患者用药后是否会有更显著疗效尚少见报道。本研究比较 145 例较大样本量不同心功能水平 DCM 患者, 左西孟旦治疗前及治疗 7 天后超声心动图显示, 轻、中、重度心衰各组 LVEF 水平均呈提高趋势, 轻度心衰组 LVEF 变化接近统计学意义, 仅重度心衰组 LVEF 改善有统计学意义, 但 LVEF 提高幅度小, 也有测量误差可能; 比较治疗前后各组 LAD 及 LVEDd 差异均未见统计学意义。目前认为左西孟旦血流动力学效应持续时间一般为 7~10 天, 可以解释短期各组 LVEF 均有改善趋势。DCM 病理改变主要为心肌细胞减少、间质增生、心内膜增厚及纤维化, 所以 DCM 可能比急性心肌梗死患者延缓或逆转心肌重构的过程更为缓慢, 可以部分解释各组患者心脏结构用药前后未发生显著变化。另外, 也可能与仅单次用药及观察时间短有关, 定期多次用药或长期的疗效, 有待进一步研究观察。

BNP 主要是由心室肌细胞合成、分泌, 具有利尿、利钠、舒张血管以及抑制交感神经系统等生物学作用, 当心肌缺血、坏死、损伤、心室壁张力及压力负荷过重时分泌量明显增, 可以作为早期诊断

心衰的一个独立判断指标^[8]。国内一些研究提示左西孟旦治疗后明显降低重度心衰患者的 BNP 水平^[5], 国外有一些小样本量病例报道, 左西孟旦可显著减低 DCM 儿童 BNP 水平^[9], 本研究显示左西孟旦可以显著减低轻、中、重各心衰组 BNP 水平, 即明显减轻各组心衰程度, 提示左西孟旦对轻、中、重度 DCM 心衰患者均有良好的疗效, 另外 BNP 可以较 LVEF 更为灵敏的反应心功能变化, 评价左西孟旦疗效。轻、中度心衰组较重度心衰组各项指标未观察到更为明显改善。

综上所述, 左西孟旦治疗 DCM 心衰患者, 短期内对轻、中、重度心衰患者心功能均有提高, 且程度相当, 但对心脏结构均无明显改善。而左西孟旦的长期疗效, 则还需要长期随访及更大样本量的临床研究, 进一步观察左西孟旦对 DCM 患者心功能及心脏结构的影响。

参考文献

- [1] Rognoni A, Lupi A, Lazzero M, et al. Levosimendan: from basic science to clinical trials. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2011, 6: 9-15.
- [2] Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on β -blockers in SURVIVE. *Euro J Heart Fail*, 2009, 11: 304-311.
- [3] Jia Z, Guo M, Zhang LY, et al. Levosimendan and nesiritide as a combination therapy in patients with acute heart failure. *Am J Med Sci*, 2015, 349: 398-405.
- [4] Tarkia M, Stark C, Haavisto M, et al. Effect of levosimendan therapy on myocardial infarct size and left ventricular function after acute coronary occlusion. *Heart*, 2016, 102: 465-471.
- [5] 陆玉良, 程震锋, 邱升强, 等. 小剂量左西孟旦与多巴酚丁胺治疗扩张型心肌病难治性心力衰竭的疗效比较. *心脑血管病防治*, 2015, 2: 6-8.
- [6] 中国心脏病诊断与治疗建议工作组. 心脏病诊断与治疗建议. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 5-9.
- [7] 庄颖珠, 李晓燕, 晋群. 扩张型心肌病心衰患者应用左西孟旦的随访对照研究. *中国分子心脏病学杂志*, 2015, 15: 1441-1443.
- [8] Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, et al. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 1468-1476.
- [9] Séguéla PE, Mauriat P, Mouton JB, et al. Single-centred experience with levosimendan in paediatric decompensated dilated cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015, 108: 347-355.

(收稿日期: 2016-05-23)

(编辑: 王宝茹)

临床研究

频率适应性房室延迟单左心室起搏治疗慢性心力衰竭

赵璐露, 蒲里津*, 赵玲, 华宝桐, 王钰, 李淑敏, 刘苓, 杨军, 郭涛

摘要

目的: 本研究应用频率适应性房室延迟功能跟踪生理性房室延迟, 探索单左心室起搏实现心脏再同步化治疗(CRT)的效果。

方法: 入选 60 例心力衰竭患者, 随机分为频率适应性房室延迟单左心室起搏组和标准双心室起搏组各 30 例, 测定并比较两组术后 QRS 时限、左心室射血分数(LVEF)、二尖瓣反流面积(MRA)、主动脉瓣前向血流速度时间积分(AVVTI)、EA 峰间距(E/A Pd)、心室间机械延迟时间(IVMD)、12 节段达峰时间标准差(Ts-SD12)及 6 分钟步行距离(6MWT)的差异, 并计算单左心室起搏组 5 个心电段 V₁ 导联 S/R 比值的标准差(R_{S/R}-SD5)以评估频率适应性房室延迟功能跟踪生理性房室延迟的准确性。

结果: 术后单左心室起搏组 AVVTI (21.84 ± 2.25) cm 较标准双心室起搏组 (20.45 ± 2.12) cm 增大 (P<0.05); 单左心室起搏组 QRS 时限 (137 ± 11) ms、IVMD (64.27 ± 12.29) ms、MRA (3.09 ± 1.12) cm² 较标准双心室起搏组 (144 ± 11) ms、(71.39 ± 13.64) ms 及 (3.73 ± 1.19) cm² 减小 (P 均 <0.05); 单左心室起搏组 R_{S/R}-SD5 为 4.23 ± 1.89 与心功能改善(ΔLVEF, 即术后最近一次随访与术前 LVEF 值之差) 负相关 (r=-0.394, P=0.031)。

结论: 频率适应性房室延迟单左心室起搏可实现 CRT, 比双心室起搏更符合生理性, 效果与标准双心室起搏相似。
关键词 心血管疾病; 心力衰竭; 心脏再同步化治疗

Application of Left Univentricular Pacing With Rate Adaptive Atrio-ventricular Delay for Treating Chronic Heart Failure Patients

ZHAO Lu-lu, PU Li-jin, ZHAO Ling, HUA Bao-tong, WANG Yu, LI Shu-min, LIU Ling, YANG Jun, GUO Tao.

Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming (650032), Yunnan, China

Corresponding Author: GUO Tao, Email: guotao20@hotmail.com

Abstract

Objective: Using rate adaptive atrio-ventricular delay (RAAVD) tracking physical atrio-ventricular delay to explore the impact of left univentricular pacing (LUV) for realizing cardiac resynchronization therapy (CRT) chronic heart failure (CHF) patients.

Methods: A total of 60 CHF patients were divided into 2 groups: RAAVD-LUV group and Standard biventricular pacing (BVP) group, n=30 in each group. Post-operative duration of QRS complex, left ventricular ejection fraction (LVEF), mitral regurgitation area (MRA), aortic velocity-time integral (AVVTI), E/A peak period (E/A pd), interventricular mechanical delay (IVMD), standard deviation of time intervals of 12 left ventricular segments (Ts-SD12) and 6-minute walk test (6MWT) were examined and compared between 2 groups. In LUV group, standard deviation of S/R ratio in 5 segments of V₁ lead (R_{S/R}-SD5) was calculated to assess the accuracy of RAAVD for tracking physiological atrio-ventricular delay.

Results: Compared with BVP group, RAAVD-LUV group showed increased post-operative AVVTI (21.84±2.25) cm vs (20.45±2.12) cm, P<0.05; decreased duration of QRS complex (137±11) ms vs (144±11) ms, IVMD (64.27±12.29) ms vs (71.39±13.64) ms and MRA (3.09±1.12) cm² vs (3.73±1.19) cm², all P<0.05. In LUV group, R_{S/R}-SD5 (4.23±1.89) was negatively related to ΔLVEF which was the difference between last post-operative LVEF and pre-operative LVEF (r=-0.394, P=0.031).

基金项目: 国家自然科学基金(81360044); 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金(2013FB133); 云南省自然科学基金(2013FZ054)

作者单位: 650032 云南省, 昆明医科大学第一附属医院 心内科 云南省心血管病研究所

作者简介: 赵璐露 博士研究生 研究方向为心脏起搏与心电生理 Email: 757432706@qq.com * 共同第一作者 通讯作者: 郭涛

Email: guotao20@hotmail.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0156-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.011

Conclusion: RAAVD-LUVP could realize CRT, compared with standard BVP, it was more physiological and the effect was similar.

Key words Cardiovascular disease; Heart failure; Cardiac resynchronization therapy

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:156.)

慢性心力衰竭患者常合并心内电活动的传导异常^[1], 当伴左束支传导阻滞(LBBB)时, 左、右心室间收缩不同步, 导致室间隔矛盾运动及有效心排量减少^[2]。应用心脏再同步化治疗(CRT)伴LBBB的慢性心力衰竭取得了明确的疗效^[3,4], 但仍有约30%患者无应答^[5], 部分原因可能为保证100%双心室夺获, 设定短而固定的房室延迟^[6], 及右心室起搏导致右心室内激动缓慢非均匀逆希—浦系传导, 导致心肌细胞结构及心室几何构型改变, 影响心室舒缩同步性, 恶化血流动力学^[7], 造成新的房室及室内不同步^[8]。伴LBBB的慢性心力衰竭患者通常右侧希—浦系传导正常, 无需右心室起搏^[9], 因此, 只要单左心室起搏跟踪右侧固有的房室传导间期, 与自身激动融合即可实现CRT。本研究应用三腔及双腔起搏器, 探索单左心室起搏通过频率适应性房室延迟跟踪生理性房室延迟治疗慢性心力衰竭的效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2013-05至2015-01收住我院心内科的慢性心力衰竭患者60例, 均符合CRT I类适应证^[10]: 充分抗心力衰竭药物治疗后, 纽约心脏协会(NYHA)心功能分级仍在II-IV级; 窦性心律; LBBB; QRS波时限>150ms; 左心室射血分数(LVEF)≤35%。所有患者均签署知情同意书, 并随机分为频率适应性房室延迟单左心室起搏组[男23例, 女7例, 平均年龄(55±13)岁]和标准双心室起搏组[男22例, 女8例, 平均年龄(54±14)岁]各30例。排除标准: 预期生存期不足1年; 潜在可逆心肌病; 未经外科纠正的心脏瓣膜病; 肥厚型梗阻性心肌病; 右束支传导阻滞; 房室传导阻滞。

1.2 超声心动图测定血流动力学、同步性指标

采用GE Vivid E9型彩色多普勒心脏超声诊断仪, M5S及4V探头, 发射频率2.5~3.5 MHz。测定患者CRT术前, 频率适应性房室延迟单左心室起搏

和标准双心室起搏术后的以下指标: 左心室舒张末内径(LVEDD)、左心房内径(LAD)、右心房及右心室内径; 二尖瓣反流面积(MRA); LVEF; 主动脉瓣前向血流速度时间积分(AVVTI); 房室同步指标: EA峰间距(E/A Pd); 室间同步指标: 心室间机械延迟时间(IVMD); 左心室内同步性指标: 12节段达峰时间标准差(Ts-SD12)。

1.3 十二导联心电图及24小时动态心电图检查

术前及术后随访均行十二导联心电图及24小时动态心电图检查, 测量QRS波时限及不同心率的PR间期, 建立由心率变化推导PR间期的线性回归模型, 若24h动态心电图不能采集到起搏器下限频率(LLR: 默认60次/min)和上限跟踪频率(UTR: 默认130次/min)的PR间期时, 以心率为自变量, PR间期为应变变量建立由心率推导PR间期的回归方程: $PR = a \times (LLR \text{ 或 } UTR) + b$ (b为常数项, a为标准化偏回归系数), 可推算出LLR及UTR对应的PR间期, 用以设置频率适应性房室延迟的起始及终止频率。采集平均心率为60、70、80、90、100次/min 5个心率段V₁导联的R及S波并测量幅度, 本研究将5个心率段V₁导联的S/R比值的标准差(R_{S/R}-SD5)定义为“跟踪指数”, 以评估频率适应性房室延迟算法跟踪生理性房室延迟的准确性及单左心室起搏激动与自身下传激动融合程度的变化, 并分析与心功能改善(ΔLVEF)之间的相关性, ΔLVEF定义为术后最近一次随访与术前LVEF值之差。

1.4 建立起搏系统

应用于本研究的起搏系统为带有频率适应性房室延迟功能的起搏器, 包括美国Medtronic公司的三腔、双腔起搏器及德国Biotronik公司的三腔起搏器。起搏系统按目前的标准方法植入及检测各项参数。三腔起搏器植入: 心房电极置于右心耳部, 右心室电极置于右心室心尖部, 左心室电极经过冠状静脉窦逆行造影, 置入侧静脉或侧后静脉。双腔起搏器植入: 在双腔起搏器的右心室插孔插入左心室电极, 除不植入右心室电极外, 其余同三腔起搏系统植入。

1.5 起搏系统程控优化

(1) 标准双心室起搏组的间期优化: 按美国心脏病学会 / 美国心脏协会成人慢性心力衰竭及心脏节律异常器械治疗指南进行标准双心室起搏间期优化。程控起搏方式为双心室起搏, 若窦房结功能正常, 房室延迟滴定用心房感知的 A-V 间期 (SAV); 如心房起搏比例超过 50%, 用心房起搏的 A-V 间期 (PAV)。当 AVVTI、LVEF 最大, 参考 E、A 峰分离, MRA 最小、心电图上 QRS 波时限最窄时对应的 A-V 及 V-V 间期为优化的 A-V 及 V-V 间期。

(2) 频率适应性房室延迟单左心室起搏组的间期优化: 三腔起搏器程控为单左心室起搏, 调整程控仪显示腔内图标记通道, 逐渐滴定延长房室延迟, 直至腔内心电图显示心房感知—心室感知 (AS-VS), 如为三腔起搏器以优化时的 AS-VS 间期—感知补偿 (ASC) (默认值为 30 ms) 为基线的房室延迟 (如为双腔起搏器 AS-VS 间期为右心房—左心室间期不能代表生理性房室延迟, 以优化时的 PR 间期代替 AS-VS 间期) 进行“滴定”, 每次以 10 ms 为步长缩短房室延迟 (相当于左心室优先), 每次程控 5 min 后进行彩色超声心动图测量, 当 AVVTI、LVEF 最大, 参考 E、A 峰分离, MRA 最小, 心电图 QRS 波时限最窄时对应的房室延迟为优化的房室延迟。频率适应性房室延迟参数设置根据公式: 起始频率的 SAV = 优化的房室延迟 + (起始频率的 PR 间期 - 优化时的 PR 间期), 终止频率的 SAV = 优化的房室延迟 - (优化时的 PR 间期 - 终止频率的 PR 间期)^[11]。应用双腔起搏器不设置终止频率的 SAV, 需设置频率适应性房室延迟 (RAAV) 变化量: 终止频率的 PR 间期 - 起始频率的 PR 间期, 余同三腔起搏器的设置方法。得到最优化的 SAV 后, 以此可算出最优化的 PAV (PAV = SAV + ASC)。将个体化的 AV 间期程控入起搏器并开启频率适应性房室延迟功能, 使左侧房室延迟始终跟踪右侧房室生理性 PR 间期实现双心室收缩再同步。

1.6 统计学处理

使用 SPSS17.0 软件对数据进行统计分析。连续及分类变量分别以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 及百分比 (%) 表示。两组间分类变量用卡方检验、连续变量分析用 *t* 检验。心率与 PR 间期的关系用直线回归分析, R_{SR} -SD5 与 Δ LVEF 用 Pearson 相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线指标比较(表 1)

两组入选患者的年龄、性别、病因、NYHA 心功能分级、超声心动图等基线指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 单左心室起搏组与标准双心室起搏组基线指标比较 ($n=30$)

指标	标准双心室起搏组	单左心室起搏组	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	54 ± 14	55 ± 13	0.775
男性 [例 (%)]	22 (73.3)	23 (76.7)	0.766
病因 [例 (%)]			
扩张型心肌病	26 (86.7)	25 (83.3)	0.718
缺血性心肌病	4 (13.3)	5 (16.7)	0.718
NYHA 心功能分级 (级, $\bar{x} \pm s$)	3.10 ± 0.49	3.21 ± 0.54	0.412
II 级 [例 (%)]	2 (6.67)	1 (3.33)	0.554
III 级 [例 (%)]	23 (76.67)	22 (71.33)	0.766
IV 级 [例 (%)]	5 (16.67)	7 (21.33)	0.519
PR 间期 (mm, $\bar{x} \pm s$)	160 ± 12	163 ± 13	0.357
左心房内径 (mm, $\bar{x} \pm s$)	42.4 ± 8.2	44.6 ± 8.4	0.090

注: NYHA: 纽约心脏协会

2.2 两组患者随访情况

两组患者在植入起搏器后第 3、6、12 个月随访, 以后每 12 个月随访一次, 研究数据以最后一次随访为准。在随访过程中, 单左心室起搏组及标准双心室起搏组分别死亡 1 例和 3 例。单左心室起搏组 1 例患者因脑血管事件死亡, 标准双心室起搏组 3 例患者因终末期心力衰竭及恶性心律失常死亡, 余患者均无并发症。

2.3 两组患者各项指标比较(表 2)

两组患者 LVEF、AVVTI、6MWT 术后均较术前明显增加, QRS 波时限、LVEDD、MRA、IVMD、Ts-SD12 术后较术前均减小 (P 均 < 0.05), 频率适应性房室延迟单左心室起搏组与标准双心室起搏组相比, AVVTI 增大 ($P < 0.05$); QRS 波时限、MRA、IVMD 减小 (P 均 < 0.05), 其余指标两组比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

表 2 单左心室起搏组与标准双心室起搏组各项指标比较 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

指标	标准双心室起搏组		单左心室起搏组	
	术前	术后	术前	术后
QRS 波时限 (ms)	182 ± 20	144 ± 11**	187 ± 21	137 ± 11** [△]
LVEF (%)	29.21 ± 5.01	34.27 ± 3.32**	27.61 ± 4.20	35.2 ± 3.98**
LVEDD (mm)	73.96 ± 10.83	68.30 ± 10.91*	79.11 ± 11.53	67.27 ± 10.93**
MRA (cm ²)	4.53 ± 1.31	3.73 ± 1.19*	4.08 ± 1.15	3.09 ± 1.12** [△]
AVVTI (cm)	15.81 ± 2.13	20.45 ± 2.12**	16.43 ± 2.31	21.84 ± 2.25** [△]
IVMD (ms)	76.31 ± 13.82	71.39 ± 13.64	82.64 ± 14.74	64.27 ± 12.29** [△]
E/A Pd (ms)	211.12 ± 58.23	217.32 ± 52.41	215.09 ± 64.12	212.06 ± 56.42
Ts-SD12 (ms)	118.37 ± 23.51	97.19 ± 26.97**	122.06 ± 22.23	95.29 ± 25.59**
6MWT (m)	355 ± 60	495 ± 63**	348 ± 57	502 ± 62**

注: LVEF: 左心室射血分数; LVEDD: 左心室舒张末内径; MRA: 二尖瓣反流面积; AVVTI: 主动脉瓣前向血流速度时间积分; IVMD: 心室间机械延迟时间; E/A Pd: EA 峰间距; Ts-SD12: 12 节段达峰时间标准差; 6MWT: 6 分钟步行距离。与本组术前比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与标准双心室起搏组术后比较[△] $P < 0.05$

2.4 频率适应性房室延迟单左心室起搏组的 $R_{SR}-SD5$ 与 $\Delta LVEF$ 之间的相关性

根据频率适应性房室延迟单左心室起搏组患者

不同心率段 QRS 波形态 (图 1), 计算单左心室起搏组的 $R_{SR}-SD5$ 为 4.23 ± 1.89 , 与 $\Delta LVEF$ 负相关 ($r=-0.394, P=0.031$)。



注: 1A: 平均心率 60 分/min, S/R 比值为 3.12; 1B: 平均心率 70 分/min, S/R 比值为 4.71; 1C: 平均心率 80 分/min, S/R 比值为 8.67; 1D: 平均心率 90 分/min, S/R 比值为 6.78; 1E: 平均心率 100 分/min, S/R 比值为 4.75。5 个心率段 V₁ 导联 S/R 比值为 5.60 ± 2.14 , 故 S/R 比值的标准差 ($R_{SR}-SD5$) 为 2.14

图 1 频率适应性房室延迟单左心室起搏组 1 例患者植入带频率适应性房室延迟 (RAAV 功能) 的双腔起搏器 (Medtronic Relia RED01) 5 个不同心率段的 QRS 波形态

3 讨论

生理状态下, 室上性激动由房室结, 经希—浦系快速均匀下传激动双侧心室, 生理性房室延迟受运动、交感张力及心率改变而呈动态变化^[12], 以协调心房对心室的充盈, 在无房室传导阻滞时, 自身的 PR 间期就是最佳房室延迟, 而应用三腔起搏器 CRT 为保证 100% 双心室起搏, 设置短而固定的房室延迟^[6], 有悖于“房室结优先, 生理性动态变化的房室延迟”的生理性起搏原则。右心室起搏改变了右心室内生理性激动顺序, 导致室内不同步, 可能抵消 CRT 的益处^[13]。

虽有研究显示, 采用单左心室起搏时未见与自

身下传激动的有效的融合, 且疗效不优于标准双心室起搏^[14], 这可能是因为这些研究以固定的房室延迟单左心室起搏, 而本研究应用带频率适应性房室延迟功能的三腔或双腔起搏器, 根据患者心率与 PR 间期变化的函数关系设置频率适应性房室延迟的变化量等参数, 通过频率适应性房室延迟功能跟踪生理性的房室延迟, 起搏器程控的左侧房室延迟即可根据该算法自动跟踪生理性的房室延迟, 与从右侧希—浦系下传的自身激动形成室性融合波而实现双心室收缩再同步, 与双心室起搏比较, 更符合生理性, 部分指标优于后者, 并改善室间同步性及血流动力学, 且单左心室起搏组 QRS 波时限较标准双心室起搏组缩短, 这是因为标准双心室起搏中的右心室心尖起搏, 激动逆希—浦系在心肌细胞间缓慢传

导,使右心室激动时间较单左心室起搏经右侧希—浦系下传的自身激动长,已有研究显示 QRS 波时限越长,不同步比例越高、心功能越差、病死率也越高^[15],这提示应用频率适应性房室延迟算法单左心室起搏有可能在长期随访中较标准双心室起搏显示更多获益。因右心室电极无需耗电起搏,可延长电池寿命,降低 CRT 治疗费用。

有报道通过 V_1 导联 R 与 S 波的平均振幅,即 $(R+S)/2$ 评估单左心室起搏与自身固有传导的融合程度^[16,17],该指标基于固定的房室延迟单左心室起搏,因此不适用于单左心室起搏应用频率适应性房室延迟算法,目前尚无评估单左心室起搏动态跟踪生理性房室延迟准确性的指标。本研究基于以往报道,单左心室起搏房室延迟由超过(相当于固有的 LBBB 或右心室优先)向短于(相当于左心室优先或右束支传导阻滞)自身房室传导时间滴定, V_1 导联 R 与 S 波的振幅变化由 S/R 比值由 >1 向 <1 过渡^[17],提示不同心率下 V_1 导联 S/R 比值的离散度可反映随心率变化单左心室起搏激动通过频率适应性房室延迟算法与自身固有传导的融合程度,进而提出可以用 5 个心率段 V_1 导联的 $R_{SR}-SD5$,定义为“跟踪指数”以评估频率适应性房室延迟算法动态跟踪生理性房室延迟准确性,结果发现 $R_{SR}-SD5$ 与 Δ LVEF 的相关性较好($r=-0.394$, $P=0.031$),提示 $R_{SR}-SD5$ 可作为单左心室起搏跟踪生理性房室延迟的准确性及预测慢性心力衰竭患者对 CRT 反应的指标。近来,有基于单左心室起搏的 Adaptive CRT 算法的三腔起搏器应用于临床,研究显示,应用该算法可较传统 CRT 提高 12% 的应答率^[18],后续研究有必要比较这两种单左心室起搏算法跟踪生理性房室延迟的准确性及临床效果。

本研究的局限性是使用双腔起搏器时,因无右心室电极,不能感知室性心动过速、心室颤动高频心室事件,不能实现除颤,因此使用双腔起搏器通过该算法,不适用于有室性心动过速、心室颤动的患者。对于患有室性心动过速、心室颤动的患者,可植入三腔起搏器(CRT-D),应用该算法通过单左心室起搏实现 CRT,虽关闭右心室起搏功能,但仍保留感知和除颤功能,必要时可启用除颤功能。另外,本研究样本量较小,且可能因随访时间短,部分随访指标与标准双心室起搏组比较未显示出统计学差异,有待扩大样本量及延长随访时间进一步观察。

参考文献

[1] Ciampi Q, Petruzzello B, Della Porta M, et al. Effect of intraventricular dyssynchrony on diastolic function and exercise tolerance in patients

with heart failure. *Eur J Echocardiogr*. 2009, 10: 907–913.

- [2] Strik M, Regoli F, Auricchio A, et al. Electrical and mechanical ventricular activation during left bundle branch block and resynchronization. *J Cardiovasc Transl Res*, 2012, 5: 117–126.
- [3] Lubitz SA, Leong-Sit P, Fine N, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in mild congestive heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12: 360–366.
- [4] 杨玉春,周晓欢,木胡牙提.心脏再同步治疗对中重度慢性心力衰竭的疗效研究. *中国循环杂志*, 2014, 29: 194–197.
- [5] ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14: 803–869.
- [6] Steinberg BA, Wehrenberg S, Jackson KP, et al. Atrioventricular and ventricular-to-ventricular programming in patients with cardiac resynchronization therapy: results from ALTITUDE. *J Interv Card Electrophysiol*, 2015, 44: 279–287.
- [7] Ludwig DR, Tanaka H, Friehling M, et al. Further deterioration of LV ejection fraction and mechanical synchrony during RV apical pacing in patients with heart failure and LBBB. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6: 425–429.
- [8] 郭继鸿,胡大一. *中国心律学*. 北京:人民卫生出版社, 2013: 377.
- [9] 蒲里津,刘可,骆志玲,等.右室感知触发左室起搏心脏再同步化治疗慢性充血性心力衰竭. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2011, 25: 488.
- [10] Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*, 2013, 15: 1070–1118.
- [11] 蒲里津,王钰,郭涛,等.双腔起搏器频率适应性 AV 单左室起搏实现 CRT 超应答一例. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2015, 29: 85.
- [12] Shanmugam N, Prada-Delgado O, Campos AG, et al. Rate-adaptive AV delay and exercise performance following cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*, 2012, 9: 1815–1821.
- [13] Pu LJ, Wang Y, Zhao L, et al. Cardiac resynchronization therapy (CRT) with right ventricular sense triggered left ventricular pacing benefits for the hemodynamics compared with standard CRT for chronic congestive heart failure: A cross-over study. *Cardiol J*, 2015, 22: 80–86.
- [14] Boriani G, Kranig W, Donal E, et al. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. *Am Heart J*, 2010, 159: 1052–1058.
- [15] 孙丽杰,张媛,何榕. QRS 波群时限对慢性心力衰竭患者远期预后的影响. *中国循环杂志*, 2013, 28: 44–46.
- [16] Khaykin Y, Exner D, Birnie D, et al. Adjusting the timing of left-ventricular pacing using electrocardiogram and device electrograms. *Europace*, 2011, 13: 1464–1470.
- [17] Gianfranchi L, Bettiol K, Sassone B, et al. Fusion beat in patients with heart failure treated with left ventricular pacing: may ECG morphology relate to mechanical synchrony? A pilot study. *Cardiovasc Ultrasound*, 2008, 6: 1.
- [18] Starling RC, Krum H, Bril S, et al. Impact of a Novel Adaptive Optimization Algorithm on 30-Day Readmissions: Evidence From the Adaptive CRT Trial. *JACC Heart Fail*, 2015, 3: 565–572.

(收稿日期: 2016-04-29)

(编辑: 漆利萍)

临床研究

肺动脉高压患者心室重构的超声心动图指标与肺阻力的相关性研究

徐楠, 吴伟春, 牛丽莉, 万琳媛, 张茗卉, 黄丽, 王浩, 何建国

摘要

目的: 应用经胸二维及三维超声心动图技术研究肺动脉高压患者的双心室重构形态特点与肺小动脉阻力的相关性, 探讨心室形态指标对肺小动脉阻力升高大于 8.5 Wood 的预测价值。

方法: 收集 2012-10 至 2014-01 间在我院接受右心导管检查明确诊断为肺动脉高压的患者 61 例(肺动脉高压组), 正常对照组 24 例。采集完整的经胸超声心动图二维及三维图像, 二维测量舒张末左心室离心指数(LVEId)、收缩末期右心室前后径与左心室前后径比值(RVADs/LVADs)、舒张末期右心室左右径与左心室左右径比值(RVTDd/LVTDd)、收缩末期右心室左右径与左心室左右径比值(RVTDs/LVTDs); 三维测量右心室舒张末期容积(3D RVEDV)。将右心导管指标肺小动脉阻力与上述超声心动图形态学指标进行相关性分析, 选取强相关的超声心动图指标进行受试者工作曲线(ROC)曲线分析, 预测肺小动脉阻力 >8.5 Wood。

结果: 肺动脉高压组 LVEId、RVADs/LVADs、RVTDd/LVTDd、RVTDs/LVTDs 与正常对照组相比均有明显升高 ($P < 0.01$); 肺动脉高压组 3D RVEDV 较正常对照组明显升高 ($P < 0.05$)。LVEId、RVADs/LVADs 与肺小动脉阻力有强相关性 ($r=0.670$ 、 $r=0.666$, P 均 < 0.01); RVTDd/LVTDd、RVTDs/LVTDs 与肺小动脉阻力有弱相关性 ($r=0.352$ 、 $r=0.403$, P 均 < 0.01); 3D RVEDV 与肺小动脉阻力有弱相关性 ($r=0.304$, $P < 0.05$)。应用 LVEId 及 RVADs/LVADs 预测肺小动脉阻力 >8.5 Wood 的曲线下面积 (AUC=0.876、0.805, P 均 < 0.001)。

结论: 应用经胸二维及三维超声心动图技术可通过多种简便指标评价肺动脉高压患者的心室重构形态, 二维测量 LVEId、RVADs/LVADs、RVTDd/LVTDd、RVTDs/LVTDs 及三维方法 3D RVEDV 均与肺小动脉阻力有正相关性, 通过无创超声心动图指标可初步判断肺血管病变程度。

关键词 高血压, 肺性; 超声心动描记术; 导管插入术

Relationship Between Echocardiographic Parameters of Ventricular Remodeling and Pulmonary Arterial Resistance in Patients of Pulmonary Artery Hypertension

XU Nan, WU Wei-chun, NIU Li-li, WAN Lin-yuan, ZHANG Ming-hui, HUANG Li, WANG Hao, HE Jian-guo.

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

Co-corresponding Authors: WANG Hao, Email: hal6112@163.com and HE Jian-guo, Email: hejianguofw@163.com

Abstract

Objective: To study the relationship between ventricular remodeling features and pulmonary arterial resistance (PVR) in pulmonary artery hypertension (PAH) patients by 2-D, 3-D transthoracic echocardiography, and to explore the predictive value of ventricular morphological parameter for PVR>8.5 Wood unit in relevant patients.

Methods: Our research included in 2 groups: PAH group, $n=61$ patients admitted in our hospital from 2012-10 to 2014-01 with right heart catheterization (RHC) confirmed diagnosis and Control group, $n=24$ normal subjects. LVEId, the ratios of RVADs/LVADs, RVTDd/LVTDd and RVTDs/LVTDs were measured by 2-D transthoracic echocardiography; 3DRVEDV was measured by 3-D transthoracic echocardiography. Correlation analysis was conducted between echocardiography parameters and RHC measured PVR parameters; the strongly related echocardiography parameters were studied by ROC curve to assess their predictive value of PVR>8.5 Wood unit.

基金项目: 国家科技支撑计划: 肺循环疾病及其心功能的研究(2011BAI1B15)

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 超声影像中心(徐楠、吴伟春、牛丽莉、万琳媛、张茗卉、王浩), 肺血管病中心(黄丽、何建国)

作者简介: 徐楠 主治医师 硕士 主要从事心血管疾病的超声影像诊断研究 Email:xuean2002@163.com 共同通讯作者: 王浩 Email:Hal6112@163.com 何建国 Email:hejianguofw@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0161-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.012

Results: Compared with Control group, PAH group had increased LVEId, RVADs/LVADs, RVTDD/LVTDD and RVTDS/LVTDS, $P < 0.01$; elevated 3DRVEDV, $P < 0.05$. LVEId and RVADs/LVADs were strongly related to PAH ($r = 0.670$ and $r = 0.666$, both $P < 0.01$); 3DRVEDV was weakly related to PAH ($r = 0.304$, $P < 0.05$). LVEId and RVADs/LVADs for predicting $PVR > 8.5$ Wood unit were as $AUC = 0.876$ and 0.805 , both $P < 0.001$.

Conclusion: 2-D and 3-D transthoracic echocardiography may evaluate ventricular remodeling by simple and convenient parameters in PAH patients; LVEId, the ratios of RVADs/LVADs, RVTDD/LVTDD, RVTDS/LVTDS and 3DRVEDV were positively related to PVR, noninvasive echocardiography could preliminarily determine pulmonary vessel lesion levels.

Key words Hypertension pulmonary; Echocardiography; Catheterization

(Chinese Circulation Journal, 2017, 32: 161.)

肺动脉高压被定义为静息状态下患者经右心导管测量, 平均肺动脉压力升高至 ≥ 25 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 是由各种原因促使肺血管的结构和(或)功能发生改变, 导致以肺血管阻力进行性增高为特点的临床综合征^[1, 2]。随着肺动脉压力的增加, 右心室后负荷持续加重, 最终可导致右心扩大、右心功能衰竭甚至死亡。揭示右心室与肺血管病变之间的关系对研究本病的病理生理机制意义重大, 已有的研究证实右心室对压力后负荷的改变敏感, 长期后负荷升高右心室将逐步发生心室扩张、室壁肥厚、室间隔左移这三种主要的重构改变^[3, 4]。右心导管测量所得的肺小动脉阻力是目前临床上评价肺血管病变程度的重要指标^[5], 能够反映肺动脉高压患者右心室和肺循环的后负荷。本研究旨在探讨超声心动图评价肺动脉高压患者左右心室重构形态特点的相关指标与肺小动脉阻力之间的相关性, 尝试为无创评估肺血管病变的程度提供简便易行的参考指标。

1 资料与方法

研究对象: 为 2012-10 至 2014-01 间在我院接受右心导管检查明确诊断为肺动脉高压的患者 61 例(肺动脉高压组)。具体入选标准:(1) 签署知情同意书;(2) 有右心漂浮导管检查适应证;(3) 确诊为 2009 年欧洲心脏病学会(ESC)肺动脉高压指南分类中的特发性肺动脉高压、先天性心脏病相关性肺动脉高压术后 1 年以上、结缔组织病相关性肺动脉高压、慢性血栓栓塞性肺动脉高压。排除标准:(1) 除上述病因之外的其他类型肺动脉高压;(2) 患者不能签署知情同意书或配合研究试验;(3) 由于病情加重或其他急慢性器质性疾病导致患者不能完成研究中所要求的必查项目;(4) 妊娠、哺乳。

肺动脉高压组年龄 14 岁 ~ 66 岁, 平均年

龄 (32.61 ± 10.75) 岁, 其中女性 46 例, 男性 15 例, 本组患者平均右心导管测量肺动脉收缩压为 (91.89 ± 25.92) mmHg, 平均肺小动脉阻力为 (994.45 ± 539.00) Wood。肺动脉高压病因包括: 特发性肺动脉高压 54 例, 结缔组织病相关性肺动脉高压 2 例, 遗传性出血性毛细血管扩张症 2 例, 先天性门静脉闭锁 1 例, 睡眠呼吸暂停综合征 1 例, 慢性血栓栓塞性肺动脉高压 1 例。招募体检正常的健康志愿者作为正常对照组 24 例, 年龄 32 岁 ~ 50 岁, 平均年龄 (45.17 ± 4.03) 岁, 其中女性 15 例, 男性 9 例。

仪器与方法:(1) 仪器: 采用 Philip 公司 IE33 超声仪, 二维经胸探头 S5-1, 频率 3.5 MHz, 三维经胸探头 X5-1 Matrix, 频率 2~5 MHz。(2) 右心导管检查: 检查均在局麻下完成, 测量肺动脉收缩压、肺小动脉阻力, 热稀释法测量心指数。导管检查后一周内进行超声心动图检查。(3) 超声心动图检查: 患者左侧卧位采集二维及三维全容积图像。肺动脉高压组中通过使用连续波多普勒技术测量三尖瓣返流压差, 测量右心房面积, 分别记录吸气末及呼气末下腔静脉内径, 按照美国超声心动图学会右心评价指南^[6] 估测右心房压, 估算肺动脉收缩压 = 三尖瓣返流压差 + 右心房压; 于胸骨旁乳头肌水平心室短轴切面测量舒张末左心室隔侧径 (SPD) 和前后径 (APD)、收缩末期右心室前后径 (RVADs)、左心室前后径 (LVADs); 于心尖四腔心切面房室瓣环水平测量舒张末期左、右心室左右径 (LVTDD、RVTDD), 收缩末期左、右心室左右径 (LVTDS、RVTDS)。分别计算左心室离心指数^[7, 8] $LVEId = APD/SPD$, 右心室与左心室内径比值: $RVADs/LVADs$ 、 $RVTDD/LVTDD$ 及 $RVTDS/LVTDS$; 使用 Philip 公司 Qlab10.1 软件分析三维测量右心室舒张末期容积 (3DRVEDV)。将右心导管测得肺动脉收缩压、肺小动脉阻力与上述超声心动图指标进行相关性分析。

统计学分析:所有数据采用 SPSS18.0 统计软件进行统计分析。各测量值数据均以均数 \pm 标准差表示,均数比较采用成组资料 t 检验。各因素间相关性检验采用 Pearson 分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。使用 ROC 曲线评价超声心动图指标 LVEId、RVADs/LVADs 对肺小动脉阻力 >8.5 Wood 的预测价值。

2 结果

肺动脉高压组与正常对照组比较,左右心室形态均有明显差别(表 1)。肺动脉高压组 LVEId、RVTDd/LVTDd、RVTDs/LVTDs、RVADs/LVADs 均明显高于正常对照组 ($P<0.01$)。肺动脉高压组 3DRVEDV 测定结果较正常对照组增加 ($P<0.05$)。

表 1 肺动脉高压组与正常对照组超声心动图测量值比较结果 ($\bar{x}\pm s$)

变量	正常对照组 ($n=24$)	肺动脉高压组 ($n=61$)	t 值	P 值
LVEId	1.05 \pm 0.56	1.68 \pm 0.36	8.47	0.000
RVADs/LVADs	0.59 \pm 0.11	2.18 \pm 0.99	7.73	0.000
RVTd/LVTDd	0.92 \pm 0.12	1.49 \pm 0.39	7.02	0.000
RVTs/LVTDs	0.89 \pm 0.12	1.46 \pm 0.43	6.33	0.000
3DRVEDV(ml)	70.59 \pm 13.76	83.88 \pm 23.85	2.56	0.012

注: LVEId: 舒张末期左心室离心指数; RVADs/LVADs: 收缩末期右心室前后径与左心室前后径之比; RVTd/LVTDd: 舒张末期右心室左右径与左心室左右径之比; RVTDs/LVTDs: 收缩末期右心室左右径与左心室左右径之比; 3DRVEDV: 三维右心室舒张末期容积

超声心动图方法测量肺动脉高压患者肺动脉收缩压力与右心导管测量的肺动脉收缩压力呈高度相关 ($r=0.99$, $P=0.000$)。超声心动图测量心室重构指标与右心导管测量的肺小动脉阻力间有不同程度的正相关性: LVEId、RVADs/LVADs 均与肺小动脉阻力呈强的正性相关 ($r=0.670$ 、 0.666 , $P<0.01$)。RVTd/LVTDd、RVTDs/LVTDs 与肺小动脉阻力呈弱的正相关 ($r=0.352$ 、 0.403 , $P<0.01$); 3DRVEDV 与肺小动脉阻力呈弱的正相关 ($r=0.304$, $P<0.05$)。

分别使用 LVEId 及 RVADs/LVADs 预测肺小动脉阻力 >8.5 Wood, 所得到受试者工作特征曲线下面积 AUC 分别为 0.876、0.805, P 均 <0.001 。LVEId >1.48 时预测肺小动脉阻力 >8.5 Wood 的敏感度 86.5%, 特异度 73.7%; RVADs/LVADs >1.71 时预测肺小动脉阻力 >8.5 Wood 的敏感度 73.0%, 特异度 78.9%。

3 讨论

肺动脉高压可由多种复杂因素导致, 其血流动力学改变各有特点^[9], 但其起始病变均为肺血管本身不同程度上出现了病理学的特征性改变: 肺动脉内膜增生、中膜肥厚及特征性丛样病变^[10]。右心导管作为评价肺动脉压力和肺血管阻力以及心功能最直接的手段, 一直是临床评价肺动脉压力和血管病变及心室功能的金标准, 肺阻力为反映肺血管病变程度的重要指标^[5, 10], 最新文献报道肺小动脉阻力 >8.5 Wood 患者预后不良^[11]。在长期压力后负荷的作用下右心室逐步重构, 即发生一系列代偿性改变(腔室扩大, 室壁肥厚, 室间隔向左心室偏曲), 在肺血管病变进展的不同阶段, 右心室进行代偿的程度和其功能变化之间的关系尚没有完全被揭示, 在临床上不同患者病情进展过程有较大的个体差异^[12, 13]。右心功能的代偿能力是影响肺动脉高压患者预后的重要因素, 近年来越来越多的学者把右心室与肺循环作为一个整体来探索肺动脉高压的机制^[14]。

本组研究对象均为毛细血管前肺动脉高压患者(肺毛细血管嵌压 <15 mmHg), 绝大部分为特发型肺动脉高压(占 93.4%)。左心室离心指数及左右心室不同内径比值均与正常对照组有显著差异。早在 1985 年 Ryan 等^[7]提出在右心室处于容量或压力负荷加重的状态下可使用 LVEId 来定量评价室间隔移动的程度。由于肺血管病变程度越重可通过肺循环回流入左心系统的血流量越少, 左心室重构程度是反映肺血管病变程度的敏感指标。LVEId 从左心室重构形态的角度体现了肺动脉高压患者左右心室间的相互作用, 通过室间隔摆动的方向和幅度可反映出两侧心室间的压力关系, 本研究结果与以往研究一致^[7, 8, 15, 16], 肺动脉高压患者的 LVEId 明显高于正常, 在本组病例中 LVEId 与肺小动脉阻力高度相关, LVEId >1.48 可帮助临床筛选出肺血管病变严重, 肺小动脉阻力 >8.5 Wood 的患者。

本研究结果证明了右心室内径与左心室内径比值作为定量评估肺动脉高压患者心室代偿性重构的有效指标也可对肺血管病变情况具有一定预测价值, 其原因是这类指标同时反映了右心室扩大及压力负荷导致室间隔偏移这两重代偿机制。其中收缩末期右心室与左心室前后径比值明显优于两心室左右径比值可能是由于前后径是在心室乳头肌水平心室进行测量, 受房室瓣环影响, 心室中间段比基底

段对于心室容量变化的代偿能力更大, 反应更加灵敏; 另一方面, 在右心室压力负荷加重的情况下室间隔在收缩末期向左侧移动的幅度最大, 因此这个新参数在理论上具有重要的临床价值^[17], 在本研究中 RVADs/LVADs 与肺小动脉阻力高度相关, 且 RVADs/LVADs>1.71 时预测肺小动脉阻力 >8.5Wood 的敏感度 73.0%, 特异度 78.9%。结合简化后的指标 LVEId>1.5 和 RVADs/LVADs>1.7 可便于在超声心动图检查过程中无创快速地筛查出肺血管病变严重的高危患者。

本研究证实三维指标 3DRVEDV 与肺小动脉阻力具有正相关性, 与这一指标的相关性并不优于二维指标。导致这种结果可能是由于实时三维图像帧频有限, Qlab 软件需要手动描绘心内膜进行测量, 辨认心内膜位置及勾画手法这些因素均可能对右心室容积的测量造成误差; 此外这个指标仅可体现右心室扩大这一种代偿机制, 在理论上优越性不如其它指标^[18]。

本研究的不足之处在于样本量偏小, 病因相对集中, 尚不能对所有类型的肺动脉高压患者展开深入全面的研究。右心导管与超声心动图检查之间有 3~7 天左右的时间间隔可能会对压力估测及相关性评价造成偏差。本研究为横断面对照研究, 如能长期随访患者各参数的变化及其关系可得到更加真实可靠、说服力强的研究结果。

随着实时三维超声心动图、三维应变及心室声学造影等新技术的不断发展, 以及相关软件的不断完善, 相信在不远的未来我们将可以综合运用超声心动图技术准确、全面地获取肺动脉高压患者的心脏结构及血流动力学信息, 为提高肺动脉高压的临床救治水平添砖加瓦。

参考文献

- [1] Galiè N, Hooper MM, Humbert M, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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.
- [2] 朱锋, 董琳, 熊长明. 读 2009 欧洲心脏病协会肺动脉高压诊断和治疗指南解析肺动脉高压新分类. *中国循环杂志*, 2010, 1: 74 – 75.
- [3] Forfia PR, Vachiéry JL. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*, 2012, 110 (suppl): 16S–24S.
- [4] Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis*, 2005, 16: 13–18.
- [5] Saouti N, Westerhof N, Postmus PE, et al. The arterial load in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, 2010, 19: 197–203.
- [6] Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010, 23: 685–713.
- [7] Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, et al. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 5: 918–924.
- [8] Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 1214–1219.
- [9] 陈果, 何建国, 柳志红, 等. 不同类型肺动脉高压患者临床特征和血流动力学的比较分析. *中国循环杂志*, 2013, 28: 300–303.
- [10] Roberts JD, Forfia PR. Diagnosis and assessment of pulmonary vascular disease by Doppler echocardiography. *Pulm Circ*, 2011, 1: 160–181.
- [11] Grapsa J, Pereira Nunes MC, Tan TC, et al. Echocardiographic and hemodynamic predictors of survival in precapillary pulmonary hypertension seven-year follow-up. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015, 8: e002107.
- [12] Harrison A, Hatton N, Ryan JJ. The right ventricle under pressure: evaluating the adaptive and maladaptive changes in the right ventricle in pulmonary arterial hypertension using echocardiography (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*, 2015, 5: 29–47.
- [13] Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25 Suppl): D22–33.
- [14] Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle–pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation*, 2009, 120: 992–1007.
- [15] Grapsa J, Dawson D, Nihoyannopoulos P. Assessment of right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Ultrasound*, 2011, 19: 115–125.
- [16] Tao Yang, Yu Liang, Yan Zhang, et al. Echocardiographic parameters in patients with pulmonary arterial hypertension: correlations with right ventricular ejection fraction derived from cardiac magnetic resonance and hemodynamics. *PLoS One*, 2013, 8: e71276.
- [17] Pei-Ni J, Julie H, Brandie D, et al. Right ventricular to left ventricular diameter ratio at end-systole in evaluating outcomes in children with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27: 172–178.
- [18] Diego M, Karima A, Amit RP, et al. Novel approach to three-dimensional echocardiographic quantification of right ventricular volumes and function from focused views. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28: 1222–1231.

(收稿日期: 2016-05-25)

(编辑: 汪碧蓉)

临床研究

神经介导性晕厥发作的昼夜节律性研究

廖冬磊, 许毅, 吴礼嘉, 邹润梅, 罗雪梅, 李芳, 林萍, 王秀英, 谢振武, 王成

摘要

目的: 探讨神经介导性晕厥(NMS)发作的昼夜节律。

方法: 选择 2013-12 至 2015-04 期间在中南大学湘雅二医院晕厥专科门诊就诊或住院的 NMS 患者 411 例, 其中青少年(<18 岁)患者 262 例(63.7%), 男性 165 例, 女性 246 例, 年龄 3~68 岁, 平均年龄(20.95±15.20)岁。根据直立倾斜试验(HUTT)结果分为 HUTT 阳性组($n=281$)和 HUTT 阴性组($n=130$), 详细询问患者或监护人既往晕厥发作的次数及每次发作的时间段(将 1 天分为 4 个时间段: 上午 06:00 am~12:00 am, 下午 12:00 am~18:00 pm, 晚上 18:00 pm~24:00 pm, 夜间 00:00 am~06:00 am)。

结果:(1) 一般资料:411 例患者中晕厥发作总次数 1 085 次。HUTT 阳性组晕厥总次数 753 次;HUTT 阴性组晕厥总次数 332 次。HUTT 阳性组和 HUTT 阴性组在性别上差异无统计学意义($P>0.05$), HUTT 阳性组年龄低于 HUTT 阴性组($P<0.05$);(2) 各时间段晕厥发作频次差异: 全部患者的晕厥多发生在 06:00 am~12:00 am, 与其他时间段比较差异有统计学意义(P 均 <0.05)。HUTT 阳性患者的晕厥发作主要在 06:00 am~12:00 am, 与其他时间段比较差异有统计学意义(P 均 <0.05);HUTT 阴性组晕厥发作亦多见于 06:00 am~12:00 am, 但与其他各时间段比较差异无统计学意义($P>0.05$);HUTT 阳性组与 HUTT 阴性组的各时间段晕厥发作频次比较差异未见统计学意义($P>0.05$);HUTT 阳性组中, 不同反应类型(直立性低血压和直立性高血压除外)患者在不同时间段晕厥发作次数差异未见统计学意义($P>0.05$);(3) 性别与年龄差异:6:00 am~12:00 am 发生晕厥男性多于女性, 18:00 pm~24:00 pm 发生晕厥男性少于女性($P<0.05$); 年龄越小, 6:00 am~12:00 am 发生晕厥频次越多; 年龄越大, 00:00 am~06:00 am 发生晕厥频次越多($P<0.001$)。

结论: 晕厥发作存在昼夜节律。晕厥发作主要发生在 6:00 am~12:00 am, 晕厥在一天 4 个时间段内的发作频次存在性别和年龄差异。

关键词 晕厥; 昼夜节律; 性别因素; 年龄因素

Investigation of Circadian Rhythm for the Onset of Neurally Mediated Syncope in Relevant Patients

LIAO Dong-lei, XU Yi, WU Li-jia, ZOU Run-mei, LUO Xue-mei, LI Fang, LIN Ping, WANG Xiu-ying, XIE Zhen-wu, WANG Cheng.

Department of Pediatric Cardiology, Children's Medical Center, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha (410011), Hunan, China

Corresponding Author: WANG Cheng, Email: ch.wang@163.com

Abstract

Objective: To explore the circadian rhythm for the onset of neurally mediated syncope (NMS) in relevant patients.

Methods: A total of 411 NMS patients treated in our hospital from 2013-12 to 2015-04 were studied. There were 165 male and 246 female at the age from 3 to 68 (20.95±15.20) years including 262 (63.7%) youth (<18 years). According to head-up tilt test (HUTT), the patients were divided into 2 groups: HUTT (+) group, $n=281$ and HUTT (-) group, $n=130$. The onset frequency and time frame were collected from patients or guardians and a 24h day was divided into 4 periods as 06:00-12:00, 12:00-18:00, 18:00-24:00 and 00:00-06:00 O'clock.

Results: ① General data: there were 1085 syncope onsets occurred in 411 patients including 753 times in HUTT (+) group and 332 in HUTT (-) group. The onset had similar gender ratio between 2 groups, $P>0.05$, the patients' age in HUTT (+) group was younger than HUTT (-) group, $P<0.05$. ② Differences of onset frequency at various periods of the day: in all patients, the syncope onset was mostly occurred at 06:00-12:00 period, $P<0.05$. Compared with other periods, the onset in HUTT (+) group

基金项目: 湖南省发展改革委员会课题[湘财企指(2015)83号]; 湖南省自然科学基金(2016JJ2167)

作者单位: 410011 湖南省长沙市, 中南大学湘雅二医院儿童医学中心 儿童心血管专科 中南大学儿科学研究所

作者简介: 廖冬磊 硕士研究生 主要从事儿科心血管病诊治 Email:501687525@qq.com 通讯作者: 王成 Email:ch.wang@163.com

中图分类号:R54 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2017)02-0165-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.013

mainly happened at 06:00-12:00 period, $P<0.05$, HUTT (-) group had the similar trend while $P>0.05$; the onset frequency at various period was similar between 2 groups, $P>0.05$. In HUTT (+) group, different HUTT responses (except orthostatic hypotension and orthostatic hypertension) had similar onset frequency at various period, $P>0.05$. ③ Differences in gender and age: at 06:00-12:00 period, the onset in male was more than female and at 18:00-24:00 period, the onset in male was less than female, $P<0.05$. The younger the patients were, the more onsets were at 06:00-12:00 period, the older the patients were, the more onsets were at 00:00-06:00 period, $P<0.001$.

Conclusion: The onset of syncope had circadian rhythm and it was mainly occurred at 06:00-12:00 period of the day. There were gender and age differences for the onset frequency during 4 periods of a day.

Key words Syncope; Circadian rhythm; Gender factors; Age factors

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:165.)

晕厥 (syncope) 是指大脑血液供应不足, 一过性脑缺氧所致的短暂性、自限性意识障碍, 同时伴自主肌张力的丧失^[1]。神经介导性晕厥 (neurally mediated syncope, NMS) 是最常见的不明原因晕厥, 包括血管迷走性晕厥 (VVS)、体位性心动过速综合征 (POTS)、直立性低血压 (OH)、直立性高血压 (OHT) 及境遇性晕厥 (SS) 等^[2]。人类的许多生理过程表现出 24 h 昼夜节律, 由脑部、心脏以及其他器官的分子生物钟调控^[3]。心血管的生理活动表现出昼夜节律, 比如心率、血压和心肌收缩力在清醒时达到峰值, 在睡眠时下降至最低值; 心血管的病理活动如心绞痛、急性心肌梗死、心脏猝死等也表现出昼夜节律^[3]。关于昼夜节律的研究为时间生物学在临床心脏病学中的研究和应用提供了新的可能^[3]。有研究报道抗高血压药物需根据血压的昼夜规律给药才能达到优化治疗效果^[4]。目前, 关于晕厥发作的昼夜节律研究国外报道较少, 国内鲜有报道, 因此, 研究晕厥发作的昼夜节律, 将对临床上晕厥发作的防治具有重要指导意义。

1 资料与方法

研究对象: 选择 2013-12 至 2015-04 期间以不明原因晕厥或晕厥先兆为主诉, 在中南大学湘雅二医院晕厥专科门诊就诊或住院的神经介导性晕厥患者 411 例, 其中青少年 (<18 岁) 患者 262 例 (63.7%), 男性 165 例, 女性 246 例, 年龄 3~68 岁, 平均年龄 (20.95 ± 15.20) 岁。经详细询问病史、仔细体格检查、常规 12 导联心电图、Holter 心电图、心脏 X 射线、超声心动图、脑电图、头颅计算机断层摄影术 (CT) 或心脏磁共振成像 (MRI)、血液生化检查 (包括空腹血糖、心肌酶) 等排除器质性心、脑、血管疾病等,

其晕厥原因仍不明确, 在取得患者或(和)家属书面知情同意后, 行直立倾斜试验 (HUTT) 检查。根据 HUTT 结果分为 HUTT 阳性组 ($n=281$) 和 HUTT 阴性组 ($n=130$)。HUTT 为无创性检查, 已通过中南大学湘雅二医院医学伦理委员会批准。

HUTT: 分基础直立倾斜试验 (BHUT) 和(或)舌下含化硝酸甘油倾斜试验 (SNHUT)。受试者试验前停用任何心血管活性药物 5 个半衰期以上, 同时停用可能影响自主神经功能的饮食如咖啡等。试验前 8 h 禁食禁饮, 检查时间安排在 8:00 am~12:00 am, 环境安静, 室温 ($20\sim 24$) °C。采用北京巨驰医药技术有限公司 ST-711 型带角度标志的电动倾斜床和北京斯坦德利科技公司 SHUT-100 型倾斜试验监测软件系统, 监测心电图和右上肢血压。受试者安静平卧诊断床 10 min, 记录基础心电图及血压后, 取头高脚低位倾斜 (儿童 60° , 成人 70°) 诊断床, 倾斜开始即刻、第 3 min、第 5 min、以后每间隔 5 min 记录心电图和血压, 若患者有不适则随时监测, 直至出现阳性反应或达到规定的 45 min。BHUT 阴性者保持同一倾斜角度直接予受试者舌下含化硝酸甘油片 $4\sim 6 \mu\text{g}/\text{kg}$ (最大量 $\leq 300 \mu\text{g}$), 每间隔 1 min 观察心率和血压, 直至出现阳性反应后终止试验, 迅速将床位放回水平位, 若持续 20 min 未出现阳性反应则为阴性^[5]。

HUTT 阳性标准及反应类型标准: HUTT 中出现晕厥症状且伴有下列情况之一者为阳性: (1) VVS: ①血压 $<80/50 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$) 或平均血压较基础血压下降 25% 以上。②心率 <50 次/min ($4\sim 6$ 岁儿童心率 <75 次/min, $7\sim 8$ 岁儿童心率 <65 次/min, 8 岁以上儿童心率 <60 次/min) 或出现窦性停搏 $>3 \text{ s}$, 或出现交界性心律。若血压明显下降、心率无明显变化者称 VVS 血管抑制型; 以心率骤降为主、收缩压无明显变化者称 VVS 心脏抑制

型; 心率与血压均有明显下降者称 VVS 混合型^[5]。
 (2) POTS: 平卧位时心率在正常范围, 在 HUTT 的 10 min 内心率增加 ≥ 30 次/min 或心率最大值达到 120 次/min, 收缩压下降幅度 <20 mmHg^[6]。(3) 直立性低血压: 在 HUTT 的 3 min 内血压下降, 收缩压下降大于 20 mmHg, 或舒张压下降大于 10 mmHg, 心率无明显变化^[7]。(4) OHT: 在平卧位时血压正常, HUTT 的 3 min 内血压增加, 收缩压增加大于 20 mmHg, 或舒张压增加大于 10 mmHg^[8]。

时间分段: 将 1 天 24h 分为 4 个时间段: 上午 06:00 am~12:00 am, 下午 12:00 am~18:00 pm, 晚上 18:00 pm~24:00 pm, 夜间 00:00 am~06:00 am, 在 HUTT 开始前对患者的晕厥病史进行询问, 记录晕厥发作的次数, 及每次发作的时间段。

统计学处理: 应用 SPSS 17.0 软件统计, 计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 t 检验或秩和检验, 多个样本之间的比较采用方差分析, 计数资料组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

一般资料比较: 所有患者的晕厥发作多发生在 6:00 am~12:00 am, 00:00 am~06:00 am 最少 (表 1)。HUTT 阳性组中男性 107 例 (38.1%), HUTT 阴性组中男性 58 例 (44.6%), 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在年龄上, HUTT 阳性组年龄低于 HUTT 阴性组 [(19.59 \pm 14.68) 岁 vs (23.88 \pm 15.93) 岁, $P < 0.05$]。HUTT 阴性组、HUTT 阳性组及 HUTT 阳性组中各反应类型的人数和晕厥次数见表 2。

HUTT 阳性组、HUTT 阴性组的不同时间段发作次数比较 (表 3): HUTT 阳性组患者在 6:00 am~12:00 am 的

晕厥发作频次较 12:00 am~18:00 pm、18:00 pm~24:00 pm、00:00 am~06:00 am 均明显增加 ($P < 0.05$)。HUTT 阴性组患者的晕厥发作亦多见于 6:00 am~12:00 am, 但与其他各时间段的晕厥发作频次的差异无统计学意义 ($P = 0.762$)。HUTT 阳性组和 HUTT 阴性组在不同时间段晕厥发作频次比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。HUTT 阳性组中不同反应类型 (因为 OH 及 OHT 的患者人数及晕厥次数较少, 未列入比较) 患者在不同时间段晕厥发作频次差异亦未见统计学意义 (表 4)。

不同性别在不同时间段晕厥发作频次比较 (表 5): 男性和女性患者在各时间段上的晕厥发作频次存在差异: 6:00 am~12:00 am 发生晕厥男性多于女性, 18:00 pm~24:00 pm 发生晕厥男性少于女性 ($P < 0.05$)。

不同年龄段患者在不同时间段晕厥发作频次比较 (表 6): 年龄越小, 6:00 am~12:00 am 发生晕厥频次越多; 年龄越大, 00:00 am~06:00 am 发生晕厥频次越多 ($P < 0.001$)。

表 1 所有患者在各时间段的晕厥发作频次比较

时间段	发作频次 [次 (%)]
6:00am~12:00am	537 (49.5%)*
12:00am~18:00pm	321 (29.6%)
18:00pm~24:00pm	177 (16.3%)
00:00am~06:00am	50 (4.6%)
合计	1085 (100)

注: 与其他时间段比较 * $P = 0.032$, $F = 2.964$

表 2 HUTT 阴性组、HUTT 阳性组及其反应类型的晕厥次数

组别	晕厥次数
HUTT 阴性组 ($n = 130$)	332
HUTT 阳性组 ($n = 281$)	753
体位性心动过速综合征 ($n = 34$)	104
血管迷走性晕厥血管抑制型 ($n = 145$)	386
血管迷走性晕厥心脏抑制型 ($n = 80$)	211
血管迷走性晕厥混合型 ($n = 18$)	45
直立性低血压 ($n = 1$)	1
直立性高血压 ($n = 3$)	6

注: HUTT: 直立倾斜试验

表 3 HUTT 阴性组和 HUTT 阳性组各时间段发作频次的比较 [次 (%)]

组别	时间段			
	6:00am~12:00am	12:00am~18:00pm	18:00pm~24:00pm	00:00am~06:00am
HUTT 阴性组 ($n = 130$)	150 (45.2)	112 (33.7)	53 (16.0)	17 (5.1)
HUTT 阳性组 ($n = 281$)	387 (51.4)*	209 (27.8)	124 (16.5)	33 (4.4)

注: HUTT: 直立倾斜试验; HUTT 阳性组内与其他时间段比较 * $P < 0.05$, $F = 5.829$

表 4 HUTT 阳性组中各反应类型 (OH、OHT 除外) 在各时间段发作频次的比较 [次 (%)]

类型	时间段			
	6:00am~12:00am	12:00am~18:00pm	18:00pm~24:00pm	00:00am~06:00am
体位性心动过速综合征 ($n = 34$)	61 (58.7)	28 (26.9)	13 (12.5)	2 (1.9)
血管迷走性晕厥血管抑制型 ($n = 145$)	185 (47.9)	107 (27.7)	70 (18.1)	24 (6.2)
血管迷走性晕厥混合型 ($n = 18$)	119 (56.4)	56 (26.5)	31 (14.7)	5 (2.4)
血管迷走性晕厥心脏抑制型 ($n = 80$)	20 (44.4)	15 (33.3)	10 (22.2)	0 (0.0)

注: HUTT: 直立倾斜试验; OH: 直立性低血压; OHT: 直立性高血压。 $\chi^2 = 20.566$, $P = 0.057$

表 5 不同性别患者在各个时间段晕厥发作频次的比较 [次 (%)]

性别	时间段			
	6:00am~12:00am	12:00am~18:00pm	18:00pm~24:00pm	00:00am~06:00am
男性 (n=165)	260 (53.5) [*]	142 (29.2)	67 (13.8) [*]	17 (3.5)
女性 (n=246)	277 (46.2)	179 (29.9)	110 (18.4)	33 (5.5)

注: 同时间段与女性比 ^{*}P<0.05**表 6 不同年龄段在各个时间段晕厥发作频次的比较 [次 (%)]**

年龄段	时间段			
	6:00am~12:00am	12:00am~18:00pm	18:00pm~24:00pm	00:00am~06:00am
<12 岁 (n=121)	139 (60.7)	64 (27.9)	64 (27.9)	5 (2.2)
12~18 岁 (n=141)	160 (51.8)	92 (29.8)	52 (16.8)	5 (1.6)
19~30 岁 (n=45)	35 (55.6)	13 (20.6)	12 (19.0)	3 (4.8)
31~50 岁 (n=76)	37 (35.9)	27 (26.2)	28 (27.2)	11 (10.7)
>50 岁 (n=28)	16 (32.7)	13 (26.5)	11 (22.4)	9 (18.4)

注: $\chi^2=46.285$, $P<0.001$

3 讨论

晕厥可发生在各个年龄段, 但主要发生在年轻人, 特别是儿童和青少年^[9]。本文研究对象也体现出以青少年为主(63.7%), 年龄在 HUTT 阳性组低于 HUTT 阴性组($P=0.010$)。女性比男性对晕厥更易感^[9], 本研究中女性占 59.9%。

人类的心血管功能活动大多数表现出昼夜节律^[10]。NMS 的发生主要由自主神经功能调节失衡所致^[10]。Zoghi 等^[11]及 Mineda 等^[12]报道 VVS 患者的晕厥发作存在昼夜节律, 晕厥发作主要发生在 6:00am~12:00am。Kula 等^[13]报道校正 QT 间期离散度(QTcd)在 HUTT 阳性患者中表现出昼夜节律, 在早晨和深夜表现出峰值, 患者晕厥的发作主要发生在早晨, 且这些患者中 QTcd 在早晨的峰值与晕厥发作高峰的时间一致; 而 HUTT 阴性患者的 QTcd 在一天中无明显变化。但也有报道 QTcd 在 HUTT 阳性患者与 HUTT 阴性患者不存在差异^[9]。本研究中, 所有患者在各时间段的晕厥发作频次存在差异, 多发生在上午, 其次是下午, 夜间最少; HUTT 阳性患者晕厥发作表现出昼夜节律, 发作主要在上午; HUTT 阴性组晕厥发作次数亦多见于上午, 但 HUTT 阴性组在各时间段的晕厥发作频次未见明显差异; HUTT 阳性组和 HUTT 阴性组或不同反应类型(OH 及 OHT 除外)的患者在一天内各个时间段晕厥发作频次比较均未见统计学差异($P>0.05$)。因此, 可以认为 NMS 患者的晕厥发作主要在上午。

目前, 鲜有研究报道晕厥的时间发作节律在性别上存在差异。评估心血管自主神经功能的金标准是体位变化时的血压和心率^[14]。Ndayisaba 等^[14]报道男性和女性在体位变化时具有不同的血压和心率变化。在

平卧位时, 平均心率女性明显高于男性, 而在 BHUT 阶段中, 平均心率的变化未见性别差异; 男性的收缩压(SBP)和舒张压(DBP)不管在平卧位还是 BHUT 阶段中, 都显著高于女性; 而在 BHUT 中血压的变化未见性别差异。van Dijk 等^[15]研究发现晕厥发作的时间节律在性别之间没有差异。本研究发现男性和女性患者在各时间段上的晕厥发作频次存在差异, 发生晕厥在上午男性多于女性, 在晚上女性多于男性。

哺乳动物包括人类, 昼夜节律的特点随着年龄增长而改变, 通常表现为时相的提前或振幅的减小, 或者两者兼有^[16]。Otsuka 等^[16]在研究不良心血管反应与血压昼夜节律中断的关系中发现, 虽然研究对象(39~74 岁)的 SBP 和 DBP 的昼夜振幅在不同年龄组间未见明显差异, 但所有指标(包括心率、收缩压、舒张压)在 1 天中的峰值期均随着年龄的增长而显著提前, 同时, 血压昼夜节律中断的发病率随着年龄增长而升高。Finucane 等^[17]认为受损的体位性血压反应和相关的低血压症在临床上具有重要意义, 通常用来判断个体是否具有晕厥、不明原因晕倒、自主神经功能障碍的高危因素。Finucane 等^[17]在研究年龄相关的体位性血压变化时报道, 老年人(≥ 60 岁)在直立后更容易出现受损的血压稳定性, 血压稳定时间 >30 秒, 而在 50~59 岁的研究人群中表现出较快的血压稳定时间, 血压稳定时间 ≤ 30 秒, 在正常范围内。受损的血压稳定性的发病率随年龄增长而呈上升趋势。van Dijk 等^[15]研究发现晕厥发作的时间节律在年长一代和年轻人之间没有差异。本研究中, 不同年龄段的患者, 在各时间段晕厥发作频次存在差异, 发生晕厥在上午儿童多于成人, 在晚上及夜间成人多于儿童, 且患者年龄越小, 上午发生晕厥频次越多; 患者年龄越大, 夜间发生晕厥频次越多。

本研究中, 另一个显著的特征是晕厥发作发生在夜间。虽然大多数的 VVS 发作由于直立应激引起, 但也可以发生在平卧位或睡眠中^[18]。Hu 等^[19]发现健康个体在与生物学的夜晚有关联的昼夜阶段(在这些个体中大概是 10:30pm~10:30am)体现出对 HUTT 中出现的先兆晕厥有更高的易感性, 比如在 4:30am 发生先兆晕厥的概率比 4:30pm 要高出 20 倍以上, 因此, Hu 等认为夜间进行 HUTT 也许是更好

地发现具有晕厥高危因素的个体的敏感方法。在本研究中,在夜间发生晕厥的患者有 38 例,共发生晕厥 50 次,其中 HUTT 阳性患者 25 例,共发生晕厥 33 次, HUTT 阴性患者 13 例,共发生晕厥 17 次,这些患者是因为夜间上厕所、或感觉头晕、腹部不适或噩梦等原因醒来,而后在床上平卧时、马上坐起或马上站立时发生晕厥。其余患者夜间未出现晕厥,很有可能这些个体处于无症状期,因为他们在夜间睡眠时一直没有体验过直立应激,或者是他们在睡眠过程中有晕厥发作但是没有被发现。因此,有晕厥高危因素的患者并且经常在夜间倒班的工人、飞行员,或是有多尿、失眠或其他睡眠障碍的人们在夜间应该注意避免晕厥发作,保护人身安全。

晕厥不仅具有昼夜节律,可能还具有超昼夜节律、季节节律。Zoghi 等^[11]报道晕厥在每周的中期(周四,或周三至周五)($P<0.05$)发作的频率较高,且晕厥的发作频率在每周的工作日(周一至周五)以及在周末两者之间差异存在统计学意义(75.5% vs 24.5%, $P<0.01$),且晕厥的这些发作节律与 VVS 类型、性别和晕厥发作频次之间没有关联($P>0.05$)。而 van Dijk 等^[15]发现晕厥发作在一周内的时间、月份、季节之间没有差异。我们的研究仅对晕厥的昼夜节律进行研究,未对一周内的时间、月份、季节间的发作节律进行研究。

HUTT 是目前诊断 NMS 的准金标准,但 HUTT 的假阳性和假阴性会影响本研究的结果。我们是对患者既往晕厥发作的次数及其发生时间进行统计,患者对发作时间的记忆不准确也会对本研究的结果产生影响。本研究对象 65 岁以上的晕厥患者较少,年龄分布不均也会影响整个人群的晕厥发作昼夜节律的结果。但根据以上研究发现,晕厥发作存在昼夜节律,晕厥发作主要发生在上午,存在性别及年龄差异。

参考文献

- [1] Tretter JT, Kavey RE. Distinguishing cardiac syncope from vasovagal syncope in a referral population. *J Pediatr*, 2013, 163: 1618–1623.
- [2] Sutton R. clinical classification of syncope. *Prog Cardiovasc Dis*, 2013, 55: 339–344.
- [3] Tsimakouridze EV, Alibhai FJ, Martino TA. Therapeutic applications of circadian rhythms for the cardiovascular system. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 77.
- [4] Watanabe Y, Halberg F, Otsuka K. Toward a personalized chronotherapy of high blood pressure and a circadian overswing. *Clin Exp Hypertens*, 2013, 35: 257–266.
- [5] Chu W, Wang C, Lin P, et al. Transient aphasia: a rare complication of head-up tilt test. *Neurol Sci*, 2014, 35: 1127–1132.
- [6] Landero J. Postural orthostatic tachycardia syndrome: a dermatologic perspective and successful treatment with losartan. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2014, 7: 41–47.
- [7] Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*, 2011, 21: 69–72.
- [8] 王成, 邹润梅. 儿童直立性高血压研究进展. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29: 2–5.
- [9] Tanrıverdi YS, Binnetoğlu K, Babaoğlu K, et al. Predictors of vasovagal syncope recurrence in children and adolescents and value of head-up tilt test. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2013, 13: 688–694.
- [10] 廖冬磊, 许毅, 王成. 不明原因晕厥的时间节律. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29: 1033–1035.
- [11] Zoghi M, Duygu H, Gungor H, et al. Circadian and infradian rhythms of vasovagal syncope in young and middle-aged subjects. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2008, 31: 1581–1584.
- [12] Mineda Y, Sumiyoshi M, Tokano T, et al. Circadian variation of vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000, 11: 1078–1080.
- [13] Kula S, Olgunturk R, Tunaoglu FS, et al. Circadian variation of QTc dispersion in children with vasovagal syncope. *Int J Cardiol*, 2004, 97: 407–410.
- [14] Ndayisaba JP, Fanciulli A, Granata R, et al. Sex and age effects on cardiovascular autonomic function in healthy adults. *Clin Auton Res*, 2015, 25: 317–326.
- [15] van Dijk N, Boer MC, De Santo T, et al. Daily, weekly, monthly, and seasonal patterns in the occurrence of vasovagal syncope in an older population. *Europace*, 2007, 9: 823–828.
- [16] Otsuka K, Okajima K, Oinuma S, et al. Aging and circadian disruption of blood pressure observed using 7-day/24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62: 2213–2215.
- [17] Finucane C, O'Connell MD, Fan CW, et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study findings from the Irish longitudinal study on ageing (TILDA). *Circulation*, 2014, 130: 1780–1789.
- [18] Overdijk MJ, Saal DP, Thijs RD, et al. Unexplained loss of consciousness: the diagnosis is never based on one symptom. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2015, 159: A8626.
- [19] Hu K, Scheer FA, Laker M, et al. Endogenous circadian rhythm in vasovagal response to head-up tilt. *Circulation*, 2011, 123: 961–970.

(收稿日期: 2016-04-10)

(编辑: 许菁)

临床研究

超声引导下穿刺抽吸血肿加人工压迫治疗医源性股动脉假性动脉瘤

陈刚, 郑黎晖, 吴灵敏, 张澍, 姚焰

摘要

目的: 探讨超声引导下穿刺抽吸血肿加人工压迫治疗心脏介入术后股动脉假性动脉瘤的安全性和有效性。

方法: 分析 27 例心脏介入操作术后出现的股动脉假性动脉瘤患者, 其中男性 14 例, 女性 13 例, 平均年龄 (53.5 ± 11.4) 岁。首先利用超声定位股动脉假性动脉瘤体、瘤体颈部和供应动脉位置, 然后在超声引导下采用 18 号穿刺针, 穿刺进入瘤体中心并且抽吸瘤体内血液, 同时由助手采用人工方法压迫股动脉假性动脉瘤颈部和瘤体, 阻断供应动脉和股动脉假性动脉瘤之间的交通。压迫时间为 15 min, 之后用绷带加压包扎, 嘱患者平卧 12 h, 保持患侧下肢平直。术后 24 h 和 1 个月均复查下肢血管超声。

结果: 24 例 (88.9%) 患者一次抽吸压迫成功; 2 例 (7.4%) 患者第一次抽吸压迫后瘤体未完全闭塞, 给予再次抽吸压迫后成功; 1 例 (3.7%) 患者因合并股动静脉瘘, 抽吸压迫后股动脉假性动脉瘤腔未完全闭合, 但瘤体较压迫前明显缩小。总体治疗成功率为 96.3% (26/27 例)。无操作相关并发症发生。

结论: 在超声引导下穿刺抽吸血肿加人工压迫治疗医源性股动脉假性动脉瘤安全、有效。

关键词 血肿; 动脉瘤, 假性; 超声检查, 介入性

Hematoma Aspiration With Manual Compression for Treating the Patients of Iatrogenic Femoral Pseudoaneurysm Under Ultrasound Guidance

CHEN Gang, ZHENG Li-hui, WU Ling-min, ZHANG Shu, YAO Yan.

Center of Arrhythmia, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Correspondence Author: YAO Yan, Email: ianyao@263.net.cn

Abstract

Objective: To study the safety and efficacy of hematoma aspiration with manual compression for treating the patients of femoral pseudoaneurysm after cardiac catheterization under ultrasound guidance.

Methods: A total of 27 patients suffering from post-catheterization iatrogenic femoral pseudoaneurysm were analyzed including 14 male and 13 female at the mean age of (53.5 ± 11.4) years. The body, neck and blood supply area of pseudoaneurysm were located by ultrasonography; 18 gauge needle was punctured into the center of pseudoaneurysm to aspirate blood, meanwhile the neck and body of pseudoaneurysm were manually compressed to block blood supply for relevant artery under ultrasound guidance. Manual compression was conducted for 15 min followed by bandage compression; the patients were lie on the back and kept lower extremity straight for 12 hours. Ultrasonography was performed at 24 hours and 1 month after the operation in all patients respectively.

Results: There were 24/27 (88.9%) patients having successful aspiration with manual compression at first time; 2 (7.4%) having incomplete occlusion at first time and the success was obtained by second time; 1 having incomplete occlusion due to coexisted femoral arteriovenous fistula, while the body of pseudoaneurysm was obviously decreased. The overall success rate was 96.3% (26/27), no procedural complication occurred.

Conclusion Ultrasonography guided hematoma aspiration with manual compression has been safe and effective for treating the patients of iatrogenic femoral pseudoaneurysm.

Key words Hematoma; Aneurysm, pseudo; Ultrasonography, interventional

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:170.)

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心律失常诊治中心
作者简介: 陈刚 副主任医师 博士 主要从事心律失常的介入治疗 Email: gangchen1999@aliyun.com 通讯作者: 姚焰 Email: ianyao@263.net.cn
中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0170-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.014

随着心脏导管介入技术的广泛开展, 股动脉穿刺相关的医源性股动脉假性动脉瘤(以下简称假性动脉瘤)日益常见, 成为各类经皮穿刺股动脉进行诊断和治疗术后最常见的并发症之一, 其发生率为 0.5%~8%^[1-5]。假性动脉瘤可引起患者腹股沟疼痛、肿胀、肢体缺血、皮肤坏死, 甚至自发破裂出血, 导致严重的后果^[1,2]。

对于假性动脉瘤的治疗, 最初是采用外科手术修补术, 但文献报道约 20% 的患者可能发生大出血、感染甚至死亡, 因此这一方法在临床应用受到限制^[6]。Fellmeth 等^[7]首先报告了在超声引导下采用无创人工压迫方法治疗假性动脉瘤, 很快就取代了外科修补术, 成为临床一线治疗方法, 但其缺点是总体成功率较低, 仅为 74% 左右, 并且血管压迫时间冗长, 医生疲劳难耐, 患者在压迫期间疼痛明显, 常常需静脉注射镇静剂才能进行操作^[8-10]。之后出现了超声引导下凝血酶注射治疗假性动脉瘤的方法, 其总体成功率 >90%, 简便有效^[11-13], 但凝血酶注射可能引起的动脉血栓栓塞、过敏反应、病毒感染等又限制了这一方法的应用^[14, 15]。因此, 临床上急需一种简便、安全有效的方法治疗假性动脉瘤。

我们自 2007-01 以来对心脏导管介入术后出现假性动脉瘤的患者, 采用超声引导下穿刺抽吸血肿加人工压迫的方法治疗, 取得了良好效果, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

研究对象: 分析 2007-01 至 2013-05 间我院发生假性动脉瘤 27 例患者的临床资料。其中男性 14 例, 女性 13 例; 平均年龄(53.5 ± 11.4)岁。假性动脉瘤发生于心律失常和冠状动脉导管介入术后, 均表现为腹股沟搏动性肿块, 经多普勒超声诊断为假性动脉瘤。症状包括腹股沟疼痛($n=21$)和(或)局部肿胀($n=19$); 介入操作至诊断假性动脉瘤的时间平均为(2.0 ± 1.4)天。诊断时仍维持抗凝或抗血小板治疗者 10 例。27 例患者均为单个假性动脉瘤形成, 瘤体长径为 17~72 mm; 宽径为 8~39 mm; 假性动脉瘤颈部宽度为 1~3 mm。3 例患者合并股动静脉瘘。所有患者股动脉远端血流通畅, 股静脉均未见血栓形成。临床资料详见表 1。

表 1 27 例患者的临床及超声资料

项目	数值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.5 ± 11.4
男性[例(%)]	14 (51.9)
合并症[例(%)]	
高血压病	7 (25.9)
糖尿病	4 (14.8)
冠心病	6 (22.2)
脑梗塞	2 (7.4)
风湿性心脏病	1 (3.7)
超声心动图检查	
左心室舒张末径(mm, $\bar{x} \pm s$)	48.4 ± 4.6
左心室射血分数(%, $\bar{x} \pm s$)	62 ± 5
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.9 ± 3.1
确诊时间(d, $\bar{x} \pm s$)	2.0 ± 1.4
接受抗凝治疗[例(%)]	10 (37.0)
股动脉假性动脉瘤特点[例(%)]	
症状	
腹股沟疼痛	19 (70.4)
局部肿胀	21 (77.8)
局部听诊杂音	27 (100.0)
供应动脉	
股总动脉	16 (59.3)
股浅动脉	11 (40.7)
瘤体长径(mm, $\bar{x} \pm s$)	37.3 ± 13.1
瘤体宽径(mm, $\bar{x} \pm s$)	18.1 ± 8.4
瘤体颈部宽度(mm, $\bar{x} \pm s$)	1.8 ± 0.5
瘤体颈部血流速度(m/s, $\bar{x} \pm s$)	2.3 ± 1.1
合并动静脉瘘[例(%)]	3 (11.1)

治疗方法: 采用 GE LOGIQ S8 或 SIEMENS Acuson Antares 彩色多普勒超声仪, 线阵探头, 频率 2~9 MHz。取仰卧位, 术前超声定位股动脉、假性动脉瘤颈部和瘤体的位置关系, 测量假性动脉瘤颈部的宽度、瘤体长径和宽径。

操作分为 3 步:(1) 超声定位假性动脉瘤瘤体中心及瘤体颈部位置, 标记于皮肤上, 消毒铺巾, 以 0.5% 的利多卡因局部麻醉。(2) 超声引导下用 18 号穿刺针连接 20 ml 注射器, 保持负压下将穿刺针送入瘤体中央, 抽吸瘤体内的血液, 与此同时, 助手按照超声引导下人工压迫的方法^[11], 按压瘤体颈部和瘤体周围皮肤, 阻断供应动脉和瘤体的交通; 抽吸直到将瘤体内积存的血液完全抽吸干净为止。再以超声探查, 发现瘤体内无活动性血流。(3) 撤出 18 号穿刺针, 继续压迫 15 min。结合床旁听诊股动脉假性动脉瘤杂音, 超声观察瘤体和瘤体颈部是否有活动性血流及足背动脉搏动分别作为压迫有效和压迫力度的指标。以弹力绷带加压包扎, 平卧 12 h, 期间患侧下肢保持平直, 并按摩下肢, 预防下肢血栓形成。次日复查股动脉多普勒超声。

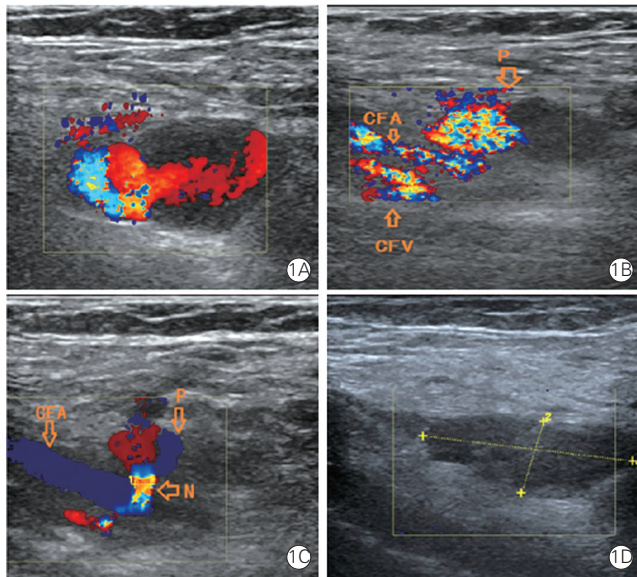
假性动脉瘤治疗成功标准定义为假性动脉瘤的瘤腔内出现不均质类实性回声、彩色多普勒显示瘤体内无活动性血流, 以及血栓形成, 股动脉与瘤体间的血流交通消失。若超声仍可见假性动脉瘤存在,

可再次进行穿刺抽吸和压迫治疗。术后 1~6 个月门诊定期复查股动脉多普勒超声。

统计学处理: 计量资料以均数 \pm 标准差表示, 计数资料以百分比表示。

2 结果

24 例 (88.9%) 患者均一次抽吸压迫后瘤腔内完全血栓形成, 股动脉与瘤体间的血流交通消失, 假性动脉瘤闭合, 治疗成功 (图 1)。2 例 (7.4%) 患者首次抽吸后 24 h 复查超声发现瘤体内仍然有活动性血流, 2 例均为本研究早期的病例, 1 例为首次压迫后韧带移位, 另 1 例为瘤腔内未能充分血栓形成, 均在第二次抽吸压迫治疗成功。仅 1 例 (3.7%) 合并动静脉瘘的患者于术后 1 天复发, 但瘤腔明显缩小, 因患者不愿意再次压迫, 选择保守治疗。27 例患者的总体治疗成功率为 96.3%。



注: 1A: 治疗前超声多普勒可见假性动脉瘤内活动性血流; 1B: 假性动脉瘤 (P)、股总动脉 (CFA) 及股总静脉 (CFV) 位置关系; 1C: 假性动脉瘤 (P)、瘤体颈部 (N) 和股总动脉 (CFA) 位置关系; 1D: 治疗后超声多普勒显示瘤体内无活动性血流, 瘤腔内完全血栓形成

图 1 假性动脉瘤治疗前后的超声图像

27 例患者中的 10 例 (37%) 患者因心房颤动射频消融或冠状动脉支架置入在抽吸前持续抗凝治疗。心房颤动患者抽吸前, 停用 1 次低分子肝素和 (或) 华法林; 冠状动脉支架置入术后患者全程不停用阿司匹林和氯吡格雷, 仅需穿刺前停用 1 次低分子肝素。在抽吸 12 h 后, 检查多普勒超声证实假性

动脉瘤闭合后, 即可恢复使用低分子肝素和 (或) 华法林治疗。所有这 10 例患者在一次抽吸压迫后, 其假性动脉瘤均成功闭合。

患者的临床症状包括腹股沟疼痛 ($n=19$) 和 (或) 局部肿胀 ($n=21$)。在抽吸出瘤体内的血液后, 瘤体的张力降低, 患者的疼痛及肿胀感即刻明显减轻, 因此患者对于穿刺后的人工压迫耐受性良好, 无需额外止痛或镇静治疗。无一例患者压迫后出现远端动脉或静脉血栓栓塞, 没有与操作相关的并发症发生。

术后 1~6 个月, 所有患者复查下肢血管超声, 未出现假性动脉瘤再发。

3 讨论

尽管一些较小的假性动脉瘤有自愈的可能, 但直径 >1.8 cm 的假性动脉瘤往往很难自行闭合^[12]。文献报道直径 >2 cm 的假性动脉瘤多合并明显的腹股沟肿胀、疼痛, 假性动脉瘤压迫周围动脉还可能导致远端肢体缺血坏死、神经损伤和皮肤坏死等。此外, 因股动脉与假性动脉瘤之间存在较大的压力差, 假性动脉瘤有进一步扩大和破裂出血的风险, 因此一旦明确诊断, 应早期积极治疗。传统外科修补治疗创伤大、风险高, 部分患者可能出现出血、神经痛甚至死亡, 且恢复时间长^[6,16]。超声引导下压迫法已取代外科手术、成为治疗假性动脉瘤的首选疗法, 但压迫时间可长达 30~104 min^[11], 医生疲劳不堪, 而压迫导致患者局部组织疼痛剧烈、难以耐受, 多需要镇静麻醉辅助。超声引导下单纯人工压迫方法对假性动脉瘤治疗的成功率在 74% 左右, 对于抗凝治疗的患者成功率仅为 25%~35%^[7,9-11], 效果不令人满意。超声引导下单纯人工压迫方法可能出现瘤腔增大, 破裂, 皮肤坏死等相关并发症^[7,9,10]。尽管新近报道的超声引导下注射凝血酶法简便有效^[11,17], 但凝血酶注射可能引起动脉血栓栓塞、过敏反应和病毒感染^[18-21]。采用自体凝血酶或重组人凝血酶能一定程度减轻过敏反应和病毒感染风险, 但并不能降低动脉血栓栓塞的风险^[22,23]。

为克服上述方法的缺点, 本组病例采用了超声引导下穿刺抽吸血肿加人工压迫治疗的新方法治疗假性动脉瘤, 即在超声引导下穿刺抽吸瘤体内的血液, 同时压迫瘤体颈部和周围阻断供应动脉和瘤腔间的交通, 充分抽吸瘤腔内残存血液后, 人工压迫

15 min。由于在穿刺抽吸出瘤腔内的血液后,再压迫阻断供应动脉和瘤体的交通,促使瘤体内的血液减少、张力迅速下降,对周围组织的压力也迅速降低。因此,患者的疼痛感和局部肿胀感明显减轻,进而能轻松耐受后续的人工压迫,避免了以往单纯超声引导下压迫所致的剧烈疼痛和瘤体破裂出血等情况。另外,瘤体自身张力下降,有利于压迫力量直接作用于瘤体颈部,更为有效地阻断供应动脉和瘤体之间的交通。在穿刺抽吸后,由于瘤体内残存的血流量少,有利于促进瘤体内血栓形成,更快地闭合瘤体。因此在本组研究中,即便因合并冠心病或心房颤动需要抗凝和(或)双联抗血小板治疗的 10 例患者,也均治疗成功。

本组研究中 1 例患者瘤腔未能完全闭合,可能与其合并动静脉瘘以及假性动脉瘤发生于本研究的早期阶段,研究经验相对较少有关。尽管如此,采用我们的方法,也使得瘤腔明显缩小。

总之,本文发现对于心脏导管介入术后假性动脉瘤患者,超声引导下穿刺抽吸血肿加人工压迫治疗简便、安全和有效,无需局部使用凝血酶,总体成功率可达 96.3%,无并发症发生。

参考文献

- [1] Wyman RM, Safian RD, Portway V, et al. Current complications of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol*, 1988, 12: 1400-1406.
- [2] Schneider C, Malisius R, Kuchler R, et al. A prospective study on ultrasound-guided percutaneous thrombin injection for treatment of iatrogenic post-catheterisation femoral pseudoaneurysms. *Int J Cardiol*, 2009, 131: 356-361.
- [3] 郭金成,刘长虹,王爱荣,等. 冠状动脉介入诊疗术后假性动脉瘤 12 例. *中国循环杂志*, 2002, 15: 56.
- [4] Hussein H, Kassem M, Farouk E. Incidence and predictors of post-catheterization femoral artery pseudoaneurysms. *Egypt Heart J*, 2013, 65: 213-221.
- [5] Dangas G, Mehran R, Kokolis S, et al. Vascular complications after percutaneous coronary interventions following hemostasis with manual compression versus arteriotomy closure devices. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38: 638-641.
- [6] Lumsden AB, Miller JM, Kosinski AS, et al. A prospective evaluation of surgically treated groin complications following percutaneous cardiac procedures. *Am Surg*, 1994, 60: 132-137.
- [7] Fellmeth BD, Roberts AC, Bookstein JJ, et al. Postangiographic femoral artery injuries: nonsurgical repair with US-guided compression. *Radiology*, 1991, 178: 671-675.
- [8] Schaub F, Theiss W, Busch R, et al. Management of 219 consecutive cases of postcatheterization pseudoaneurysm. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30: 670-675.
- [9] Edgerton JR, Moore DO, Nichols D, et al. Obliteration of femoral artery pseudoaneurysm by thrombin injection. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74: S1413-1415.
- [10] Eisenberg L, Paulson EK, Kliewer MA, et al. Sonographically guided compression repair of pseudoaneurysms: further experience from a single institution. *AJR Am J Roentgenol*, 1999, 173: 1567-1573.
- [11] Kang SS, Labropoulos N, Mansour MA, et al. Percutaneous ultrasound guided thrombin injection: a new method for treating postcatheterization femoral pseudoaneurysms. *J Vasc Surg*, 1998, 27: 1032-1038.
- [12] Kent KC, McArdle CR, Kennedy B, et al. A prospective study of the clinical outcome of femoral pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas induced by arterial puncture. *J Vasc Surg*, 1993, 17: 125-131; discussion 131-133.
- [13] 廖建宁,李斌,姜芳. 超声引导下注射凝血酶治疗假性动脉瘤一例. *中国循环杂志*, 2007, 22: 431.
- [14] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 1239-1312.
- [15] Elmahdy MF, Kassem HH, Ewis EB, et al. Comparison between ultrasound-guided compression and para-aneurysmal saline injection in the treatment of postcatheterization femoral artery pseudoaneurysms. *Am J Cardiol*, 2014, 113: 871-876.
- [16] Ricci MA, Trevisani GT, Pilcher DB. Vascular complications of cardiac catheterization. *Am J Surg*, 1994, 167: 375-378.
- [17] La Perna L, Olin JW, Goines D, et al. Ultrasound-guided thrombin injection for the treatment of postcatheterization pseudoaneurysms. *Circulation*, 2000, 102: 2391-2395.
- [18] Zarge J, Villemure P, Mathewson C, et al. Complications related to thrombin injection for pseudoaneurysm repair. *J Vasc Tech*, 2001, 25: 209-212.
- [19] Pope M, Johnston KW. Anaphylaxis after thrombin injection of a femoral pseudoaneurysm: recommendations for prevention. *J Vasc Surg*, 2000, 32: 190-191.
- [20] Sadiq S, Ibrahim W. Thromboembolism complicating thrombin injection of femoral artery pseudoaneurysm: management with intraarterial thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol*, 2001, 12: 633-636.
- [21] Hamraoui K, Ernst SM, van Dessel PF, et al. Efficacy and safety of percutaneous treatment of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysm by biodegradable collagen injection. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 1297-1304.
- [22] Quarby JW, Engelke C, Chitolie A, et al. Autologous thrombin for treatment of pseudoaneurysms. *Lancet*, 2002, 359: 946-947.
- [23] Chapman WC, Singla N, Genyk Y, et al. A phase 3, randomized, double-blind comparative study of the efficacy and safety of topical recombinant human thrombin and bovine thrombin in surgical hemostasis. *J Am Coll Surg*, 2007, 205: 256-265.

(收稿日期:2016-06-01)

(编辑:漆利萍)

临床研究

小于六个月婴幼儿主动脉缩窄离体球囊扩张效果研究

邱勇, 王葵亮, 任悦义, 曹倩

摘要

目的: 观察、评价小于六个月婴幼儿主动脉缩窄离体球囊扩张的可行性。

方法: 本中心 2011-01 至 2015-12 期间, 共有 13 例小于 6 个月龄主动脉缩窄婴幼儿, 男 9 例, 女性 4 例, 年龄 20 天~6 个月(平均 3.4 个月), 体重 3.6~6.2 kg(平均 4.8 kg)。术中切除主动脉狭窄段, 对其采用狭窄段直径 2~4 倍经皮血管成形术(PTA)外周球囊扩张, 计算狭窄段扩张前后直径变化, 并进行苏木精-伊红(HE)染色, 观察中层平滑肌变化。

结果: 其中 8 例合并非限制性室间隔缺损(其中 3 例行分期手术), 2 例房间隔缺损, 3 例主动脉瓣二瓣式, 3 例动脉导管未闭, 1 例心包积液。手术过程中留取 13 例主动脉缩窄患儿的主动脉狭窄段, 其中 9 例为隔膜型, 4 例为管型狭窄。行球囊扩张后, 其直径略有增长, 平均增长 0.2 mm, 未见明显变化, 采用 HE 染色示其内层粘膜脱落, 但中层平滑肌连续性完整。

结论: 球囊扩张治疗小于 6 个月龄婴幼儿主动脉缩窄效果差, 建议采用外科手术治疗此类患儿。

关键词 主动脉缩窄; 儿童, 学龄前; 血管成形术, 气囊

Effect of *in vitro* Balloon Dilatation for Treating Aortic Coarctation Infants Younger Than 6 Months

DI Yong, WANG Kui-liang, REN Yue-yi, CAO Qian.

Heart Center, Qingdao University Medical School Affiliated Women and Children's Hospital, Qingdao (266034), Shandong, China

Corresponding Author: DI Yong, Email: diyong912@163.com

Abstract

Objective: To evaluate the feasibility of *in vitro* balloon dilatation for treating aortic coarctation infants younger than 6 months.

Methods: A total of 13 aortic coarctation infants treated in our hospital from 2011-01 to 2015-12 were summarized. The patients were at the mean age of 3.4 months (from 20 days to 6 months), with the mean body weight of 4.8 kg (from 3.6 kg to 6.2 kg) including 9 male. Aortic coarctation segments were resected during the operation and the resected segments were expanded by percutaneous transluminal angioplasty (PTA) via (2-4) times diameter balloon dilatation. The diameters of resected aortic segments were recorded before and after expansion; the change of vascular middle smooth muscle layer was observed by HE staining.

Results: There were 8 cases with non-restricted ventricular septal defect (VSD) and 3 of them received staging operation, 2 with atrial septal defect (ASD), 3 with bicuspid aortic valve, 3 with patent ductus arteriosus (PDA) and 1 with pericardial effusion. The resected aortic segments presented that 9 patients had diaphragm type narrow and 4 had tube type narrow. After PTA, the diameters of resected aortic segments were slightly increased for the mean of 0.2 mm and no obvious change was observed; HE staining showed that the vascular inner mucosa was shed, while the middle smooth muscle layer was intact.

Conclusion: Balloon dilatation had the poor effect for treating aortic coarctation infants younger than 6 months; surgical procedure could be applied for treating the relevant patients.

Key words Aortic coarctation; Children, pre-school; Angioplasty, balloon

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:174.)

基金项目:2014 年青岛市医疗卫生 A 类重点学科资助(编号 XK2014-001)

作者单位:266034 山东省青岛市, 青岛妇女儿童医院 心脏中心

作者简介: 邱勇 住院医师 硕士 主要从事先天性心脏病治疗研究 Email:diyong912@163.com 通讯作者: 邱勇

中图分类号:R541 文献标识码:A 文章编号:1000-3614 (2017) 02-0174-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.015

主动脉缩窄是指在动脉导管或动脉韧带临近区域主动脉的狭窄。目前治疗方式主要有外科手术、内科介入主动脉球囊成形术、支架置入术^[1]。随医疗水平的不断提高,越来越多的主动脉缩窄患儿在婴幼儿期得到诊断,并获得治疗。广大内科介入医生倾向于采用球囊扩张血管成形术,但这种治疗方式有其特有的适应症。对于婴幼儿主动脉缩窄能否采用此种治疗方法,存在较大争议^[2, 3]。本文选取 13 例小于 6 个月先天性局限性主动脉缩窄婴幼儿离体狭窄主动脉段行球囊扩张,并观察效果,以其为临床实践提供参考。

1 资料与方法

临床资料:回顾本心脏中心 2011-01 至 2015-12 共 5 年间确诊并行手术治疗先天性局限性主动脉缩窄婴幼儿病例 13 例,男 9 例,女 4 例,年龄 20 天~6 个月,年龄均小于 6 个月,体重 3.6~6.2 kg,均伴有生长缓慢、饮食差等心力衰竭表现;足背动脉搏动减弱或未扪及,上肢无创血压较下肢高 30~50 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa);术前检查:均采用心脏超声多普勒检查确诊,心电图呈非特异性 ST-T 改变, X 线胸片提示左心增大,依据多排螺旋计算机断层摄影术(CT)主动脉成像测量主动脉缩窄部位,狭窄段直径 2~2.6 mm,均小于正常血管直径 1/2。手术前、麻醉后分别穿刺右侧桡动脉及足背动脉,测量上下肢有创血压,上肢血压高于下肢 30~45 mmHg,平均 41 mmHg。术中采用切除狭窄段,端端或端侧吻合主动脉。其中 8 例合并非限制性室间隔缺损(其中 3 例行分期手术),3 例主动脉瓣二瓣式,2 例动脉导管未闭,1 例心包积液。所有纳入研究的对象监护人均签署知情同意书。

离体狭窄主动脉段的采取方法:手术分两种方式。第一种采用胸骨正中切口,常规建立体外循环,切除狭窄段,主动脉直接端端或端侧吻合。第二种,常温下左后外侧剖胸矫治术。非体外循环下,切除狭窄段,主动脉直接端端或端侧吻合。手术均顺利完成。术中充分切除狭窄段主动脉及周围动脉导管组织,留取主动脉缩窄段,长度约 0.5~1 cm 左

右。留取标本后 5 min 内送至实验室行球囊扩张实验。立即观察狭窄段,采用直尺测量其直径。选用狭窄段直径 2~4 倍经皮血管成形术(PTA)外周球囊(Cordis 公司,美国),球囊完全抽瘪后,将狭窄段主动脉套于球囊中央,并缓慢充入生理盐水,球囊出现凹腰,继续冲入生理盐水直至球囊压力达(10 atm)左右,球囊完全膨胀,凹腰消失,缩窄主动脉变薄呈破裂趋势,固定压力泵,保持压力,维持球囊充盈状态 10 min 后,继续采用直尺测量狭窄段直径变化。分别由三位医师测量三次狭窄段主动脉内径,取平均值。然后立即将扩张后狭窄段送检病理科,行固定切片及病理苏木精-伊红(HE)染色,观察主动脉中层平滑肌的形态变化。整个过程中定时应用生理盐水湿润缩窄主动脉,避免血管干燥,肌肉细胞挛缩、坏死、变性,影响实验准确性。

2 结果

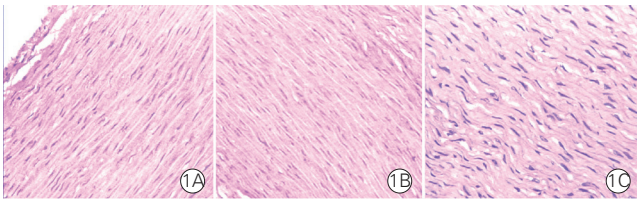
留取 13 例主动脉缩窄患儿的主动脉狭窄段的结果(表 1):13 例先天性局限性主动脉缩窄患儿中 9 例为隔膜型,狭窄处主动脉腔内可形成一个近似环状的隔膜,外观上与腔内隔膜相对应的主动脉呈腰状凹陷;4 例为管型狭窄,狭窄段主动脉呈长管状。

表 1 13 例主动脉缩窄患儿一般情况及离体狭窄段球囊扩张前后直径的变化

序号	年龄(月)	体重(kg)	合并疾病	病理分型	扩张前(mm)	球囊扩张后(mm)	扩张球囊(mm)
1	0.6	3.6	VSD/PDA	隔膜型	2.1	2.2	6
2	3.1	5.0	PDA	隔膜型	2.5	2.6	8
3	2.6	4.1	-	管型	2.4	2.6	8
4	5.0	6.0	VSD	隔膜型	2.5	2.7	8
5	3.4	5.2	VSD/ASD	管型	2.5	2.6	8
6	2.8	4.0	VSD	隔膜型	2.2	2.3	6
7	2.7	3.8	心包积液	隔膜型	2.4	2.5	8
8	6.0	6.0	VSD	管型	2.6	2.6	8
9	5.8	6.2	VSD	隔膜型	2.4	2.6	8
10	3.3	4.8	VSD/ASD	管型	2.2	2.5	6
11	4.0	5.2	-	隔膜型	2.1	2.2	6
12	2.2	4.2	VSD	隔膜型	2.4	2.5	8
13	3.0	4.8	PDA	隔膜型	2.2	2.3	6
平均值	3.4	4.8			2.3	2.5	7.2

注:VSD:室间隔缺损;PDA:动脉导管未闭;ASD:房间隔缺损;-:无

行球囊扩张的前后比较:对留取的狭窄段主动脉行球囊扩张后,直径与扩张前比较略有增长,平均增长 0.2 mm,未见明显变化。采用 HE 染色示其内层粘膜脱落(图 1),但中层平滑肌连续性完整(图 1B、1C),与未行球囊扩张病例切除缩窄主动脉段(图 1A)比较,中层平滑肌结构一致,未见紊乱断裂现象。



注: 1A: 扩张前主动脉; 1B、1C: 扩张后主动脉

图 2 离体主动脉缩窄段行球囊扩张前后的病理苏木精-伊红染色(X100)

3 讨论

主动脉缩窄是一种比较常见的先天性心脏病^[4]。以胸主动脉节段性狭窄, 导致狭窄近远端有明显压力阶差为特征。主动脉缩窄治疗目的是完全切除主动脉狭窄段, 重建主动脉正常血流通道, 使得血液循环恢复正常。主动脉缩窄球囊扩张血管成形术原理为适当撕裂主动脉内膜、中层平滑肌。因其操作简单, 治疗有效, 使其迅速成为该病首选治疗方式之一, 但对于是否适合婴幼儿治疗仍存在较大争议^[2,3,5], 主要是球囊成形术后会有较高发生再缩窄、主动脉夹层、主动脉瘤等多种并发症的可能性^[6]。目前主动脉缩窄患儿诊断年龄不断降低, 本心脏中心临床工作中发现单纯球囊扩张效果并不令人满意, 这一结果与很多学者观点相同, 本研究通过观察离体静态扩张缩窄主动脉的效果, 来研究单纯球囊扩张治疗的可行性, 从不同的侧面为球囊扩张手术适应症的确立提供佐证。研究中发现: 选取狭窄段直径 2~4 倍球囊扩张后, 即使维持压力 10 min, 弹性回缩力仍很强, 主动脉直径略有增长, 未能明显增大, 并且限制主动脉直径扩张的中层平滑肌没有被撕裂, 可以判断狭窄段前后压力阶差不会有明显改变。

目前, 很多学者以为对于未曾外科手术治疗的局限性、隔膜型主动脉缩窄患儿球囊扩张效果明显^[7]。但我们发现: 由于婴幼儿血管弹性优于成人, 血管扩张变异度大, 选用常规球囊扩张缩窄的主动脉, 即使撕裂部分主动脉内膜及中层平滑肌, 其回缩弹性仍较强, 血管直径不稳定, 造成手术效果差, 本研究 HE 染色也提示中层平滑肌连续性完整说明单纯球囊扩张无效。笔者认为这也是造成主动脉缩窄球囊扩张后再狭窄的原因之一。既往学者文献报告球囊扩张非常有效, 其中重要原因是患儿年龄偏大, 没有将低年龄低体重婴幼儿作为特殊人群单独分析。另一方面如果选用较大球囊有造成主动脉

瘤及主动脉夹层可能。本研究发现使用 2~4 倍狭窄段直径球囊扩张就会造成血管管壁变薄, 呈破裂趋势, 如果应用更大球囊导致主动脉瘤、动脉夹层可能性会相应增大, 危险性也增加。因此笔者以为低年龄患儿主动脉缩窄单纯采用球囊扩张治疗效果有限。采用单纯球囊扩张治疗主动脉缩窄, 一般以年龄 10 岁为限, 小于此年龄患者需置入有膨胀可能的支架为妥^[8], 目前受医疗条件及医疗伦理限制, 多次扩张支架治疗方式受到限制。随着医疗技术进步, 外科手术治疗主动脉缩窄手术效果明显, 各类并发症亦得到有效控制^[9, 10]。本中心大多数患儿采用主动脉远端和主动脉弓下缘吻合的扩大端侧吻合术, 术后发生狭窄的可能性更低^[11]。再狭窄、主动脉瘤、主动脉夹层及脊髓损伤等并发症亦控制在相当低的比例, 术后随访效果满意, 无再手术病例。因此笔者以为随着外科手术技术的提高, 主动脉缩窄球囊扩张成形术适宜年龄需重新确定, 对于小年龄低体重主动脉缩窄患儿, 尤其小于 6 个月患儿, 不适宜内科介入球囊扩张, 建议行外科手术矫治。

本研究存在一定的局限性, 试验中未能模拟正常血压状态, 所以没有能够观察到缩窄主动脉在正常血压时直径的变化。笔者将进一步实验, 完善此研究结果, 以更好的符合临床治疗。

参考文献

- [1] 李林林. 主动脉缩窄的治疗进展. 中国循环杂志, 2013, 28: 549-551.
- [2] Karl TR. Surgery is the best treatment for primary coarctation in the majority of cases. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2007, 8: 50-56.
- [3] Wong D, Benson LN, Van Aresdell GS, et al. Balloon angioplasty is preferred to surgery for aortic coarctation. Cardiol Young, 2008, 18: 79-88.
- [4] 周爱卿主编. 先天性心脏病心导管术. 上海: 上海科学技术出版社, 2009, 482-489.
- [5] Baker E. Controversy about coarctation. Cardiol Young, 2008, 18: 361-362.
- [6] Horvath R, Towgood A, Sandhu SK. Role of transcatheter therapy in the treatment of coarctation of the aorta. J Invasive Cardiol, 2008, 20: 660-663.
- [7] Abbruzzese PA, Aidala E. Aortic coarctation: an overview. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2007, 8: 123-128.
- [8] Kenny D1, Margey R, Turner MS, et al. Self-expanding and balloon expandable covered stents in the treatment of aortic coarctation with or without aneurysm formation. Catheter Cardiovasc Interv, 2008, 72: 65-71.
- [9] Fiore AC, Ruzemetov M, Johnson RG, et al. Selective use of left heart bypass for aortic coarctation. Ann Thorac Surg, 2010, 89: 851-856.
- [10] 罗国华, 闫军, 刘迎龙, 等. 婴幼儿主动脉缩窄合并心内复杂畸形的一期手术治疗. 中国循环杂志, 2010, 25: 132-134.
- [11] Thomson JD, Mulpur A, Guerrero R, et al. Outcome after extended arch repair for aortic coarctation. Heart, 2006, 92: 90-94.

(收稿日期: 2016-03-19)

(编辑: 曹洪红)

基础与实验研究

微小核糖核酸-31 对大肿瘤抑制因子 2 及心肌细胞肥大的调控作用

曾俊义, 张婉, 丁露, 魏云峰, 郑泽琪, 文通, 付勇南

摘要

目的: 通过下调肥大心肌细胞中微小核糖核酸(miR)-31 的表达, 观察 miR-31 对大肿瘤抑制因子 2 (LATS2) 及心肌细胞肥大的调控作用。

方法: 体外分离大鼠心肌细胞并连续培养 10 天, 按干预条件不同将心肌细胞分为 4 组: 空白对照组、单纯血管紧张素 II (Ang II) 干预组、miR-31 抑制物慢病毒感染组、阴性病毒感染组。培养第 8 天实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测各组心肌细胞 miR-31、LATS2 及肥大基因心房钠尿肽(ANP)、 β -肌球蛋白重链(β -MHC)表达。培养第 10 天心肌细胞荧光探针染色观察心肌细胞形态变化。蛋白免疫印迹(Western blot)检测 LATS2 蛋白表达变化。双荧光素酶报告基因质粒转染 293T 细胞并检测荧光素酶活性, 鉴定 miR-31 对 LATS2 的靶向作用。

结果: 与空白对照组相比, 单纯 Ang II 干预组 miR-31、心肌肥大基因 ANP、 β -MHC 表达水平均显著上升 ($P<0.05$), 心肌细胞相对表面积明显增大 ($P<0.05$), 而 LATS2 基因及蛋白表达明显下调 ($P<0.05$); 与单纯 Ang II 干预组比较, miR-31 抑制物慢病毒感染组 miR-31、心肌肥大基因 ANP、 β -MHC 表达明显下调 ($P<0.05$), 心肌细胞相对表面积减小 ($P<0.05$), 而 LATS2 在基因水平略有上升, 蛋白水平则显著上调 ($P<0.05$)。双荧光素酶报告基因检测显示 TRAF6-3' UTR+miR-146b 相对荧光素酶活性较 TRAF6-3' UTR+miR-NC 显著性下降 ($P<0.01$), LATS2-3' UTR+miR-31 相对荧光素酶活性较 LATS2-3' UTR-NC+miR-31 显著性降低 ($P<0.01$), 差异均有统计学意义。

结论: 下调肥大心肌细胞 miR-31 表达水平可一定程度逆转心肌细胞肥大, miR-31 靶向作用 LATS2 参与调控心肌细胞的肥大。

关键词 核糖核酸类; 肿瘤抑制蛋白质类; 肌细胞, 心脏

Regulatory Effects of miRNA-31 on LATS2 and Cardiomyocyte Hypertrophy in Rat's Cardiomyocyte *in vitro*

ZENG Jun-yi, ZHANG Wan, DING Lu, WEI Yun-feng, ZHENG Ze-qi, WEN Tong, FU Yong-nan.

Institute of Hypertension at Jiangxi Province, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang (330006), Jiangxi, China

Corresponding Author: WEI Yun-feng, Email: wyf5629@163.com

Abstract

Objective: To observe the regulatory effects of miRNA-31 (miR-31) on LATS2 and cardiomyocyte hypertrophy via down-regulating miR-31 expression in rat's cardiomyocytes *in vitro*.

Methods: Rat's cardiomyocytes were isolated and cultured for 10 days *in vitro*, according to different intervention methods, the cells were divided into 4 groups: ① Blank control group, ② AngII intervention group, ③ Lentivirus with miR-31 inhibitor infection group, ④ Negative lentivirus infection group. On day-8, gene expressions of MiR-31, LATS2, cardiac hypertrophy ANP and β -MHC were examined by qRT-PCR; on day-10, cell morphology was observed by fluorescence staining. LATS2 protein expression was examined by Western blot analysis. Dual luciferase reporter plasmids were transfected into 293T cells, then luciferase activity was detected to identify the targeting effect of miR-31 on LATS2.

Results: Compared with Blank control group, AngII intervention group showed increased gene expressions of miR31, cardiac hypertrophy ANP and β -MHC, $P<0.05$, enlarged cardiomyocyte surface, $P<0.05$; while decreased gene and protein

基金项目: 江西省卫生计生委科技计划(20161019)

作者单位: 330006 江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院 江西省高血压病研究所(曾俊义、张婉、丁露、魏云峰、郑泽琪), 心血管内科(文通、付勇南)

作者简介: 曾俊义 博士研究生 主要从事心血管重构基础与临床研究 Email: zjy1312@163.com 通讯作者: 魏云峰 Email: wyf5629@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0177-06 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.016

expressions of LATS2, $P < 0.05$. Compared with AngII intervention group, Lentivirus with miR-31 inhibitor infection group had down-regulated expressions of miR31, cardiac hypertrophy ANP and β -MHC, $P < 0.05$, reduced cardiomyocyte surface, $P < 0.05$; while slightly increased LATS2 gene expression and obviously increased protein expression, $P < 0.05$. Dual luciferase reporter assay presented that relative luciferase activity of TRAF6-3' UTR+miR-146b was significantly decreased than TRAF6-3' UTR+miR-NC, $P < 0.01$ and relative luciferase activity of LATS2-3' UTR+ miR-31 was significantly reduced than LATS2-3' UTR-NC+miR-31, $P < 0.01$.

Conclusion: Cardiomyocytes hypertrophy could be reversed at certain degree by down-regulating miR-31; the targeting effect of miR-31 on LATS2 was involved in cardiomyocyte hypertrophyregulation.

Key words Ribonucleases; Tumor suppressor proteins; Cardiomyocytes

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:177.)

临床多种心血管疾病都伴随心肌肥厚,早期心肌肥厚可产生诸多对机体有益的代偿反应,是一种适应性的病理改变,但持续的心肌肥厚将引发一系列心脏不良事件。越来越多的研究证明持续的心肌肥厚可导致心律失常、心力衰竭、猝死,是多种心血管事件的独立危险因素^[1, 2]。因此,探索心肌肥厚相关发生机制,寻找相应延缓甚或逆转心肌肥厚进展的治疗方法成为心血管相关疾病防治的重要措施。

导致心肌肥厚的因素多种多样,但其病理变化在细胞水平通常是心肌细胞体积增大,分子水平则表现为相关基因表达异常^[3, 4]。相关研究表明,微小核糖核酸(miR)-31在压力负荷改变诱导的肥厚心肌中的表达上调^[5, 6],大肿瘤抑制因子2(LATS2)通过调节心肌细胞的生长和凋亡来调控心室的大小,是心肌细胞的负性调控因子^[7]。可见miR-31与LATS2均参与了心肌细胞肥大的发生,并可能在心肌细胞肥大中发挥重要的调控作用。生物信息学分析表明,在众多miR-31的候选靶基因中,LATS2的3'非编码区(3'UTR)存在miR-31的结合位点,miR-31的种子序列(5'-GGCAAGA-3')与LATS2 mRNA的3'-UTR603-609核苷酸完全配对互补^[8],提示LATS2很可能是miR-31的靶基因,miR-31可能靶向调控LATS2的表达。本研究拟构建miR-31抑制物重组慢病毒感染心肌细胞肥大模型,以期阐明miR-31对LATS2及心肌细胞肥大的调控作用,并通过双荧光素酶报告基因系统进一步确定miR-31对LATS2的靶向调控作用。

1 材料与方法

材料及仪器:1~3天SD大鼠(南昌大学医学院

实验动物中心)。293T细胞株、miR-31抑制物慢病毒和双荧光素酶报告基因质粒(上海吉凯基因化学技术有限公司),双荧光素酶报告基因检测系统(美国Promega公司),X-tremegene HP(瑞士Roche公司),H-DMEM和胎牛血清(FBS)(美国Hyclone公司),胰蛋白酶、血管紧张素II(Ang II)和5-溴脱氧尿核苷(BrdU)(美国Sigma公司),TRIzol(美国Invitrogen公司),第一链互补脱氧核糖核酸合成试剂盒、荧光定量聚合酶链式反应试剂盒、微小核糖核酸荧光定量逆转录聚合酶链式反应试剂盒(美国GeneCopoeia公司),F-肌动蛋白荧光探针(ActinRedTM 555 ReadyProbes[®] Reagent)和增强型化学发光底物(美国Thermo公司),总蛋白提取试剂盒和二辛可宁酸(BCA)蛋白浓度测定试剂盒(南京诺唯赞生物技术有限公司),兔抗大鼠LATS2(美国Novus公司),兔抗大鼠 β -肌动蛋白(美国Santa Cruz公司),PBS缓冲液(NaCl, KCl, Na₂HPO₄, KH₂PO₄, pH7.4)。CO₂细胞培养箱和酶标仪(美国Thermo公司),荧光倒置显微镜(日本Nikon公司),荧光定量PCR仪(美国ABI公司),化学发光成像系统(美国GE公司)。

原代心肌细胞培养:分离新生SD大鼠心室组织,预冷PBS缓冲液中漂洗后转移至灭菌小青瓶中,将心肌组织剪成0.5~1.0 mm³;向组织碎块中加入5倍体积0.1%的胰蛋白酶,置37℃水浴震荡消化5 min,静置片刻后吸取上清液至盛有预冷终止液(胎牛血清和H-DMEM培养基混合液)的玻璃瓶中,重复消化12~16次,收集上清,直至组织碎块被完全消化;上清液经细胞筛网过滤后分装到离心管,500 g离心5 min收集细胞;将细胞接种于培养皿,加入含10%胎牛血清(FBS)的H-DMEM培养液,置于培养箱内差速贴壁2 h;吸取未贴壁细胞悬液计数,调整至适当浓度后接种于细胞培养板,加入含BrdU(终

浓度 0.1 mmol/L) 及 10%FBS 的 H-DMEM 培养液, 放入培养箱培养; 培养 48 h 更换含 Brdu (终浓度 0.1 mmol/L) 及 10%FBS 的 H-DMEM 新鲜培养液, 培养第 5 天细胞用于实验。

分组: 取原代培养第 5 天心肌细胞, 按干预条件不同分为 4 组: 空白对照组: 原代心肌细胞连续培养 10 天, 第 5 天无血清培养基培养 24 h, 完全培养基培养 1 天, 无 Ang II 继续培养 4 天; 单纯 Ang II 干预组: 原代心肌细胞连续培养 10 天, 第 5 天无血清培养基培养 24 h, 完全培养基培养 1 天, 1×10^{-6} mol/L Ang II 处理 4 天; miR-31 抑制物慢病毒感染组: 原代心肌细胞连续培养 10 天, 第 5 天 miR-31 抑制物慢病毒以感染复数 (MOI) 值 50 无血清培养基转染 24 h, 完全培养基培养 1 天, 1×10^{-6} mol/L Ang II 处理 4 天; 阴性病毒感染组: 原代心肌细胞连续培养 10 天, 第 5 天阴性对照慢病毒以 MOI 值 50 无血清培养基转染 24 h, 完全培养基培养 1 天, 1×10^{-6} mol/L Ang II 处理 4 天。各组分别于培养第 8 天收集部分样本检测基因, 培养第 10 天收集样本进行心肌细胞肥大荧光染色及检测蛋白表达。

实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应检测 miR-31、LATS2 及心肌细胞肥大基因的表达: 实验第 8 天取各组细胞进行总核糖核酸 (RNA) 提取、互补脱氧核糖核酸合成及荧光定量聚合酶链式反应, 分别按试剂说明书进行。miR-31 及内参 U6 引物由 GeneCopeia 公司提供 (引物 ID: RmiRQP1224、RmiRQP9003)。LATS2: 上游引物 5' -CCAACAGCAAGCACCCAGAG-3', 下游引物 5' -CGACCGCACCTCCTAACTC-3'; 心房钠尿肽 (ANP): 上游引物 5' -GGGGTAGGATTGACAGGAT-3', 下游引物 5' -CTCCAGGAGGGTATTACCA-3'; β -肌球蛋白重链 (β -MHC): 上游引物 5' -CCTCGCAATATCAAGGGAAA-3', 下游引物 5' -TACAGGTGCATCAGCTCCAG-3'; 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH): 上游引物 5' -CAAGTTCAACGGCACAGTCAAG-3', 下游引物 5' -ACATACTCAGCACCAGCATCAC-3'。以 U6 为内参, $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算 miR-31 相对表达量; 以 GAPDH 为内参, $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算 LATS2 基因及心肌细胞肥大基因相对表达量。

心肌细胞荧光染色: 心肌细胞接种于 24 孔细胞培养板, 实验第 10 天进行荧光染色。弃掉孔板

内的培养基, PBS 漂洗, 4% 的多聚甲醛 37℃ 固定 15 min, 1% Triton X 溶液室温下静置破膜 20 min, 滴加荧光染料 ActinRed™ 555 ReadyProbes® Reagent 于 37℃ 避光孵育 30 min, 300 nM 的 4',6-二脒基-2-苯基吡啶 (DAPI) 工作液 37℃ 避光孵育 10 min, PBS 充分漂洗后每孔加入 PBS 500 μ l, 荧光倒置显微镜下观察摄片, 图片分析软件测量心肌细胞表面积。

蛋白免疫印迹 (Western blot) 检测 LATS2 的表达: 实验第 10 天提取各组心肌细胞总蛋白, BCA 法测定蛋白含量^[9]。各组取 40 μ g 蛋白样品进行 SDS-PAGE 凝胶电泳, 蛋白分离后转移至醋酸纤维膜, 5% 牛奶封闭液室温封闭 1 h, 分别加入兔抗大鼠 LATS2 (1:2000) 及 β -肌动蛋白 (1:1000), 4℃ 孵育过夜, 脱色摇床洗膜 5 min \times 3 次, 以辣根过氧化物酶 (HRP) 标记二抗 (1:5000) 室温孵育 1 h, 洗膜后放入配制好的增强化学发光 (ECL) 工作液中显影, 随后置于化学发光成像系统中成像留照, 并用 Quantity One 软件进行目的条带光密度值分析。

双荧光素酶报告基因系统验证 miR-31 对 LATS2 的靶向调控作用: 对数生长期的 293T 细胞制成细胞悬液, 计数后接种于 24 孔培养板中 (细胞数约为 10^5 /孔), 37℃、5% CO₂ 培养箱培养至细胞融合度达到约 60%。将 miRNA 质粒 (miR-31、miR-NC) 与 3' UTR 荧光素酶质粒 (LATS2-3' UTR-NC、LATS2-3' UTR、LATS2-3' UTR-MU) 两两组合共转染 293T 细胞, 形成六个共转染组: LATS2-3' UTR-NC+miR-NC、LATS2-3' UTR-NC+miR-31、LATS2-3' UTR+miR-NC、LATS2-3' UTR+miR-31、LATS2-3' UTR-MU+miR-NC、LATS2-3' UTR-MU+miR-31; 另设阳性参照共转染组两组: TRAF6-3' UTR+miR-NC、TRAF6-3' UTR+miR-146b; 转染目的质粒时, 设置 0.5 μ g 绿色荧光蛋白 (GFP) 质粒单独转染, 观察质粒转染情况。各转染组质粒转染量分别为: 3' UTR 荧光素酶质粒 0.1 μ g, miR 质粒 0.4 μ g, 具体操作按 X-tremegene HP 转染试剂说明书进行。细胞转染 48 h 后按双荧光素酶报告基因检测说明书进行荧光素酶活性检测。

统计学处理: 使用 SPSS 17.0 统计软件分析。数据用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。分别用 Shapiro-Wilk 检验及 Levene' 检验分析样本数据分布特点及方差齐性。两组间计量资料比较, 符合正态分布资料采用 Students' t 检验, 反之则用 Mann-Whitney U 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

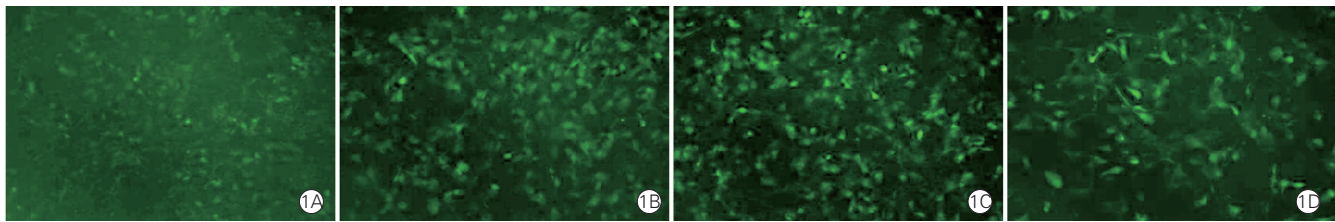
2 结果

miR-31 抑制物慢病毒感染组感染心肌细胞(图 1): 荧光显微镜下可见表达 GFP 的细胞随时间逐渐增多, 荧光强度不断增强。感染 48 h 即可见部分心肌细胞表达 GFP, 但荧光较弱; 72 h 大部分细胞表达 GFP, 荧光较前明显增强; 96 h 细胞 GFP 表达基本稳定, 绝大部分细胞呈强荧光表达; 持续观察至第 6 天, 荧光表达未见明显衰减。

荧光染色显示各组心肌细胞肥大情况(图 2): 单纯 Ang II 干预组(2.78 ± 0.23)较空白对照组(1.00 ± 0.06)细胞相对表面积明显增大($P < 0.05$); 与单纯 Ang II 干预组(2.78 ± 0.23)比较, miR-31 抑制物慢病毒感染组(1.67 ± 0.15)心肌细胞相对表面积减小($P < 0.05$), 而阴性病毒感染组(2.59 ± 0.21)细胞表面积与之相仿。

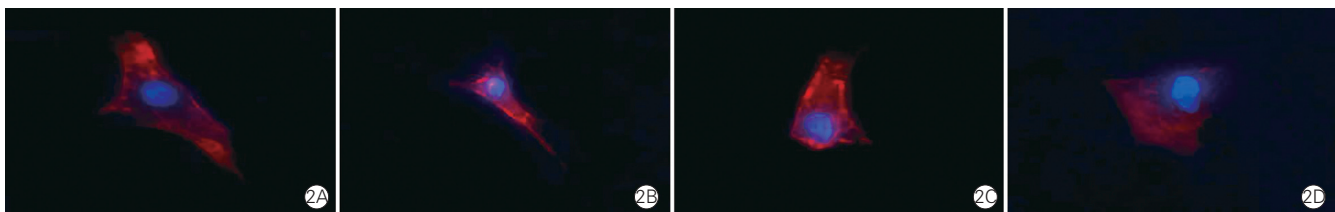
各组 miR-31、LATS2、ANP 及 β -MHC 相对表达量比较(表 1): 与空白对照组比, 单纯 Ang II 干预组 miR-31 及心肌肥大基因表达水平均显著上升($P < 0.05$), 而 LATS2 基因表达明显下调($P < 0.05$)。与 Ang II 干预组比较, miR-31 抑制物慢病毒感染组 miR-31 及心肌肥大基因表达明显下调($P < 0.01$), LATS2 基因表达略有上调($P > 0.05$), 但差异无统计学意义; 与 Ang II 干预组比较, 阴性病毒感染组 miR-31、LATS2 及肥大基因表达差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

Western blot 分析各组心肌细胞 LATS2 蛋白表达变化(图 3): Ang II 干预组(0.36 ± 0.02)较空白对照组(1.00 ± 0.05) LATS2 蛋白表达水平显著下调($P < 0.05$); 与 Ang II 干预组(0.36 ± 0.02)比较, miR-31 抑制物慢病毒感染组(0.83 ± 0.04) LATS2 表达明显上调($P < 0.05$), 而阴性病毒感染组(0.42 ± 0.02)无明显变化。



注: 1A: 病毒感染 48 h; 1B: 病毒感染 72 h; 1C: 病毒感染 96 h; 1D: 病毒感染 6 天。

图 1 微小核糖核酸-31 抑制物慢病毒感染组感染心肌细胞($\times 100$)



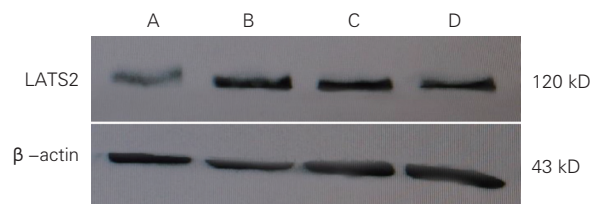
注: 2A: 单纯血管紧张素 II (Ang II) 干预组; 2B: 空白对照组; 2C: miR-31 抑制物慢病毒感染组; 2D: 阴性病毒感染组

图 2 荧光染色显示各组心肌细胞肥大情况($\times 400$)

表 1 各组 miR-31、LATS2、ANP 及 β -MHC 相对表达量比较($n=3, \bar{x} \pm s$)

	空白对照组	单纯 Ang II 干预组	miR-31 抑制物慢病毒感染组	阴性病毒感染组
miR-31	1.00 ± 0.00	8.75 ± 0.46**	1.86 ± 0.08 ^{AA}	7.85 ± 0.39
LATS2	1.00 ± 0.00	0.41 ± 0.02*	0.66 ± 0.04	0.47 ± 0.02
ANP	1.00 ± 0.00	4.56 ± 0.28*	2.06 ± 0.12 ^A	5.23 ± 0.26
β -MHC	1.00 ± 0.00	3.62 ± 0.21*	1.57 ± 0.06 ^A	3.15 ± 0.17

注: Ang II: 血管紧张素 II; miR-31: 微小核糖核酸-31; LATS2: 大肿瘤抑制因子 2; ANP: 心房钠利尿肽; β -MHC: β -肌球蛋白重链。与空白对照组比 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与单纯 Ang II 干预组比 ^A $P < 0.05$ ^{AA} $P < 0.01$



注: A: 单纯血管紧张素 II (Ang II) 干预组; B: 空白对照组; C: miR-31 抑制物慢病毒感染组; D: 阴性病毒感染组; LATS2: 大肿瘤抑制因子 2; β -actin: β -肌动蛋白

图 3 蛋白免疫印迹分析显示各组心肌细胞 LATS2 蛋白表达变化

各组经校准后相对荧光素酶活性比较: 倒置荧光显微镜下见 GFP 质粒高效转染 293T 细胞, 转染 48 h 后 GFP 荧光表达基本稳定, 转染效率达 90% 以上。阳性参照转染组: 相比 TRAF6-3' UTR+miR-NC (1.00 ± 0.04), TRAF6-3' UTR+miR-146b (0.47 ± 0.01) 相对荧光素酶活性显著性下降 ($P < 0.01$)。转染组: LATS2-3' UTR-NC+miR-31 (1.00 ± 0.03) 与 LATS2-3' UTR+miR-31 (0.74 ± 0.02) 相比, 后者荧光素酶活性显著性降低 ($P < 0.01$); LATS2-3' UTR-MU+miR-31 (0.98 ± 0.03) 与 LATS2-3' UTR-NC+miR-31 比较荧光素酶活性差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

作为一类强大的转录后调控因子, miRNA 参与心肌肥厚过程得到了国内外诸多研究的证实^[10]。本研究以 miR-31 为切入点, 将 miR-31 抑制物慢病毒感染体外心肌细胞肥大模型, 在大幅下调 miR-31 表达的同时, 可显著下调心肌细胞肥大基因 ANP、 β -MHC 的表达水平, 同时心肌细胞表面积明显变小, 表明干预 miR-31 可调控心肌细胞肥大的发生发展, 下调其表达水平可一定程度逆转心肌细胞肥大。相关研究表明 miR-31 在细胞的增殖调控中发挥着重要作用。一项以小鼠胚胎成纤维细胞为对象的研究发现, 上调的 miR-31 通过下调肿瘤抑制因子 p16Ink4a/p19Arf 的表达, 促使细胞从 G1 期进入 S 期而促进细胞增殖^[11]。Chivukula 等^[12] 同样证实 miR-31 可作用细胞周期继而调控细胞生长增殖。在心血管系统相关研究中, Ji 等^[13] 通过基因芯片分析表明在成年大鼠血管壁的平滑肌细胞中 miR-31 的含量丰富。有研究更直接表明 miR-31 在压力负荷改变诱导的肥厚心肌中的表达上调^[5, 6]。因此, miR-31 可能是心肌细胞肥大的重要调控因子, 下调 miR-31 表达水平可一定程度逆转心肌细胞肥大。

此外, 本部分研究发现, 下调 miR-31 表达可一定程度逆转心肌细胞肥大的同时, 伴随着 LATS2 蛋白表达水平的明显上调, 提示 miR-31 对心肌细胞肥大的调控作用可能与 LATS2 蛋白功能相关, miR-31 有可能通过调控 LATS2 的表达进而参与心肌细胞的肥大过程。在哺乳动物中, LATS2 基因属于拉特抑癌家族, 编码一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激

酶, 该蛋白定位于中心体, 作用于细胞各个时期, 在协调有丝分裂高保真度及基因组的稳定性中起到重要作用^[14]。诸多研究表明 LATS2 与细胞增殖与凋亡、细胞黏附和运动以及细胞信号转导等功能密切相关^[15]。Northern blot 分析表明 LATS2 在人体各组织中普遍表达, 在心脏中表达最高^[16]。LATS2 敲除小鼠表现为胚胎死亡, 或心房、心室发育缺陷、心包肿胀等, 说明 LATS2 在调节心脏发育中可能起了重要作用^[17]。Matsui 等^[7] 通过转染 LATS2 基因重组腺病毒载体于心肌细胞来研究 LATS2 在小鼠心肌细胞中的表达及其作用, 结果表明 LATS2 通过调节心肌细胞的生长和凋亡来调控心室的大小, 是心肌细胞的负性调控因子。同时研究发现 LATS2 可能是压力负荷诱导的心肌肥厚的负性调节因子。LATS2 对心肌细胞的负性调控作用同样在本研究中得到印证, miR-31 表达下调一定程度促使心肌细胞肥大逆转的同时, 伴随着 LATS2 蛋白高表达, 提示 miR-31 的这一生物学效应很可能与 LATS2 蛋白功能密切相关。

尽管生物信息学分析提示 LATS2 可能为 miR-31 的有效靶基因^[8], 但是否表现出生物学功能, 尚需生物学实验加以证实。本研究采用双荧光素酶报告基因系统验证 miR-31 对 LATS2 的靶向调控作用, 荧光素酶活性检测数据参照文献经过层层校准, 并在排除整个检测体系偏差的情况下^[18-20], 证实 miR-31 可与 LATS2 的 3' UTR 的结合, 使荧光素酶活性显著降低, 充分说明 LATS2 为 miR-31 的有效靶基因。近来, miR-31 靶向调控 LATS2 在相关研究中得到证实。通过生物信息学研究发现, 在 6 个肿瘤细胞系 (ED-1, ED-2, C10, H23, H226 和 BEAS-2B) 中 miR-31 能够下调 LATS2 的表达水平, 而敲除 miR-31 后 LATS2 的表达水平增加, 并且肿瘤的生长受到抑制, 表明 miR-31 可能通过靶向调控 LATS2, 继而负性调控肿瘤生长^[21]。Liu 等^[22] 的研究证实 miR-31 能与 LATS2 直接配对结合并抑制其表达, 通过转染 miR-31 抑制物腺病毒载体于血管平滑肌细胞中, LATS2 表达上调, 血管平滑肌细胞增殖受到抑制, 相反转染过表达 miR-31 腺病毒载体, LATS2 表达下调, 促进了血管平滑肌细胞增殖。综上所述, miR-31 可靶向作用于 LATS2, 并可在多个生物学过程中发挥重要的调控作用。

本研究通过 miR-31 抑制物慢病毒转染体外心肌细胞肥大模型可大幅下调 miR-31 表达, 进而在一定程度逆转心肌细胞肥大。此外, 心肌细胞肥大

逆转的同时, 伴随着 LATS2 蛋白表达水平的明显上调, 双荧光素酶报告基因系统进一步证实 miR-31 可靶向调控 LATS2 的表达, 提示 miR-31 对心肌细胞肥大的调控作用可能与 LATS2 蛋白功能相关, miR-31 可能通过调控 LATS2 的表达进而参与心肌细胞的肥大过程。

参考文献

- [1] Berkin KE, Ball SG. Essential hypertension: the heart and hypertension. *Heart*, 2001, 86: 467-475.
- [2] Levy D, Garrison IL, Savage DD, et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in all elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, 1989, 110: 101-107.
- [3] 曾勇, 张稳, 刘丹, 等. 高血压病左心室肥厚形成影响因素的研究进展. *中国循环杂志*, 2013, 28: 477-479.
- [4] Ahmad F, Seidman JG, Seidman CE. The genetic basis for cardiac remodeling. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2005, 6: 185-216.
- [5] Sayed D, Hong C, Chen IY, et al. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy. *Circ Res*, 2007, 100: 416-424.
- [6] El-Armouche A, Schwoerer AP, Neuber C, et al. Common microRNA signatures in cardiac hypertrophic and atrophic remodeling induced by changes in hemodynamic load. *PLoS One*, 2010, 5: e14263.
- [7] Matsui Y, Nakano N, Shao D, et al. Lats2 is a negative regulator of myocyte size in the heart. *Circ Res*, 2008, 103: 1309-1318.
- [8] Benson DA, Karsch-Mizrachi I, Lipman DJ, et al. GenBank. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39: 32-37.
- [9] 吴春涛, 李拥军, 刘苏, 等. 探讨微小核糖核酸 -455 在压力超负荷诱导的心肌肥厚小鼠模型中的作用机制. *中国循环杂志*, 2015, 30: 889-894.
- [10] Bagnall RD, Tsoutsman T, Shephard RE, et al. Global microRNA profiling of the mouse ventricles during development of severe hypertrophic cardiomyopathy and heart failure. *PLoS One*, 2012, 7: e44744.
- [11] Malhas A, Saunders NJ, Vaux DJ. The nuclearenvelope can control gene expression and cell cycle progression via miRNA regulation. *Cell Cycle*, 2010, 9: 531-539.
- [12] Chivukula RR, Mendell JT. Circular reasoning: microRNAs and cell cycle control. *Trends Biochem Sci*, 2008, 33: 474-481.
- [13] Ji R, Cheng Y, Yue J, et al. MicroRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of MicroRNA in vascular neointimal lesion formation. *Circ Res*, 2007, 100: 1579-1588.
- [14] Abe Y, Ohsugi M, Haraguchi K, et al. LATS2-Ajuba complex regulates gamma-tubulin recruitment to centrosomes and spindle organization during mitosis. *FEBS Lett*, 2006, 580: 782-788.
- [15] Visser S, Yang X. LATS tumor suppressor: a new governor of cellular homeostasis. *Cell Cycle*, 2010, 9: 3892-3903.
- [16] Zhou J. An emerging role for Hippo-YAP signaling in cardiovascular development. *J Biomed Res*, 2014, 28: 251-254.
- [17] McPherson JP, Tamblyn L, Elia A, et al. Lats2/Kpm is required for embryonic development, proliferation control and genomic integrity. *EMBO J*, 2004, 23: 3677-3688.
- [18] Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell*, 2008, 15: 272-284.
- [19] Kwanhian W, Lenze D, Alles J, et al. MicroRNA-142 is mutated in about 20% of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Medicine*, 2012, 1: 141-155.
- [20] Park H, Huang X, Lu C, et al. MicroRNA-146a and MicroRNA-146b Regulate Human Dendritic Cell Apoptosis and Cytokine Production by Targeting TRAF6 and IRAK1 Proteins. *J Biol Chem*, 2015, 290: 2831-2841.
- [21] Liu X, Sempere LF, Ouyang H, et al. MicroRNA-31 functions as an oncogenic microRNA in mouse and human lung cancer cells by repressing specific tumor suppressors. *J Clin Invest*, 2010, 120: 1298-1309.
- [22] Liu X, Cheng Y, Chen X, et al. MicroRNA-31 regulated by the extracellular regulated kinase is involved in vascular smooth muscle cell growth via large tumor suppressor homolog 2. *J Biol Chem*, 2011, 286: 42371-42380.

(收稿日期: 2016-04-28)

(编辑: 王宝茹)

基础与实验研究

黄芪甲苷对压力超负荷大鼠心室重构及过氧化物酶体增殖物
激活受体 a 表达的影响

唐斌, 张金国, 谭洪勇, 尉希清

摘要

目的: 研究黄芪甲苷对压力超负荷大鼠心室重构的影响, 初步探讨其具体机制。

方法: 8 周龄健康 SD 大鼠采用腹主动脉缩窄法建立压力超负荷模型, 术后 6 周行大鼠超声心动图判断建模是否成功, 建模成功后随机分为盐酸贝那普利组、模型对照组、低剂量及高剂量黄芪甲苷组, 另建立假手术组, 每组 20 只大鼠, 低剂量和高剂量黄芪甲苷组分别给予 40 mg / (kg·d)、80 mg / (kg·d) 的黄芪甲苷灌胃, 盐酸贝那普利组给予 10 mg / (kg·d) 的盐酸贝那普利灌胃, 假手术组及模型对照组给予相同体积的生理盐水灌胃。干预 8 周后行大鼠超声心动图测定大鼠心脏结构及功能指标, 然后行大鼠左心室插管收集血流动力学参数, 留取大鼠血液及心肌测定游离脂肪酸(FFA)浓度, 留取心肌组织行苏木素伊红(HE)染色、Masson 染色观察心肌细胞形态学变化, 蛋白免疫印迹(Western blot)、实时定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测过氧化物酶体增殖物激活受体 a (PPARa) 蛋白及 mRNA 表达情况。

结果: 与假手术组相比, 模型对照组大鼠的左心室质量指数、胶原容积分数、FFA 浓度增高 (P 均 $<0.05\sim 0.01$), PPARa 蛋白及其 mRNA 表达明显下降 (P 均 <0.01)。黄芪甲苷干预后, 低剂量及高剂量黄芪甲苷组左心室质量指数、胶原容积分数、FFA 浓度较模型对照组下降 (P 均 $<0.05\sim 0.01$), PPARa 蛋白及其 mRNA 表达较模型对照组升高 (P 均 <0.01)。

结论: 黄芪甲苷可以抑制压力超负荷大鼠心室重构, 其机制可能是通过上调 PPARa 及其 mRNA 的表达情况, 提高心肌 FFA 利用率, 进而改善心肌能量代谢实现的。

关键词 心室重构; 过氧化物酶体增殖物激活受体; 黄芪甲苷

Impact of Astragaloside on Ventricular Remodeling and Peroxisome Proliferator Activated Receptor a
Expression in Pressure-overload Rats

TANG Bin, ZHANG Jin-guo, TAN Hong-yong, WEI Xi-qing.

Department of Medicine, Shandong University Medical College, Jinan (250100), Shandong, China

Corresponding Author: ZHANG Jin-guo, Email: cck112000@aliyun.com

Abstract

Objective: To study the impact of astragaloside on ventricular remodeling and peroxisome proliferator activated receptor a (PPARa) expression in pressure-overload rats and to preliminarily explore its mechanism.

Methods: Pressure-overload rat's model was established by abdominal aorta constriction (AAC) in 8-week old SD rats and the result was confirmed by echocardiography at 6 weeks later. Pressure-overload rats were divided into 4 groups with different intragastric treatment: Model control (normal saline) group, Benazepril hydrochloride [10mg/(kg.d)] group, Low-dose astragaloside [40mg/(kg.d)] group and High-dose astragaloside [80mg/(kg.d)] group; in addition, Sham operation group, the rats received intragastric normal saline. $n=20$ in each group and all animals were treated for 8 weeks. Rat's cardiac structure and function indexes were assessed by echocardiography, hemodynamic parameter was examined by left ventricular intubation, myocardium and blood levels of free fatty acid (FFA) were determined, morphological changes of myocardial tissue was observed by HE and Masson staining, mRNA and protein expressions of PPARa were measured by qRT-PCR and Western blot analysis.

Results: Compared with Sham operation group, Model control group showed increased left ventricular mass index

基金项目: 济宁医学院重点科研计划项目(JY2013KJ015); 山东省高校优秀科研创新团队计划资助项目(鲁教科学[2012]8号)

作者单位: 250100 山东省济南市, 山东大学医学院(唐斌); 济宁医学院附属医院 心内二科(张金国、谭洪勇、尉希清)

作者简介: 唐斌 硕士研究生 主要从事慢性心力衰竭的药物治疗研究 Email: 1429208277@qq.com 通讯作者: 张金国 Email: cck112000@aliyun.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0183-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.017

(LVMI), collagen volume fraction (CVF) and FFA level, all $P < 0.05$, while decreased mRNA and protein expressions of PPAR α , both $P < 0.05$. Compared with Model control group, Low-dose and High-dose astragaloside groups presented reduced LVMI, CVF and FFA level, all $P < 0.05-0.01$, while elevated mRNA and protein expressions of PPAR α , both $P < 0.01$.

Conclusion: Astragaloside IV may inhibit myocardial remodeling in pressure-overload rats, which might be via up-regulating mRNA and protein expressions of PPAR α , enhance myocardium FFA utilization, and therefore improve myocardial energy metabolism.

Key words Ventricular remodeling; Peroxisome proliferator activated receptor; Astragaloside

(Chinese Circulation Journal, 2017, 32:183.)

心脏压力超负荷是一种由多种病因导致的复杂病理生理过程,其可以激活机体肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感-副交感神经系统等神经体液系统,逐渐发生心室重塑进而导致心力衰竭^[1,2]。黄芪甲苷是中药黄芪的提取物之一,目前多种研究表明黄芪甲苷可以抑制心力衰竭的发生发展^[3,4],但其具体机制尚不明确。有研究认为过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)在抑制心脏压力超负荷向心力衰竭的进展中发挥了重要作用^[5,6],本文从 PPAR α 及其所调控的游离脂肪酸 (FFA) 代谢角度初步探讨其可能机制。

1 材料与方法

实验动物及试剂:8 周龄健康 SD 大鼠 100 只,体重 (250 ± 10) g,由山西医科大学动物中心提供(许可证号:SCXJ 晋 20150001)。黄芪甲苷(纯度 > 98%,南京春秋生物工程有限公司),兔抗鼠多克隆抗体 PPAR α (武汉博士德生物工程有限公司)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (武汉博士德生物工程有限公司)、Masson 染色试剂盒(上海歌凡生物科技有限公司)、RNA 提取试剂盒及 cDNA 合成试剂盒(天根生化科技有限公司)、UltraSYBR Mixture (康为世纪)。

方法:(1)模型的建立及干预:采用腹主动脉缩窄法^[7]建立压力超负荷模型 80 只,术后 6 周通过超声心动图检测大鼠心功能,判断模型是否建立成功。模型建立成功后将模型大鼠随机分为盐酸贝那普利组、模型对照组、低剂量及高剂量黄芪甲苷组,每组 20 只。另外通过在大鼠腹主动脉下只穿过手术线而不结扎,建立假手术组 20 只。模型建立成功后,低剂量及高剂量黄芪甲苷组分别给予 40 mg / (kg·d)、80 mg / (kg·d) 的黄芪甲苷灌胃,盐酸贝那普利组给予 10 mg / (kg·d) 的盐酸贝那普利灌胃,假手术组及模型对照组给予相同体积的生理

盐水灌胃。连续干预 8 周。(2)超声心动图及左心室插管:干预结束后,各组大鼠进行超声心动图及左心室插管,评价各组大鼠心功能及血流动力学参数。(3)留取血液及心肌进行分子生物学实验:大鼠左心室插管结束后,大剂量麻药处死,留取血液和心脏,计算全心质量指数 (HMI) 及左心室质量指数 (LVMI),留取心底部组织于福尔马林中固定,心尖部组织于液氮中速冻 2 min 后置于 -80 °C 冰箱中待分子生物学实验。根据 Nixon 等^[8]的方法,通过吸光率计算血清和心肌匀浆中 FFA 浓度。(4)心肌形态学检查:心肌组织通过固定、脱水、包埋、切片的标准程序制作病理切片,然后进行苏木素-伊红 (HE) 染色及 Masson 染色,观察心肌细胞肥大程度及心肌纤维组织增生情况,通过 IPP6.0 图像分析系统对 Masson 染色的切片进行心肌胶原容积分数 (CVF) 的测定,比较各组大鼠 CVF 有无统计学差异。(5)蛋白免疫印迹 (Western blot) 及实时定量聚合酶链式反应 (qRT-PCR) 检测 PPAR α 的表达:提取心肌组织中的蛋白,进行定量及变性后通过 Western blot 检测各组大鼠心肌中 PPAR α 的表达水平。按照总 RNA 提取试剂盒说明书分别提取各组大鼠心肌总 RNA,然后按照互补 DNA (cDNA) 第一链合成试剂盒说明书将 RNA 逆转录成 cDNA 作为 qRT-PCR 模板。由上海生工设计并合成 PPAR α 引物:上游序列:5' -AACTGACATTTGTGACTG-3',下游序列:5' -GTTTCCCATCTCTGTAAG-3',以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 作为内参,上游引物:5' -GGTGGACCTCATGGCCTACA-3'下游引物:5' -CTCTCTTGCTCTCAGTATCCTTGCT-3',通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法比较各组大鼠心肌中 mRNA 的相对含量。

统计学处理:实验数据采用 SPSS13.0 进行统计学分析,研究数据以均数 ± 标准差表示,通过单因素方差分析 (ANOVA) 明确各组数据有无统计学差异,然后通过 SNK-q 检验判断哪几组之间有统计学差异, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

实验前大鼠基本情况:所有大鼠在实验前均进行超声心动图检查,统计学分析发现各组大鼠心脏结构等基线情况基本一致,未见统计学差异。

实验中大鼠基本情况:实验期间模型对照组大鼠死亡 2 只,低剂量及高剂量黄芪甲苷组各死亡 1 只,余组未见死亡,死亡原因多为术中出血、心力衰竭及手术感染等。模型对照组及低剂量、高剂量黄芪甲苷组大鼠从术后 3 周开始出现呼吸频率加快、食欲下降、精神萎靡、对外界刺激反应淡漠、毛色枯黄的情况,高剂量黄芪甲苷组大鼠在灌胃后上述症状有所改善,假手术组大鼠未见上述症状出现。

模型评价:造模结束 6 周后超声心动图检查发现模型鼠(盐酸贝那普利组、模型对照组、低剂量及高剂量黄芪甲苷组)的左心室舒张末期内径(LVEDD)(6.41 ± 0.25) mm 较假手术组(5.21 ± 0.32) mm 升高($P < 0.05$)、模型鼠左心室收

缩末期内径(LVESD)(6.10 ± 0.38) mm 较假手术组(3.05 ± 0.41) mm 升高($P < 0.01$)、模型鼠左心室后壁厚度(LVPWD)(1.82 ± 0.21) mm 较假手术组(1.13 ± 0.31) mm 升高($P < 0.05$),差异均具有统计学意义,同时动物表现出疲乏、厌食、精神萎靡、呼吸困难等症状,基本符合 Braunwald 等^[9]提出的实验动物心力衰竭标准,提示大鼠建模成功。

干预结束后大鼠超声心动图和左心室插管结果(表 1):与假手术组相比,模型对照组左心室舒张末期压力(LVEDP)、左心室收缩压(LVSP)、LVEDD、LVESD、LVPWD 明显升高,左心室内压最大上升速率(+dp/dtmax)、左心室内压最大下降速率(-dp/dtmax)明显降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05 \sim 0.01$);与模型对照组相比,低剂量及高剂量黄芪甲苷组大鼠 LVEDP、LVSP、LVEDD、LVESD、LVPWD 出现降低,差异具有统计学意义($P < 0.05 \sim 0.01$),+dp/dtmax、-dp/dtmax 明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠超声心动图及血流动力学参数($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEDP (mmHg)	LVSP (mmHg)	+dp/dtmax (mmHg/s)	-dp/dtmax (mmHg/s)	LVEDD (mm)	LVESD (mm)	LVPWD (mm)
假手术组 (n=20)	4.96 ± 0.91	121.31 ± 4.15	7521 ± 355	6971 ± 707	5.25 ± 0.21	2.71 ± 0.67	1.15 ± 0.16
盐酸贝那普利组 (n=20)	5.32 ± 0.88	129.82 ± 6.21	7218 ± 401	6021 ± 568	5.58 ± 0.22	2.89 ± 0.38	1.15 ± 0.15
模型对照组 (n=18 [▲])	27.20 ± 1.52**	169.86 ± 6.85**	4621 ± 369**	4012 ± 690**	6.89 ± 0.32**	3.95 ± 0.55*	1.89 ± 0.25**
低剂量黄芪甲苷组 (n=19 [▲])	18.11 ± 1.76 ^{△△}	149.05 ± 5.25 ^{△△}	5896 ± 433 ^{△△}	5091 ± 314 ^{△△}	5.85 ± 0.29 [△]	2.75 ± 0.44 [△]	1.51 ± 0.22 [△]
高剂量黄芪甲苷组 (n=19 [▲])	11.91 ± 1.56 ^{△△}	126.58 ± 6.13 ^{△△}	6245 ± 403 ^{△△}	5988 ± 521 ^{△△}	5.29 ± 0.39 ^{△△}	2.53 ± 0.51 ^{△△}	1.21 ± 0.19 ^{△△}

注:LVEDP:左心室舒张末期压力;LVSP:左心室收缩压;+dp/dt max:左心室内压最大上升速率;-dp/dt max:左心室内压最大下降速率;LVEDD:左心室舒张末期内径;LVESD:左心室收缩末期内径;LVPWD:左心室后壁厚度。▲:干预结束后模型对照组死亡大鼠 2 只,低剂量、高剂量黄芪甲苷组大鼠各死亡 1 只。与假手术组相比 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$;与模型对照组相比[△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ 。1 mmHg=0.133 kPa

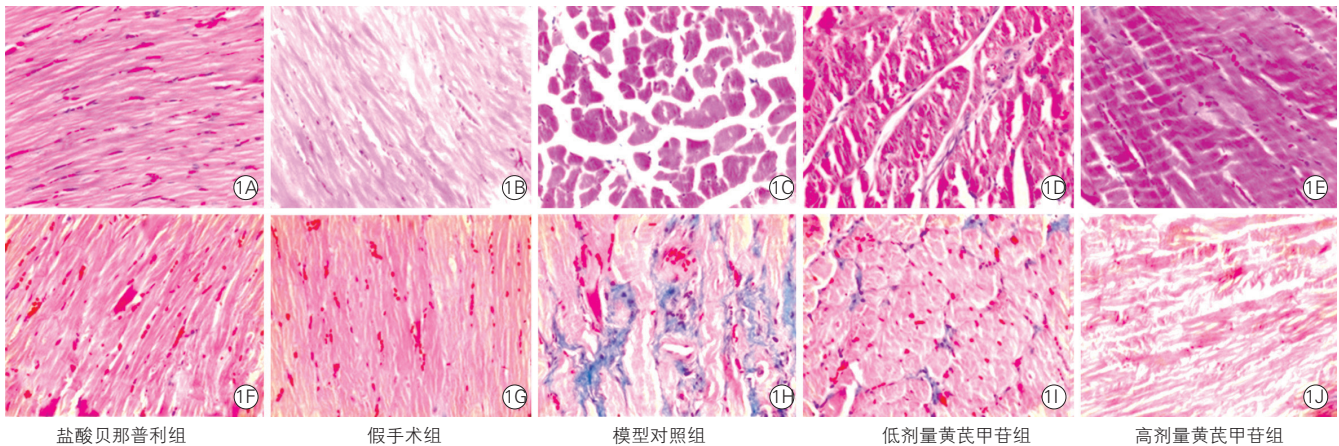
各组大鼠心脏重构情况:与模型对照组左心室质量指数(3.05 ± 0.56) mg/g 相比,低剂量(2.41 ± 0.61) mg/g 及高剂量黄芪甲苷组(2.28 ± 0.45) mg/g 较之降低($P < 0.05$);与模型对照组全心质量指数(4.13 ± 0.09) mg/g 相比,低剂量(3.41 ± 0.11) mg/g 及高剂量黄芪甲苷组(3.30 ± 0.06) mg/g 较之降低($P < 0.05$),差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

各组大鼠心肌病理切片苏木素伊红(HE)及 Masson 染色结果(图 1):与假手术组相比,模型对照组大鼠心肌 HE 染色示心肌细胞肥大、排列紊乱、细胞间隙变大、同时有炎细胞浸润,与模型对照组相比,低剂量及高剂量黄芪甲苷组大鼠心肌细胞肥大程度明显减轻、排列尚整齐,细胞间隙亦明显减小。与假手术组大鼠 CVF(1.83 ± 0.59)% 相比,模型对照组大鼠心肌 CVF(7.89 ± 0.39)% 明显升高($P < 0.01$),与模型对照组 CVF 相比,低剂量及

高剂量黄芪甲苷组大鼠心肌 CVF[(5.46 ± 0.51)%、(4.25 ± 0.35)%]明显的下降,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

各组大鼠血清及心肌中 FFA 浓度测定(表 2):与假手术组大鼠血清及心肌 FFA 相比,模型对照组血清及心肌 FFA 明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$);与模型对照组大鼠血清及心肌 FFA 相比,低剂量及高剂量黄芪甲苷组 FFA 明显下降,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

各组大鼠心肌组织中 PPAR α 的表达情况(图 2):Western blot 条带经灰度值计算后结果表明,模型对照组(0.39 ± 0.03) PPAR α 表达较假手术组(0.81 ± 0.04) 明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);高剂量黄芪甲苷组(0.83 ± 0.06) PPAR α 表达较模型对照组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),低剂量黄芪甲苷组(0.45 ± 0.04) PPAR α 表达较模型对照组差异无统计学意义。



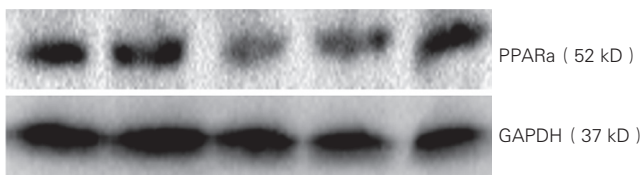
注: 1A~1E: 各组大鼠心肌苏木素伊红(HE)染色; 1F~1J: 各组大鼠心肌 Masson 染色(胶原纤维被染为蓝色, 心肌细胞染为暗红色)

图 1 各组大鼠病理切片心肌 HE 染色及 Masson 染色结果(X 200)

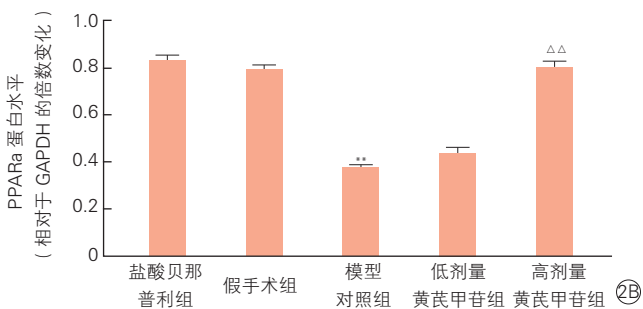
表 2 各组大鼠血清及心肌 FFA 浓度 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

项目	盐酸贝那普利组 (n=20)	假手术组 (n=20)	模型对照组 (n=18 [▲])	低剂量黄芪甲苷组 (n=19 [▲])	高剂量黄芪甲苷组 (n=19 [▲])
血清 FFA 浓度	323.5 ± 62.1	301.3 ± 55.8	501.7 ± 61.3 ^{**}	355.8 ± 70.5 ^{△△}	306.6 ± 58.8 ^{△△}
心肌 FFA 浓度	195.2 ± 45.1	185.5 ± 40.1	351.0 ± 39.3 ^{**}	203.5 ± 52.1 ^{△△}	188.4 ± 39.8 ^{△△}

注: FFA: 游离脂肪酸; [▲]: 模型对照组死亡大鼠 2 只, 低剂量、高剂量黄芪甲苷组各死亡 1 只; 与假手术组相比 ^{**} $P < 0.01$; 与模型对照组相比 ^{△△} $P < 0.01$



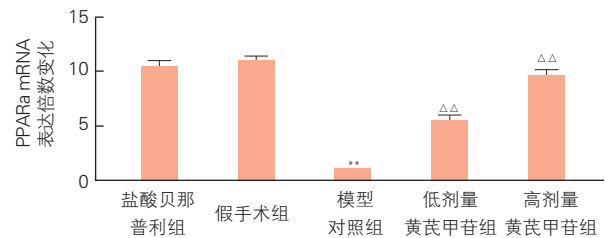
注: PPARα: 过氧化物酶激活物受体; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶。



注: PPARα: 过氧化物酶激活物受体; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶。与假手术组相比 ^{**} $P < 0.01$; 与模型对照组相比 ^{△△} $P < 0.01$

图 2 各组大鼠心肌中 PPARα 及 GAPDH 的表达的免疫印迹图(2A)及半定量分析结果(2B)

各组大鼠心肌中 PPARα mRNA 的表达情况(图 3): 与模型对照组相比, 盐酸贝那普利组、假手术组、低剂量及高剂量黄芪甲苷组 PPARα mRNA 明显升高 ($P < 0.01$), 差异均有统计学意义。



注: PPARα: 过氧化物酶激活物受体; qRT-PCR: 实时定量聚合酶链式反应; 与盐酸贝那普利组及假手术组相比 ^{**} $P < 0.01$, 与模型对照组相比 ^{△△} $P < 0.01$

图 3 qRT-PCR 分析各组大鼠心肌中 PPARα mRNA 的表达情况

3 讨论

心脏在压力超负荷时会发生一系列结构、功能及代谢水平的改变, 这种改变一般是通过激活或者抑制某些基因的表达, 控制某些蛋白的合成来实现的。目前研究表明黄芪甲苷对压力超负荷心脏具有保护作用, 但其具体机制尚未明确^[10]。有研究表明在心肌肥厚的发展过程中, 心肌细胞能量来源由主要依靠脂肪酸转变为主要依靠葡萄糖^[11,12], 而 PPAR α 作为心肌脂肪酸代谢的关键调控物质, 可调控其下游编码基因中链脂酰辅酶 A 脱氢酶 (MCAD)、肌型肉碱棕榈酰转移酶-1 (MCPT-1) 的激活, 这两种基

因编码的蛋白质则是脂肪酸氧化的关键酶^[13]。因此研究 PPAR α 在不同分组大鼠心肌中的表达差异对于揭示黄芪甲苷的心脏保护作用是否与 FFA 代谢有关具有重要意义。

本研究采用腹主动脉缩窄法建立压力超负荷大鼠模型,通过高频超声心动图从心脏结构与功能角度证实了黄芪甲苷可以抑制心肌肥厚、延缓心室重构的发生发展;通过左心室插管从血流动力学方面证实了黄芪甲苷可以降低压力超负荷大鼠左心室压力,降低心脏前后负荷,此外还计算了大鼠左心室质量指数、全心质量指数,其结果亦符合高频超声心动图检测结果;本研究还通过心肌 HE 及 Masson 染色从形态学角度证明了黄芪甲苷可以抑制心肌肥厚的发生发展,从而对压力超负荷大鼠心脏起到保护作用。

对于黄芪甲苷心脏保护作用的具体机制,本研究通过测定血液及心肌中 FFA 水平证实了黄芪甲苷可以明显降低模型大鼠血液及心肌中 FFA 水平,提高心肌对 FFA 的利用率;通过 Western blot 检测大鼠 PPAR α 的表达,从蛋白水平证实了黄芪甲苷可以促进大鼠 PPAR α 的表达,这与何燕等^[14]的研究结果相吻合;通过 qRT-PCR 检测 PPAR α mRNA 的表达,从基因水平证实了黄芪甲苷可以提高 PPAR α mRNA 的表达水平。这提示黄芪甲苷可能通过提高心肌 PPAR α 的表达,增加心肌 FFA 利用率,纠正压力超负荷心肌能量代谢异常来改善心室重构。

综上所述,黄芪甲苷可以抑制压力超负荷大鼠的心室重构,其机制可能与提高 PPAR α 的表达,改善心肌细胞对 FFA 的利用、纠正肥大心肌细胞能量代谢异常有关,这一发现为改善慢性心力衰竭患者心室重构提供了新的治疗思路。最新研究表明 PPAR α 的心脏保护作用可能与其基因多样性及相互之间的作用有关^[15],另外其与不同配体结合也可以产生不同效应^[16],具体机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] Frohlich ED, Susic D. Pressure overload. *Heart Fail Clin*, 2012, 8: 21-32.
- [2] 邢作英,王永霞,朱明军.慢性心力衰竭流行病学研究现状及其病

- 因. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2012, 26: 937-938.
- [3] 蒋洪强,张金国,谭洪勇,等.黄芪甲苷对慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化和结缔组织生长因子表达的影响. *中国循环杂志*, 2016, 31: 165-169.
- [4] Lu M, Wang H, Wang J, et al. Astragaloside IV protects against cardiac hypertrophy via inhibiting the Ca²⁺/CaN signaling pathway. *Planta Med*, 2014, 80: 63-69.
- [5] García-Rúa V, Otero MF, Lear PV, et al. Increased expression of fatty-acid and calcium metabolism genes in failing human heart. *PLoS ONE*, 2012, 7: e37505.
- [6] Arias T, Beaumont J, López B, et al. Association of the peroxisome proliferator-activated receptor α gene L162V polymorphism with stage C heart failure. *J Hypertens*, 2011, 29: 876-883.
- [7] 罗羽慧,李法琦,梅霞,等.福辛普利对实验性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡和 Fas、Fas 配体基因表达的影响. *中国循环杂志*, 2004, 19: 66-70.
- [8] Nixon M, Chan SH. A simple and sensitive colorimetric method for the determination of long-chain free fatty acids in subcellular organelles. *Anal Biochem*, 1979, 97: 403-409.
- [9] Braunwald E, Mock MB, Wastson JT. *Congestive Heart Failure: Current Research and Clinical Applications* [M]. America: Grune & Stratton Inc, 1982, 125.
- [10] Zhao P, Wang Y, Zeng S, et al. Protective effect of astragaloside IV on lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction via downregulation of inflammatory signaling in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37: 428-433.
- [11] Sankaralingam S, Lopaschuk GD. Cardiac energy metabolic alterations in pressure overload-induced left and right heart failure (2013 Grover Conference Series). *Pulm Circ*, 2015, 5: 15-28.
- [12] Kundu BK, Zhong M, Sen S, et al. Remodeling of glucose metabolism precedes pressure overload-induced left ventricular hypertrophy: review of a hypothesis. *Cardiology*, 2015, 130: 211-220.
- [13] Jing L, Zhou LJ, Li WM, et al. Carnitine regulates myocardial metabolism by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α (PPAR α) in alcoholic cardiomyopathy. *Med Sci Monit*, 2011, 17: BR1-9.
- [14] 何燕,邬江涛,钟国强,等.非诺贝特对压力超负荷中期大鼠心肌能量代谢和心室重构的影响. *中国循环杂志*, 2013, 28: 140-143.
- [15] Juang JM, de Las Fuentes L, Waggoner AD, et al. Association and interaction of PPAR-complex gene variants with latent traits of left ventricular diastolic function. *BMC Med Genet*, 2010, 11: 65.
- [16] Ismael S, Purushothaman S, Harikrishnan VS, et al. Ligand specific variation in cardiac response to stimulation of peroxisome proliferator-activated receptor- α in spontaneously hypertensive rat. *Mol Cell Biochem*, 2015, 406: 173-182.

(收稿日期: 2016-06-28)

(编辑: 汪碧蓉)

病例报告

肢端肥大症性心肌病伴冠状动脉瘤样扩张一例

朱孔博, 智宏, 朱建, 陈龙, 叶行舟

1 临床资料

患者女性, 56 岁, 因“心悸、胸闷 2 个月, 加重伴胸痛一天”入院。患者 2 个月前无诱因突然出现心悸发作, 感心律不齐, 伴有胸闷, 无胸痛, 无黑朦、晕厥, 无畏寒、发热, 无咳嗽、咳痰, 休息约 1 h 左右症状逐渐缓解。2 个月来反复出现心悸、胸闷发作, 症状同前, 持续数十分钟至数小时不等, 每月发作 4~5 次。一天前患者再次出现心悸、胸闷发作, 伴胸痛, 胸痛位于心前区, 为隐痛, 无放射痛, 症状持续 1 h 不能缓解, 急诊就诊行心电图提示心房颤动伴快速心室率, 以“阵发性心房颤动”入院。有高血压病病史 20 年, 口服“倍他乐克缓释片”, 血压控制在 125/70 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 左右。16 年前因脑垂体瘤、肢端肥大症行手术治疗, 后行一次放疗, 长期口服溴隐亭, 定期监测生长激素正常。夜间有明显打鼾症状。查体: 血压 120/70 mmHg, 眉弓高, 鼻大、唇肥厚, 舌体增大, 肢端粗大, 心脏相对浊音界左侧增大, 心率 134 次/min, 心律绝对不齐, 第一心音强弱不等。入院后查血常规示血红蛋白 153 g/L, 谷草转氨酶 16 U/L, 乳酸脱

氢酶 246 U/L, 肌酐 80 μ mol/L, 尿酸 387 μ mol/L, 甘油三酯 2.68 mmol/L, 总胆固醇 3.86 mmol/L, 高密度脂蛋白胆固醇 0.84 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇 2.51 mmol/L, 脂蛋白(a)539 mg/L。D-二聚体 22 μ g/L。甲状腺功能正常。心脏彩超示升主动脉增宽, 左心房、右心房扩大, 左心室壁增厚, 二尖瓣、三尖瓣轻-中度反流, 主动脉根部 3.1 cm, 升主动脉 4.2 cm, 左心房 6.8 cm, 右心房 4.7×4.9 cm, 左心室舒张末内径 4.5 cm, 右心室 2.6 cm, 室间隔 1.26 cm, 左心室后壁 1.27 cm, 肺动脉压 41 mmHg, 左心室射血分数 77%。左心房计算机断层摄影血管造影术示左心房体积 282.385 ml, 左心房左右径 6.93 cm, 上下径 8.18 cm, 前后径 5.63 cm, 左心耳血栓形成可能, 大小约 0.7 cm×0.4 cm。冠状动脉造影(图 1)示左主干血管严重瘤样扩张, 左前降支血管严重瘤样扩张, 左回旋支血管严重瘤样扩张, 右冠状动脉管壁规则, 未见狭窄。冠状动脉起源正常, 呈左优势型分布。患者心房颤动转为心房扑动, 并自行转复为窦性心律。予华法林抗凝, 可达龙维持窦性心律, 并予螺内酯、倍他乐克、福辛普利、辛伐他汀、呋塞米治疗, 继续服用溴隐亭。



注: 冠状动脉造影显示左主干血管严重瘤样扩张, 左前降支血管严重瘤样扩张, 左回旋支血管严重瘤样扩张, 右冠状动脉管壁规则, 未见狭窄, 冠状动脉起源正常, 呈左优势型分布。1A~1D: 分别为左冠状动脉; 右前斜 28 度+足位 29 度; 右前斜 28 度+头位 22 度; 左前斜 23 度+头位 27 度; 左前斜 45 度+足位 25 度; 1E: 右冠状动脉(右前斜 26 度)

图 1 患者冠状动脉造影图

2 讨论

该患者既往有垂体瘤、肢端肥大症病史, 出现心脏受累, 表现为心肌肥厚、心房扩大, 阵发性心房颤动、心房扑动发作, 与肢端肥大症性心肌病常见临床表现相符。肢端肥大症性心肌病时的心脏结构和功能异常主要与垂体瘤分泌过多生长激素有关, 心血管受累是肢端肥大症患者死亡的主要原因, 治疗主要是针对垂体瘤病变和控制高生长激素水平。但该患者在生长激素水平稳定多年、血压控制良好的基础上仍存在左心室壁增厚、心房扩大、心律失常、升主动脉增宽表现。

既往对肢端肥大症患者的冠状动脉病变的研究多针对冠状动脉粥样硬化, 而本例患者的特殊之处在于左主干、左前降支、回旋支严重瘤样扩张, 血流缓慢, 尚未见肢端肥大症

存在冠状动脉扩张表现的报道。研究发现肢端肥大症可能引起主动脉瘤、颅内动脉瘤、颈内动脉瘤等, 动脉扩张或动脉瘤形成可能与细胞外基质降解、组织坏死、黏液样变性等有关。冠状动脉扩张的主要原因包括动脉粥样硬化、川崎病、多发性大动脉炎、马凡氏综合征等先天性疾病、梅毒等感染性疾病、结缔组织病等, 本例患者无上述疾病证据。由于血管痉挛、血流缓慢、血栓形成等因素, 冠状动脉扩张可能发生心肌梗死甚至猝死, 同时该患者合并存在阵发性心房颤动、左心耳血栓, 故予华法林抗凝治疗。

(收稿日期: 2016-04-28)

(编辑: 曹洪红)

作者单位: 210009 江苏省南京市, 东南大学附属中大医院 心血管内科

作者简介: 朱孔博 住院医师 博士研究生 主要从事起搏电生理、心肌病、心力衰竭、糖尿病研究 Email: zkbseu@163.com 通讯作者: 叶行舟

Email: xingzhye@126.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0188-01

病例报告

顽固性心力衰竭一例

张剑, 李浩, 林立

1 临床资料

患者,女,55岁。因“心慌胸闷8月余,双下肢水肿4个月,加重1周”入院。患者8个月前无明显诱因出现间断心悸,胸闷,气短,活动后明显,伴间断低热(体温不详)。但此后患者症状反复发作,至当地医院就诊,冠状动脉造影提示:前降支近段狭窄约60%,回旋支中段狭窄约50%。按冠心病常规处理及抗感染治疗后患者症状未见好转,转至我院继续治疗。入院查体:体温36.6℃,脉搏118次/min,呼吸20次/min,血压110/87 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。双肺呼吸音低,未闻及明显干湿性啰音。心界不大,心律齐,各瓣膜区未闻及明显病理性杂音。腹软,无压痛及反跳痛,肝肋下两横指,剑突下四横指,质硬,表面光滑,有压痛,脾肋下未及。实验室检查:总蛋白60.6 g/L,白蛋白35.6 g/L,球蛋白24.4 g/L,肌酐103 μmol/L,血浆N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)29 137 pg/ml。尿常规:白细胞(1+),尿蛋白(2+)。血沉、甲状腺功能、乙肝全套、T细胞斑点试验(T-SPOT)、风湿全套、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)等未见异常。心电图示胸前导联R波递增不良、肢体导联低电压。心脏彩超:左心房扩大(40 mm),左心室(39 mm),右心房稍大(43 mm),右心室不大;室间隔增厚(15 mm),左心室后壁增厚(15 mm);室壁运动弥漫性减低,心肌内颗粒状强回声点;左心室后壁后方6 mm液性暗区,左心室射血分数(LVEF)42%。肺动脉计算机断层摄影血管造影术排除肺栓塞。入院后给予利尿、控制血压、抗血小板聚集、调脂、营养心肌、抗感染等支持治疗,症状无明显改善。分析患者的特点:心肌肥厚明显,多浆膜腔积液,尿蛋白阳性,考虑系统性疾病累及心脏。遂查骨髓瘤全套(血及尿):血中有极少量游离K型M蛋白,尿中有游离K型M蛋白。血β2微球蛋白6.95 mg/L。骨髓细胞学提示:幼稚浆细胞占3.5%。骨髓活检:浆细胞增生,考虑多发性骨髓瘤可能性大。骨髓流式细胞学:约0.26%细胞(占全部有核细胞)考虑单克隆性异常浆细胞。临床诊断:多发性骨髓瘤;心肌淀粉样变可能,心功能不全,心功能IV级;冠状动脉硬化性心脏病;肺部感染。建议用马法兰等药物抑制肿瘤生长。患者带药出院至当地医院化疗。

2 讨论

淀粉样变性是一种多系统疾病,其以不溶性的淀粉样物质沉积于组织或器官,导致功能障碍为特征。淀粉样变性可累及全身多个器官,其中心脏是常受累及器官,是淀粉样变性患者死亡的主要原因。其发病机制为沉积于心肌细胞间的淀粉样物质导致心肌细胞代谢、钙离子转运和受体调节等功能障碍和细胞水肿^[1]。目前诊断方法尚有限,需要结合多种检查手段来明确。患者的临床表现、超声心动图、心电图等资料是诊断的主要方法,其中超声心动图是临床诊断心肌淀粉样变性的主要手段^[2]。主要表现为左室壁及室间隔对称性增厚,而左心室腔大小正常或缩小,舒张功能受限,心肌内有散在闪烁的颗粒状强回声点^[3]。有研究发现约86%的心肌淀粉样变性患者有心电图异常,一般表现为肢体导联低电压和胸导联R波递增不良。此外,核磁共振成像对诊断器官的淀粉样变具有很大价值,主要表现为受累器官信号明显高,而皮下脂肪则明显衰减,亦可用于心肌淀粉样变性的诊断^[4]。心肌活检是诊断心肌淀粉样变性的金标准,但由于取材困难且风险较大,在临床上实施不多。目前认为如果在心脏以外活检(包括舌头、皮下脂肪垫、肾脏、骨髓、胃粘膜、直肠黏膜等)发现淀粉样物质沉积,结合超声心动图特征性改变,也可诊断。

对于心肌淀粉样变的患者,其治疗措施主要分为两方面:治疗心力衰竭和原发病。心脏移植合并大剂量马法兰化疗,以及自体干细胞移植是治疗多发性骨髓瘤合并心肌淀粉样变的唯一有效方法,有助于提高患者的生活质量及生存率。

参考文献

- [1] Hofer JF, Wimmer G. Severe heart failure from light chain cardiomyopathy(cardiac amyloidosis). *Z Kardiol*, 2003, 92: 90-95.
- [2] Elliott PM, Mahon NG, Matsumura Y, et al. Tissue Doppler features of cardiac amyloidosis. *Clin Cardiol*, 2000, 23: 701.
- [3] 关莹,李越,温朝阳,等. 超声心动图联合心电图对心肌淀粉样变的诊断价值. *中华医学超声杂志*, 2011, 8: 313-317.
- [4] Penugonda N. Cardiac MRI in infiltrative disorders: a concise review. *Curr Cardiol Rev*, 2010, 6: 134-136.

(收稿日期:2016-11-02)

(编辑:卢芳)

作者单位:430030 湖北省武汉市,襄阳市中心医院万山分院 心内科(张剑);华中科技大学同济医学院附属同济医院 心血管内科(李浩,林立)
作者简介:张剑 主治医师 硕士研究生 主要从事心力衰竭发病机制方面的研究 Email:zhangjian110@yeah.net 通讯作者:林立
Email:linlee271227@163.com

中图分类号:R541 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2017)02-0189-01

综述

血浆脂蛋白相关磷脂酶 A-2 在冠状动脉疾病中应用新进展

吕雪莹综述, 张瑶审校

摘要 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A-2 (LP-PLA2) 是近期研究较热的冠心病的风险预测因子。LP-PLA2 介导的细胞因子可刺激基质金属蛋白酶的表达, 进而使斑块变得脆弱、不稳定, 发生破裂、出血, 形成血栓, 引起急性心肌梗死事件的发生。近年来多项研究表明, LP-PLA2 是动脉粥样硬化事件发生的危险因子和预测因子, 与动脉粥样硬化程度存在相关性。目前国内外研究发现在易损斑块内 LP-PLA2 浓度升高, 在稳定斑块内其浓度无改变, 因此, 血浆 LP-PLA2 可作为易损斑块的重要生物标记物, 且随着冠状动脉(冠脉)病变支数增加, LP-PLA2 水平逐步升高。针对其研究具有重要临床意义。本文综述近年来血浆 LP-PLA2 在冠脉病变中应用新进展, 旨在为临床提供参考。

关键词 综述; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 冠状动脉疾病

冠状动脉(冠脉)粥样硬化的发生与发展是慢性炎症过程, 慢性炎症是增加冠脉病变的风险因素。近年来, 大量研究表明血液中炎症因子水平与冠心病发展密切相关。血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LP-PLA2) 是一种新的炎症标志物, 在冠脉粥样硬化形成中起重要作用。

1 LP-PLA2 的生物学特性

LP-PLA2 又称为血小板活化因子乙酰水解酶, 其编码基因 PLA2G7 是 1995 年首次被克隆, 有 12 个外显子, 定位于染色体 6p12.2-p12。LP-PLA2 由 441 个氨基酸残基构成, 相对分子量 45.5KDa^[1], 是磷脂酶超家族中的亚型之一, 也是钙离子依赖的磷脂酶。LP-PLA2 与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)颗粒上的载脂蛋白 B (apoB-100) 的 C 端结合, 这也是称它为脂蛋白相关磷脂酶的原因。LP-PLA2 包括两类, 一类是在循环中的分泌型 LP-PLA2, 另一类是存在动脉粥样斑块中的 LP-PLA2。动脉粥样硬化斑块中的 LP-PLA2 由血管内膜中的巨噬细胞、T 细胞和肥大细胞分泌, 随后进入循环系统, 迅速转变为分泌型 LP-PLA2。LP-PLA2 在动脉粥样硬化斑块中表达上调^[2]并且强表达于易损斑块和破裂斑块的坏死核心区 and 周围巨噬细胞中。

2 LP-PLA2 与冠心病研究进展

2.1 LP-PLA2 与斑块稳定性的关系

机体中 LP-PLA2 主要与脂蛋白颗粒结合, 80% 与低密度脂蛋白(LDL)结合, 其余 20% 与极低密度脂蛋白和高密度脂蛋白(HDL)结合。LP-PLA2 与 LDL 结合时酶活性较高, 而与 HDL 结合时活性明显降低。LP-PLA2 与氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)具有很强的亲和力, 它水解 oxLDL 产生溶血卵磷脂和氧化脂肪酸, 在内膜下溶血磷脂酰胆碱的和氧化脂肪酸累积形成斑块脂质核心, 这两类物质是更强的炎性介质, 能刺激细胞因子和黏附因子、表皮生长因子和血小板源性生长因子的产生, 成为单核细胞的化学诱导物, 损伤内皮, 从而促进单核细胞由管腔向内膜聚集, 衍生为巨噬细胞, 随后

巨噬细胞吞噬 oxLDL 变成泡沫细胞, 形成动脉粥样硬化斑块^[3]。同时, LP-PLA2 介导的细胞因子可刺激基质金属蛋白酶的表达, 该蛋白酶能作用于基底膜, 调节细胞核细胞间联系, 通过降解纤维帽的平滑肌细胞和胶原基质, 使斑块变得脆弱、不稳定, 发生破裂、出血, 形成血栓, 引起急性心肌梗死事件的发生^[4]。此外, LP-PLA2 还有介导局部炎症反应、损伤血管内皮的作用^[5], 受损的内皮细胞保护性机制破坏, 为进一步加强局部炎症反应和促进新斑块形成创造了条件。

LP-PLA2 在不稳定斑块中强表达, 在稳定斑块中少有表达。一项研究^[6]证实行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的冠心病患者, 术后 1 个月测定 LP-PLA2 水平较术前明显下降, 考虑为患者术后冠脉不稳定斑块消失, 炎症因子下降导致血浆 LP-PLA2 分泌减少。既往一项对 107 例冠心病患者行冠脉造影和血管内超声检查研究^[7]检测所有患者的血浆 LP-PLA2 水平, 分析血浆 LP-PLA2 水平与血管内超声检查指标(包括纤维帽厚度、偏心指数、重构指数)的相关性, 结果显示: 稳定斑块组和不稳定斑块组的血清 LP-PLA2 水平明显高于无斑块组, 血清 LP-PLA2 与斑块纤维帽厚度无相关性, 但与偏心指数和重构指数呈正相关。朱雁洲等^[8]分析急性冠脉综合征(ACS)、稳定性冠心病及非冠心病者超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、LP-PLA2 和血管内超声组织学特征, 结果显示血浆 LP-PLA2 水平与粥样斑块组织坏死的面积大小呈正相关, 并支持 LP-PLA2 是易损斑块的炎症标志物。血浆中的 LP-PLA2 水平与粥样斑块中 LP-PLA2 具有较好的相关性, 因此检测血浆中 LP-PLA2 水平能够准确反映粥样斑块中炎症反映和氧化应激程度。

2.2 LP-PLA2 与冠心病的研究证据

对 LP-PLA2 的标志物作用的研究曾有争议, 既具有促动脉粥样硬化作用, 又具有抗动脉粥样硬化作用, 而且目前尚未完全证实。LP-PLA2 的抗动脉粥样硬化作用被证据证实它在 LDL 生物活性氧化磷脂(OxPLs)的酶分解代谢及血小板

作者单位: 150000 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院 心内科

作者简介: 吕雪莹 硕士研究生 主要从事急性冠脉综合征发病机制研究 Email: 479601881@qq.com 通讯作者: 张瑶 Email: yaozhang_grace@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0190-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.018

活化因子 (PAF) 的降解中起重要作用。然而, 更多的近期证据表明 OxPLs 的抗炎作用, 作为 LP-PLA2 的产物可能通过 OxPLs 的水解产生促炎作用。

大量文献及研究证实在不同人群之间 LP-PLA2 水平和心血管疾病的风险有相关性。在老年人和无症状的动脉粥样硬化人群中, 随着 LP-PLA2 水平升高, 冠心病和卒中风险增加^[9]。同样, LP-PLA2 水平可预测健康中年人群冠心病的风险, LDL-C 水平较低 (< 3.38 mm/L) 患者的 LP-PLA2 与冠心病事件相关, 当 LP-PLA2 与 C 反应蛋白 (CRP) 二者同时升高者中年人群冠心病风险最高^[10]。既往一项研究通过收集 1 077 名无冠心病史的老年社区居民并随访 16 年, 证实血浆 LP-PLA2 是老年人冠心病风险的独立预测因子^[11]。血浆 LP-PLA2 水平在心肌梗死中同样具有重要意义, 一项社区急性心肌梗死患者的研究^[12]提示急性期测定的血浆 LP-PLA2 与 1 年死亡率相关, 提示血浆 LP-PLA2 可能不受急性炎症事件的影响, 而是血管炎症的特异性指标。

血浆 LP-PLA2 水平在 ACS 早期阶段变化极快, ACS 患者血浆 LP-PLA2 水平在入院前三天内逐渐下降, 随后保持稳定。研究表明 ACS 患者血浆 LP-PLA2 水平的动态变化是以起始 LP-PLA2 高水平为前提的。LP-PLA2 水平的变化与 LDL 水平明显相关, 以上数据都间接支持 LP-PLA2 在 ACS 中发挥作用的假说。

2.3 LP-PLA2 与冠脉病变严重程度关系

血浆 LP-PLA2 的水平能反应冠脉病变的严重程度, 即病变支数的数量和管腔狭窄弥散程度^[13]。在稳定性心绞痛和不稳定性心绞痛组, 血浆 LP-PLA2 的水平均明显升高, 冠心病患者血浆 LP-PLA2 水平较非冠心病者明显升高, ACS 患者血浆 LP-PLA2 水平明显高于稳定型心绞痛, 且与血管病变程度相关, 多支病变组明显高于双支病变和单支病变者。随着病变支数增加, 血浆 LP-PLA2 水平逐步升高^[14]。血浆 LP-PLA2 水平受不同冠心病类型累及冠脉病变部位、数目和单支冠脉病变程度差异有关。临床可根据血浆 LP-PLA2 水平对择期冠脉造影患者进行更具针对性的术前干预和治疗。最新研究也证实血浆 LP-PLA2 水平与支架置入后再狭窄呈正相关^[15]。

2.4 LP-PLA2 与冠心病预后

既往有相关研究表明 LP-PLA2 对 ACS 长期预后并没有预测意义^[16]。但近期研究证实血浆 LP-PLA2 水平的高低与 ACS 患者的短期预后有关^[17]。血浆 LP-PLA2 对稳定的血管疾病或稳定性 ACS 具有预测作用, 在 ST 段抬高型急性心肌梗死 (STEMI) 患者未行 PCI 前与血浆 LP-PLA2 具有相关性。然而, 在 STEMI 急性期得到血浆 LP-PLA2 活性水平与长期的临床终点 (包括死亡、心肌梗死、卒中或靶血管重建) 不具有相关性。曾有一项对 74 例接受冠脉造影检查的研究, 通过 1 年随访, 表明血浆 LP-PLA2 水平升高, 不仅可以判定再发急性心肌梗死 (AMI)、恶性心律失常、难治性心力衰竭等次级心血管发生率高, 而且与其死亡关系密切, 血浆 LP-PLA2 ≥ 276 ng/ml 可能提示 AMI 患者预后不良^[18]。但 Sabatine 等^[19]研究了 ACS 患者 PLA2、LP-PLA2 作为危险预测标记物与心血管事件的关系, 得出基线 LP-PLA2 水平 (包括质量与活性) 与死亡等主要终点无相关性, 没有得出血浆 LP-PLA2 的预测作用。血浆 LP-PLA2 对 ACS 患者死亡预后尚有待进

一步确切证实。

2.5 调脂药物对 LP-PLA2 的影响

他汀类药物是 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 作为常规治疗冠心病的药物, 大量的临床试验证实他汀类具有独立于降脂作用之外的多重作用, 包括抗炎、稳定斑块、改善血管内皮、抑制血管平滑肌的增殖, 抑制血栓等作用。调脂药物主要通过降低 LDL-C 水平, 从而降低 LP-PLA2 的血浆浓度, 进而抑制内皮细胞重塑和增殖, 抑制炎症反应, 从而稳定斑块。既往也有相关研究^[20]证明, 在 ACS 发生的 3 天内, 血浆 LP-PLA2 水平急剧变化, 但其随后的变化与 LDL-C 水平相关。一项研究^[21]表明在 30 天内, 在高剂量他汀类治疗后 LP-PLA2 活性显著降低。郭敏等^[22]证实 oxLDL 刺激可以明显增加 LP-PLA2 转录水平及蛋白水平的表达, 而给予阿托伐他汀共刺激后可以明显抑制 oxLDL 诱导的 LP-PLA2 及炎症因子的表达, 此效应呈浓度依赖性。在人的单核细胞源性巨噬细胞中证实, 阿托伐他汀可以抑制 oxLDL 诱导的新型炎症因子 LP-PLA2 表达而起到调节免疫反应及稳定斑块的作用^[23]。普伐他汀可减少 LP-PLA2 表达, 减少泡沫细胞的沉积, 从而使斑块更趋于稳定, 并且这些作用均与其降脂作用无关。在未经他汀治疗患者中, 血浆 LP-PLA2 水平与冠心病风险明确相关。曾有一项对 40 例 ACS 患者 PCI 术后的研究, 对非罪犯血管内斑块行血管内超声检测, 给予他汀类药物 6 个月后, 发现血浆 LP-PLA2 水平下降与斑块体积缩小明显相关, 提示 LP-PLA2 可作为 ACS 患者血管斑块缩小的血清标志物^[24]。

3 LP-PLA2 最新临床研究进展

3.1 血浆 LP-PLA2 水平与脉搏波传导速度相关性

脉搏波传导速度 (PWV) 是反映脉搏波由近端动脉沿管壁向远端动脉传播的速率指标, 具有敏感性高和特异性好的优点, 近年来已逐渐应用于早期动脉粥样硬化性疾病的筛查。在高血压和糖尿病等疾病状态下, 动脉内皮细胞功能异常, 导致动脉弹性下降, PWV 值升高^[25]。血浆 LP-PLA2 水平升高可以刺激转化生长因子 β (TGF- β) 等促纤维重构的因子表达, 以致动脉中层弹力纤维膜的破坏或异常增生, 从而影响血管的弹性和传导。既往一项对 168 例非心脑血管疾病患者的研究^[26], 测定血浆 LP-PLA2 升高, 其 PWV 值也明显升高, 证实血浆 LP-PLA2 水平升高是大动脉弹性下降的独立危险因素。

3.2 LP-PLA2 抑制剂有望成为冠心病治疗新靶点

美国葛兰素克 (Glaxo Smith Kline, GSK) 公司研发出的 LP-PLA2 特异性抑制剂 SB-480848 (后命名为 Darapladib)^[27]能有效降低血浆 LP-PLA2 的含量和活性, 它的药物半衰期接近 126 h, Darapladib 的代谢主要通过肝脏细胞色素 P450, 它可抑制活跃的丝氨酸残基从而降低 LP-PLA2 活性, 并且减少溶血卵磷脂酰胆碱的数量和巨噬细胞及 T 淋巴细胞功能相关的基因表达, 从而阻止了脂质核心坏死区域的扩大, 减少易损斑块的面积。临床研究发现 Darapladib 可以同时减低血浆和动脉斑块内 LP-PLA2 的活性。在他汀治疗的前提下, 每天规律服用 160 mg 的 Darapladib 治疗 12 周能平均抑制 LP-PLA2 活性达 66%。Darapladib 还降低总胆固醇、LDL 和 hs-CRP 的浓度, 减少心肌细胞凋亡。一项研究入选 13 026 例 ACS 住院患者^[28], 随机分为 Darapladib 组和安慰剂组, 平均

随访 2.5 年, 观察的主要终点事件是死亡、心肌梗死或急性缺血再灌注, 次要终点事件是心血管疾病死亡、心肌梗死或脑卒中, 两组在心血管疾病死亡、心肌梗死或脑卒中的复合事件风险无显著差异, 两组发生次要终点事件或全因死亡的概率无差异, 而与安慰剂组相比, Darapladib 组有更多的肾脏疾病不良事件的发生。在 II 期临床试验阶段, 这个药物出现一系列副作用, 包括腹泻、味觉障碍和特殊气味(如排泄物、尿液、呼吸、皮肤), 无其他副作用。目前该药已通过 III 期临床试验, 就 STABILITY 与 SOLID-TIMI52 这两项 III 期临床试验的结果而言, Darapladib 的前景不容乐观, 但不能就此下结论, GSK 公司并未给出最后的结论, 对 Darapladib 的研究和临床应用还有更大的空间, 需要我们去进一步研究。

3.3 LP-PLA2 界值

血浆中 LP-PLA2 是由血管壁内炎症细胞所分泌, 由于循环中 LP-PLA2 具有较好生物学稳定性, 因此, 检测血浆中 LP-PLA2 水平能够准确反映血管壁内炎症反应程度。血浆中 LP-PLA2 水平与动脉粥样斑块炎症反应、氧化应激程度呈正相关。推荐血浆中 LP-PLA2 水平大于 200 ng/ml 作为诊断 LP-PLA2 升高的界值, 200~223 ng/ml 为中度升高, ≥ 223 ng/ml 为明显升高^[29]。

4 小结

LP-PL2 主要来源于斑块的炎症细胞和循环血流中, 通过降解 oxLDL 产生促动脉粥样硬化作用的溶血卵磷脂和促进血栓形成的氧化脂肪酸这两类物质, 导致内皮功能障碍, 形成泡沫细胞, 扩大坏死的脂质核心, 削弱纤维帽, 导致急性缺血性事件发生。因此, 推测血浆 LP-PLA2 浓度升高可能导致冠脉狭窄进展和加速动脉粥样硬化斑块破裂。由于其对动脉粥样硬化发生发展的独特影响^[30], 血浆 LP-PLA2 已成为一种新的、有前途的心血管疾病风险评估的生物标志物, 来源于临床和基础研究的数据表明, 血浆 LP-PLA2 下降是有益于延缓动脉粥样硬化进展和减少心血管事件的发生^[31]。近年来国内外数据表明, 血浆 LP-PLA2 浓度增加不仅与血管狭窄有关, 同时也预示着心血管事件的高风险。因此, 早期对血浆 LP-PLA2 测量, 能更准确、方便、快速预测冠脉事件风险及冠脉病变程度。同时, 血浆 LP-PLA2 检测也是对血管造影的补充, 可以检测到非常小的医学成像不可见的斑块。对于不能进行冠脉造影的基层医院, 通过对血浆 LP-PLA2 的检测, 结合临床情况可以更早期地对冠心病高危患者进行筛选, 以便早期判断、早期治疗。

参考文献

- [1] Sudhir K. Clinical review: Lipoprotein-associated phospholipase A2, a novel inflammatory biomarker and independent risk predictor for cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 3100-3105.
- [2] Khuseyinova N, Koenig W. Predicting the risk of cardiovascular disease: where does lipoprotein-associated phospholipase A(2) fit in?. *Mol Diagn Ther*, 2007, 11: 203-217.
- [3] Rosenson RS, Hurt-Camejo E. Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2899-2909.
- [4] Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endoc Pract*, 2012, 18 Suppl: 1-78.
- [5] Ghosh M, Tucker DE, Burchett SA, et al. Properties of the Group IV phospholipase A2 family. *Prog Lipid Res*, 2006, 45: 487-510.
- [6] 陈锦峰, 徐新, 马绍椿, 等. 急性冠脉综合征患者 LP-PLA2 与 MMP-9 血浆水平及临床意义. *广东医学*, 2011, 32: 1263-1266.
- [7] Ferri N, Corsini A. [Role of secreted and lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiovascular risk]. *G Ital Cardio (Rome)*, 2014, 15: 664-669.
- [8] 朱雁洲, 陈良龙, 罗育坤, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 与血管内超声虚拟组织学斑块特征的关系及临床意义. *临床心血管病杂志*, 2010, 26: 287-290.
- [9] Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet*, 2010, 375: 1536-1544.
- [10] Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 2004, 109: 837-842.
- [11] Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 913-919.
- [12] Gerber Y, McConnell JP, Jaffe AS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and prognosis after myocardial infarction in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 2517-2522.
- [13] Muller O, Ntalianis A, Wijns W, et al. Association of biomarkers of lipid modification with functional and morphological indices of coronary stenosis severity in stable coronary artery disease. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6: 536-544.
- [14] 何晨, 唐晓芳, 袁晋青, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠状动脉病变的关系. *中国循环杂志*, 2011, 2699: 355-358.
- [15] 陈杰民, 兰军, 涂昌, 等. Lp-PLA2 对冠状动脉介入术后再狭窄的预测价值. *浙江临床医学*, 2016, 18: 37-38.
- [16] Wouldst P, Damman P, Kuijt WJ, et al. Admission lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is not associated with long-term clinical outcomes after ST-Segment elevation myocardial infarction. *Plos One*, 2014, 9: e96251-e96251.
- [17] 花颖. 急性冠脉综合征患者 Lp-PLA2 水平对短期心血管不良预后的影响. *南通大学学报: 医学版*, 2015, 35: 190-193.
- [18] 夏国志, 姚晓伟, 王军奎, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 对急性心肌梗死预后的预测价值. *陕西医学杂志*, 2011, 40: 420-422.
- [19] Sabatine MS, Morrow DA, O' Donoghue M, et al. Prognostic utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 for cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27: 2463-2469.
- [20] Ostadal P, Vondrakova D, Kruger A, et al. Alteration in lipoprotein-associated phospholipase A2 levels during acute coronary syndrome and its relationship to standard biomarkers. *Lipids Health Dis*, 2012, 11: 153.
- [21] Jeppesen MH, Ainsworth MA. Telephone reminders reduced the non-attendance rate in a gastroenterology outpatient clinic. *Dan Med J*, 2015, 62: A5083.
- [22] 郭敏, 闫蕊, 史宏涛, 等. 阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者外周血单核细胞源性巨噬细胞脂蛋白相关磷脂酶 A2 的影响. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13: 578-580.

- [23] Racherla S, Arora R. Utility of Lp-PLA2 in lipid-lowering therapy. *Am J Ther*, 2012, 19: 115-120.
- [24] Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Decreased circulating lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*, 2011, 219: 907-912.
- [25] Shi N, Chen SY. Mechanisms simultaneously regulate smooth muscle proliferation and differentiation. *J Biomed Res*, 2014, 28: 40-46.
- [26] 杨成林, 郑忠爱, 雷黎明, 等. 血浆脂蛋白相关性磷脂酶 A2 水平与脉搏波传导速度相关性临床研究. *新医学*, 2014, 45: 663-666.
- [27] Zhang J, Xu DL, Liu XB, et al. Darapladib, a Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Inhibitor, Reduces Rho Kinase Activity in Atherosclerosis. *Yonsei Med J*, 2016, 57: 321-327.
- [28] O' Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI52 randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 312: 1006-1015.
- [29] Dai ZY, Huang DY, Zhou CY. Effects of partial tonsillectomy on the immune functions of children with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome at early stage. *Genet Mol Res*, 2014, 13: 3895-3902.
- [30] Cai A, Zheng D, Qiu R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA(2)): a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment. *Dis Markers*, 2013, 34: 323-331.
- [31] Daida H, Iwase T, Yagi S, et al. Effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in Japanese dyslipidemic patients, with exploratory analysis of a PLA2G7 gene polymorphism of Val279Phe. *Circ J*, 2013, 77: 1518-1525.

(收稿日期: 2016-06-13)

(编辑: 曹洪红)

综述

血小板功能检测对冠心病患者抗血小板治疗出血事件的预测价值

徐娜综述, 袁晋青审校

摘要 经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后抗血小板治疗是预防主要不良心脏事件的有效措施, 但抗血小板治疗过程中的血小板反应多样性对抗栓治疗的有效性和安全性产生了影响。多项研究证实血小板高反应性是 PCI 后发生血栓事件的预测因子, 且相关指南推荐在部分高危患者中行血小板功能检测以指导个体化抗栓治疗。但血小板功能检测与出血事件的相关性研究相对缺乏, 且不同研究结果不一致。本文将对血小板功能检测与 PCI 后出血事件相关性的最新研究文献进行综述, 以期为后续相关研究及个体化抗栓治疗提供参考。

关键词 综述; 血小板功能试验; 抗血小板聚集; 并发症

经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后阿司匹林联合 P2Y₁₂ 受体拮抗剂的双联抗血小板治疗是预防缺血事件的有效治疗措施, 在临床上得到广泛应用, 但同一种抗血小板药物所产生的抗血小板效应却有所不同, 这一现象被称为血小板反应多样性 (VPR)^[1, 2]。抗血小板治疗后血小板高反应性 (HPR) 者, 体内血小板聚集抑制率下降, 可能会发生支架内血栓、心肌梗死和缺血性脑卒中等缺血事件。血小板低反应性 (LPR) 者, 体内血小板聚集抑制率升高, 可能引发胃肠道出血, 出血性脑卒中等高出血风险^[3]。研究表明影响 VPR 的因素包括: 遗传因素 (CYP 基因多样性, GPIa 基因多样性, P2Y₁₂ 基因多样性), 临床因素 (依从性差、剂量不足、吸收差、药物间相互作用等) 及细胞因素 (环氧酶-1 抑制不充分, 环氧酶-2 mRNA 过度表达, 血小板更新加速, CYP3A 代谢活性减低等) 三个方面, 上述因素共同作用影响 VPR^[4]。

多项研究及荟萃分析证实血小板功能检测 (PFTs) 可直接评价抗血小板药物疗效。过去十年间, 众多研究证实血小板高反应性 (HPR) 与 PCI 后血栓事件 (特别是支架内血栓) 具有强相关性, 可用于预测临床缺血事件的发生^[5, 6], 但 VPR 与出血事件的研究却相对较少, 尤其是针对血小板低反应性的个体化治疗更为缺乏, 主要原因是我们往往过多关注抗栓治疗的有效性, 而将出血事件的安全性当作不可避免的并发症, 且出血并发症的研究的确存在很多困难^[7]。近年来, 部分观察性研究显示血小板低反应性 (LPR) 与出血事件的发生具有一定相关性, 且提出了 P2Y₁₂ 受体拮抗剂抗栓治疗的血小板反应性 (PR) 治疗窗^[8-13]。但亦有部分大规模研究如 POPULAR 研究^[14] 发现血小板功能检测与 PCI 后出血事件无关, 更有研究发现血小板高反应性 (HPR) 与出血事件相关^[15]。本文将对近年来血小板功能检测与 PCI 后出血事件相关性的

基金项目: 国家自然科学基金 (81470486)

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

作者简介: 徐娜 住院医师 硕士研究生 主要从事冠心病研究 Email: 1060768475@qq.com 通讯作者: 袁晋青 Email: jqquan29007@sina.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0193-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.019

研究进展阐述。

1 血小板功能检测方法及其局限性

P2Y₁₂受体拮抗剂抑制血小板表面二磷酸腺苷(ADP) P2Y₁₂受体,从而抑制ADP诱导的血小板聚集。因此,通过特异性检测ADP诱导的血小板抑制程度可以评价血小板功能。目前对血小板功能的检测主要包括血小板聚集功能、释放功能、黏附功能、活化功能测定,以及细胞内信号检测、床旁快速检测等。各种血小板功能检测方法的比较见表1^[16-18]。

1.1 血小板聚集功能测定

光学比浊法集合度(LTA)或血小板富集血浆比浊法是测定血小板聚集度的“金标准”,临床上广泛应用,且价格便宜。缺点是测定要求操作者经专业培训,需专门制备富血小板血浆。样本需求量大,操作耗时长,检测结果重复性较差。

1.2 血小板释放功能测定

血小板激活后会释放血栓素A₂、ADP、5-羟色胺、血小板4因子、P-选择素等多种活性物质。通过放射免疫法或酶联免疫法测定上述活性物质,可用于评估抗血小板治疗的反应。但由于这些活性物质还存在于血小板外物质中,检测特异性较差。

1.3 细胞内信号检测

P2Y₁₂受体通过激活Gi信号传导来抑制腺苷酸环化酶,从而抑制蛋白激酶A的生成,最终抑制血管舒张剂刺激磷酸化(VASP)磷酸化。流式细胞仪通过测量单克隆抗体来定量磷酸化的VASP。可较准确地反映药物对ADP受体的拮抗作用,特异性和稳定性较高,但要求迅速处理样本,操作耗时长,且需实验室设备条件,不能实现对大样本量的检测。

1.4 床旁快速检测

临床实践中对冠心病患者小样本、快速检测的需求促进了床旁检测的发展,目前常用的方法包括血栓弹力图(TEG)、VerifyNow、Multiplate、PlateletWorks和血小板功能分析仪(PFA)-100等。TEG是一种临床常用检测方法,结果较为可靠,但价格也较昂贵。VerifyNow检测原理与LTA法相同,其优点是快速便携,可以直接得出抗血小板药物对P2Y₁₂受体的抑制率,但价格较昂贵。以P2Y₁₂反应单位(PRU)为检测数值,特异性反映了P2Y₁₂介导的血小板反应性。研究表明,Plateletworks测得的血小板抑制率与LTA符合率较高,但检测结果与血样接触ADP的时间有关,应当在10min内完成检测,故临床应用受一定限制。PFA-100模拟血流状态,反映了与血小板有关的初期止血过程。

血小板功能至少包括黏附、活化、聚集、释放和收缩等方面,而目前的血小板功能检测方法大多只能反映血小板聚

集能力。且这些方法缺乏相互之间的可比性和通用性。即使采用同一种方法,诱导剂浓度和种类也未得到一致认可。例如,虽然氯吡格雷主要通过抑制P2Y₁₂受体发挥抗血小板作用,但体内最主要血小板激活/聚集途径是凝血酶,然而临床上缺乏采用凝血酶作为诱导剂评价血小板功能的检测手段,因此采用单一诱导剂评价体内多种诱导剂作用的血小板激活/聚集情况,存在一定缺陷。即使对同一诱导剂如ADP,检测出的PR也存在差异。例如,采用光学比浊法检测ADP诱导的PR,可能会高估PR发生率,因为P2Y₁₂和P2Y₁₂受体均会对ADP受体发生反应,但临床只需检测P2Y₁₂受体的反应性。采用更特异的针对P2Y₁₂受体反应性的检测方法,如VerifyNow或VASP,可能更为合适。

2 血小板功能检测与PCI术后出血事件相关

2.1 血小板低反应性(LPR)与出血事件相关

氯吡格雷血小板低反应性与出血事件相关:Tsukahara等^[8]入选184例择期行药物洗脱支架置入术的患者,均服用双联抗血小板治疗(阿司匹林+氯吡格雷),根据支架置入术前对氯吡格雷的反应性分为三组,分别为氯吡格雷高反应组(血小板低反应性),氯吡格雷中反应组和氯吡格雷低反应组,平均随访16个月。研究结果显示:氯吡格雷高反应组大出血事件发生率高于中、低两组(15.0 vs 4.2%, $P=0.02$),是大出血事件的独立危险因素($OR=4.26$, $P=0.03$)。Campo等^[9]共纳入300例PCI后服用氯吡格雷的患者,采用VerifyNow分别测定PCI前基线及术后1个月、6个月的血小板反应性。研究结果发现,术后1个月的血小板反应性能独立预测血栓及出血事件的发生,PRU<85患者的出血风险增加,并且该研究发现PRU在86~238的治疗窗内血栓及出血事件并发症的发生率最低。Sibbing等^[10]进行的一项大规模前瞻性队列研究共纳入2533例PCI患者,术前均服用600mg负荷量氯吡格雷,采用MultiPlate法测定血小板聚集功能。以院内TIMI相关大出血事件为主要终点,院内TIMI相关小出血为次要终点。研究结果显示,氯吡格雷高反应组患者(975例)较其他患者(1558例)发生TIMI大出血事件风险更高(2.2 vs 0.8%, $OR=2.6$, 95%CI: 1.3~5.2, $P=0.005$),两组小出血事件发生率无明显差异($P=0.68$)。Choi等^[11]共纳入800例行药物洗脱支架置入术后的冠心病患者,旨在研究血小板低反应性对出血事件的预测价值,纳入的所有患者支架术后行双联抗血小板治疗,采用VerifyNow法测定血小板反应性,研究发现血小板低反应性(LPR ≤ 139 PRU)是出血事件的独立预测因素($HR=11.49$; 95% CI: 2.89~45.67, $P<0.0004$),但其预测出血事件的敏感性(81.7%)和特异性(83.3%)不高,限制其应用价值。

普拉格雷血小板低反应性与出血事件相关:Parodi等^[12]

表1 血小板功能检测方法比较

项目	光学比浊法集合度	流式细胞仪检测 VASP	PFA-100	VerifyNow	Multiplatelet
检测原理	比浊法	荧光强度	剪切诱导血小板聚集	比浊法	电阻法
检测样本	血小板血浆	全血	全血	全血	全血
拮抗剂	ADP 5/10/20 μm	ADP 20 μm	ADP + 胶原(C/ADP)	ADP 20 μm (P2Y ₁₂)	ADP 6, 4 μm (ADP 检测)
测定时间	20~25 min	2~3 h	8 min	6 min	10 min
能否进行自动检测	否	否	是	是	部分
是否标准化	否	是	是	是	是
P2Y ₁₂ 特异性	部分	完全	部分	部分	部分

注:ADP:二磷酸腺苷;VASP:血管舒张剂刺激磷酸蛋白;PFA:血小板功能分析仪

的研究共纳入 298 例服用普拉格雷的 PCI 患者(负荷剂量 60 mg, 维持剂量 10 mg, 年龄 >75 岁, 且体重 <60 kg 患者维持剂量为 5 mg/d)。平均随访超过 6 个月。结果发现, 发生 TIMI 相关大出血, 小出血, 微小出血事件的发生率分别为 2.7%、4.7%、15.1%。血小板低反应性 ($P=0.001$) 和女性 ($P=0.29$) 是出血事件的独立预测因素。Bonello 等^[13] 进行的一项多中心研究, 共纳入 301 例行 PCI 的急性冠状动脉综合征 (ACS) 患者, 所有患者术前均服用负荷剂量普拉格雷 60 mg, 采用 VASP 法测定血小板反应指数 (PRI)。以随访 1 年的血栓, 出血事件发生率为主要终点。研究结果显示, 1 年出血事件发生率为 6.8%。受试者工作特征曲线 (ROC) 显示 $PRI < 16\%$ 患者发生出血事件风险高于 $PRI > 16\%$ 的患者 (15.6% vs 3.3%, $P < 0.001$)。

替格瑞洛血小板反应多样性预测出血事件相关研究证据不足: 作为新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 替格瑞洛虽然具有较强血小板聚集抑制率, 但替格瑞洛预测血栓及出血事件的血小板反应性阈值仍不明确, 尚需更多相关研究。Alexopoulos 等^[19] 的研究将 44 例 PCI 后 24 h 氯吡格雷治疗后的血小板高反应性患者随机分为普拉格雷 10 mg qd 和替格瑞洛 90 mg bid 两组, 血小板高反应性定义为 VerifyNow 法测定的 PRU ≥ 235 。结果发现: 替格瑞洛组血小板反应性明显低于 (32.9 PRU, 95%CI: 18.7~47.2) 普拉格雷治疗组 (101.3 PRU, 95%CI: 86.8~115.7), 但两组均未出现出血事件。

2.2 血小板高反应性与出血事件相关

ADAPT-DES 研究是一项前瞻性多中心注册研究, 共入选 8583 例 PCI 患者, 采用 VerifyNow 测定血小板功能, 平均随访时间为 350 天。研究结果发现: 虽然氯吡格雷反应不良即血小板高反应性是支架内血栓的危险因素, 但却是出血事件的保护因素, 与临床显著出血事件相关 ($HR=0.65$, 95%CI: 0.43~0.99, $P=0.04$)。氯吡格雷血小板高反应性 (HPR) 应用了两个切点 (PRU > 208 和 PRU > 230)。与 PRU ≤ 230 的患者比较, PRU > 230 的 HPR 患者 (占 35%) 出血风险降低了 27% ($HR=0.73$, 95% CI: 0.61~0.89, $P=0.002$), 与 PRU > 208 (占 42.7%) 为切点的分析结果类似^[15]。

3 不同血小板功能检测方法预测出血事件的血小板反应性治疗窗

Gurbel 等^[20] 为了评价 LTA 和 TEG 检测对缺血, 出血事件的预测能力, 225 例行择期 PCI 的患者 3 年后随访。通过 ROC 曲线分析发现, MAADP ≤ 31 mm 对 PCI 术后患者出血事件有预测价值; Sibbing 等^[10] 对 2 533 例 PCI 患者进行的一项前瞻性队列研究, 采用 Multiplate 分析仪 (MEA) 测定血小板聚集率, 发现 MEA 值 < 188 AU 能够预测院内大出血风险。Bonello 等^[13] 纳入 301 例服用 60 mg 负荷剂量普拉格雷的 ACS 患者, 采用 VASP 法测定血小板反应指数, 发现 VASP-PRI < 16% 患者大出血事件发生率高; Campo 等^[9] 研究采用 VerifyNow 测定, 研究发现 PRU < 85 患者的出血风险增加。

4 血小板功能检测不能预测 PCI 术后出血风险

POPular 研究共纳入 1 069 例行择期 PCI 服用氯吡格雷的患者, 分别采用 LTA、VerifyNow、Plateletworks、IMPACT-R 和 PFA-100 等 5 种方法进行血小板功能监测, 以 TIMI 大出血和小出血事件为主要安全终点。研究结果显示 5 种方法均不能预测 PCI 术后出血事件的发生^[14]。

5 指南推荐

2011 年美国 PCI 管理指南指出: 仅对有不良事件高危风险的患者, 可考虑做血小板功能检测 (II b, C), 但对行 PCI 术且服用氯吡格雷的患者, 不推荐常规使用血小板功能检测以筛选患者 (III, C)^[1]。2014 年美国心脏病学会基金会 / 美国心脏协会 (ACCF/AHA) 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征 (NSTE-ACS) 管理指南指出, 尽管血小板高反应性与支架术后患者不良事件的发生率增加相关, 但基于常规血小板功能检测调整抗血栓治疗方案, 不能在降低缺血事件并发症中获益, 更多关于血小板功能检测的当前指南推荐需参考 2011 年 PCI 指南^[21]。2015 年欧洲心脏病学会 (ESC) NSTE-ACS 管理指南同样指出, 不推荐常规血小板功能检测调整抗栓治疗方案, 仅在服用氯吡格雷的高危人群如支架内血栓、依从性差及重要冠状动脉血管 (如左主干) 支架术后患者存在持续血小板高反应性或出血高风险考虑行血小板功能检测^[2]。

6 小结与展望

血小板高反应性是 PCI 后患者发生支架内血栓及心肌梗死的危险因素, 多种血小板功能检测方法均证实了两者的相关性, 但多项大型随机对照试验研究表明基于血小板功能检测的个体化抗血栓治疗未能改善 PCI 后患者的临床结局。

不同研究对血小板反应性与出血事件的相关性研究结果不一致, 其原因可能主要与出血事件相关的研究需要更大的样本量, 且不同研究对出血定义不同, 从而造成不同的研究结果比较存在一定困难。此外, 纳入研究对象的临床基本情况如肾功能、年龄、各种合并症等存在一定差异, 均会对出血风险评估造成一定影响。综上所述, 血小板反应性与出血事件的相关研究相对于血栓事件研究具有更大挑战性。

血小板功能检测对出血事件的预测作用目前也存在争议, 这可能跟试验的样本量以及人群和检测方法的异质性有关。而理想的血小板功能检测应该要做到既能预防血栓事件发生, 又能减少出血事件发生。部分研究针对不同血小板功能检测方法给出了氯吡格雷或普拉格雷治疗降低出血风险的血小板反应性治疗窗, 但替格瑞洛预测出血及血栓事件的血小板反应性治疗窗尚不明确, 相关证据相对缺乏。总之, 血小板功能检测与 PCI 后抗血小板治疗出血事件相关性研究相对缺乏, 且研究结论不一致, 故需要更多的大规模前瞻性研究进一步明确血小板功能检测与出血事件的相关性, 并确定 P2Y₁₂ 受体拮抗剂的治疗窗。

参考文献

- [1] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: e44-122.
- [2] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016, 37: 267-315.
- [3] Gross L, Aradi D, Sibbing D. Platelet function testing in patients on

- antiplatelet medications. *Semin Thromb Hemost.* 2016, 42: 306–320.
- [4] Steiner S, Moertl D. Platelet reactivity tests for assessing antiplatelet drug response: what the clinician needs to know. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013, 11: 975–984.
- [5] Spiliopoulos S, Pastromas G. Current status of high on-treatment platelet reactivity in patients with coronary or peripheral arterial disease: Mechanisms, evaluation and clinical implications. *World J Cardiol.* 2015, 7: 912–921.
- [6] Brar SS, ten Berg J, Marcucci R, et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol.* 2011, 58: 1945–1954.
- [7] Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol.* 2013, 62: 2261–2273.
- [8] Tsukahara K, Kimura K, Morita S, et al. Impact of high-responsiveness to dual antiplatelet therapy on bleeding complications in patients receiving drug-eluting stents. *Circ J.* 2010, 74: 679–668
- [9] Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2011, 57: 2474–2483.
- [10] Sibbing D, Schulz S, Braun S, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost.* 2010, 8: 250–256.
- [11] Choi SY, Kim MH, Serebruany V. The challenge for predicting bleeding events by assessing platelet reactivity following coronary stenting. *Int J Cardiol.* 2016, 207: 128–131.
- [12] Parodi G, Bellandi B, Venditti F, et al. Residual platelet reactivity, bleedings, and adherence to treatment in patients having coronary stent implantation treated with prasugrel. *Am J Cardiol.* 2012, 109: 214–218.
- [13] Bonello L, Mancini J, Pansieri M, et al. Relationship between post treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel. *J Thromb Haemost.* 2012, 10: 1999–2005.
- [14] Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA.* 2010, 303: 754–762.
- [15] Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug eluting stents(ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet.* 2013, 382: 614–623.
- [16] Ho KK, Abrams-Ogg AC, Wood RD, et al. Assessment of platelet function in healthy cats in response to commonly prescribed antiplatelet drugs using three point-of-care platelet function tests. *J Feline Med Surg.* 2016 May 11. PMID: 27170631
- [17] Lordkipanidz é M. Platelet Function Tests. *Semin Thromb Hemost.* 2016, 42: 258–267.
- [18] Dovlatova N, Lordkipanidz é M, Lowe GC, et al. Evaluation of a whole blood remote platelet function test for the diagnosis of mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2014, 12: 660–665.
- [19] Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I, et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol.* 2012, 60: 193–199.
- [20] Gurbel PA, Bliden KP, Navickas IA, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet-fibrin clot strength: a new thrombelastographic indicator of long-term poststenting ischemic events. *Am Heart J.* 2010, 160: 346–354.
- [21] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014, 64: e139–228.

(收稿日期:2016-06-21)

(编辑:许菁)

综述

冠心病合并心房颤动患者行支架置入术的抗栓治疗进展

向春林综述, 何燕审校

摘要 心房颤动和冠心病是两种常见的心血管疾病, 且发病率呈明显上升趋势。其中经皮冠状动脉介入治疗的患者约有 5%~10% 合并心房颤动。指导此类患者选择合适的抗栓方案, 是临床工作中无法回避的问题。另一方面新型抗栓药物、不同支架的应用也增加了抗栓的复杂性。如何制定兼顾栓塞与出血的抗栓策略, 仍是目前研究的热点。现将近年指南更新及最新的相关研究成果做一综述。

关键词 综述; 心房颤动; 冠状动脉疾病; 血栓溶解疗法

1 冠心病与心房颤动的关系

心房颤动和冠心病是两种常见的心血管疾病, 且发病率呈明显上升趋势。它们具有相似的高危因素, 如年龄、糖尿病、高血压等。同时冠心病也是非瓣膜性心房颤动病因之一, 能显著增加心房颤动患病率。既往一项来自我国全国范围的流行病学调查结果显示, 我国冠心病人群中心房颤动的患病率是非冠心病人群中心房颤动患病率的近 4 倍^[1]。而约 1/3 心房颤动患者合并冠心病^[2]。

双联抗血小板治疗作为冠状动脉支架置入术后患者管理的基石, 能有效降低支架血栓及其它缺血事件。同时指南推荐, 若无禁忌, 中高危卒中风险的心房颤动患者均应尽早口服抗凝药物, 降低栓塞事件风险。但无论是双联抗血小板还是口服抗凝药物治疗, 均以牺牲出血风险为代价, 尤其是当口服抗凝药物联合抗血小板治疗时。而正确评估与兼顾出血与栓塞风险, 指导此类患者选择合适的抗栓方案, 是临床工作中无法回避的问题。

2 卒中和出血风险评估

在制定患者抗栓方案并指导患者抗栓治疗时, 首先进行风险分层是必要的^[3]。然而, 目前尚无针对此类患者卒中和出血风险评估的金标准。CHA₂DS₂-VASc 和 CHADS₂ 评分系统是评估心房颤动患者卒中风险常用的两种评分系统。前者更利于筛选出低卒中风险患者, 而后者对筛选出卒中高危患者更有优势^[4]。CHA₂DS₂-VASc 和 CHADS₂ 评分系统亦被推荐用于冠状动脉支架置入合并心房颤动的患者卒中风险评估^[5]。HAS-BLED 评分被推荐用于评估心房颤动抗凝出血风险^[6]。而 HAS-BLED 评分是否可用于冠状动脉支架置入合并心房颤动的抗栓出血风险评估, 目前国内外研究尚有分歧。2015 年多项来自日本的研究显示, HAS-BLED 评分亦可用于评估心房颤动合并冠状动脉支架置入后抗栓出血风险^[7-9]。HAS-BLED 评分 ≥ 3 的此类患者口服抗凝出血风险是 HAS-BLED 评分 < 2 患者的 3~7 倍^[7, 8, 10]。其中 Kuwayama 等^[9]的一项关于 1 057 例长期口服抗凝药物合并冠心病并行支架置入术患者的研究显示相比 HAS-BLED, 修

正后的 HAS-BLED (mHAS-BLED) 评分对此类患者口服抗凝联合双联抗血小板(三联抗栓)时的出血风险评估及分层更准确。此外, 来自 Iwasaki 等^[11]的一个小样本研究提示, Syntax 联合 HAS-BLED 评分预测出血风险是可行的。但对于上述 HAS-BLED 评分用于此类患者出血评估, 仍有研究持反对观点。Puurunen 等^[5]一项关于 929 例心房颤动合并冠心病并行支架置入术后患者的多中心前瞻性观察研究经随访 12 个月发现, mHAS-BLED 评分 ≥ 3 与 ≤ 2 分两组患者在严重出血事件与小出血事件两方面的差异均无统计学意义, 提示 mHAS-BLED 评分不能很好地预测出血风险, 仍需寻找更简便、更精确的评估工具。

3 抗栓治疗

3.1 华法林联合双联抗血小板治疗

冠心病支架置入后需双联抗血小板降低冠状动脉血栓(动脉血栓, 富含血小板成分)风险, 同时心房颤动患者可能并发心房血栓(静脉血栓, 富含纤维蛋白成分), 需口服抗凝治疗预防卒中或系统性栓塞。由于心房颤动与冠心病所致血栓形成机理不同, 有足够的临床证据表明抗凝与抗血小板治疗并不能互相取代^[12, 13]。当心房颤动合并冠心病特别是支架置入时, 联合口服抗凝与双联抗血小板抗栓似乎合理。Liu 等^[14]2016 年发表的一项包括 22 842 例长期口服抗凝药物合并冠心病并行支架置入术患者的网络 Meta 分析中, 直接和间接的比较了双联抗血小板、口服抗凝联合氯吡格雷、口服抗凝联合阿司匹林及三联抗栓, 得出较双联抗血小板或口服抗凝联合阿司匹林, 三联抗栓能降低主要不良心血管事件、缺血性卒中、心肌梗死和全因死亡率^[14]。但同时三联抗栓也显著增加患者出血风险^[14]。国内外多项研究也能看到相似结果, 对于心房颤动合并支架置入的患者三联抗栓较双联抗血小板或华法林联合单一抗血小板治疗出血风险均高^[15-17]。其中, 来自丹麦全国范围大样本回顾性研究就发现, 三联抗栓出血风险是华法林单一治疗的 3.7 倍, 是华法林联合氯吡格雷的 3.08 倍^[17]。鉴于三联抗栓严重的出血风险, 2014 年欧洲心脏病学会(ESC)就推荐^[18], 对于卒中中到高危

基金项目: 国家自然科学基金(项目编号 81260039)

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

作者简介: 向春林 硕士研究生 主要研究方向为心血管病专业 Email: xiangchunlin2016@163.com 通讯作者: 何燕 Email: yan_he2015@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0197-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.020

伴有 HAS-BLED < 3 的低到中危出血风险的患者, 则推荐相对积极的抗栓治疗; 但与此同时, 对于 HAS-BLED \geq 3 的高出血风险患者, 则更倾向于口服抗凝联合氯吡格雷抗栓, 减少出血风险以期更大临床获益。

3.2 阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板

阿司匹林联合氯吡格雷作为支架置入后抗栓经典组合, 能显著降低心肌梗死和支架血栓风险。同时早年 ACTIVE 研究显示, 在心房颤动患者卒中预防方面, 双联抗血小板效果优于单用阿司匹林, 而稍劣于华法林^[19]。Sambola 等^[20] 在一项前瞻性队列研究中发现, CHA₂DS₂-VASc=1 的心房颤动患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后使用三联抗栓并不能进一步降低患者栓塞风险带来更多临床收益, 反而伴有高出血风险。而双联抗血小板出血风险较三联抗栓或口服抗凝联合单一抗血小板抗栓治疗低也得到近年来多项循证研究证实^[21-23]。针对心房颤动合并 PCI 术后低卒中风险患者, 双联抗血小板可在不明显增加栓塞事件的同时, 有效降低支架内血栓和出血事件的发生。2012 年美国胸科医师学会 (ACCP) 指南就推荐^[24], 针对 CHADS₂ 评分 \leq 1 的患者, 支架置入 1 年内双联抗血小板是可行的, 无需口服抗凝治疗; 而 CHADS₂ 评分 \geq 2 时, 建议经短期三联抗栓后改为口服抗凝联合单一抗血小板治疗, 根据置入支架不同, 金属裸支架 (BMS) 与药物洗脱支架 (DES) 分别需三联抗栓时长为 1 个月与 3~6 个月。

3.3 华法林联合单一抗血小板药

对于华法林联合单一抗血小板药抗栓治疗, 目前国内外研究多倾向于华法林联合氯吡格雷。华法林联合阿司匹林在预防主要不良心血管事件、缺血性卒中、心肌梗死及全因死亡率方面效果均不理想^[4]。而对于华法林联合氯吡格雷, D'Ascenzo 等^[21] 的一篇系统评价显示, 口服抗凝联合氯吡格雷能在不增加死亡、心肌梗死、卒中和支架血栓的同时, 显著降低出血风险。Liu 等^[4] 2016 年发表的一篇系统评价, 通过网络 Meta 分析的方法进行了分析, 得出口服抗凝联合氯吡格雷能降低主要不良心血管事件和任何出血的风险, 甚至指出此种抗栓方案为心房颤动合并冠状动脉支架置入患者的最优抗栓策略。遗憾的是由于原始文献的限制, 这些研究都未能根据风险分层探讨相关治疗的临床获益与风险。同时以上系统评价纳入研究多来自西方人群。由于不同的基因背景, 上述结论是否适合亚洲人群, 有待进一步研究证实。基于临床证据 ESC 就推荐, 对于 HAS-BLED \geq 3 的高出血风险患者, 则更倾向于口服抗凝联合氯吡格雷抗栓, 减少出血风险^[18]。

4 其他降低出血风险的措施

事实上, 任何抗栓治疗都会导致出血风险增加。除了调整抗栓方案兼顾疗效与安全性以外, 还可采用一些其他措施进一步降低出血风险。由于 BMS 和新型 DES 需要双联抗血小板时间较早期 DES 短, 从而具有减少因双联抗血小板治疗带来出血事件的潜在优势。因此心房颤动患者合并冠心病需要行支架置入时, BMS 和新型 DES 常被推荐, 通过短期三联抗栓后改为华法林联合氯吡格雷, 可降低出血风险, 为此类患者带来更多临床获益。此外, 使用质子泵抑制剂、优化 PCI 手术入路^[25]、适当下调抗凝药用量及严密监测国际标准化比值 (INR) 等综合措施对降低出血事件发生也有协同作用。

5 正在进行的大型研究

目前在世界范围至少有 5 项正在进行的相关临床试验。MUSICA-2 试验^[26] 是一项来自西班牙的 IV 期临床试验, 旨在比较研究三联抗栓与双联抗血小板治疗在低中危卒中风险的心房颤动患者 PCI 并行支架置入术后抗栓的优劣。REDUAL-PCI^[27] 和 PIONEER-AF PCI^[28] 是两项全世界范围探索新型口服抗凝药不同给药方案在心房颤动合并冠心病并行支架置入术后抗栓的可行性的 III 期临床试验。同时来自中国的 RT-AF 试验^[29] 是一项非盲、随机、多中心临床研究, 旨在评价利伐沙班联合替格瑞洛应用于心房颤动合并支架置入术患者抗栓的安全性与其有效性。此外, MANJUSRI 试验^[30] 试图评估替格瑞洛 90mg Bid 联合华法林 (维持 INR 2.0~2.5) 方案在 CHA₂DS₂-VASc>2 的此类患者中应用的安全性, 是否能降低三联抗栓方案带来的出血风险。

6 总结

三联抗栓在降低栓塞事件的同时, 也显著增加了出血风险。较三联抗栓而言, 双联抗血小板虽能显著降低出血风险, 但卒中风险也明显增加。华法林联合氯吡格雷或许是栓塞与出血风险之间合适的平衡点。通过风险分层并兼顾栓塞和出血风险, 个体化治疗是必要的。新型抗栓药物、不同支架的应用增加了抗栓的复杂性。在出血与栓塞之间找到一个适合中国人自己的平衡点, 仍是一个重要的临床课题。新的临床试验的开展和结果陆续公布, 相信能为支架置入合并心房颤动需长期抗栓患者的抗栓策略制定提供更多临床证据。

参考文献

- [1] 周自强, 胡大一, 陈捷, 等. 中国心房颤动现状的流行病学研究. 中华内科杂志, 2004, 43: 491-494.
- [2] 曾秋棠, 彭昱东. 目前冠心病合并房颤患者抗栓治疗的观点和焦点. 临床心血管病杂志, 2015, 31: 370-373.
- [3] 周胜华. 心房颤动 (7) 冠心病合并心房颤动的治疗 (续完). 中国循环杂志, 2013, 28: 327-329.
- [4] Olesen J B, Lip G Y, Hansen M L, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ, 2011, 342: d124.
- [5] Puurunen MK, Kiviniemi T, Schlitt A, et al. CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED as predictors of outcome in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. Thromb Res, 2014, 133: 560-566.
- [6] 马长生. 心房颤动抗凝治疗的新观点和新指南. 中国循环杂志, 2011, 26: 325-327.
- [7] Ito Y, Naito K, Waseda K, et al. Abstract 19763: Role of has-bled score on major bleeding in atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. Circulation, 2015, 132(Suppl 3): A19763.
- [8] Konishi H, Miyauchi K, Tsuboi S, et al. Impact of the HAS-BLED score on long-term outcomes after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol, 2015, 116: 527-531.
- [9] Kuwayama A, Kadota K, Habara S, et al. Risk factors for major bleeding and efficacy of modified HAS-BLED score in patients on oral anticoagulation after coronary artery stenting. Eur Heart J, 2015, 36: 242.
- [10] 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.
- [11] Iwasaki Y, Yamada T, Morita T, et al. Usefulness of combined syntax and has-bleed score for predicting major bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2014, 35: 567-568.
- [12] Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. 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.
- [13] 涂荣会, 钟国强, 曾志羽, 等. 抗血小板与抗凝治疗预防非瓣膜性心房颤动缺血性卒中的疗效评价. *中华心血管病杂志*, 2011, 39: 262-267.
- [14] Liu J, Fan M, Zhao J, et al. Efficacy and safety of antithrombotic regimens after coronary intervention in patients on oral anticoagulation: Traditional and Bayesian meta-analysis of clinical trials. *Inter J Cardiol*, 2016, 205: 89-96.
- [15] Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ, et al. Comparison of different antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing drug-eluting stent implantation. *Circulation*, 2010, 74: 701-708.
- [16] Kawai H, Watanabe E, Yamamoto M, et al. Major bleeding complications related to combined antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients 12 months after coronary artery stenting. *J Cardiol*, 2015, 65: 197-202.
- [17] 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, 170: 1433-1441.
- [18] Lip G Y, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*, 2014, 35: 3155-3179.
- [19] Healey JS, Hart RG, Janice P, et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke*, 2008, 39: 1482-1486.
- [20] Sambola A, Mutuberr í a M, García Del Blanco B, et al. Effects of triple therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention regarding thromboembolic risk stratification. *Circ J*, 2016, 80: 354-362.
- [21] D'Ascenzo F, Taha S, Moretti C, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2015, 115: 1185-1193.
- [22] Chen CF, Chen B, Zhu J, et al. Antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients requiring oral anticoagulant treatment: A meta-analysis. *Herz*, 2015, 40: 1070-1083.
- [23] Gao XF, Chen Y, Fan ZG, et al. Antithrombotic regimens for patients taking oral anticoagulation after coronary intervention: A meta-analysis of 16 clinical trials and 9185 patients. *Clinical Cardiology*, 2015, 38: 499-509.
- [24] You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141: e531S-75S.
- [25] 尤威, 叶飞, 陈绍良, 等. 经不同途径介入治疗高龄冠心病患者的短期和长期效果. *中华心血管病杂志*, 2013, 41: 736-739.
- [26] Sambola A, Montoro JB, Del Blanco BG, et al. Dual antiplatelet therapy versus oral anticoagulation plus dual antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and low-to-moderate thromboembolic risk undergoing coronary stenting: design of the MUSICA-2 randomized trial. *Am Heart J*, 2013, 166: 669-675.
- [27] Cannon CP, Gropper S, Bhatt DL, et al. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI trial: a prospective, randomized, phase 3b study comparing the safety and efficacy of dual antithrombotic therapy with dabigatran etexilate versus warfarin triple therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation who have undergone percutaneous coronary intervention with stenting. *Clin Cardiol*, 2016, 39: 555-564.
- [28] Gibson CM, Meharn R, Bode C, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin k antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J*, 2015, 169: 472-478. e5.
- [29] Gao F, Shen H, Wang ZJ, et al. Rationale and design of the RT-AF study: Combination of rivaroxaban and ticagrelor in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Contemp Clin Trials*, 2015, 43: 129-132.
- [30] Lu W, Chen L, Wang Y, et al. Rationale and design of MANJUSRI trial: A randomized, open-label, active-controlled multicenter study to evaluate the safety of combined therapy with ticagrelor and warfarin in AF subjects after PCI-eS. *Contemp Clin Trials*, 2015, 40: 166-171.

(收稿日期:2016-04-02)

(编辑:汪碧蓉)

综述

可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白与急性心肌梗死的研究进展

李超综述, 彭瑜、张钰审校

摘要 生长刺激表达基因 2 蛋白 (ST2) 是白细胞介素 (IL)-1 受体超家族成员, 主要有跨膜型 ST2(ST2L) 和可溶性 ST2(sST2) 两种亚型。ST2L 和配体 IL-33 相互作用启动下游通路, 具有心脏保护作用。sST2 作为 IL-33 的诱骗受体, 可阻断 IL-33/ST2 通路, 且具有预测急性心肌梗死患者预后不良心血管事件发生和评估冠状动脉病变程度的能力。本文主要对 sST2 与急性心肌梗死的相关性研究新进展进行综述。

关键词 综述; 心肌梗死; 生长调节素类

急性心肌梗死 (AMI) 是心血管内科常见急症之一, 发病率和死亡率逐年快速上升^[1], 易发生心源性休克、心力衰竭 (心衰)、心律失常及心脏破裂等并发症, 严重危害人民的健康。因此, 临床医生需要更多的指标帮助其在 AMI 早期对患者冠状动脉 (冠脉) 病变程度进行分层, 指导选择合理的治疗方案, 评估疾病预后。可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (sST2) 具有评估冠脉病变严重程度, 预测不良心血管事件发生和潜在的指导治疗作用, 而白细胞介素 (IL)-33 与生长刺激表达基因 2 蛋白 (ST2) 组成的通路具有心脏保护作用, 有望成为治疗的潜在靶点。

1 ST2 的生物学特征

ST2 是 IL-1 受体超家族成员, 最先由 Tominaga 在 1989 年发现, 长期以来被认为是一个孤儿受体与炎症和免疫性疾病相关, 到 2005 年发现了它的特异性配体 IL-33, 于是对 ST2 的研究扩展到一个新的领域^[2, 3]。

人 ST2 的基因位于染色体 2q12, 约 40 KD, 表达于肥大细胞、巨噬细胞、激活的辅助性 T 细胞 2 (Th2)、心肌细胞和心肌成纤维细胞^[2-4]。ST2 基因有 4 种转录产物, 其中 2 个最重要的亚型是跨膜型 ST2 (ST2L) 和可溶性 ST2 (sST2), 是由启动子选择性剪切和 3' 端加工形成的。ST2L 包括一个胞外结构域是由 3 个连续的免疫球蛋白模体组成、一个跨膜结构域和一个 Toll/IL-1 受体 (TIR) 胞内结构域; 与 ST2L 相比, sST2 缺失跨膜及胞内结构域, 仅由一个含 9 个氨基酸的 C 末端序列组成, 可以分泌到细胞外; 而 ST2V 缺失第 3 个免疫球蛋白模体, 并在 C 末端选择性剪接形成一个特殊的疏水区; ST2LV 是选择性剪切掉了 ST2L 的跨膜结构域而形成的^[3-5]。

ST2 基因在心肌细胞和心肌成纤维细胞遭受机械张力时均会上调表达^[4-6], sST2 作为 IL-33 的诱骗受体, 与 IL-33 结合后阻断 IL-33 与 ST2L 的结合, 减弱其下游通路激活所起的心脏保护作用, 进而加重心肌重塑和心功能障碍, 并与增加心衰、心肌梗死、心血管性死亡等不良心血管事件的发生相关。因此, sST2 近年来广受关注。

2 IL-33 与 ST2 信号转导通路及功能

2.1 IL-33 的生物学特征

IL-33 是 IL-1 家族成员, 具有 β -三叶草结构, 曾被称为 DVS-27 基因编码蛋白和高壁内皮细胞来源的核因子^[7]。研究表明, IL-33 在冠脉平滑肌细胞、冠脉内皮、脂肪细胞和心肌成纤维细胞中表达^[8]。这说明 IL-33 可能在多种冠脉疾病中发挥作用。当活细胞受到急性循环生物力学压力变化时, 刺激分泌 IL-33, 其通过与 ST2 受体相互作用发挥生物活性作用^[9]。传统观点认为, IL-33 参与 Th2 相关的自身免疫疾病 (如关节炎、哮喘) 的病理过程, 近年来研究证实 IL-33 具有抑制心肌细胞肥大、心脏纤维化和抗动脉粥样硬化的心血管保护作用^[7, 10]。

2.2 IL-33 与 ST2 信号转导通路简介

IL-33 发挥其生物活性作用需要与靶细胞膜上的 ST2L 结合介导下游信号通路, 或者被转运进靶细胞核作为脱氧核糖核酸 (DNA) 结合因子发挥调控转录的功能^[8]。IL-33 与靶细胞膜上的 ST2L 和 IL-1 受体辅助蛋白 (IL-1RAcP) 组成的受体复合物结合, IL-1RAcP 的存在是必需的, 它可以增强 IL-33 与 ST2L 的亲和力, 通过 TIR 域将信号传到胞内, 募集下游信号分子: 髓样分化因子 88 (MyD88)、MyD88 样衔接蛋白 (MAL), 进而调节 IL-1 相关激酶 (1-RAK)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF-6) 的活性, 激活下游的有丝分裂原活化蛋白激酶 (MAPK), MAPK 又通过 C-JUN 的 N 端激酶 (JNK) 活化蛋白-1 (AP-1), TRAF-6 还能激活核因子- κ B (NF- κ B), 从而调控转录, 最终使 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 产生并发挥生物学功能, 但可溶性 IL-1 受体辅助蛋白可增强 sST2 对 IL-33 信号转导的阻断作用^[2, 11]。

2.3 IL-33 与 ST2 信号转导通路的心脏保护作用

心肌纤维化是包括动脉粥样硬化等多种心脏疾病的共同病理过程, 而在这一过程中成纤维细胞起着至关重要的作用^[7]。研究表明^[12], 给予主动脉缩窄的野生型小鼠 IL-33, 可显著减少心脏间质的纤维化, 然而这一现象在 ST2 受体基因敲除的小鼠中没有发生, 并会导致心肌细胞肥大和心脏间

作者单位: 730000 甘肃省兰州市, 兰州大学第一医院 心血管内科 卫生部国家心血管病重点专科 甘肃省心脏临床医学中心 甘肃省心血管疾病重点实验室

作者简介: 李超 硕士研究生 研究方向为冠心病发病机制与治疗 Email: lichao7746335@126.com 通讯作者: 张钰 Email: zhangycu@163.com
中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0200-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.021

质纤维化。证实 IL-33 通过与 ST2L 相互作用在心脏机械负荷增加时对抗心脏纤维化和心肌细胞肥大。

动脉粥样硬化是炎症因子介导的慢性炎症性疾病, 辅助性 T 细胞 1 (Th1) 可促进炎症反应和斑块进展, IL-33 可诱导 Th1 向 Th2 的转化, 增高 IL-4、IL-5 和 IL-13 这些 Th2 细胞因子的水平, 抑制动脉粥样硬化^[8,10]。Miller 等^[10] 研究显示在高脂饮食饲养的载脂蛋白 E 缺失的小鼠动脉粥样硬化模型中, 给予 IL-33 可诱导产生 Th2 细胞因子和特异的抗氧化低密度脂蛋白的抗体, 并可显著减少主动脉窦区的动脉粥样硬化斑块; 而给小鼠注射 IL-33 的诱骗受体 sST2, 则会显著增大主动脉窦区的动脉粥样硬化斑块。在体外细胞实验中也证实了 IL-33 可减少巨噬细胞源性泡沫细胞的形成^[13]。这说明 IL-33/ST2 信号通路在动脉粥样硬化中起防护性作用。Tu 等关于中国冠心病患者的研究证实, IL-33 和 ST2 基因多态性不仅与严重冠脉狭窄显著相关, 也与心肌梗死或血管再生显著相关^[14], 提示 IL-33 / ST2 信号通路可能参与心肌梗死的病程进展, 可将其作为心肌梗死防治的潜在靶点。

3 sST2 与 AMI

3.1 sST2 与疾病严重程度的相关性

一项关于稳定性心绞痛 (SA 组)、非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI 组)、ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI 组) 和对照组 (冠脉造影显示没有明显的狭窄) 间 sST2 水平关系的研究^[15], 结果显示, STEMI 组患者 sST2 水平高于 NSTEMI 组、SA 组及对照组, 同时 NSTEMI 组 sST2 水平也显著高于 SA 组及对照组, 并且发现患者 sST2 水平从 SA 到 NSTEMI 再到 STEMI 持续升高, 说明其与冠脉疾病的发展阶段和严重程度相关。另一项研究^[16], 纳入 100 例 AMI 伴左心室收缩功能障碍 [左心室射血分数 (LVEF) < 40%] 的患者, 分别于基线、12 周、24 周时测血清 sST2 浓度, 发现基线 sST2 水平与患者早期 LVEF 呈负相关, 且患者基线 sST2 水平与梗死体积、心内膜梗死范围、透壁分数、左心室重塑严重程度呈正相关, 但与梗死的位置无关, 还发现基线 sST2 水平与中期 (24 周时) 患者 LVEF、梗死体积变化量呈负相关。毛雅晶等^[17] 的一项 sST2 与冠脉病变程度相关性的研究, 纳入 44 例 AMI 发病 12 h 内急诊经皮冠脉介入治疗 (PCI) 的患者, 术前测患者血浆 sST2 浓度, 观察其与冠脉病变程度的关系, 研究显示患者血浆 sST2 水平与 Gensini 评分显著正相关; 冠脉多支病变组的患者血浆 sST2 浓度高于单支病变组, 并随冠脉病变支数的增加血浆 sST2 浓度呈升高趋势。关于 sST2 与冠脉病变程度相关性的研究还较少, 需要深入和大样本的研究来进一步证实。

3.2 sST2 的潜在指导治疗作用

在心肌梗死后, 心肌的炎症和纤维化过程介导心室重塑的进程。一项经结扎冠脉左前降支造成大鼠心肌梗死的研究显示^[18], AMI 后梗死心肌中的 sST2 的信使核糖核酸 (mRNA) 表达迅速上调, 同样纤维化标志物 (I 型胶原、III 型胶原、基质金属蛋白酶抑制物 -1) 和炎症标志物 (IL-6、肿瘤坏死因子 - α 、转化生长因子 - β 或单核细胞趋化蛋白 -1) 的 mRNA 也在 AMI 后表达上调, 并且 sST2 与这些炎症和纤维化标志物基因的表达呈正相关。说明 sST2 可能与 AMI 后心室的重塑相关, 有望成为心室重塑早期的潜在干预靶点。Weir 等^[16] 的研究将 AMI 患者按基线 sST2 浓度和是否给予依普利酮治疗分为 4 组, 即低 sST2 浓度安慰剂组、低 sST2 浓

度依普利酮治疗组、高 sST2 浓度安慰剂组和高 sST2 浓度依普利酮治疗组, 结果发现左心室不良重塑仅发生在高 sST2 浓度安慰剂组, 而在低 sST2 浓度安慰剂组与依普利酮治疗组中变化不大。因此证明了这样一种可能性: 给予更高 sST2 水平的 AMI 患者依普利酮治疗, 与对照组相比能发挥更明显的抗左心室重塑作用。sST2 的这些潜在作用令人振奋, 但仍需更多研究证明。

3.3 sST2 与 AMI 预后的相关性

在心肌梗死发作后第一天患者循环中 sST2 便会升高^[19]。与传统生物标志物 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 相比, sST2 水平可能独立于传统临床危险因素, 如: 年龄、性别、高血压、陈旧性心肌梗死, 而且与 NT-proBNP 相关性不强^[4, 20]。因此, sST2 作为 AMI 后预测不良心血管事件发生的标志物备受瞩目。

不管是在 STEMI 还是非 ST 段抬高的急性冠脉综合征 (NSTEMI-ACS) 中, 高水平的 sST2 都与患者预后不良心血管事件发生的风险增加相关。在一项 STEMI 的研究中, 纳入 1 239 例 STEMI 患者, 随访 30 天发现高基线水平的 sST2 可以独立于患者基线临床特征和 NT-proBNP 预测其心血管性死亡和心衰发生的风险^[4]。而另一项在 NSTEMI 患者中关于 IL-33 和 sST2 与发生不良心血管事件关系的研究^[21], 共纳入 577 例 NSTEMI 患者, 并于入院后 3~5 天测患者 IL-33 和 sST2 水平, 平均随访 532 天, 有 156 例患者在随访期间发生不良心血管事件, 和没有发生不良心血管事件的患者相比其 sST2 水平更高, 且患者基线 sST2 水平的增高与在随访中发生不良心血管事件风险增加显著相关, 但 IL-33 及其与 sST2 的比率均与研究的终点事件没有相关性。随后一项关于 NSTEMI-ACS 的研究, 共纳入 4 426 例患者测其基线 sST2 浓度并随访 30 天和 1 年, 结果也证实高 sST2 水平与预后发生心血管死亡、新发和 (或) 加重心衰相关^[20]。

2012 年发表的基于社区群众的研究^[22], 纳入 3 428 例平均年龄 59 岁的参与者进行检测并平均随访 11 年, 表明高水平的 sST2 与其发生死亡、心衰和初次心血管事件相关。这说明不论是在已患心血管疾病的患者 (如 AMI) 还是社区居民 sST2 都可以作为不良心血管事件发生的预测指标, 拓宽了 sST2 的应用范围。但随后纳入 3 111 名平均年龄 58 岁社区居民的横断面研究, 其通过超声波检测颈内动脉 (ICA) 内 - 中膜厚度 (IMT)、存在斑块 (定义为 ICAIMT > 1.5 mm) 和颈总动脉 IMT, 探讨它们与生物标志物的相关性, 并没有发现 sST2 浓度与动脉粥样硬化斑块存在的相关性^[23]。这种差异需要进一步研究, 以便使 sST2 在社区居民或亚临床人群中更好的发挥预测价值。

有意思的是一篇关于 AMI 后患者血浆生物标志物与预后不良心血管事件发生风险相关性的研究^[19], 结果显示 sST2 水平并不能预测这类患者不良心血管事件的发生, 此项研究共纳入 430 例患者, 均在 AMI 后 1 个月测血浆标志物并随访 3 年, 对于这种差异作者认为可能与 sST2 浓度在心肌梗死发生 14 天内恢复正常有关。需要注意的是, sST2 在急性哮喘、创伤、脓毒症、恶性肿瘤和自身免疫性疾病时也会升高, 与糖尿病和肾功损害有关^[4,16,20], 说明其并非是心脏特异性标志物。而且对于不同病因所致以急性胸痛收入急诊的患者, sST2 并没有诊断 AMI 或 ACS 的价值^[24], 所以对于 sST2 的

使用关键在于分清它的适用范围。研究指出^[4]联合应用 sST2 和 NT-proBNP 两者可起互补作用,可显著提高对患者危险分层的能力。因此,在临床应用时联合多个标志物进行综合评价,会更有帮助。

4 小结与展望

sST2 已显示出相对于传统标志物的优势,但也存在自身的不足和尚未研究透彻的地方,尤其是与心肌细胞功能之间的关系仍然有很大的空间去进一步发掘,来提高临床医生对 AMI 患者或 AMI 高危人群的临床评价和危险分层。对于患者 sST2 水平与其行 PCI 的相关性尚不明确,值得进一步研究,以帮助临床医生及时选择合理的治疗方案。IL-33 / ST2 信号转导通路有望成为 AMI 治疗的一个靶点。

参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2014》概要.中国循环杂志,2015,30:617-622.
- [2] Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7: 827-840.
- [3] Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*, 2015, 115: 3B-7B.
- [4] Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2008, 117: 1936-1944.
- [5] Iwahana H, Hayakawa M, Kuroiwa K, et al. Molecular cloning of the chicken ST2 gene and a novel variant from of the ST2 gene product, ST2LV. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1681: 1-14.
- [6] 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.
- [7] Zhu J, Carver W. Effects of interleukin-33 on cardiac fibroblast gene expression and activity. *Cytokine*, 2012, 58: 368-379.
- [8] Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease. *J Inflamm*, 2011, 8: 6419-6426.
- [9] Kakkar R, Hei H, Dobner S, et al. Interleukin 33 as a mechanically responsive cytokine secreted by living cells. *J Biol Chem*, 2012, 287: 6941-6948.
- [10] Miller AM, Xu D, Asquith DL, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med*, 2008, 205: 339-346.
- [11] Palmer G, Lipsky BP, Smithgall MD, et al. The IL-1 receptor accessory protein(AcP) is required for IL-33 signaling and soluble AcP enhances the ability of soluble ST2 to inhibit IL-33. *Cytokine*, 2008, 42: 358-364.
- [12] Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*, 2007, 117: 1538-1549.
- [13] McLaren JE, Michael DR, Salter RC, et al. IL-33 reduces macrophage foam cell formation. *J Immunol*, 2010, 185: 1222-1229.
- [14] Xin T, Shaofang N, Yuhua L, et al. The IL-33-ST2L pathway is associated with coronary artery disease in a Chinese Han population. *Am J of Hum Genet*, 2013, 93: 652-660.
- [15] Demyanets S, Speidl WS, Tentzeris I, et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: Relation to Disease Activity and Adverse Outcome. *Plos One*, 2014, 9: e95055.
- [16] Weir RAP, Miller AM, Murphy GEJ, et al. Serum Soluble ST2 : A Potential Novel Mediator in Left Ventricular and Infarct Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 243-250.
- [17] 毛雅晶,凌琳,叶家欣,等.急性心肌梗死患者血浆 sST2 水平与冠状动脉病变程度的相关性.中国动脉硬化杂志,2012,20:557-560.
- [18] Jesús Sánchez-Más, Antonio Lax, Asensio-López MDC, et al. Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers. *Euro J Clin Invest*, 2014, 44: 643-651.
- [19] Minamisawa M, Motoki H, Izawa A, et al. Comparison of inflammatory biomarkers in outpatients with prior myocardial infarction. *International Heart J*, 2016, 57: 11-17.
- [20] Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Chem*, 2012, 58: 257-266.
- [21] Dhillon OS, Narayan HK, Quinn PA, et al. Interleukin 33 and ST2 in non-ST-elevation myocardial infarction: comparison with Global Registry of Acute Coronary Events Risk Scoring and NT-proBNP. *Am Heart J*, 2011, 161: 1163-1170.
- [22] Wang TJ, Kai CW, Larson MG, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2012, 126: 1596-1604.
- [23] Gopal DM, Larson MG, Januzzi JL, et al. Biomarkers of cardiovascular stress and subclinical atherosclerosis in the community. *Clin Chem*, 2014, 60: 1402-1408.
- [24] Thomas M, Benjamin D. The Presage ST2 Assay: analytical considerations and clinical applications for a high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2. *Expert Rev Mol Diagn*, 2013, 13: 13-30.

(收稿日期:2016-03-23)

(编辑:梅平)

综述

经导管主动脉瓣置换术并发症的诊治进展

张慧平、艾虎综述, 孙福成审校

摘要 经导管主动脉瓣置换术(TAVR)主要用于治疗重度、症状性主动脉瓣狭窄、而无法行外科瓣膜置换术及外科手术死亡风险高、解剖上适合行TAVR的患者。TAVR的并发症主要有:瓣膜返流;瓣环断裂、心室穿孔及血管并发症;冠状动脉阻塞;急性肾损害;脑卒中;心房颤动、左束支传导阻滞及缓慢性心律失常;感染性心内膜炎等。

关键词 综述;主动脉瓣狭窄;心脏瓣膜假体植入;并发症

自2002年法国Cribier医生完成第一例经导管主动脉瓣置换术(TAVR)以来,TAVR正越来越多地被应用于治疗重度、症状性主动脉瓣狭窄、而无法行外科瓣膜置换术的患者^[1,2]。对于外科手术风险高、解剖上适合行TAVR的患者,在经仔细风险评估后,在经验丰富的心脏中心可有选择的行TAVR治疗。充分认识并妥善处置TAVR的相关并发症,是开展TAVR一个必备要求,其并发症主要有:

1 瓣膜返流

TAVR术后的瓣膜返流分为中央性返流和瓣周漏,大多为轻到中度,对血流动力学有影响的重度返流少见。中央性返流多与瓣膜释放不当或瓣膜尺寸不合适,致瓣叶不能正常启闭有关。瓣膜装载过程中瓣膜损伤,也会导致瓣膜置入后的中央性返流。显著的中央性返流应考虑再次置入一瓣膜。大部分接受TAVR的患者术后即刻都会有极少量或少量瓣周漏,术后1年时仍有近80%的患者存在少量瓣周漏,而并无加重。瓣周漏的原因多与瓣膜扩张不充分有关,或与瓣环不规则、偏心型钙化,影响瓣膜装置的准确定位和瓣膜释放后的密闭性有关。对于这部分患者,在瓣膜置入前,尤其是对于自膨胀瓣膜支架,球囊的充分预扩张是必要的。自膨式瓣膜支架有逐渐扩张的特性,瓣周漏的程度相对较轻,受钙化瓣叶弹性回缩的影响,瓣周漏也可能会加重^[3,4]。

主动脉根部和瓣环的测量与瓣膜选择直接相关,如测量值偏小,则选择的瓣膜也会偏小,瓣膜置入后易发生装置移位,引起瓣周漏。急性大量瓣周漏常需用球囊再次扩张,对于少数原瓣膜钙化严重的患者,为使瓣膜扩张完全,瓣膜置入后需用原球囊反复多次扩张,或用大尺寸球囊行后扩张^[5]。TAVR术后出现的瓣周漏预后不良,患者院内和远期死亡明显增加^[6,7]。

2 瓣环断裂、心室穿孔及血管并发症

瓣环断裂较少见,死亡率高,多与主动脉瓣环钙化严重、窦管交界区和瓣环尺寸过小或球囊过度扩张有关。一旦发生常须心包引流、自体血液回输及紧急开胸手术。穿孔为非心尖途径时的罕见并发症,包括心室和血管路径(如髂动脉)的

穿孔。心室穿孔后果严重,需紧急心包引流,必要时手术修补。TAVR严重血管并发症的发生率约为4%~34%,术后30天死亡率增加2~3倍^[8,9]。瓣环断裂和穿孔重在预防。术前应对血管路径、主动脉根部和左室结构行充分评估,合理选择穿刺入路,使用带软头的硬导丝,能有效地避免这一严重并发症。

3 冠状动脉阻塞

冠状动脉阻塞发生在约1%的TAVR患者,术中因全身麻醉,可能不易及时发现,患者术后有猝死可能。冠状动脉阻塞的原因有:主动脉根部较小或瓣膜位置不佳致瓣膜骨架结构阻塞冠状动脉开口;脱落的钙化斑块、血栓或空气导致的冠状动脉栓塞;原瓣叶组织感染致冠状动脉开口受累^[10,11]。如果发现及时,通常介入的办法即能解决。

4 急性肾损害

TAVR术后急性肾损害的发生率约为12%~28%,术后死亡率增加4倍^[12,13]。目前TAVR术后急性肾损伤分期多采取改良的RIFLE(risk injury failure loss end)分期,一期:血肌酐水平较基线升高150%~200%,或升高 ≤ 0.3 mg/dl;二期:血肌酐水平较基线升高200%~300%,或升高 >0.3 mg/dl而 <0.5 mg/dl,但绝对值 <4 mg/dl;三期:血肌酐水平较基线升高 $\geq 300%$,或升高 ≥ 0.5 mg/dl,或绝对值 ≥ 4 mg/dl^[14]。使用等渗对比剂,减少对比剂用量,术中防止持续性低血压,保证肾灌注,术后密切监测尿量及血肌酐水平,有助于减少或及时发现急性肾损害。

5 脑卒中

脑卒中是TAVR的常见并发症,SAPIEN(爱德华公司)瓣膜置入后30天内脑卒中发生率约为2%~6%,CoreValve(美敦力公司)瓣膜置入后30天内脑卒中的发生率约为2%~5%^[15,16]。约25%~50%的脑卒中发生在术后24 h内,80%的脑卒中发生于术后5天内^[17,18]。脑卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)大多与来自主动脉瓣的钙化碎屑脱落或主动脉弓的动脉硬化斑块脱落有关。TAVR患者多高龄,心房颤动(房颤)发生率高,也可能与发生脑卒中有关。

几乎所有的TAVR患者在术中都会出现经颅多普勒

作者单位:100730 北京市,国家老年医学中心北京医院 心脏中心

作者简介:张慧平 副主任医师 硕士 研究方向为冠心病的介入诊断及治疗 Email: huipingzhang73@163.com 通讯作者:孙福成

Email: bjh_drs@hotmail.com

中图分类号:R541 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2017)02-0203-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.022

(TCD) 记录到的异常信号, 而术后行磁共振成像检查, 有 68%~91% 的患者有新发的无症状病灶^[19,20]。研究表明, 经股动脉和经心尖途径置入 SAPIEN 瓣膜, TCD 记录到的一过性高密度信号数量相似。球囊预扩张本身增加的微栓塞并不多, 但扩张破坏了管壁和瓣膜的保护性内皮层, 使易碎裂组织暴露, 在后续瓣膜置入中微栓塞明显增多^[16]。CoreValve 瓣膜的定位可在较短时间内完成, 而 SAPIEN 瓣膜的精确定位颇为费时, 后者在置入中记录到的一过性高密度信号明显多于前者; SPAIEN 瓣膜是球囊快速加压一次性释放, CoreValve 瓣膜是自身逐步释放, 与原钙化瓣叶组织刮擦明显, 致释放过程中的一过性高密度信号明显增多。通常, 瓣膜释放后的后扩张并不引起更多的一过性高密度信号^[19]。

尽管大部分患者有影像学记录到的微栓塞征象, 但只有少数患者临床诊断脑卒中。无症状性微栓塞与认知功能下降和痴呆有关, 脑卒中则明显增加死亡率。在 PARTNER 研究中, TAVR 术后发生严重脑卒中(改良 Rankin Scale 评分 ≥ 2 分)患者的 1 年死亡率高达 66.7%, 而在无严重脑卒中患者为 27.7% ($P < 0.0001$)^[17]。减少微栓塞和脑卒中重在预防, 如在不名动脉和左颈总动脉处使用保护装置, 避免在钙化瓣膜上过度操作等。

6 心律失常

6.1 术前发现的心律失常与术后发生心律失常的关系

严重主动脉瓣狭窄患者多高龄, 多合并高血压、糖尿病、慢性心功能不全, 左束支传导阻滞(LBBB)或严重心动过缓的发生率高。在 Urena 等的研究里, 术前无心律失常史的主动脉瓣狭窄患者中, 有 16.1% 的患者有经 24 心电图遥测记录到的新发心律失常, 包括阵发性房颤或房性心动过速(房速)、间断 LBBB、高度房室传导阻滞(AVB)或严重心动过缓及室性心律失常^[18]。术前发现的新发心律失常与 TAVR 术后出现的心律失常密切相关。在 Urena 的研究中, 术后发生房颤、房速及需要行永久起搏器植入的患者, 有约 30% 在术前就有未引起注意的阵发性房颤或房速及严重缓慢型心律失常; 而术前有阵发性房颤或房速及严重缓慢型心律失常的患者有约一半术后发生持续性房颤或房速或需要接受永久起搏器植入。术后出现持续性 LBBB 的患者中, 有近 10% 术前即存在间断性 LBBB, 而术前记录到间断性 LBBB 的患者几乎全部会在术后出现持续性 LBBB^[18]。

6.2 TAVR 术后的房颤等快速性心律失常

TAVR 术后新发房颤的发生率约为 10%~30%^[21]。其可能原因有:(1) 严重主动脉瓣狭窄患者多有左心室压力负荷慢性增加, 致左心室肥厚和左心房负荷增加, 长期导致房颤的发生率明显增加;(2) 经心尖途径的 TAVR 由于胸廓和心包被切开, 心脏局部组织在愈合过程中的局部炎症反应会增加房颤的发生率。新发房颤可以为阵发性, 发作时持续时间短, 多小于 1 h。由于新发房颤多未进行抗凝治疗, 因此 TAVR 术后新发房颤患者的脑卒中发生率增加显著^[18]。

6.3 TAVR 术后左束支传导阻滞和缓慢型心律失常

TAVR 术后出现的 LBBB 和高度 AVB, 与猝死等心脏不良事件有关。TAVR 术后新发 LBBB 的发生率约 11%~65%^[18,21]。电生理研究发现, 主动脉瓣狭窄患者多有 A-H、H-V 间期延长, TAVR 术后易发生 QRS 波延长; 术前 QRS 波较宽反映了传导系统本身就存在退行性变, 这类患者术后易出现 LBBB。

在 Khawaja 等^[22]的研究中, 术前 P-R 间期延长及 AVB, 与术后发展为高度 AVB 相关。TAVR 术后发生 LBBB 或高度 AVB 与主动脉瓣的局部结构有关。钙化的主动脉瓣与包括房室结在内的传导系统毗邻, 紧邻的希氏束在瓣膜的置入过程中尤易受到损伤^[22]。左束支位于室间隔膜部的最上方, 与主动脉瓣环紧靠, 从由无冠瓣、右冠瓣和右纤维三角(二尖瓣叶向主动脉瓣折返, 朝向室间隔膜部的增厚部分)构成的叶间三角间底部发出。正常的主动脉瓣三个瓣叶呈半月形附着于瓣环, 瓣膜边缘距传导系统较远; 而主动脉瓣狭窄患者瓣叶融合成环形, 向室房交界区(瓣环)挛缩, 瓣叶与左束支距离变近, 当右冠瓣和无冠瓣明显融合时, 这一点尤为突出。CoreValve 瓣膜的长裙式部分恰定位于室房交界区(瓣环), 瓣膜扩张后支架的径向作用力与钙化、欠规则的瓣环相互作用, 直接影响到临近组织。因此, 瓣膜的准确定位直接关系到与左束支距离的远近。CoreValve 瓣膜裙式部分的植入深度和自身残余瓣膜组织的多少在一定程度上也影响瓣膜装置与左束支的距离^[22]。CoreValve 瓣膜较 SPAIEN 瓣膜可扩张瓣膜置入后 LBBB 的发生率要高, 甚至可高达 4 倍, 与自膨式瓣膜支架的裙式部分在左心室流出道的置入位置较深有关, 而 SPAIEN 瓣膜较短, 距离左束支相对较远。在 Piazza 等^[23]的研究中, CoreValve 瓣膜在左心室流出道的置入深度如果 < 6.7 mm, 则术后无一例患者发生 LBBB。

TAVR 术中操纵导管、硬导丝, 瓣膜预扩张和后扩张, 左束支均易受到机械性损伤, 多数患者术中即出现 LBBB, 少数 LBBB 为术后发生。有尸检报道, 在 SPAIEN 瓣膜置入后, 室间隔基底部发生了局部缺血性坏死, 并波及到了局部纤维传导系统^[23]。损伤主要是受一过性炎症、水肿、缺血或机械应力的影响, 自膨式瓣膜置入后出现 LBBB 的患者约有一半在 1 个月内逐渐恢复, 可扩张瓣膜术后出现的 LBBB 约三分之一在 1 个月内恢复^[24]。在 Urena 等^[25]另一项研究中, 接受可扩张瓣膜支架置入的 202 例患者, 术后有高达 61 例(30.2%)出现了 LBBB, 但出院时有 23 例(37.7%)完全恢复。从心尖处置入 SAPIEN 瓣膜, 由于避免了导丝在左心室内操作, LBBB 的发生率要低。令人担心的是 TAVR 术后出现的 LBBB 是否会进展为高度或完全 AVB; 即使不发展为 AVB, 持续存在的 LBBB 使两心室运动不同步, 长期也将对心功能造成不良影响。在 Houthuizen 等^[26]的研究中, TAVR 术后出现 LBBB 的患者 1 年全因死亡增加近 60% (37.8% vs 24.0%, HR=1.55, 95%CI:1.17~2.06), TAVR 导致的 LBBB 是全因死亡的独立危险因素。

6.4 TAVR 术后的起搏器植入

TAVR 术后因缓慢性心律失常需接受永久起搏器植入的比例约为 10%^[26]。CoreValve 瓣膜置入后起搏器植入的比率约为 30%, Edwards SPaiens 瓣膜约为 6%^[22,23]。上述 Urena 等^[25]的研究中, 出院时仍存在 LBBB 与晕厥、完全 AVB 和永久起搏器植入的需求明显相关(20% vs 0.7%), 出院时仍有 LBBB 的患者每 5 例在后续的随访期间有 1 例接受了永久起搏器植入, 术后新发 LBBB 是起搏器植入唯一的预测因素。对于术前即存在的右束支传导阻滞(RBBB), 也有研究表明其与 TAVR 术后的起搏器植入需求有关^[22,24]。在 Khawaja 等^[22]的研究中, 术前存在 RBBB 的患者术后接受起搏器植入的几率最高, 这说明当右束支已存在阻滞, 一旦左束支再出现阻滞,

即进展为完全 AVB。Khawaja 等^[22]还发现, TAVR 术后出现 AVB 和 QRS 波增宽、置入前的球囊预扩张、室间隔直径增宽、使用 29 mm 的瓣膜与术后起搏器的植入需求独立相关, 如果术后出现束支传导阻滞, 则需要严格观察至少 5 天, 以防进展为高度 AVB。

7 感染性心内膜炎

TAVR 术后继发感染性心内膜炎是一种少见并发症, 发生率约为 0.1%~3.03%^[27]。在瓣膜的塑形、预置过程中, 可能会造成瓣叶损伤, 增加了发生感染性心内膜炎的可能。瓣叶和金属骨架结构、二尖瓣、升主动脉是感染的好发部位, 偶尔可形成升主动脉-左心房或右心房瘘, 极少数患者三尖瓣也会受累^[27]。大部分患者有赘生物形成, 主要位于植入瓣膜的瓣叶、骨架结构和二尖瓣。在 Amat-Santos 等的研究中, TAVR 术后发生感染性心内膜炎的中位时间是 6 个月, 气管插管和使用自膨胀式瓣膜是发生感染性心内膜炎的独立危险因素^[27]。气管插管会导致菌血症, 接受 TAVR 的老年患者尤易出现。自膨胀式瓣膜较可扩张式瓣膜术后发生感染性心内膜炎的风险增加 2 倍, 原因尚不清, 可能与两种瓣膜不同的设计和植入前的塑形、预置, 以及操作过程有关^[27]。自膨胀式瓣膜尺寸较大, 与自主瓣叶的接触面积较广, 似乎有利于细菌的附着和播散。TAVR 相关感染性心内膜炎的病原学以金黄色葡萄球菌、链球菌和肠球菌为主。接受 TAVR 的患者常合并多种内科疾病, 身体状况差, 发生感染性心内膜炎后发热等症状不典型, 约 20% 的患者表现为乏力、体重下降, 少数患者还会以脑卒中为首发表现^[28]。新出现的心脏反流性杂音通常被认为是感染性心内膜炎的重要体征, 但相当部分的患者在术后本身即存在残余瓣周漏或二尖瓣关闭不全, 给感染性心内膜炎诊断带来困难。发生感染性心内膜炎后的主动脉瓣返流可以是新出现, 也可能是原有返流加重, 部分患者还会有置入瓣膜的早期退行性变、瓣膜上血栓形成、跨瓣压增大。

接受 TAVR 的患者发生感染性心内膜炎后会有心功能恶化。研究表明, 合并心力衰竭和感染性休克后住院死亡率可达 47.2%, 1 年死亡率高达 66%^[27]。除了抗生素治疗, 对于不能控制的感染, 应考虑外科移除瓣膜, 但手术难度大、风险高, 对于附着于升主动脉的自膨式瓣膜, 尤其困难。在接受充分抗生素治疗后, 复查血培养阴性, 确认感染已控制的患者, 如果仍存在严重主动脉瓣返流, 而患者有心力衰竭或无法行外科手术, 可考虑再次置入人工瓣膜(瓣中瓣)。

TAVR 的并发症发生率较高, 有的并发症为致命性, 后果严重, 与手术效果和预后直接相关^[29]。只有充分地认识 TAVR 的并发症, 才能做到有效地预防和处治相关并发症。

参考文献

- [1] Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 2002, 106: 3006-3008.
- [2] Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1597-1607.
- [3] Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve

prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 69-76.

- [4] Grube E, Laborde JC, Gerckens U, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation*, 2006, 114: 1616-1624.
- [5] Holmes DR, Mack MJ, Kaul S, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS Expert Consensus Document on Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 1200-1254.
- [6] Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and Predictors of Early and Late Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation in 663 Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation*, 2011, 123: 299-308.
- [7] Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 1585-1595.
- [8] Van Mieghem NM, Nuis RJ, Piazza N, et al. Vascular complications with transcatheter aortic valve implantation using the 18 Fr Medtronic CoreValve System: the Rotterdam experience. *EuroIntervention*, 2010, 5: 673-679.
- [9] Ducrocq G, Francis F, Serfaty JM, et al. Vascular complications of transfemoral aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN prosthesis: incidence and impact on outcome. *EuroIntervention*, 2010, 5: 666-672.
- [10] Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation*, 2007, 116: 755-763.
- [11] Webb JG. Coronary obstruction due to transcatheter valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009, 73: 973.
- [12] Aregger F, Wenaweser P, Hellige GJ, et al. Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24: 2175-2179.
- [13] Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, et al. J. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J*, 2010, 31: 865-874.
- [14] Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2006, 2: 364-377.
- [15] Daneault B, Kirtane AJ, Kodali SK et al. Stroke Associated With Surgical and Transcatheter Treatment of Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 2143-2150.
- [16] Grube E, Naber C, Abizaid A, et al. Feasibility of transcatheter aortic valve implantation without balloon pre-dilation: a pilot study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4: 751-757.
- [17] Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1597-1607.
- [18] Urena M, Hayek S, Cheema AN, et al. Arrhythmia Burden in Elderly Patients With Severe Aortic Stenosis as Determined by Continuous Electrocardiographic Recording—Toward a Better Understanding of Arrhythmic Events After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*, 2015, 131: 469-477.
- [19] Kahlert P, Al-Rashid F, Döttger P, et al. Cerebral Embolization During Transcatheter Aortic Valve Implantation A Transcranial Doppler Study. *Circulation*, 2012, 126: 1245-1255.

- [20] Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation*, 2010, 121: 870-878.
- [21] Mok M, Urena M, Nombela-Franco L, et al. Clinical and prognostic implications of existing and new-onset atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 35: 450-455.
- [22] Khawaja MZ, Rajani R, Cook A, et al. Permanent Pacemaker Insertion After CoreValve Transcatheter Aortic Valve Implantation—Incidence and Contributing Factors (the UK CoreValve Collaborative). *Circulation*, 2011, 123: 951-960.
- [23] Piazza N, Onuma Y, Jesserun E, et al. Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2008, 1: 310-316.
- [24] Jilaihawi H, Chin D, Vasa-Nicotera M, et al. Predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve bioprosthesis. *Am Heart J*, 2009, 157: 860-866.
- [25] Urena M, Mok M, Serra V, et al. Predictive factors and long-term clinical consequences of persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 1743-1752.
- [26] Houthuizen P, Van Garsse LAFM, Poels TT, et al. Left Bundle-Branch Block Induced by Transcatheter Aortic Valve Implantation Increases Risk of Death. *Circulation*, 2012, 126: 720-728.
- [27] Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, et al. Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Implantation Results From a Large Multicenter Registry. *Circulation*, 2015, 131: 1566-1574.
- [28] Hoehn B, Duval X. Clinical practice: infective endocarditis. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1425-1433.
- [29] 牛红霞, 吴永健, 滕思勇, 等. 经导管主动脉瓣置入术后管理和常见并发症分析——早期单中心经验. *中国循环杂志*, 2013, 28: 422-426.

(收稿日期: 2016-06-06)

(编辑: 漆利萍)

综述

心房颤动患者射频导管消融后空白期复发机制及处理

孙源君、常栋综述, 高连君审校

摘要 心房颤动(房颤)患者射频导管消融(消融)后空白期复发并非代表手术失败, 其机制除了消融存在漏点外, 主要包括局部及全身炎症反应、交感神经张力增加等。抗心律失常药物并不能改善长期预后, 针对特有的机制, 可予激素、秋水仙碱等抗炎治疗减少炎症反应。针对远期复发高危患者必要时空白期内可行心内电生理检查和二次消融治疗。

关键词 综述; 心房颤动; 导管消融术

射频导管消融(消融)是治疗心房颤动(房颤)的有效方法, 房颤患者消融后短期内可增加房性心律失常的发生率, 机制可能包括消融位置局部炎症反应、全身炎症反应、交感神经张力增加等, 而经过一定时期后, 部分心律失常可自行消失, 将这一特殊时期称为房颤消融后空白期(简称空白期), 目前定义空白期为房颤消融后 3 个月, 此期间复发并非真正意义上的复发^[1]。空白期内复发有其特有的机制, 了解其机制及临床意义对于空白期复发的干预治疗具有重要意义。

1 房颤消融后空白期复发的机制及意义

1.1 房颤消融后空白期复发机制

空白期内复发房颤/房性心动过速(房速)(即早期复发)十分常见, 发生率在 15.9%~65% 之间^[2]。目前认为空白期复发可能是一过性的现象, 并非代表手术的失败, 研究显示仍

有 50% 左右空白期复发患者在远期随访中并未复发。空白期复发的可能机制包括消融后炎症反应和组织水肿、自主神经张力暂时的不平衡引起心律失常触发、由于消融不彻底引起的肺静脉传导恢复、未对靶区域未形成持久的消融损伤或完全阻滞^[3-5]。

炎症反应是空白期复发的主要因素, 消融后心肌损伤引起的局部炎症反应和组织水肿可促进房颤/房速的发生^[6]。有研究通过心脏磁共振进行精密检测后显示, 消融后稳定的消融瘢痕是在 3 个月内形成, 因此术后 3 个月内可能会发生一过性心律失常, 这也为定义 3 个月为空白期提供了有力证据^[7,8]。

肺静脉传导恢复是房颤消融远期复发的重要原因, 故空白期复发患者中也不乏是由于该因素原因。Das 等^[9]研究发现房颤行肺静脉电隔离 1 个月内的复发者与肺静脉传导恢复

无关,而术后 1 个月后复发者主要与肺静脉传导恢复相关,其对 40 例消融后的阵发性房颤患者随访观察,并在手术 2 个月后再行心内电生理检查评价肺静脉电位情况,其中 4 例(10%)患者在术后 1 个月内发生房颤/房速,2 例(5%)在术后第 2 个月内房颤/房速,11 例(28%)患者在前 2 个月内均出现房颤/房速,电生理检查 25 例患者出现肺静脉传导恢复,相关性分析提示在第 2 个月内存在复发与肺静脉传导恢复明显相关,而仅第 1 个月复发者并无肺静脉恢复传导。

1.2 房颤消融后空白期复发临床意义

空白期复发并不代表一定会发生远期(术后 3~12 个月)复发,但是研究显示空白期复发的患者远期复发率明显升高。STAR-AF 亚组研究发现空白期复发与远期复发具有相关性。同样, Liu 等对 92 例房颤患者随访发现,消融后空白期房颤/房速发生率为 42.4%,空白期内发生房颤/房速的患者远期成功率低于空白期末复发者。但也有研究认为空白期内发生房颤/房速并不能增加术后复发风险,但空白期前 2 周内无房颤/房速事件发生则是术后长期成功的预测因素, Joshi 等^[10]通过体外心电图事件记录仪对 72 例行导管消融后的房颤患者进行随访,结果显示空白期内 47 例(65%)患者发生至少 1 次房颤/房速事件,而且主要在术后前 2 周(39/47, 83%),前 2 周内无房颤/房速的 33 例患者的术后 1 年成功率为 85%。

虽然不同研究关于空白期复发与远期预后的关系存在差异,但可以肯定的是部分被定义为远期复发的患者其实在空白期已经复发,因此在空白期复发患者中识别出可能发生远期复发的患者并进行干预具有重要意义。综合目前研究,空白期内复发的预测因素包括临床因素(年龄、高血压、器质性心脏病、基因等)、房颤病史(房颤持续时间、房颤类型等)、心电图参数(P 波离散度增加等)、超声心动图参数(左心房扩大、左心室内径扩大、左心室射血分数下降等)、炎症标记物(C 反应蛋白、左心房顶部厚度增加等)及术中相关因素(肺静脉隔离不完全、消融中房颤未终止等),而空白期复发者远期复发的预测因素同样包括上述类型的参数^[11],有效识别具有该特点的患者,进行及早的干预,可能会预防远期复发、改善预后。

2 房颤消融后空白期复发的处理

一般认为,消融术后恢复并维持窦性心律有利于加强消融逆转心房电重构及结构重构的作用,相反,如果空白期内任其发生房颤/房速,其带来的电学、结构学变化可能为房颤的维持发展提供了基质,影响了消融的效果。空白期内复发心律失常症状明显,常需要转律治疗,术后短期内应用抗心律失常药可以一定程度上减少早期复发^[12]。但是效果有限,并且可能引起严重副作用。由于炎症反应是早期复发的重要原因,故围手术期抗炎治疗可以减少炎症反应及组织水肿,术中让肺静脉再传导情况易显露而协助漏点的识别,亦可抑制心包炎症反应而减少心包炎相关的房颤复发。对于空白期确实肺静脉传导恢复的患者,则可进行二次手术进行补点消融。

2.1 抗心律失常药物

空白期复发最常发生于术后前几周,有中心推荐术后可暂时应用抗心律失常药物^[13],但是其真正的作用效果如何尚无定论,多数研究显示术后短暂应用抗心律失常药物并不

能减少远期复发率。5A 研究(Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Arrhythmia)将 110 例行导管消融治疗阵发性房颤患者随机分为抗心律失常药物组和对照组,研究显示空白期抗心律失常药物组复发率明显低于对照组(13% vs 28%),但两组 6 个月后复发率却并无差异(72% vs 68%)^[14]。Oral 等同样也发现,空白期应用抗心律失常药物并不能减少远期复发率(抗心律失常药物组 41%,对照组 32%)。因此,空白期应用抗心律失常药物仅可减少短期内心律失常的发作,减少临床不适,但并不能改善长期预后。

2.2 转律治疗

空白期复发房颤/心房扑动,应进行积极转律治疗,可以减少心律失常对心房重构的影响,即避免房颤致房颤的发生。Baman 等研究发现,空白期复发后尽快转律(1 个月内)的患者预后明显优于延迟转律者(1 个月后),随访(15±10)个月延迟转律组中仅 4% 的患者维持窦性心律,多因素分析显示,复发后转律时间是房颤消融后维持窦性心律的预测因素。因此,空白期内复发者若需转律治疗则应尽早实施。

2.3 抗炎治疗

空白期复发与消融引起的炎症反应密切相关,针对此机制进行抗炎治疗可以减少炎症反应及组织水肿,从而起到减少和治疗空白期房颤/房速的作用。

甾体类抗炎药物——糖皮质激素(激素)具有快速、强大而非特异性的抗炎作用。因此对于空白期炎症反应,激素为首选药物。Koyama 等^[15]对 125 例房颤消融患者进行随机双盲试验,激素治疗组患者术后立即静脉应用氢化可的松 2 mg/kg,随后 3 天口服泼尼松 0.5 mg/(kg·d),对照组则应用安慰剂,激素治疗组术后 1 个月的复发率明显下降(27% vs 49%),而且随访至 14 个月后激素组患者的复发率同样低于对照组(71% vs 85%)。Kim 等^[16]研究了围手术期短期应用激素预防空白期复发和远期复发(24 个月)的效果。共入选 138 例首次行导管消融治疗的房颤患者,随机将患者分为激素组和对照组,激素组干预方式为术前股静脉穿刺前和术后第 1 天分别应用甲泼尼龙 0.5 mg/kg 静推,术后 2~5 天口服甲泼尼龙 12 mg/d。随访后发现,激素组空白期的复发率明显低于对照组(23.4% vs 48.06%),但两组远期(24.1±12.9)个月复发率却无明显差异(35.9% vs 33.8%)。因此,围手术期短期应用激素可以减少空白期房颤复发,但能否减少远期复发率,不同研究结果存在差异,目前尚无定论。

另外,有学者发现穿间隔后静脉应用氢化可的松 250 mg 后可以显露肺静脉电隔离后遗漏的传导部位从而协助消融实现完全电隔离,减少复发。并且激素治疗可减少消融后不必要瘢痕的形成,抑制纤维原细胞增殖并促进其凋亡^[17],但这也是把双刃剑,在抑制非正常的过度纤维化(局部触发或微折返)的同时,也可能抑制消融点之间早期瘢痕的形成而导致消融漏点,故此治疗机制更适用于接受辅助线消融的患者。

秋水仙碱作为一种生物碱,可以通过抑制局部细胞产生 C 反应蛋白、白细胞介素等作用而减少炎症反应。Deftereos 等^[18]发现在不应用抗心律失常药物的情况下,仅应用秋水仙碱即可有效减少房颤消融术后短期复发,机制即在于可能减少了炎症调节因子的水平,其将 161 例行消融治疗的房颤患者随机分为秋水仙碱组(81 例)和对照组(80 例),秋水仙碱组患者房颤消融后口服秋水仙碱(0.5 mg,每日 2 次),随

访过程中发现,秋水仙碱组空白期内复发率明显低于对照组(16% vs 33.5%),同时发现秋水仙碱组 C 反应蛋白和白细胞介素-6 的水平也明显低于对照组。

2.4 早期消融

Lellouche 等^[19]对 302 例房颤患者行消融治疗后 151 例在术后 1 个月内复发,其中 61 例在术后 1 个月内进行二次消融(早期消融组),而余 90 例则在术后 1 个月之后进行二次消融(延迟消融组),平均随访(11 ± 11)个月。结果显示早期消融组患者的复发率明显低于延迟消融组(51% vs 91%)。虽然该研究显示了早期消融带来的临床获益,但复发后 1 个月可能并非最佳时间界点,因第 1 个月属于急性炎症期,再次手术可能并非最优方案,因此,理论上炎症期过后即术后 2~3 个月内进行二次手术可能更有利于预后,但还待进一步临床研究进行验证。

3 结语

空白期快速性房性心律失常发生率平均在 38% 左右,早期复发并非代表消融失败,短期应用抗心律失常药物可以减少空白期复发,提高生活质量,但不能改善长期预后。由于空白期复发特有机理,可适当予以抗炎治疗减少炎症反应及组织水肿。针对远期复发高危患者(存在与远期复发相关的临床特点、房颤类型、术中情况参数)必要时空白期内可行心内电生理检查和二次消融治疗。

参考文献

- [1] 吴灵敏,姚焰.心房颤动(3)心房颤动导管消融的远期随访.中国循环杂志,2013,28:6-8.
- [2] Andrade JG, Khairy P, Verma A, et al. Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012, 35: 106-116.
- [3] Rizos I, Tsiodras S, Rigopoulos AG, et al. Interleukin-2 serum levels variations in recent onset atrial fibrillation are related with cardioversion outcome. *Cytokine*, 2007, 40: 157-164.
- [4] Fujiki A, Sakamoto T, Nishida K, et al. Relation of interleukin-6 and C-reactive protein levels to sinus maintenance after pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 50: 264-266.
- [5] 黄欣淼,曲秀芬.心房颤动与自主神经的相关性研究进展.中国循环杂志,2015,30:1027-1029.
- [6] Koyama T, Sekiguchi Y, Tada H, et al. Comparison of characteristics and significance of immediate versus early versus no recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Am J Cardiol*, 2009, 103: 1249-1254.
- [7] Badger TJ, Oakes RS, Daccarett M, et al. Temporal left atrial lesion formation after ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2009, 6: 161-168.
- [8] Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 100-104.
- [9] Das M, Wynn G, Morgan M, et al. Recurrence of atrial tachyarrhythmia during the second month of the blanking period is associated with more extensive pulmonary vein reconnection at repeat electrophysiology study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8: 846-852.
- [10] Joshi S, Choi AD, Kamath GS, et al. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009, 20: 1089-1094.
- [11] Andrade JG, Khairy P, Verma A, et al. Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012, 35: 106-116.
- [12] Roux JF, Zado E, Callans DJ, et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5a study). *Circulation*, 2009, 120: 1036-1040.
- [13] Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 100-104.
- [14] Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): Six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4: 11-14.
- [15] Koyama T, Tada H, Sekiguchi Y, et al. Prevention of atrial fibrillation recurrence with corticosteroids after radiofrequency catheter ablation: A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56: 1463-1472.
- [16] Kim YR, Nam GB, Han S, et al. Effect of Short-Term Steroid Therapy on Early Recurrence During the Blanking Period After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8: 1366-1372.
- [17] Wu WS, Wang FS, Yang KD, et al. Dexamethasone induction of keloid regression through effective suppression of vegf expression and keloid fibroblast proliferation. *J Invest Dermatol*, 2006, 126: 1264-1271.
- [18] Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 1790-1796.
- [19] Lellouche N, Jais P, Nault I, et al. Early recurrences after atrial fibrillation ablation: Prognostic value and effect of early reablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008, 19: 599-605.

(收稿日期:2016-06-14)

(编辑:王宝茹)

国药准字Z20080018
蒙药广审（文）第 2016100106 号
2016年11月1日北京准予备案

 康恩贝®
CONBA
广告

麝香通心滴丸

芳香益气通脉、活血化瘀止痛、清脉凉开化浊
治疗冠心病稳定型劳累性心绞痛

【药品名称】麝香通心滴丸

【成份】人工麝香、人参茎叶总皂苷、蟾酥、丹参、人工牛黄、熊胆粉、冰片。

【功能主治】芳香益气通脉，活血化瘀止痛。用于冠心病稳定型劳累性心绞痛，中医辨证气虚血瘀证，症见胸痛胸闷，心悸气短，神倦乏力。

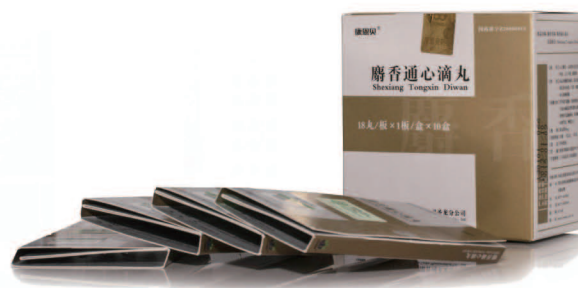
【规格】每丸重35mg

【用法用量】口服。一次2丸，一日3次。

【禁忌】孕妇禁用。

【不良反应】极个别患者用药后出现身热、颜面潮红，停止服药后很快缓解；极个别患者可出现舌麻辣感。较高剂量服用可导致ALT升高。

【注意事项】详见说明书。



营销中心

地址：上海市浦东新区广丹路222弄19号

医谷·国际医学园区

邮编：201318

电话：(86) 21 54234217

传真：(86) 21 54234166

网址：www.conbagroup.com

 康恩贝®
CONBA

内蒙古康恩贝药业有限公司圣龙分公司

Shenglong Branch of Inner Mongolia Conba Pharmaceutical Co.,Ltd

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 2016080373 号·本广告仅供医学药学专业人士阅读

阿托伐他汀钙片 简明处方资料

▶【通用名称】阿托伐他汀钙片。

▶【适应症】高胆固醇血症，冠心病或冠心病等危症。

▶【用法用量】口服，常用的起始剂量为10mg，每日一次。最大剂量为80mg，每日一次。可在一日内的任何时间服用，并不受进餐影响。

▶【禁忌】1、活动性肝脏疾病，可包括原因不明的肝脏转氨酶持续升高 2、已知对本品中任何成分过敏。3、妊娠。本品禁止孕妇或可能受孕的育龄女性用药。孕妇服用本品可能对胎儿造成伤害。正常怀孕状态下体内血清胆固醇和甘油三酯水平升高，而胆固醇或胆固醇衍生物是胎儿发育的必需物质。动脉粥样硬化是慢性病变过程，因此原发性高胆固醇血症患者在怀孕期间停用降脂药物治疗对动脉粥样硬化疾病长期转归影响甚微。目前缺乏足够的有关孕妇服用阿托伐他汀的对照研究；但偶有报告观察到宫内暴露于他汀类药物时可能出现胎儿先天异常。大鼠与家兔繁殖研究未观察到阿托伐他汀具有致畸的证据。对于育龄期妇女，只有那些极不可能受孕而且已被告知潜在危害者可以被处方阿托伐他汀。患者用药期间受孕需立即停药，并考虑药物对胎儿的潜在危害（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。4、哺乳期妇女：阿托伐他汀能否从人类乳汁中分泌尚未可知；但该类其他药物可少量分泌到乳汁中。因为他汀类药物可能对接受哺乳的新生儿具有潜在的严重不良反应，因此服用本品的女性禁止哺乳（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

▶【不良反应】在不考虑因果关系的情况下，在安慰剂对照试验中阿托伐他汀（n=8755）最常见的（≥2%）且发生率高于安慰剂的不良反应依次为：鼻咽炎（8.3%）、关节痛（6.9%）、腹泻（6.8%）、四肢痛（6.0%）和泌尿道感染（5.7%）。

在安慰剂对照研究中报告的其他不良反应包括：全身：身体不适、发热；消化系统：腹部不适、嗝气、胃肠胀气、肝炎、胆汁淤积；肌肉骨骼系统：骨骼肌痛、肌肉疲劳、颈痛、关节肿胀；营养和代谢系统：转氨酶升高、肝功能检查异常、血碱性磷酸酶升高、肌酸磷酸激酶升高、高血糖；神经系统：梦魇；呼吸系统：鼻咽；皮肤及附属物：荨麻疹；特殊感觉：视物模糊、耳鸣；泌尿生殖系统：尿白细胞阳性。

在不考虑因果关系的情况下，阿托伐他汀上市后未在上述列出的相关不良反应包括：过敏反应，血管神经性水肿，大疱疹（包括多形性红斑，Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解），横纹肌溶解，疲劳感，肌腱断裂，肝功能衰竭，头晕，记忆力减退，抑郁及外周神经病变。

▶【规格】（1）10mg；（2）20mg。

▶【包装】双铝泡罩包装，7片/板。

▶【有效期】36个月。

▶【批准文号】（1）国药准字H19990258；（2）国药准字 H20093819。



地址：北京市朝阳区双桥东路 邮编：100121 电话：010-85392752 010-85392755 北京嘉林药业股份有限公司

ISSN 1000-3614 CN 11-2212/R 邮发代号：82-212 国内每期定价：15.00 元