

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

ISSN 1000-3614
CN 11-2212/R

中國循環雜誌

櫟
初
誌

ZHONGGUO XUNHUAN ZAZHI

CHINESE CIRCULATION JOURNAL

2017年3月 第32卷 第3期（总第225期）

目次

指南与共识

卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共识 中华医学会心血管内科分会 中国医师协会心血管内科分会（209）

述评

生物可降解支架的临床应用进展 高立建, 陈纪林（215）

冠心病研究

直接经皮冠状动脉介入治疗前预防性置入主动脉内球囊反搏对大于

80岁急性ST段抬高型心肌梗死患者的预后影响 张沛, 戴军, 吴元, 等（217）

准分子激光冠状动脉成形术在慢性完全闭塞性病变中的应用 赵杰, 吴永健, 杨跃进, 等（222）

斑点追踪超声心动图在评价急性心肌梗死并接受延迟经皮冠状动脉

介入治疗后发生左心室重构的价值 顾金萍, 孙颖慧, 商志娟, 等（227）

主动脉内球囊反搏置入时机对高危冠心病患者行冠状动脉旁路移植术的

短期效果评价和危险因素分析 王跃堂, 丘俊涛, 王旭, 等（232）

临床研究

高血压前期患者升主动脉可扩张性特征及危险因素研究 赵增飏, 刘波, 徐俊青, 等（237）

高血压患者药物治疗前后股、腘动脉结构及功能变化分析 阚艳敏, 李建, 马琳, 等（241）

慢性心力衰竭患者8年生存的肾功能相关指标影响因素分析 徐良栋, 李晚军, 王艺丹, 等（245）

N末端B型利钠肽原和尿酸水平在肺动脉血栓栓塞症和慢性

心力衰竭的比较 刘明洁, 崔新, 杨成, 等（249）

肥厚型梗阻性心肌病化学消融术后N末端B型利钠肽原水平的变化特点 刘蓉, 袁建松, 胡奉环, 等（253）

心房颤动对心脏再同步化治疗患者临床预后的影响 刘尚雨, 刘志敏, 糜家睿, 等（256）

二维斑点追踪超声心动图评价孤立性心房颤动患者左心房功能

运动同步性及预测消融术后复发的价值 商志娟, 顾金萍, 苏德淳, 等（261）

依达拉奉联合乌司他丁对A型主动脉夹层全弓置换术患者的脑保护

作用 王显悦, 董文鹏, 颜涛, 等（266）

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

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。

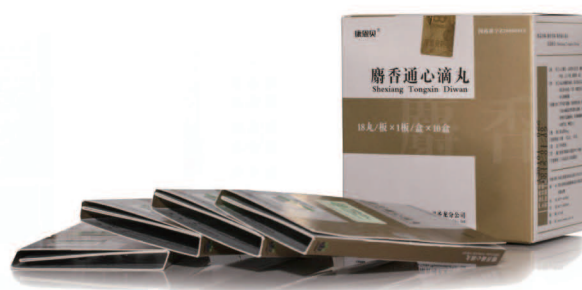
【规格】每丸重35mg

【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.conbgroup.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

本广告仅供医学药学专业人士阅读

双脉冲多普勒超声评价健康人群左右心室机械做功的顺序刘冬月, 朱天刚, 陈海燕, 等 (270)

基础与实验研究

比索洛尔改善心力衰竭大鼠心功能的机制探讨吴锦波, 叶小汉, 冼绍祥, 等 (274)

成纤维细胞生长因子 21 对内质网应激诱导心肌细胞凋亡的影响及其机制研究梁平平, 仲琳, 龚磊, 等 (279)

技术与方法

《中国循环杂志》刊出论文的统计学方法评价刘欢欢, 周龙, 温潇潇, 等 (284)

病例报告

新型左心室四极导线应用一例丁立刚, 华伟, 牛红霞, 等 (244)

严重冠状动脉痉挛致急性心肌梗死和阿斯综合征发作并植入心脏转复除颤器一例李进嵩, 崔锦钢, 高立建, 等 (288)

综述

分支保护技术在冠状动脉分叉病变中的应用何晨, 袁晋青 (289)

经桡动脉与经股动脉路径进行冠状动脉介入治疗院内费用和预后差异的研究进展金辰, 杨跃进 (292)

耳垂皱褶征与冠心病关系的研究进展郭宇超, 吴炜 (295)

二肽基肽酶 -4 抑制剂非胰高血糖素样肽 -1 依赖多效性及其机制探讨杨光, 类延娜, 成玄武 (297)

心房颤动治疗对认知功能影响的研究进展贺钦, 许广莉, 陈妍君, 等 (301)

主动脉壁内血肿的诊断和治疗姜文翔, 吴进林, 于存涛 (304)

颅外椎动脉狭窄的治疗进展车武强, 蒋雄京 (307)

长链非编码核糖核酸在心血管疾病发生机制的研究进展丘达, 伍贵富 (310)

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

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 陈兰英 戴汝平 郭静莹 胡盛寿 唐朝枢 顾东风 王天佑
柯元南 李建军 吴学思 朱文玲 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
刘莹 (英文编辑)

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

中国循环杂志 ZHONGGUO XUNHUAN ZAZHI CHINESE CIRCULATION JOURNAL 月刊 Monthly 1986年3月创刊 Established in March, 1986 主编 Editor-in-Chief 高润霖 GAO Run-lin 副社长 Vice President 杜玉环 DU Yu-huan 编辑部主任 Managing Director 宁田海 NING Tian-hai 编辑部副主任 Vice Managing Director 杨进刚 YANG Jin-gang 通联部主任 Director, Liaison Department 陈闻 CHEN Wen	主管 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 Supervisor National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China 主办 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 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 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 印刷 博大时代(北京)印刷有限公司 发行 国内: 北京报刊发行局 国外总发行: 中国国际图书贸易总公司 100048, 北京市车公庄西路 35 号 国外发行代号: BM 5982 邮购 中国循环杂志通联部 100037, 北京市西城区北礼士路 167 号 电话: (010) 68331974 68332599 Email: zgzhzz@vip.163.com 订购 全国各地邮电局 邮发代号: 82-212	Supervisor National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China Sponsor National Center for Cardiovascular Diseases 167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China Editing Editorial Board of Chinese Circulation Journal 167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China Tel (Fax): 86-10-68332599 Email: xunhuanzazhishe@sina.com Publishing Publishing House, Chinese Circulation Journal 167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China Tel (Fax): 86-10-68332599 Printing Printshop Bodashidai Beijing Overseas Distributor China International Book Trading Corporation 35 Che Gong Zhuang Xi Rd., Beijing 100048, China Code No. BM 5982 Mail-Order Chinese Circulation Journal 167 Bei Li Shi Rd., Beijing 100037, China Tel (Fax): 86-10-68331974, 68332599 Email: zgzhzz@vip.163.com National Mail-Order Code: 82-212
---	--	--

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

第 32 卷 第 3 期 (总第 225 期) 2017 年 3 月 24 日出版
Vol. 32 No. 2 (Serial No. 225) Publication date: March 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

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

《中国核心期刊（遴选）数据库》收录
中文核心期刊

中国循环杂志

襟初

《中国循环杂志》于1986年3月创刊

- 1993年开始被中国科学技术信息研究所《中国科技论文引文数据库》列为统计源期刊，2004年被该所确定为“中国科技核心期刊”。
- 1994年被清华大学中国学术期刊电子杂志社《中国学术期刊综合评价数据库》收录为来源期刊。
- 1995年被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》确定为“内科学类核心期刊”。
- 2001年被中国医学科学院医学信息研究所确定为“中国生物医学核心期刊”。
- 2005年本刊获得卫生部首届医药卫生优秀期刊奖一等奖。
- 中国科学技术信息研究所2016版“中国科技期刊引证报告（核心版）”2015年本刊核心影响因子1.762，在全国1985种科技核心期刊中，《中国循环杂志》排名第48位。

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

广告经营许可证：京西工商广字第0162号

编辑：中国循环杂志编辑委员会

出版：中国循环杂志社

发行：国内：北京报刊发行局

订购：全国各地邮电局 邮发代号：82-212

邮购：中国循环杂志通联部

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

电话：(010) 68331974 68331758

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



欢迎订阅《中国循环杂志》

订阅电话：68331974 68331758

Email: zgxhzz@vip.163.com

指南与共识

卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共识

中华医学会心血管内科分会 中国医师协会心血管内科分会

卵圆孔是胚胎时期心脏房间隔的一个生理性通道, 出生后大多数人原发隔和继发隔相互靠近、粘连、融合, 逐渐形成永久性房间隔, 若未融合则形成卵圆孔未闭 (patent foramen ovale, PFO)。早在 1877 年德国病理学家 Cohnheim^[1] 就提出 PFO 与脑卒中相关联, 但长期以来仍认为 PFO 无明显临床意义。随着医学影像技术的发展, 超声检查清晰显示活体心脏 PFO 处骑跨的长血栓^[2], 使 PFO 与脑卒中及系统栓塞的关系被广泛关注。许多临床观察证明, 封堵 PFO 可降低脑血管事件^[3-5], 但是在 2012~2013 年发布的三项随机对照研究^[6-8] 并未显示在预防不明原因脑卒中 (cryptogenic stroke, CS) 复发方面的有效作用, 即封堵 PFO 并不优于药物治疗。进一步分析表明, 预防脑卒中复发与应用的封堵器械有关, 应用 Amplatzer PFO 封堵器预防脑卒中复发优于药物治疗^[9,10]。2014 年美国心脏协会和美国卒中协会发布的卒中 / 短暂性脑缺血发作患者卒中预防指南^[11], 将缺血性卒中或短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 伴 PFO 患者抗血小板治疗推荐类别由 II a 类提升为 I 类, 而封堵 PFO 仍限于 PFO 并存深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 者 (II b, C)。在此基础上, 2015 年 4 月, 由张玉顺和朱鲜阳教授执笔, 制定了我国“卵圆孔未闭处理策略中国专家建议”^[12]。2015 年 RESPECT 研究^[13] 的远期随访结果公布, 得出了预防脑卒中复发封堵 PFO 优于药物治疗的结论。为规范封堵 PFO 预防脑栓塞事件复发, 由国内长期从事结构性心脏病、脑血管病及影像学研究的有丰富先天性心脏病介入诊疗和心脏与卒中防治临床经验的心脑血管专家, 通过复习医学文献并结合临床实践经验, 在借鉴国内外相关指南和专家共识的基础上, 结合我国具体情况, 形成了《卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共识》, 旨在规范并指导 PFO 封堵治疗。

1 卵圆孔未闭的解剖特征

尸检发现 1~29 岁 PFO 发生率为 30%, 30~79 岁为 25%, 80 岁以上为 20.2%^[14]。一般认为成年人 PFO 的发生率约为 25%^[15,16]。房间隔原发隔和继发隔重叠的程度为 PFO 的长度, 不融合的距离为 PFO 的宽度或大小。PFO 长度范围为 3~18 mm, 平均为 8 mm。PFO 大小范围从 1~19 mm 不等, 平均 4.9 mm。PFO 大小随着年龄增加而增大。

PFO 在功能上与瓣膜相类似, 正常人左心房压力比右心房高 3~5 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), PFO 应处于关闭状态, 一般并不引起血液分流。解剖上, 原发隔为纤维样组织, 薄、摆动大, 继发隔为肌性组织, 较厚。当慢性或短暂右心房压力升高超过左心房压力时, 左侧薄弱的原发隔被推开, 出现右向左分流 (right-to-left shunt, RLS)。

2 卵圆孔未闭的超声诊断

PFO 主要通过超声诊断, 包括经胸超声心动图 (transthoracic echocardiography)、经食管超声心动图 (transesophageal echocardiography) 和对比增强经颅多普勒超声声学造影 (contrast-enhanced transcranial doppler, cTCD) 等来检查。

2.1 经胸超声心动图和经胸超声心动图声学造影

成人因受各种因素如肥胖、肺气过多等的影响, 经胸超声心动图对 PFO 检出率较低, 难以准确测量 PFO 的大小。经胸超声心动图声学造影 (contrast-transthoracic echocardiography, cTTE) 检查, 可了解有无 RLS。一般选择心尖四腔心切面, 分别在静息状态及 Valsalva 动作后注射激活生理盐水, 通过观察左心腔微泡显影的多少, 来判断 RLS 量。按静止的单帧图像上左心腔内出现的微泡数量将 RLS 分级, 0 级: 左心腔内没有微泡, 无 RLS; I 级: 左心腔内 1~10 个微泡 / 帧, 为少量 RLS; II 级: 左心腔内 10~30 个微泡 / 帧, 为中量 RLS; III 级: 左心腔内可见 >30 个微泡 / 帧, 或左心腔几乎充满微泡, 心

腔浑浊,为大量 RLS。根据左心腔微泡显影的时间,判断 RLS 来源于心脏内或肺动静脉畸形通道。显影时间在 3~5 个心动周期内,RLS 多来源于 PFO,超过 5 个心动周期多考虑为肺动静脉畸形通道^[17]。李越等^[18]报道,肺动静脉畸形-RLS 与 Valsalva 动作的结束无明显关系,而 PFO-RLS 在 Valsalva 动作结束瞬间检出率最高;此外,肺动静脉畸形-RLS 进入左心房的微气泡存在延迟出现和延迟消失的“迟滞”现象,而 PFO-RLS 往往呈一过性短促的分流。

2.2 经食管超声心动图和经食管超声心动图声学造影

经食管超声心动图可清楚观察房间隔解剖结构,是诊断 PFO 的“金标准”和首选方法^[19]。通常根据经食管超声心动图测量 PFO 的大小,将 PFO 分为大 PFO(≥ 4.0 mm)、中 PFO(2.0~3.9 mm)和小 PFO(≤ 1.9 mm)三种类型。有效 Valsalva 动作后测量的最大 PFO 开放直径接近其真实大小。根据 PFO 的结构特征,可将其分为简单型 PFO 和复杂型 PFO 两种类型^[20,21]。简单型 PFO 的特征为:长度短(< 8 mm)、无房间隔瘤(atrial septal aneurysm)、无过长的下腔静脉瓣或希阿里氏网、无肥厚的继发间隔(≤ 6 mm)及不合并房间隔缺损(atrial septal defect)。不能满足上述条件为复杂型 PFO。对 PFO 进行分类,有助于指导 PFO 封堵治疗。与 cTTE 一样,经食管超声心动图声学造影(contrast-transesophageal encardiography, cTEE)亦可用于判断 RLS 的多少。但经食管超声心动图为半创伤性检查,操作过程中病人比较痛苦,难以配合 Valsalva 动作,会影响检测 RLS 的敏感性,其 PFO-RLS 检出率低于 cTTE^[22]。

2.3 对比增强经颅多普勒超声声学造影

cTCD 则是通过在静息状态及 Valsalva 动作后注射激活生理盐水,观察颅脑循环出现气泡的多少判断 RLS。cTCD 微泡数量分级双侧标准为^[22]:0 级:没有微栓子信号,无 RLS; I 级:1~20 个微泡信号(单侧 1~10 个),为少量 RLS; II 级: > 20 个微泡信号(单侧 > 10 个)、非帘状,为中量 RLS; III 级:栓子信号呈帘状(curtain)或淋浴型(shower),为大量 RLS。cTCD 缺点在于难以区分 RLS 的来源。cTCD 诊断 RLS 敏感性为 68%~100%,特异性为 65%~100%,而 cTTE 特异性为 97%~100%^[23,24]。2012 年吉林大学白求恩第一医院参考既往的分级方法,在欧洲神经病学杂志上发表了新的分级方法:(1)无分流:0 个微栓子信号;(2)小量分流:1 $<$ 微栓子 < 10 个;(3)中量分流:10 $<$ 微栓子 < 25 个;(4)大量分流:微栓子 > 25 个。在吉林大学白求恩第一医院检查的 100 例健康

人群中,28.0% 存在分流,其中小量、中量、大量分流分别占 17.0%、6.0% 和 5.0%^[25,26]。

3 卵圆孔未闭与反常栓塞

大部分人群的 PFO 为“良性”,没有任何影响。但是,PFO 可增加血凝块(例如来自于下肢深静脉的栓子)从右心系统进入到左心系统,从而进入动脉循环而造成体循环栓塞的风险。若脑动脉系统发生栓塞,则表现为脑卒中或 TIA。这种血栓或化学物质通过特殊通道,从右心系统进入左心系统导致体循环栓塞的现象,称为反常栓塞。

早期反常栓塞主要通过尸检证实。随着超声技术的发展,直到 1985 年 Nellessen 等^[27]才在世界上首次用心脏超声证实了 PFO 处有骑跨血栓。临床上找到血栓的几率很低,即使未发现骑跨血栓,亦不能除外反常栓塞。反常栓塞的诊断应符合^[28]:(1)无左侧心脏栓子源的全身性或脑动脉栓塞;(2)存在 RLS(主要为 PFO);(3)有静脉血栓和(或)肺动脉栓塞。

4 卵圆孔未闭与不明原因脑卒中

4.1 不明原因脑卒中

CS 指经现代化的各种检查手段广泛评估仍找不到病因的脑卒中,是一项排除性诊断。分型方法不同,CS 发生率有明显差异,目前较为公认的 CS 发病率约占缺血性卒中总数的 25%^[29]。RESPECT 研究采用 ASCOD 分型,诊断 CS 需除外动脉粥样硬化(atherothrombosis)、小血管病(small vessel disease)、心原性疾病(cardiac causes)、其他少见原因(other uncommon causes)和夹层(dissection)等病因。

4.2 卵圆孔未闭与不明原因脑卒中相关联的依据

1988 年 Lechat 等^[30]首先报道了 PFO 与 CS 的病例对照研究, < 55 岁脑卒中患者中,原因明确者 PFO 的发生率为 21%,不明原因且没有危险因素者中 PFO 的发生率高达 54%,对照组为 10%。同年 Webster 等^[31]观察了年轻脑卒中患者中 PFO 发病率,发现 40 岁以下缺血性脑卒中或者 TIA, PFO 合并 RLS 占 50%,而对照组中仅为 15%。近年,越来越多的研究表明,PFO 是 CS 的一个重要病因,且为独立危险因素。特别是 < 55 岁的 CS 患者中,约 40%~50% 发病已证明与 PFO 有关。一项 Meta 分析总结了 1988~2008 年的 29 项队列研究^[32],其中 27 项显示 PFO 与 CS 有明显相关性,CS 患者 PFO 发生率是已知原因脑卒中的 3.32 倍。亦有研究不支持 CS 与 PFO 相关,可能与脑卒中复发事件概率低,小幅度上升的风险很难察觉有关。

4.3 封堵卵圆孔未闭预防脑栓塞复发

1992 年 Bridges 等^[1]首先开始介入关闭 PFO 预防再发脑卒中的研究, 封堵 36 例反常栓塞患者, 随访 3 年中 97% 的患者未再发生栓塞。此后, 许多临床观察均证实, 封堵 PFO 预防脑栓塞复发事件是一种安全、有效的治疗方法。Meta 分析显示, 3 819 例患者行经皮 PFO 封堵术后, 脑卒中复发率为 0.47%, TIA 为 0.85%^[33]。一项随机对照研究对 Amplatzer、StarFlex 和 Helex 三种封堵器进行了直接对比研究, 其 5 年随访结果发现, 封堵 PFO 可降低栓塞性事件, 复发风险与封堵器有关, Amplatzer PFO 封堵器明显优于 StarFlex 和 Helex 封堵器^[9]。

4.4 封堵卵圆孔未闭与药物治疗预防脑栓塞复发

Wahl 等^[34]对比分析 308 例患者 PFO 封堵与抗凝或抗血小板药物治疗随访 10 年的结果, 发现封堵治疗可明显降低死亡率, 降低脑卒中 50%, 显著降低 TIA。Agarwal 等^[35]对 39 项经导管 PFO 封堵 (8 185 例) 和 19 项药物治疗 (2 142 例) 观察性研究的 Meta 分析, 得出的结论是预防反常血栓栓塞性脑血管事件复发, 封堵治疗优于药物。迄今为止, 已完成 3 项 PFO 封堵与药物治疗的随机对照研究, 包括 CLOSURE I, PC 和 RESPECT 试验^[6-8], 但由于试验设计、纳入标准不合理, 封堵器本身原因等各种因素, 除 RESPECT 研究结果的次要终点事件显示, 与单纯药物治疗组相比, 在符合方案分析和接受治疗患者中, 封堵 PFO 可使脑卒中风险降低 63.4% 和 72.7% 外, 三个试验意向治疗组并未达到具有统计学意义的主要终点。排除使用 StarFlex 封堵器的 CLOSURE I 试验后, 综合 RESPECT 和 PC 试验的 Meta 分析, 发现使用 Amplatzer PFO 封堵器可明显降低脑卒中的复发^[36, 37]。Storteky 等^[10]将已发表的 4 项随机对照研究进行 meta 分析, 发现与药物相比使用 Amplatzer 封堵器封堵 PFO 可使脑卒中复发的相对危险度下降 61%。预防卒中复发概率: Amplatzer 封堵器最好, 为 77.1%, Helex 封堵器为 20.9%, StarFlex 封堵器最差, 为 1.7%^[9]。

2015 年 Brauser 等^[13]报道了 RESPECT 试验的长期随访结果, 在意向治疗的人群中, 封堵治疗较药物治疗降低 CS 复发风险达 54% ($P=0.042$); 在实际植入封堵器组, 可降低 70% ($P=0.004$)。亚组分析, <60 岁者可降低缺血性脑卒中复发风险 52% ($P=0.35$); 对于合并房间隔瘤和大量 RLS 患者, 封堵 PFO 后 CS 发生率相对风险下降 75% ($P=0.007$)。长期应用 Amplatzer PFO 封堵器, 无 1 例发生封堵器相关血栓、移位及侵蚀。主要血管并发症 0.9%、

封堵器植入并发症 0.4%。封堵器及其手术安全性高。预防 CS 复发, 封堵 PFO 优于药物治疗。

5 卵圆孔未闭和不明原因脑卒中相关联的临床评估

5.1 卵圆孔未闭与不明原因脑卒中相关联的临床线索

临床上对于年轻人 (<55 岁)、缺乏易患因素, 突然出现的脑卒中应怀疑 PFO 为其病因。常见的临床线索为: (1) 长时间的空中旅行或自动驾驶; (2) 长期制动; (3) 脑梗死前有类似 Valsalva 动作, 如体力活动后、洗浴或抬重物等; (4) 中心静脉置管后出现脑栓塞症状; (5) 同时体循环和肺循环栓塞; (6) 其他: 有偏头痛、呼吸睡眠暂停综合征病史等。

脑卒中发作时神经影像学特征亦有助于判断 PFO 与 CS 的关联。一项对比心房颤动或 PFO 导致脑卒中的研究发现, PFO 所致卒中更常发生单一皮质梗死 (34.2% vs 3.1%) 或多发小的 (<15 mm) 散在病变 (23.1% vs 5.9%), 且椎基底动脉区域为 44.4% (44.4% vs 22.9%); 相比之下, 房颤所致卒中更常发生大的皮质 - 皮质下梗死或在多循环区域存在额外的融合性病变 (>15 mm)^[38]。在一个 CS 和明确 PFO 患者的大数据库中, 浅表分布的脑卒中亦证实与 PFO 的存在相关 ($OR=1.54, P<0.001$)^[39]。

RoPE 研究^[40]用于预测 CS 与 PFO 相关的可能性。其评分标准为: 无血管疾病危险因素 (糖尿病、高血压、吸烟)、无脑卒中/TIA 病史和皮质梗死各占 1 分; 年龄 18~29 岁 5 分; 30~39 岁 4 分; 40~49 岁 3 分; 50~59 岁 2 分; 60~69 岁 1 分; ≥ 70 岁 0 分。RoPE 评分越高, 脑卒中与 PFO 相关的可能性越大。进一步研究表明^[41], RoPE 评分能够评估 PFO 在缺血性卒中病因中的作用大小, RoPE 评分 0~3 分, 几乎不考虑 PFO 为其病因; PFO 在缺血性卒中病因中的作用, 5 分为 34%, 6 分为 62%, 而 9~10 分则为 88% (95%CI 83%~91%)。有学者认为 RoPE 评分 >6 分为 PFO 相关性卒中。

5.2 评估静脉血栓栓塞因素

反常栓塞的血栓来源主要为静脉血栓, 如下肢静脉、盆腔静脉等。Stöllberger 等^[42]报道了 29 例反常栓塞, 66% 有下肢静脉血栓, 但 2/3 为无症状性下肢静脉血栓。文献报道, CS 下肢静脉血栓发生率为 0~57%, 盆腔静脉、肾盂静脉血栓发生率 20%。一些小静脉血栓如静脉曲张内小栓子脱落亦可引起反常栓塞。静脉血栓栓塞的高危因素均为 PFO 相关脑卒中的高危因素。

有明确的 DVT 病史, 或 DVT 后肺栓塞表现, 若同时或 DVT/肺栓塞后发生脑卒中, 合并有 PFO 存在, 则认为该 PFO 为“病理性”。另外, 雌激素、

妊娠、外科手术后、右心或置入器械表面血栓者,其反常栓塞的风险同样增加。高凝状态,特别是遗传性高凝状态也是血栓来源的一个重要因素。PFO 与 CS 常见的临床危险因素见表 1。

表 1 PFO 与 CS 相关的临床危险因素

PFO 与 CS 相关的临床危险因素

年龄 < 55 岁

CT/MRI 显示多发缺血性病灶

临床栓塞事件复发者

DVT/PE 病史或易栓症者

Valsalva 动作相关血栓栓塞事件

呼吸睡眠暂停

长途旅行 / 静止状态下相关临床事件

同时发生体循环 / 肺循环栓塞

RoPE 评分 > 6 分者

注: PFO: 卵圆孔未闭; CS: 不明原因脑卒中; DVT: 深静脉血栓形成; PE: 肺栓塞

5.3 评估卵圆孔未闭的解剖学危险因素

PFO 的解剖学特征若合并以下几点,则属“高危”PFO: PFO 合并房间隔瘤、PFO 较大、PFO 有静息 RLS 或大量 RLS、长隧道 PFO、PFO 合并下腔静脉瓣 >10 mm 或希阿里氏网^[12]。

合并房间隔瘤的 PFO,其通道开放频率增加、开口直径更大,下腔静脉的血流可直接流向 PFO,促进 RLS,从而更易发生脑缺血事件^[43]。Mas 等^[44]的前瞻性队列研究发现,单纯 PFO 患者发生再发性脑卒中或 TIA 的可能性为 6.0%,而如果合并房间隔瘤,其发病率则高达 15.6%。对于原发隔摆动大但未达到房间隔瘤标准的 PFO 人群,De Castro 等^[45]发现,活动度 >6.5 mm 为发生和再发脑卒中的高危人群。PFO 越大、RLS 分流量越多,反常栓塞的发生率也越高。直径 >4 mm 的 PFO, TIA 和缺血性脑卒中发生或复发危险性均明显增加^[43,46,47]。Rigatelli 等^[48]研究发现,静息 RLS 组多发性缺血性 MRI 病变明显增多。长隧道型 PFO (≥ 8 mm) 脑血管事件复发的风险增高,封堵术后残余分流几率高。初发性脑卒中、全身性栓塞史主要与房间隔瘤和欧式瓣相关;静息 RLS 者复发性脑卒中的风险更高。下腔静脉瓣过长不仅阻碍血流,还可加重心房内分流。血液高凝状态时易形成血栓,血栓脱落可导致栓塞事件。希阿里氏网易合并房间隔瘤^[49]。

6 药物治疗预防卵圆孔未闭脑栓塞事件复发

完成 PFO 的诊断评估后,对 CS/TIA 的患者可进行药物治疗。对于初发临床事件,无解剖学/临床危险因素,推荐合适的药物治疗。阿司匹林与华法林孰优孰劣尚无定论,推荐抗血小板治疗[阿司匹林

3~5 mg/(kg·d)或氯吡格雷 75 mg/d]作为首选治疗。在进行抗血小板治疗情况下,仍发生脑卒中或出现脑卒中复发者,若有封堵禁忌或患者拒绝封堵手术者,应采取抗凝治疗来代替抗血小板治疗。目前尚缺乏使用新型口服抗凝药物的相关数据或经验。

尽管药物治疗无手术风险,但需长期治疗。出血是其最主要的并发症,患者的依从性差为其缺陷。有研究表明,对于 PFO 合并房间隔瘤者,即使有效的抗血小板治疗,其脑卒中的复发率仍较高^[50]。

7 卵圆孔未闭封堵治疗预防脑栓塞事件复发

7.1 适应证和禁忌证

适应证:(1) CS/TIA 合并 PFO,有 1 个或多个 PFO 的解剖学高危因素;(2) CS/TIA 合并 PFO,有中~大量 RLS,合并 1 个或多个临床高危因素;(3) PFO 相关脑梗死/TIA,有明确 DVT 或肺栓塞,不适宜抗凝治疗者;(4) PFO 相关脑梗死/TIA,使用抗血小板或抗凝治疗仍有复发;(5) CS 或外周栓塞合并 PFO,有右心或植入器械表面血栓;(6) 年龄 >16 岁(有明确反常栓塞证据者,年龄可适当放宽)。

相对适应证:(1) CS/TIA 合并 PFO,有下肢静脉曲张/瓣膜功能不全;(2) PFO 伴颅外动脉栓塞;(3) 正在使用华法林治疗的育龄期妇女伴 PFO,中~大量 RLS,有怀孕计划,既往发生过 CS 者。

禁忌证:(1) 可以找到任何原因的脑栓塞;(2) 抗血小板或抗凝治疗禁忌,如 3 个月内有严重出血情况,明显的视网膜病,有其它颅内出血病史,明显的颅内疾病;(3) 下腔静脉或盆腔静脉血栓形成导致完全梗阻,全身或局部感染,败血症,心腔内血栓形成;(4) 合并肺动脉高压或 PFO 为特殊通道;(5) 4 周内大面积脑梗死;

7.2 封堵卵圆孔未闭的围术期管理

术前准备:详细的临床检查及评估后,签署知情同意书。术前 48 h 口服阿司匹林 3~5 mg/kg,每日 1 次,氯吡格雷 75 mg,每日 1 次,术前 1 h 可给予预防性抗生素。

植入操作:PFO 封堵过程与房间隔缺损封堵过程基本相似,但有其特殊性。PFO 封堵难点之一就是导管如何通过 PFO 通道。我国仅批准 Amplatzer PFO 封堵器或国产类似封堵器用于临床。其型号主要有 18/18 mm、18/25 mm、30/30 mm 和 25/35 mm 等。通常推荐使用专用 PFO 封堵器,房间隔缺损封堵器对于 PFO 合并房间隔瘤及巨大 PFO 者有优势。应用 Amplatzer 封堵器,一般不考虑 PFO 开放直径。大多

数 PFO, 可先常规尝试选择 18/25 mm 中等大小封堵器。对于 PFO 合并巨大房间隔瘤; 长管形的 PFO; 继发隔特别厚或粗大的主动脉根部凸出并紧靠卵圆窝, 而担心封堵器的盘片对主动脉造成侵蚀, 则直接选择 25/35 mm 或 30/30 mm 的 PFO 封堵器。目前不主张房间隔穿刺通过卵圆孔^[12,51]。

术后用药与随访: 术后常规肝素抗凝 48 h, 口服阿司匹林 3~5 mg/(kg·d), 6 个月及氯吡格雷 75 mg/d, 3 个月。6 个月内, 若有侵入性操作或手术, 则预防感染性心内膜炎治疗。

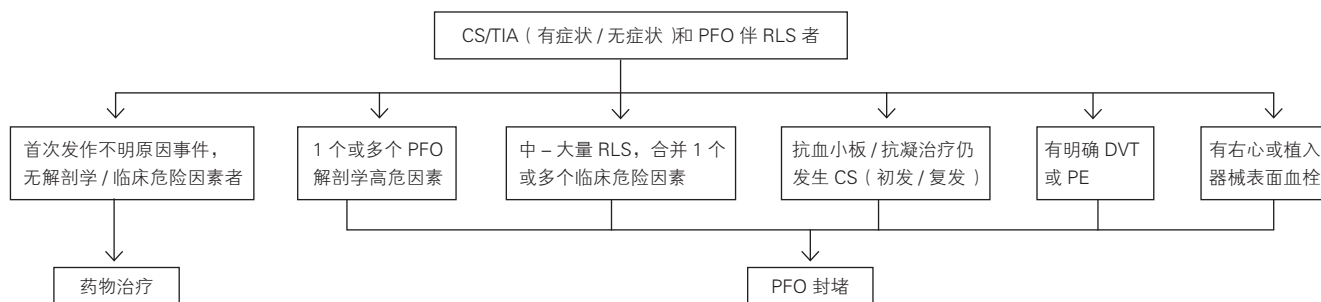
术后 3、6 和 12 个月复查超声心动图, 12 个月之后, 每年行经胸超声心动图检查。除了封堵器位

置、有无封堵器血栓及心脏结构外, 重点应作 cTTE 或 cTCD 检查, 判断有无 RLS。当有临床症状时, 行心电图或 Holter 检查。

并发症: 封堵 PFO 安全性高, 并发症少见。58 项观察性研究的 Meta 分析发现, 心包积液或填塞的发生率为 0.3%, 封堵器栓塞或移位 0.4%^[10]。Amplatzer 封堵器术后新发心房颤动为 3.1%, 封堵器触发心房颤动约 1%, 主动脉侵蚀很罕见, 有封堵器过敏的报道。

8 封堵卵圆孔未闭预防脑栓塞事件复发的诊疗流程

对于临床上确诊 CS/TIA 合并 PFO 的患者, 可按图 1 流程选择治疗方案。



注: 解剖学危险因素: 房间隔瘤, 大 PFO (>4 mm), 大量 RLS, 下肢静脉瓣>10 mm, 希阿里里网, 长隧道型 PFO。临床危险因素: 年龄 <55 岁, CT/MRI 显示多发缺血性病灶, 临床栓塞事件复发者, DVT/PE 病史或易栓症者, Valsalva 动作相关血栓栓塞事件, 呼吸睡眠暂停综合征, 长途旅行/静止状态下相关临床事件, 同时发生体循环/肺循环栓塞, RoPE 评分 >6 分者。CS: 不明原因脑卒中; TIA: 短暂性脑缺血发作; PFO: 卵圆孔未闭; RLS: 右向左分流; DVT 深静脉血栓形成; PE 肺栓塞

图 1 封堵卵圆孔未闭预防脑栓塞事件复发的诊疗流程

执笔: 张玉顺 朱鲜阳 孔祥清 蒋世良

共识制定专家组成员及其单位:

张玉顺(西安交通大学第一附属医院), 朱鲜阳(中国人民解放军沈阳军区总医院), 孔祥清(江苏省人民医院), 蒋世良(中国医学科学院阜外医院), 宋治远(中国人民解放军第三军医大学西南医院), 秦永文(中国人民解放军第二军医大学长海医院), 曾智(四川大学华西医院), 王广义(中国人民解放军总医院), 张军(中国人民解放军第四军医大学西京医院), 赵钢(中国人民解放军第四军医大学西京医院), 伍伟峰(广西医科大学第一附属医院), 黄奕高(广东省人民医院), 王震(河北医科大学第一附属医院), 周达新(上海复旦大学中山医院), 韩建峰(西安交通大学第一附属医院), 张伟华(云南省昆明市延安医院), 徐仲英(中国医学科学院阜外医院), 赵世华(中国医学科学院阜外医院), 黄连军(首都医科大学北京安贞医院), 杨天和(贵州省人民医院), 付强(首都医科大学北京天坛医院), 陆林祥(福州医科大学附属协和医院), 刘煜昊(河南省人民医院), 韩军良(中国人民解放军第四军医大学西京医院), 李贵双(山东大学齐鲁医院), 罗国刚(西安交通大学第一附属医院), 吴海琴(西安交通大学第二附属医院), 陈晓彬(中南大学湘雅医院), 高永生(吉林大学第一医院), 张刚成(武汉亚洲心血管病医院), 王琦光(中国人民解放军沈阳军区总医院), 顾红(首都医科大学北京安贞医院)

参考文献

- [1] Cohnheim J. Thrombose und Embolie. In: Vorlesungen über Allgemeine pathologie. Berlin: Hirschwald, 1877, 1: 134.
- [2] Brogno D Lancaster G, Rosenbaum M. Embolus Interruptus. N Engl J Med, 1994, 330: 1761-1762.
- [3] Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. Circulation, 1992, 86: 1902-1908.
- [4] Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. J Am Coll Cardiol, 2004, 44: 750-758.
- [5] Thanopoulos BV, Dardas PD, Karanasios E, et al. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and cryptogenic stroke. Catheter Cardiovasc Interv, 2006, 68: 741-746.
- [6] Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med, 2012, 366: 991-999.
- [7] Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. N Engl J Med, 2013;368: 1092-1100.
- [8] Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med, 2013, 368: 1083-1091.
- [9] Hornung M, Bertog SC, Franke J, et al. Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous

- closure of a Patent foramen ovale. *Eur Heart J*, 2013, 34: 3362–3369.
- [10] Stortecky S, da Costa BR, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of Patent foramen oval in patients with cryptogenic embolism: a network meta-analysis. *Eur Heart J*, 2015, 36: 120–128.
- [11] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45: 2160–2236.
- [12] 张玉顺, 朱鲜阳. 卵圆孔未闭处理策略中国专家建议. *心脏杂志*, 2015: 373–379.
- [13] Brauser D. RESPECT 10-year data strengthens case for PFO closure after cryptogenic stroke. *Medscape* 2015, October, <http://www.medscape.com/viewarticle/852810>[accessed 29. 12. 15].
- [14] Mckenzie JA, Edwards W, Hagler DJ. Anatomy of the patent foramen ovale for the interventionalist. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009, 73: 821–826.
- [15] Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 1890–1900.
- [16] Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*, 1984, 59: 17–20.
- [17] Freeman JA, Woods TD. Use of saline contrast echo timing to distinguish intracardiac and extracardiac shunts: failure of the 3-to-5-beat rule. *Echocardiography*, 2008, 25: 1127–1130.
- [18] 李越, 翟亚楠, 魏丽群, 等. 经食管与经胸超声心动图造影检出卵圆孔未闭右向左分流效果比较. *中华医学超声杂志*, 2014, 10: 44–48.
- [19] Martí n M, Secades S, Campos AG, et al. Patent foramen ovale and stroke: rethinking the need for systematic transesophageal echocardiography. *Minerva Med*, 2012, 103: 413–414.
- [20] Onorato E, Casilli F. Influence of PFO anatomy on successful transcatheter closure. *Invent Cardiol Clin*, 2013, 2: 51–84.
- [21] Rana BS, Shapiro LM, McCarthy KP, et al. Three-dimensional imaging of the atrial septum and patent foramen ovale anatomy: defining the morphological phenotypes of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr*, 2010, 11: i19–i25.
- [22] Zuber M, Cuculi F, Oechslin E, et al. Is transesophageal echocardiography still necessary to exclude patent foramen ovale? *Scand Cardiovasc J*, 2008, 42: 222–225.
- [23] Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial doppler sonography. *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10: 490–496.
- [24] Soliman OI, Geleijnse ML, Meijboom FJ, et al. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr*, 2007, 8: S2–12.
- [25] Yan ZM, Guo ZN, Wu XJ, et al. Prevalence and extent of right-to-left shunt in migraine: a survey of 217 Chinese patients. *Eur J Neurol*, 2012, 19: 1367–1372.
- [26] Ha JW, Shin MS, Kang S, et al. Enhanced detection of right-to-left shunt through patent foramen ovale by transthoracic contrast echocardiography using harmonic imaging. *Am J Cardiol*, 2001, 87: 669–671.
- [27] Nellessen U, Daniel WG, Matheis G, et al. Impending paradoxical embolism from atrial thrombus: correct diagnosis by transesophageal echocardiography and prevention by surgery. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 5: 1002–1004.
- [28] Meister SG, Grossman W, Dexter L, et al. Paradoxical embolism. Diagnosis during life. *Am J Med*, 1972, 53: 292–298.
- [29] Liberman AL, Prabhakaran S. Cryptogenic stroke: how to define it? How to treat it?. *Curr Cardiol Rep*, 2013, 15: 423.
- [30] Lechat P, Mas J L, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*, 1988, 318: 1148–1152.
- [31] Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet*, 1988, 2: 1–12.
- [32] Mattle HP, Meier B, Nedeltchev k, et al. Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale. *Int J Stroke*, 2010, 5: 92–102.
- [33] Gafoor S, Franke J, Boehm P, et al. Leaving no hole unclosed: left atrial appendage occlusion in patients having closure of patent foramen ovale or atrial septal defect. *J Interv Cardiol*, 2014, 27: 414–422.
- [34] Wahl A, Juni P, Mono ML, et al. Long-term propensity score-matched Comparison of percutaneous closure of Patent foramen oval with medical treatment after paradoxical embolism. *Circulation*, 2012, 125: 803–812.
- [35] Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, et al. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5: 777–789.
- [36] Pandit A, Aryal MR, Pandit AA, et al. Amplatzer PFO occlude device may prevent recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized trials. *Heart Lung and Circulation*, 2014, 23: 303–308.
- [37] Khan AR, Bin Abdulhak AA, Sheikh MA, et al. Device closure of patent foramen ovale versus medical therapy in cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2013, 6: 1316–1323.
- [38] Kim BJ, Sohn H, Sun BJ, et al. Imaging characteristics of ischemic strokes related to patent foramen ovale. *Stroke*, 2013, 44: 3350–3356.
- [39] Thaler DE, Ruthazer R, Di Angelantonio E, et al. Neuroimaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. *Stroke*, 2013, 44: 675–680.
- [40] Kent DM, Thaler DE. The Risk of Paradoxical Embolism(RoPE)Study: developing risk models for application to ongoing randomized trials of percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke. *Trials*, 2011, 12: 185.
- [41] Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*, 2013, 81: 619–625.
- [42] Stöllerberger C, Slany J, Schuster I, et al. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med*, 1993, 119: 461–465.
- [43] Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, et al. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. *Stroke*, 1994;25: 582–586.
- [44] Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm study group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1740–1746.
- [45] De Castro S, Carloni D, Fiorelli M, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke*, 2000, 31: 2407–2413.
- [46] Schuchkrenz HW, Weihs W, Hoener S, et al. The association between the diameter of a patent foramen oval and the risk of cerebrovascular events. *Am J Med*, 2000, 109: 456–462.
- [47] Hanna JP, Ping Sun J, Furlan AJ, et al. Patent foramen Ovale and brain infarct: echocardiographic predictors, recurrence and prevent. *Stroke*, 1994, 25: 782–786.
- [48] Rigatelli G, Dell' Avvocata F, Cardaioli P, et al. Permanent right-to-left shunt is the key factor in managing patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 2257–2261.
- [49] Schneider B, ofmann T, Justen MH, et al. Chiari' s network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26: 203–210.
- [50] 何璐, 张玉顺. 卵圆孔未闭合并不明原因脑卒中的药物治疗. *心脏杂志*, 2013, 25: 284–287.
- [51] 成革胜, 张玉顺, 何璐, 等. 卵圆孔未闭结构特征对介入治疗封堵器选择的影响. *心脏杂志*, 2015, 27: 387–389.

(收稿日期: 2016-12-08)

(编辑: 宁田海)

述评

生物可降解支架的临床应用进展

高立建, 陈纪林

摘要 在过去的 40 年经皮冠状动脉介入治疗(PCI)策略在不断进展, 新一代药物洗脱支架(DES)明显降低了支架内再狭窄, 提高了临床疗效。但金属的永久存留、再狭窄、血栓和对患者心理上的影响, 限制了其在部分病情复杂患者中的应用。生物可降解支架(BRS)是支架技术的一大进步, 可以完全吸收恢复血管自身弹性、应变力、生理剪切力, 是冠心病介入治疗领域的第四次革命, 有可能解决上述问题。

关键词 评论; 支架; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉

1 生物可降解支架(BRS)的优势

BRS 是冠心病介入领域一个里程碑式的突破, BRS 既可以预防血管的即刻弹性回缩, 还能克服药物洗脱支架(DES)所面临的一些缺点, BRS 携带的抗增殖药物以解决内皮增殖, 而后 BRS 逐步降解, 其优势体现在:(1) BRS 完全降解后可解除支架对血管弹性的束缚, 恢复内皮功能;(2) BRS 逐步吸收后晚期管腔面积增加, 减少了晚期贴壁不良的几率;(3) 可克服因内皮化不全所致的晚期和极晚期支架内血栓发生;(4) BRS 不引起伪像, 不影响 PCI 后计算机断层摄影术(CT)和磁共振成像(MRI)影像学随访^[1]。

2 BRS 研发进展

现有 BRS 其平台分为多聚乳糖类和非多聚乳糖类, 由此衍生的 BRS 种类繁多, 前者包括至少 12 种, 后者至少 3 种(镁金属支架、络氨酸聚碳酸酯 BRS、铁基 BRS 及稀土复合材料 BRS), 如最早的 Igaki-Tamai 支架目前仅获批在外周血管应用^[2]; ABSORB 支架目前在美国和欧盟获批临床应用^[3-6]; DESolve 支架、第二代 REVA 支架、Fantom 支架、IDEAL Biostent 支架、XINSORB 支架等也都在临床研究中。

3 BRS 的临床应用

3.1 BRS 在简单病变中的应用

最早的 Igaki-Tamai 支架入选 50 例患者, 10 年心源性死亡和无主要不良心脏事件(MACE)生存率分别为 98% 和 48%, 2 例发生确定的支架内血栓事件, 考虑与支架置入时需将造影剂加温损伤冠状动脉内膜所致^[2]。ABSORB BVS 是目前证据最多的 BRS, cohort B 研究入选 101 例患者, 分为 B1 组($n=45$)和 B2 组($n=56$), B1 组在术后半年和 2 年、B2 组在术后 1 年和 3 年分别行血管影像学检查[造影、血管内超声(IVUS)、光学相干成像(OCT)]。ABSORB BVS 无支架弹性回缩发生。B1 组 6 个月随访, 支架节段内晚期管腔丢失(LL)为 (0.19 ± 0.18) mm, IVUS 显示支架面积仅减小了 2%, OCT 示 96.8% 的支架梁已被内膜覆盖。2 年随访, LL 为 (0.27 ± 0.20) mm, 99% 的支架梁已被内膜覆盖, MACE 发生率为 6.8%, 无支架内血栓发生。B2 组 1 年随访, 支架节段内 LL 为 (0.27 ± 0.32) mm, IVUS 和 OCT 均未发现支架面积较术后即刻有显著减少, 1 年时 MACE 发生率为 7.1%。3 年随访, 支架内 LL 为 (0.29 ± 0.43) mm, 支架面积维持不变, 而斑块面积显著减小。3 年内 Cohort B 组 MACE 发生率为 10%, 无支架内血栓发生^[7]。荟萃分析(ABSORB II、ABSORB III、ABSORB China、ABSORB Japan) 3 389 例患者比较了 ABSORB BRS 与 XIENCE 支架, 1 年的复合终点、器械水平的复合终点以及缺血驱动的靶病变血运重建均没有差别。全因死亡、所有心肌梗死、确定/可能的支架血栓、缺血驱动的靶病变血运重建均无差异, 提示在简单至中等复杂病变中 BRS 有较好的有效性和安全性^[6]。

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:高立建 副主任医师 博士 主要从事冠心病诊断与介入治疗工作 Email: glijra0104@126.com 通讯作者:陈纪林 Email: Jilin.chen@263.net
中图分类号:R54 文献标识码:C 文章编号:1000-3614 (2017) 03-0215-02 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.002

3.2 BRS 在分叉病变中的应用

BRS 在分叉病变中最早来自于用 ABSORB 行 V 支架术治疗左冠状动脉主干(LMCA)真分叉病变,并完成最终对吻球囊扩张。其优势是 BRS 应用于 V 支架术不会使 BRS 支架变形,较其他术式在支架丝完全降解前对分支无影响。体外实验证实分叉病变扩张分支尤其对吻时不超过 10 atm (1 atm=101.325 kPa)未发现支架小梁断裂。GHOST-EU 研究是至今最大样本量的 BRS 应用于分叉病变研究,289 例患者 302 处分叉病变,采取单支架术(260 处)或者双支架术(42 处),95.4% 病变完成非顺应性球囊预扩张,61.3% 行后扩张,18.9% 完成最终对吻,IVUS 和 OCT 在该研究中使用率分别为 22.2% 和 21.2%。1 年随访靶病变重建率和支架内血栓形成发生率分别为 6.4% 和 2.5%,发现急性冠状动脉综合征和糖尿病是靶病变失败(TLF)的独立预测因子。支架血栓发生率较 DES 高的主要原因为后扩张或 BRS 释放后未使用影像学指导支架贴壁不良和膨胀不全有关,其 TLF(心源性死亡、靶血管相关心肌梗死和缺血驱动的靶病变重建)6 个月和 12 个月分别为 4.9% 和 6.4%^[8]。鉴于以上证据,欧洲分叉俱乐部(EBC)对 BRS 治疗分叉病变的建议是置入支架前应充分的预扩张,用 OCT 评估血管和着陆点直径,逐步增加释放支架球囊的压力(在达到命名压力前每 5 s 升高 2 atm),达到命名压力后持续 30 s 或更长时间,使用非顺应性球囊(不超过支架直径 0.5 mm)完成 POT,如果分支未受影响,最后再行 OCT 评估 BRS 贴壁情况。

3.3 BRS 在急性冠状动脉综合征的应用

一项前瞻性注册研究(BVS-RAI)比较了 BRS 和 DES 治疗 ST 段抬高型心肌梗死的效果^[9],共入选 563 例患者,122 例接受 BRS,441 例接受 DES。220 天随访显示,BRS 和 DES 在全因死亡(0.8% vs 2.0%, $P=0.4$)、TLR(4.1% vs 4.5%, $P=0.8$)、支架内血栓形成(2.5% vs 1.4%, $P=0.4$)差异均无统计学意义。ABSORB II 和 SPIRIT 系列研究中合并糖尿病患者的 1 年结局比较,结果显示接受 BRS 的糖尿病和非糖尿病患者的复合终点(全因死亡、心源性死亡、TLR)差异无统计学意义(3.7% vs 5.1%),糖尿病患者接受 BRS 和 DES 的复合终点差异也无统计学意义(3.9% vs 6.4%),支架内血栓形成在上述的两种比较中也类似^[4]。

4 展望

BRS 虽然显示出较好的远期前景,但支架厚度、支撑力以及通过性能是需要改进的,理想的吸收时间以及逐渐降低的径向强度也是 BRS 需要改进的环节;吸收过程的缩短将降低支架内血栓形成和支架内再狭窄风险,耐受高压扩张也是 BRS 需改进之处,我国的 BRS 研究也方兴未艾。总之,BRS 目前显示的优势值得期待,但主要应用于简单病变,复杂病变的应用也仅是个案报道,需要进一步临床研究验证,而 BRS 本身也需要不断改进。

参考文献

- [1] Dave B. Bioresorbable Scaffolds: Current Evidences in the Treatment of Coronary Artery Disease. *J ClinDiagn Res*, 2016, 10: OE01-OE07.
- [2] Nishio S, Takeda S, Kosuga K, Decade of histological follow-up for a fully biodegradable poly-L-lactic acid coronary stent (Igaki-Tamai stent) in humans: are bioresorbable scaffolds the answer? *Circulation*, 2014, 129: 534-535.
- [3] Gao R, Yang Y, Han Y, et al. Bioresorbable vascular scaffolds versus metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB China trial. *J Am CollCardiol*, 2015, 66: 2298-2309.
- [4] Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2015, 385: 43-54.
- [5] Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, et al. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J*, 2015, 36: 3332-3342.
- [6] Stone GW, Gao R, Kimura T, et al. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *The Lancet*, 2016, 387: 1277-1289.
- [7] Serruys PW, Onuma Y, Garc í a-Garc í a HM, et al. Dynamics of vessel wall changes following the implantation of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multiimaging modality study at 6, 12, 24 and 36 months. *Euro Intervention*, 2014, 9: 1271-1284.
- [8] Naganuma T, Colombo A, Lesiak M, et al. Bioresorbable vascular scaffold use for coronary bifurcation lesions: A substudy from GHOST EU registry. *Catheter CardiovascInterv*, 2016, Jul 14. doi: 10. 1002/ccd. 26634. [Epub ahead of print]
- [9] Cortese B, Ielasi A, Romagnoli E, et al. Clinical Comparison With Short-Term Follow-Up of Bioresorbable Vascular Scaffold Versus Everolimus-Eluting Stent in Primary Percutaneous Coronary Interventions. *Am J Cardiol*, 2015, 116: 705-710.

(收稿日期:2017-01-19)

(编辑:王宝茹)

冠心病研究

直接经皮冠状动脉介入治疗前预防性置入主动脉内球囊反搏对大于 80 岁急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的预后影响

张沛, 戴军, 吴元, 张朝阳, 徐波, 尤士杰, 吴永健, 刘海波, 秦学文, 颜红兵, 姚民, 乔树宾, 杨跃进, 陈纪林, 高润霖

摘要

目的: 评价年龄大于 80 岁急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者直接经皮冠状动脉介入治疗 (PPCI) 前预防性置入主动脉内球囊反搏 (P-IABP) 对其短期和长期预后的影响。

方法: 回顾分析我院 2004-01 至 2014-08 年龄 ≥ 80 岁, 因 STEMI 而行 PPCI 的 97 例患者临床及冠状动脉(冠脉)造影和随访资料。按照术前是否 P-IABP 将患者分为 P-IABP 组 ($n=24$) 和常规 PPCI 组 ($n=73$)。常规 PPCI 组术中或术后因血流动力学崩溃需挽救性置入 IABP (R-IABP) 患者 12 例。研究的主要终点包括 PPCI 术后 1 个月、1 年及 2 年的死亡和术后 1 个月的主要不良心脑血管事件 (MACCE, 包括由死亡、心源性休克、新的或加重的心力衰竭 (心衰)、再次心肌梗死和卒中等组成的复合事件)。使用 Cox 比例风险模型分析致各终点事件发生的独立预测因子。

结果: P-IABP 组与常规 PPCI 组比, 术后死亡率在 1 个月 (8.3% vs 16.4%)、1 年 (16.7% vs 24.7%) 和 2 年 (25.0% vs 30.1%) 及术后 1 个月的 MACCE 发生率 (20.8% vs 30.1%) 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。P-IABP 组患者与常规 PPCI 组中 R-IABP 患者比, 各时间点的死亡率差异均无统计学意义 ($P>0.05$); P-IABP 组术后 1 个月的 MACCE 发生率显著降低 (20.8% vs 66.7%, $P=0.005$), 并主要表现为心衰事件的显著减少 (8.3% 对 41.7%, $P=0.003$), 差异有统计学意义。术后 TIMI 血流 <3 级 ($HR=4.79$, 95% CI: 1.59~14.39, $P=0.005$) 是患者术后 1 个月死亡的独立预测因子; 术后 2 年死亡的独立预测因子则主要为合并疾病 (包括慢性阻塞性肺病、肾功能损害及贫血等。HR=3.0, 95% CI: 1.37~6.56, $P=0.006$)。

结论: 大于 80 岁 STEMI 患者 PPCI 前 P-IABP 跟常规 PPCI 短期和长期生存并无显著差异, 但较 R-IABP 患者, P-IABP 患者 1 个月的 MACCE 显著降低。PPCI 前 P-IABP 对各终点事件均无显著的预测效应。

关键词 心肌梗死; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉; 主动脉内气囊泵

Impact of Primary PCI With Pre-operative Intra-aortic Balloon Pump Implantation on Prognosis in Octogenarian Patients of Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction

ZHANG Pei, DAI Jun, WU Yuan, ZHANG Chao-yang, XU Bo, YOU Shi-jie, WU Yong-jian, LIU Hai-bo, QIN Xue-wen, YAN Hong-bing, YAO Min, QIAO Shu-bin, YANG Yue-jin, CHEN Ji-lin, GAO Run-lin.

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

Corresponding Author: ZHANG Pei, Email: pzhmd@sina.com

Abstract

Objective: To evaluate the impact of primary percutaneous coronary intervention (PPCI) with pre-operative intra-aortic balloon pump (P-IABP) implantation on short and long term prognosis in octogenarian patients of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods: We performed a retrospectively study in octogenarian STEMI patients treated in our hospital from 2004-01 to 2014-08. The patients were divided into 2 groups: P-IABP group, $n=24$ and PPCI group, $n=73$ including 12 patients who received rescue IABP (R-IABP) because of intra- or post-procedural hemodynamic collapse as a subgroup. Major end point events included 1 month and 1-, 2-year post-operative death; major adverse cardiac and cerebral events (MACCE) included 1 month post-operative cardiac shock, new or worsening heart failure (HF), re-infarction and stroke. The predictors causing

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: 张沛 副主任医师 博士 主要从事冠心病研究 Email: pzhmd@sina.com 通讯作者: 张沛

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0217-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.003

different endpoint events were identified by Cox proportional hazard model analysis.

Results: 1 month and 1-, 2-year post-operative death were similar between 2 groups (8.3% vs 16.4%), (16.7% vs 24.7%), (25.0% vs 30.1%) respectively; MACCE incidence was also similar (20.8% vs 30.1%), all $P>0.05$. Death rates between P-IABP group and R-IABP subgroup were similar at different time points, $P>0.05$; while MACCE incidence in P-IABP group was lower than R-IABP subgroup (20.8% vs 66.7%), $P=0.005$ and it was mainly presented by reduced HF occurrence (8.3% vs 41.7%), $P=0.003$. Coxproportional hazard model analysis indicated that post-operative TIMI flow<3 grade was the independent predictor for 1 month death (HR=4.79, 95% CI 1.59-14.39, $P=0.005$), complicating diseases as chronic obstructive pulmonary disease, kidney impairment and anemia were the main independent predictors for 2-year death (HR=3.0, 95% CI 1.37-6.56, $P=0.006$).

Conclusion: PPCI and P-IABP had no significant difference for short and long term survival in octogenarian STEMI patients. Compared with R-IABP, P-IABP patients had the lower MACCE incidence at 1 month post-operation.

Key words Myocardial infarction; Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; Intra-aortic balloon pump counterpulsation

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:217.)

80 岁以上的急性心肌梗死 (AMI) 患者是一组特殊的高危人群, 即使成功行再灌注治疗, 住院死亡率仍远高于年龄较轻的患者^[1,2]。NCDR 研究显示高龄是仅次于心源性休克和肾小球滤过率的经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 住院死亡的强预测因子^[3]。总体上这些患者血管病变弥漫, 心血管功能生理储备降低, 多合并其他系统的疾病, PCI 中并发症多, 每一例 AMI 患者都具有多个与介入相关的高危因素, 有时短暂的心肌缺血加重或可导致严重不良的临床后果^[1]。主动脉内球囊反搏 (IABP) 具有增加冠状动脉 (冠脉) 灌注、降低心室负荷和心肌耗氧量, 改善心肌缺血, 并稳定血流动力学的显著疗效。自 20 世纪 60 年代问世以来一直用于 AMI 合并心源性休克和机械并发症患者的治疗, 并在其他高危 PCI 中也有广泛应用^[4-9]。但另一方面, 有关其在高龄 AMI 患者中的使用, 尤其是直接 PCI (PPCI) 前预防性置入 IABP (P-IABP) 对预后影响的结果则鲜有报道。

1 资料与方法

研究对象: 回顾分析我院 2004-01 至 2014-08 年龄 ≥ 80 岁, 因 ST 段抬高型 AMI (STEMI) 而准备行 PPCI 的 99 例患者住院、冠脉影像和随访资料。按 PCI 前是否 P-IABP 将患者分为 P-IABP 组 ($n=24$) 和常规 PPCI 组 ($n=73$), 2 例术前确诊并发症未纳入研究。常规 PPCI 组术中或术后因血流动力学崩溃需挽救性置入 IABP (R-IABP) 患者 12 例。排除标

准则包括术前合并心源性休克、室间隔穿孔等机械并发症患者。

所有患者经股动脉或桡动脉按常规操作完成 PPCI, 是否 P-IABP 及置入支架等均由术者决定。口服双联抗血小板药物, 氯吡格雷术前累积剂量 ≥ 300 mg, 术后 75 mg/d, 置入药物洗脱支架者连续至少服用 12 个月, 置入裸金属支架或单纯球囊扩张者则至少 6 个月; 同时长期服用阿司匹林 100 mg/d。

对出院患者行电话或门诊随访。研究终点: 本研究主要终点事件包括 PPCI 后 1 个月、1 年和 2 年的死亡和术后 1 个月的主要不良心脑血管事件 (MACCE, 包括由死亡、心源性休克、新的或加重的心衰、再次心肌梗死和卒中等组成的复合事件)。

相关定义: 目测评估冠脉病变, 狭窄程度 $\geq 50\%$ 被认为对血流动力学产生显著影响。PPCI 成功定义为“罪犯血管”支架置入或单纯球囊扩张后管腔残余狭窄分别 $\leq 20\%$ 和 $<50\%$; 心肌梗死溶栓治疗临床试验 (TIMI) 血流 3 级。

参照 BCIS-1 研究的方法^[8], 冠脉及其主要分支, 病变狭窄程度 $\geq 70\%$ (左主干狭窄 $\geq 50\%$) 致心肌缺血危险性高; 依此测定每例患者 PPCI 前后的心肌缺血危险积分, 最高为 12 分。

心源性休克定义为收缩压 <90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa, 持续时间 ≥ 1 h, 对输液治疗无反应, 可归因为心功能不全, 并至少具有下列一项外周循环低灌注的临床表现: 四肢皮肤湿冷、少尿、意识淡漠或模糊和心脏指数 ≤ 2.2 L/(min·m²)^[2,6]。

再次心肌梗死须符合以下标准中至少二条: (1) 再发心绞痛症状, 持续时间 ≥ 30 min。(2) 心电图有

符合心肌梗死的新的 ST-T 波动态变化。(3) 肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 降低后再次升高; 对已恢复正常水平者, 其升高须 \geq 正常高限值的 2 倍; 对尚未恢复正常水平者, 其新的峰值 \geq 之前最低值的 1.5 倍^[2,6]。

新的或加重的心衰为住院期间所发生, 或出院后又因此而再住院。新的或加重的心力衰竭 (心衰) 发生于 PPCI 开始后, 并持续时间 \geq 24 h。心衰诊断由临床医生确立, 治疗须经静脉推注或泵入利尿剂、正性肌力药或血管扩张药, 并符合以下至少一项临床征象: X 线胸片提示肺充血征; 肺野下 1/3 以上可闻及湿啰音, 并与心功能不全相关; 肺毛细血管楔嵌压或左心室舒张末压 \geq 18 mmHg; 排除严重肺疾病, 不吸氧状态下, 血氧分压 $<$ 80 mmHg 或氧饱和度 $<$ 90%^[2,6]。

卒中定义为急性神经系统功能障碍或丧失, 持续时间超过 24 h, 并有脑部计算机断层摄影术 (CT) 影像或神经科医生的诊治为依据^[2,6]。

统计学方法: 使用 SPSS 20.0 软件包完成相关统计分析。组间计量资料以 Student's *t* 检验, 计数资料以 χ^2 或 Fisher's exact 检验进行对比分析。使用多元 Logistic 分析 P-IABP 的独立预测因子, 结果以比值比 (OR) 及其 95% 的可信区间 (CI) 表示。使用 Kaplan-Meier 法行无主要终点事件的生存分析, 以 log-rank 检验对比各对生存曲线的差异。使用 Cox 比例风险模型并 Stepwise 法分析致各主要终点事件发生的独立预测因子, 结果以风险比 (HR) 及其 95% CI 表示。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

准备行 PPCI 的 99 例 STEMI 患者, 24 例 (24.7%) 术前 P-IABP, 73 例 (75.3%) 常规 PPCI。常规 PPCI 组中 12 例 (16.4%) 患者 R-IABP, 其中 11 例于术中或术后即刻因血流动力学崩溃, 另 1 例回病房后因反复室性心动过速、心室颤动发作而置入 IABP。2 例患者术前确诊合并心源性休克未纳入研究, 1 例并发室间隔穿孔, 另 1 例“罪犯”血管左主干闭塞。

患者临床资料比较见表 1, P-IABP 组吸烟、陈旧心肌梗死病史、收缩压 \leq 100 mmHg、左心室射血分数 (LVEF) \leq 40%、心功能 Killip 分级 2~3 级患者的比例显著多于常规 PPCI 组 (P 均 $<$ 0.05)。P-IABP 组患者与常规 PPCI 组中 R-IABP 患者相比所有指标差异均无统计学意义。

表 1 P-IABP 组与常规 PPCI 组及其 R-IABP 患者基本临床资料比较

项目	P-IABP 组 (n=24)	常规 PPCI 组 (n=73)	
		所有患者 (n=73)	R-IABP 患者 (n=12)
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	83.3 \pm 3.7	82.4 \pm 3.0	83.4 \pm 2.5
男性 [例 (%)]	18 (75.0)	37 (50.7)	8 (66.7)
糖尿病 [例 (%)]	9 (37.5)	28 (38.4)	3 (25.0)
高血压病 [例 (%)]	19 (79.2)	55 (75.3)	10 (83.3)
高脂血症 [例 (%)]	17 (70.8)	55 (75.3)	11 (91.7)
吸烟 [例 (%)]	14 (58.3)*	20 (27.4)	3 (25.0)
陈旧心肌梗死 [例 (%)]	8 (33.3)*	8 (11.0)	2 (16.7)
既往 PCI [例 (%)]	2 (8.3)	7 (9.6)	0 (0)
既往脑血管病史 [例 (%)]	7 (29.2)	20 (27.4)	4 (33.3)
慢性阻塞性肺病 [例 (%)]	2 (8.3)	3 (4.1)	1 (8.3)
肾功能损害 [例 (%)]	5 (20.8)	7 (9.6)	4 (33.3)
贫血 [例 (%)]	1 (4.2)	3 (4.1)	0 (0)
发病-就诊时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	3.9 \pm 2.2	4.8 \pm 2.7	4.8 \pm 2.1
心率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	78.0 \pm 14.2	76.1 \pm 13.0	75.0 \pm 14.9
收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	115.2 \pm 18.1	128.0 \pm 19.1	127.5 \pm 21.1
收缩压 $<$ 100 mmHg [例 (%)]	7 (29.2)*	4 (5.5)	2 (16.7)
舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	68.8 \pm 10.1	73.4 \pm 12.2	72.9 \pm 16.8
LVEF (% , $\bar{x} \pm s$)	43.6 \pm 9.4	47.7 \pm 7.0	43.7 \pm 9.9
LVEF \leq 40% [例 (%)]	11 (50.0)*	20 (27.4)	8 (66.7)
Killip 心功能分级 2~3 级 [例 (%)]	11 (45.8)*	18 (24.7)	8 (66.7)

注: PPCI: 直接经皮冠状动脉介入治疗; P-IABP: 预防性置入主动脉内球囊反搏; R-IABP: 挽救性置入主动脉内球囊反搏; LVEF: 左心室射血分数; 1 mmHg=0.133 kPa。与 PPCI 组所有患者比 * $P <$ 0.05

患者冠脉造影和介入治疗相关指标的分析见表 2。P-IABP 组与常规 PPCI 组比, 有非“罪犯”血管慢性闭塞患者的比例高; 术前心肌缺血危险积分 \geq 8 分的患者多 (\geq 10 分者两组间差异无统计学意义), 差异均有统计学意义 (P 均 $<$ 0.05)。两组 PPCI 再通未达 TIMI 血流 3 级患者比例相近。而常规 PPCI 组中 R-IABP 患者与 P-IABP 组患者相比, IABP 置入时长等各指标差异均无统计学意义 (P 均 $>$ 0.05)。

所有患者术后 1 个月、1 年和 2 年的总死亡率分别为 14.4%、22.6% 和 28.8%。P-IABP 组与常规 PPCI 组术后各时间点的死亡率和术后 1 个月 MACCE 发生率差异均无统计学意义 (P 均 $>$ 0.05), 详见表 3。常规 PPCI 组中 R-IABP 患者和 P-IABP 组中患者各时间点的死亡率差异无统计学意义 ($P >$ 0.05), 但 R-IABP 患者术后 1 个月 MACCE 发生率较 P-IABP 组患者显著增加, 主要为心衰事件的显著增加 (P 均 $<$ 0.05)。

参照文献的报道^[1-8], 本研究将前壁心肌梗死、术前心肌缺血危险积分 \geq 8 分和 \geq 10 分、非“罪犯”血管慢性闭塞、收缩压 \leq 100 mmHg、LVEF \leq 40% 和心功能 Killip 分级 \geq 2 级等列为除高龄外的与 PPCI 相关的高危因素。Logistical 回归分析显示收缩压 \leq 100 mmHg (OR=7.10, 95% CI: 1.86~27.08, $P=0.004$) 和非“罪犯”血管慢性闭塞 (OR=3.92, 95% CI: 1.20~12.82, $P=0.024$) 是术前 P-IABP 的独立预测因子。

表 2 P-IABP 组与常规 PPCI 组及其 R-IABP 患者冠状动脉造影及介入治疗相关指标比较

项目	P-IABP 组 (n=24)	常规 PPCI 组 (n=73)		P 值
		所有患者 (n=73)	R-IABP 患者 (n=12)	
病变血管数 [例 (%)]				0.080
1 支	0 (0)	14 (19.2)	0 (0)	
2 支	8 (33.3)	20 (27.4)	3 (25.0)	
3 支	16 (66.7)	39 (53.4)	9 (75.0)	
左主干病变 [例 (%)]	4 (16.7)	7 (9.6)	3 (25.0)	0.274
病变血管平均数 (支, $\bar{x} \pm s$)	2.67 ± 0.48	2.34 ± 0.78	2.75 ± 0.45	0.140
“罪犯”血管 [例 (%)]				0.079
前降支	13 (54.2)	29 (39.7)	3 (25.0)	
回旋支	3 (13.5)	14 (19.2)	6 (50.0)	
右冠脉	8 (33.3)	30 (41.1)	3 (25.0)	
非“罪犯”血管慢性闭塞 [例 (%)]	7 (33.3)	8 (11.0)	4 (33.3)	0.018
前壁心肌梗死 [例 (%)]	15 (62.5)	38 (52.1)	8 (66.7)	0.490
合并右室心肌梗死 [例 (%)]	6 (25.0)	14 (19.2)	2 (16.7)	0.785
术前 TIMI 血流分级 [例 (%)]				0.427
0 级	21 (87.5)	59 (80.6)	11 (91.7)	
1 级	0 (0)	7 (9.6)	0 (0)	
2 级	3 (12.5)	7 (9.6)	1 (8.3)	
术后 TIMI 血流 <3 级 [例 (%)]	3 (12.5)	9 (12.3)	2 (16.7)	0.916
IIb/IIIa 受体拮抗剂 [例 (%)]	6 (25.0)	13 (17.8)	4 (33.3)	0.412
抽吸导管 [例 (%)]	12 (50.0)	26 (35.6)	7 (58.3)	0.206
支架置入术 [例 (%)]	21 (87.5)	71 (97.3)	12 (100)	0.102
裸金属支架 [例 (%)]	6 (25.0)	25 (34.2)	2 (16.7)	0.247
药物洗脱支架 [例 (%)]	15 (62.5)	46 (63.0)	10 (83.3)	0.247
单纯球囊扩张 [例 (%)]	3 (12.5)	2 (2.7)	0 (0)	0.102
“罪犯”血管被治疗病变均数 (支, $\bar{x} \pm s$)	1.05 ± 0.38	1.06 ± 0.29	1.0 ± 0	0.597
“罪犯”血管置入支架均数 (枚, $\bar{x} \pm s$)	1.68 ± 0.82	1.40 ± 0.58	1.50 ± 0.52	0.337
“罪犯”血管平均支架直径 (mm, $\bar{x} \pm s$)	3.37 ± 0.60	3.12 ± 0.56	3.17 ± 0.69	0.406
“罪犯”血管平均支架长度 (mm, $\bar{x} \pm s$)	38.5 ± 19.0	30.8 ± 12.9	34.1 ± 13.5	0.212
术前心肌梗死危险积分 (分, $\bar{x} \pm s$)	9.3 ± 2.6	7.7 ± 3.2	9.9 ± 2.6	<0.05
≥ 8 分 [例 (%)]	19 (79.2)	38 (52.1)	11 (91.7)	0.005
≥ 10 分 [例 (%)]	12 (50)	24 (32.9)	7 (58.3)	0.121
术后心肌梗死危险积分 ($\bar{x} \pm s$)	5.4 ± 3.1	3.7 ± 3.2	5.6 ± 3.3	0.449
经股动脉 PPCI [例 (%)]	6 (25.0)	34 (46.6)	4 (33.3)	0.152
IABP 时长 (d, $\bar{x} \pm s$)	3.4 ± 2.0	-	3.7 ± 1.7	0.716

注: PPCI: 直接经皮冠状动脉介入治疗; IABP: 主动脉内球囊反搏, P-IABP: 预防性置入 IABP; R-IABP: 挽救性置入 IABP; TIMI: 心肌梗死溶栓治疗临床试验; -: 无。P 值为 P-IABP 组与常规 PPCI 组所有患者比

表 3 P-IABP 组与常规 PPCI 组及其 R-IABP 患者介入治疗后随访临床结果对比 [例 (%)]

项目	P-IABP 组 (n=24)	常规 PPCI 组 (n=73)		log-rank P 值	
		所有患者 (n=73)	R-IABP 患者 (n=12)	常规 PPCI 组	P-IABP 组患者 对 R-IABP 患者
PPCI 后 1 个月					
死亡	2 (8.3)	12 (16.4)	2 (16.7)	0.323	0.463
心源性休克	3 (12.5)	7 (9.6)	3 (25.0)	0.790	0.225
再发心肌梗死	0 (0)	7 (9.6)	0 (0)	0.116	-
心力衰竭	2 (8.3)	10 (13.7)	5 (41.7)	0.395	0.003
卒中	3 (12.5)	2 (2.7)	2 (16.7)	0.098	0.328
MACCE	5 (20.8)	22 (30.1)	8 (66.7)	0.350	0.005
PPCI 后 1 年死亡	4 (16.7)	18 (24.7)	3 (25.0)	0.380	0.549
PPCI 后 2 年死亡	6 (25.0)	22 (30.1)	4 (33.3)	0.531	0.584

注: PPCI: 直接经皮冠状动脉介入治疗; MACCE: 主要不良心脑血管事件; P-IABP: 预防性置入主动脉内球囊反搏; R-IABP: 挽救性置入主动脉内球囊反搏。 -: 未做

Cox 回归分析各主要终点事件的独立危险因素 (表 4), 纳入的变量除上述与 PPCI 相关的高危因素, 还包括表 1 中的其余临床指标, 及 P-IABP、术后 TIMI 血流 <3 级、IIb/IIIa 受体拮抗剂、抽血导管和

是否置入支架等。结果显示术后 TIMI 血流 <3 级是 PPCI 后 1 个月及 1 年的死亡独立预测因子, 术后 TIMI 血流 <3 级及基础心功能 Killip 分级 ≥ 2 级等是患者短期 (术后 1 个月) 预后不良的主要预测因子; 而合并疾病 (包括慢阻肺、肾功能损害和贫血) 等则是长期 (术后 2 年) 死亡的主要预测因子。

表 4 Cox 分析主要终点事件独立预测因子

项目	HR (95%CI)	P 值
PPCI 后 1 个月死亡		
术后 TIMI 血流 <3 级	4.79 (1.59~14.39)	0.005
陈旧心肌梗死	3.12 (1.03~9.45)	0.045
PPCI 后 1 年死亡		
术后 TIMI 血流 <3 级	2.72 (1.05~7.07)	0.040
LVEF ≤ 40%	2.41 (1.03~5.64)	0.043
PPCI 后 2 年死亡		
合并疾病	3.0 (1.37~6.56)	0.006
女性	2.20 (1.04~4.68)	0.040
PPCI 后 1 个月 MACCE		
术后 TIMI 血流 <3 级	5.48 (2.40~12.51)	<0.001
Killip 心功能分级 ≥ 2 级	4.17 (1.89~9.28)	<0.001
术前心肌缺血危险积分 ≥ 10 分	2.59 (1.06~6.29)	0.036

注: PPCI: 直接经皮冠状动脉介入治疗; TIMI: 心肌梗死溶栓治疗临床试验; LVEF: 左心室射血分数; MACCE: 主要不良心脑血管事件

3 讨论

本研究 ≥ 80 岁的 STEMI 患者, 24.7% 选择 P-IABP, 收缩压 ≤ 100 mmHg 和非“罪犯”血管慢性闭塞是其独立预测因子, 反映了术者对其血流动力学不稳定趋势的预判。即使常规 PPCI 组也有 16.4% 的患者需 R-IABP, 高于西丹麦心脏注册研究中 1213 例年龄 ≥ 80 岁患者仅 1.9% 使用 IABP 的结果^[10], 提示本研究入选病例整体病情的高危性。本研究 P-IABP 组与常规 PPCI 组基线临床指标存有一定差异, 但两组间术后 1 个月、1 年和 2 年的死亡率差异均无统计学意义。Claessen 等^[11]报道 379 例年龄 ≥ 80 岁的患者, 入选时间跨度 1997~2007 年, PPCI 后 1 个月和 1 年的死亡率分别为 21% 和 28%, 并 11 年间无明显降低。西丹麦心脏注册报道中 PPCI 后 1 个月、1 年和 5 年的死亡率则分别为 17.2%、27.6% 和 53.6%^[10]。

综合这些结果, 本研究 P-IABP 组术后 1 个月死亡率仅 8.3% 的结果值得关注。CRISP-AMI 研究纳入症状发作 6 h 内的前壁 STEMI 患者 337 位, P-IABP 与常规 PPCI 相比未显著减少梗死面积, 也未显著

降低术后 1 个月和 6 个月的死亡率,但减少了由死亡、休克和心衰组成的复合事件,并主要表现为休克事件的显著减少^[6]。Kohl 等^[12]对该研究的进一步分析发现,常规 PPCI 组 176 位患者,15 例围手术期 R-IABP,与另 161 例相比,虽心梗面积也相当,但术后 6 个月死亡(26.7% vs 3.1%, $P=0.003$)和因严重低血压再入院者(53.3% vs 3.7%, $P<0.001$)在前者显著增加,并提示 R-IABP 是患者预后不良的标志。本研究 P-IABP 组与常规 PPCI 组的 R-IABP 患者比上述各高危因素的差异并不显著,但包括术后 1 个月的各时间点死亡率的差异也均无显著意义。这提示本研究患者整体死亡率的降低。原因可能本研究为单中心所实施,不同于多中心试验^[6],不除外术者经验技术更丰富统一,对病情变化的预判和应对的措施更积极,改善了患者总体(包括 R-IABP 支持患者)预后,这或使 P-IABP 的疗效难以显著。而本研究 P-IABP 和常规 PPCI 组术后 1 个月内心源性休克的发生率均低于 Merchant 等^[13]报道的 42.0% 的住院发生率结果也支持这一推论。

本研究虽然 P-IABP 组与常规 PPCI 组术后 1 个月内 MACCE 的发生率无显著差异,但比其 R-PPCI 患者则有显著降低,并主要表现为心衰事件的显著减少,这在既往尚少见诸报道,但与 CRISP-AMI 研究^[6]P-IABP 组比常规 PPCI 组休克事件减少的结果在一定程度上相吻合,均提示了 P-IABP 对高危 STEMI 患者改善心功能的作用,其意义值得进一步研究。

本研究有关高龄 STEMI 患者 PPCI 预后影响因子的分析也未显示 P-IABP 对各终点事件的独立预测效力。本结果显示,较好的基础心功能,尤其成功再灌注,再通血流达 TIMI 血流 3 级是患者术后短期及中长期(1 年)预后良好的主要标志,而更长期(2 年)的预后总体上似更取决于基础健康状态,有无贫血、肾功能损害等其他合并疾病。这提示影响高龄心肌梗死患者预后因素的多样性和复杂性,不除外这些因素的相互作用可能对 IABP 疗效的分析有影响。

本研究为一单中心结果的分析,客观上入选病例的数量有一定限制,伴随人口老龄化的进展^[14],本研究的结果期待在更大规模的注册或随机研究中加以证实。

参考文献

[1] DeGeare VS, Stone GW, Grines L, et al. Angiographic and clinical characteristics associated with increased in-hospital mortality in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing

percutaneous intervention (a pooled analysis of the primary angioplasty in myocardial infarction trials). *Am J Cardiol*, 2000, 86: 30-34.

[2] Gharacholou SM, Lopes RD, Alexander KP, et al. Age and outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: findings from the APEX-AMI trial. *Arch Intern Med*, 2011, 171: 559-567.

[3] Peterson ED, Dai D, DeLong ER, et al. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1923-1932.

[4] Stone GW, Marsalese D, Brodie BR, et al. A prospective, randomized evaluation of prophylactic intraaortic balloon counterpulsation in high risk patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-II) Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29: 1459-1467.

[5] Mishra S, Chu WW, Torguson R, et al. Role of prophylactic intra-aortic balloon pump in high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2006, 98: 608-612.

[6] Patel MR, Smalling RW, Thiele H, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA*, 2011, 306: 1329-1337.

[7] vanNunen LX, van 't Veer M, Schampaert S, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation reduces mortality in large anterior myocardial infarction complicated by persistent ischaemia: a CRISP-AMI substudy. *EuroIntervention*, 2015, 11: 286-292.

[8] Perera D, Stables R, Clayton T, et al. Long-term mortality data from the balloon pump-assisted coronary intervention study (BCIS-1): a randomized, controlled trial of elective balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2013, 127: 207-212.

[9] Chen S, Yin Y, Ling Z, et al. Short and long term effect of adjunctive intra-aortic balloon pump use for patients undergoing high risk reperfusion therapy: a meta-analysis of 10 international randomised trials. *Heart*, 2014, 100: 303-310.

[10] Antonsen L, Jensen LO, Terkelsen CJ, et al. Outcomes after primary percutaneous coronary intervention in octogenarians and nonagenarians with ST-segment elevation myocardial infarction: from the Western Denmark heart registry. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81: 912-919.

[11] Claessen BE, Kikkert WJ, Engstrom AE. Primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in octogenarians: trends and outcomes. *Heart*, 2010, 96: 843-847.

[12] Kohl LP, Leimberger JD, Chiswell K, et al. Clinical characteristics and outcomes after unplanned intraaortic balloon counterpulsation in the counterpulsation to reduce infarct size pre-pci acute myocardial infarction trial. *Am Heart J*, 2016, 174: 7-13.

[13] Merchant FM, Weiner RB, Rao SR, et al. In-hospital outcomes of emergent and elective percutaneous coronary intervention in octogenarians. *Coron Artery Dis*, 2009, 20: 118-123.

[14] 刘昱圻,高磊,薛桥,等.肾功能不全老年急性冠状动脉综合征患者远期预后评估. *中国循环杂志*, 2012, 27: 342-345.

(收稿日期: 2016-08-22)

(编辑: 常文静)

临床研究

准分子激光冠状动脉成形术在慢性完全闭塞性病变中的应用

赵杰, 吴永健, 杨跃进, 乔树宾, 徐波

摘要

目的: 观察准分子激光冠状动脉成形术(ELCA)在冠状动脉慢性完全性闭塞(CTO)病变中应用的安全性和有效性。

方法: 总结自 2015-01 至 2016-11 在阜外医院冠心病中心应用 ELCA 治疗的 3 例 CTO 病变患者, 导引钢丝在对侧冠状动脉造影指引下通过闭塞段病变, 应用 ELCA 治疗后进行药物洗脱支架置入。观察手术成功率及并发症, 并随访主要心脏不良事件(MACE)发生情况。

结果: 3 例患者 ELCA 器械操作全部成功、介入治疗全部成功。术中无 1 例发生血管夹层、穿孔、慢血流及血栓形成, 随访期间无 1 例发生心绞痛、心肌梗死、靶病变再次血运重建及死亡。

结论: 应用 ELCA 联合药物洗脱支架治疗 CTO 是安全有效的。

关键词 冠状动脉疾病; 血管成形术, 激光

Application of Excimer Laser Coronary Atherectomy for Treating the Patients With Coronary Chronic Total Occlusion

ZHAO Jie, WU Yong-jian, YANG Yue-jin, QIAO Shu-bin, XU Bo.

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

Corresponding Author: WU Yong-jian, Email: fuwaihospital@hotmail.com

Abstract

Objective: To observe the safety and efficacy of excimer laser coronary atherectomy (ELCA) for treating the patients with coronary chronic total occlusion (CTO).

Methods: A total of 3 coronary CTO patients treated by ELCA in our hospital from 2015-01 to 2016-11 were analyzed. The patients received guide steel wire gone through occlusion segment under the guidance of offside coronary angiography; drug-eluting stent implantation was conducted after ELCA treatment. The operative success rate with complication was observed and the occurrence of MACE was followed-up.

Results: The device performing and interventional therapy were succeed in all 3 patients. No coronary dissection, perforation, slow reflow and thrombosis were occurred during the operation; no angina, myocardial infarction, target vessel revascularization and death were observed by follow-up study.

Conclusion: Application of ELCA combining drug-eluting stent implantation was safe and effective for treating the patients with coronary CTO.

Key words Coronary artery disease; Angioplasty, laser

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:222.)

冠状动脉慢性完全性闭塞病变(CTO)通常是冠状动脉在粥样硬化病变的基础上, 由易损斑块破裂继发血栓形成, 进而发生血栓机化、纤维化和

钙盐沉积, 导致冠状动脉管腔完全闭塞, 且持续闭塞时间超过 3 个月的病变, 占冠状动脉造影的 18%~52%^[1, 2]。研究证实, 成功开通 CTO 病变能够

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: 赵杰 副主任医师 博士 主要从事冠心病介入治疗及研究工作 Email: fwzhaojie@126.com 通讯作者: 吴永健 Email: fuwaihospital@hotmail.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0222-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.004

带来多项临床获益,包括改善患者左心室功能、生存质量,缓解心绞痛症状,提高生存率等^[3-5]。与非闭塞病变比较,CTO 病变治疗难度大、风险高、成功率低,目前仅有 8%~10% 的 CTO 患者接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI),CTO 病变一直是 PCI 领域的最大挑战和研究热点^[6,7]。CTO 病变由于闭塞时间长,组织结构复杂,闭塞段常累及冠状动脉开口或存在严重迂曲、钙化,即使导引钢丝已经进入远端血管真腔,球囊导管也往往难以通过病变。近年来随着技术的进步和器械的发展,使得 CTO 介入治疗的成功率获得了很大的提高。准分子激光冠状动脉成形术(ELCA)使用波长为 308 nm 的紫外线,可以对 CTO 病变组织中的机化血栓、结缔组织和钙化成份进行消融,在 CTO 等冠状动脉复杂病变的介入治疗中能够发挥重要作用。阜外医院冠心病中心自 2015 年开始于国内率先应用 ELCA 技术对 CTO 进行治疗,本文旨在观察 ELCA 技术在 CTO 病变中应用的安全性和有效性,并通过对上述病例进行总结以分享相关经验。

1 资料与方法

收集自 2015-11 至 2016-11 期间在阜外医院冠心病诊治中心应用 ELCA 技术治疗的 3 例冠状动脉 CTO 患者。3 例患者均接受阿司匹林、氯吡格雷双联抗血小板以及他汀类调脂药物等常规冠心病二级预防治疗。3 例患者经桡动脉途径进行冠状动脉造影检查,穿刺股动脉并在对侧造影指引下进行治疗,PCI 中使用肝素 100 U/kg。导引钢丝通过闭塞段病变并经过对侧造影或者血管内超声检查证实导引钢丝在血管真腔中,应用 ELCA 导管沿导引钢丝对闭塞段血管进行消融治疗。ELCA 消融过程中应保持冠状动脉内生理盐水持续输注,避免推注对比剂,ELCA 导管推送速度为 0.5~1.0 mm/s。消融后应用顺应性球囊对病变血管段进行预扩张,球囊直径与参考血管直径比率为 0.8~0.9:1.0。术中使用新一代药物洗脱支架,如果支架释放不满意应选择适当的非顺应性球囊进行后扩张,以保障支架贴壁良好。手术成功标准:支架完全覆盖血管病变,残余狭窄 $\leq 20\%$,前向血流达心肌梗死溶栓临床试验(TIMI)血流分级 3 级,无严重并发症。严重并发症是指死亡、急性心肌梗死、急诊冠状动脉旁路移植术。术后对患者进行冠状动脉造影或者临床随访。

三例患者基本情况见表 1

表 1 三例患者基本情况

项目	例 1	例 2	例 3
性别	男	女	女
年龄(岁)	39	64	62
高血压	否	是	是
高脂血症	是	是	是
糖尿病	否	否	否
卒中史	否	否	否
吸烟史	是	否	否
外周动脉疾病	否	否	否
肾功能不全	否	否	否
既往介入治疗史	是	是	是
既往 CABG	否	否	否
CTO 病变部位	LAD	LAD	LCX
是否支架内狭窄	否	否	是
介入治疗失败次数	3	2	1

注: CABG: 冠状动脉旁路移植术; CTO: 冠状动脉慢性完全闭塞性病变; LAD: 左前降支; LCX: 左回旋支

病例 1 男性, 39 岁, 因“活动后咽部紧缩感伴出汗 1 年”入院, 既往有高脂血症及吸烟史。2014-09-25 就诊外院行冠状动脉造影提示严重三支病变, 前降支近端 100% 闭塞, 回旋支中段 90% 狭窄, 右冠状动脉中段 100% 闭塞。转至阜外医院并于 2014-10-08 先对回旋支病变行介入治疗, 成功置入 XIENCE XPEDITION 2.5 mm × 15 mm 支架一枚。此后分别于 2014-10-15、2014-12-10 及 2015-01-12 对前降支尝试介入治疗均未成功。2015-04-20 对右冠状动脉病变行介入治疗, 成功置入药物洗脱支架两枚。2015-11-05 日患者再次在局麻下经右侧桡动脉及右侧股动脉途径行前降支介入治疗, 冠状动脉造影检查提示前降支近端 100% 闭塞, 回旋支及右冠状动脉原支架通畅(图 1A~1C)。术中选用 7 F 的 EBU3.5 指引导管, 应用 Fielder XT 导引钢丝在 Finecross 微导管支撑下经对侧造影指引下前向通过闭塞段病变, 应用 0.9 mm 的 ELCA 导管沿 Fielder XT 导引钢丝成功对闭塞段血管进行消融治疗, 脉冲频率(Frequency)为 25 Hz; 能量密度(Fluence)为 40 mJ/mm², ELCA 导管推进速度 0.5~1.0 mm/s(图 1D)。ELCA 治疗后应用顺应性球囊预扩张靶病变, 并将 BMW Universal 工作导引钢丝经过靶病变送至前降支远端, 最终顺利置入新一代药物洗脱支架 1 枚(图 1E), 术后造影证实支架释放满意, 前降支 TIMI 血流 3 级, 无对比剂渗漏(图 1F~1G)。分别于术后 3 个月、6 个月及 9 个月对患者进行临床随访, 无心绞痛及心肌梗死事件发生。2016-10-17 行冠状动脉造影复查提示三支血管原支架均通畅(图 1H)。

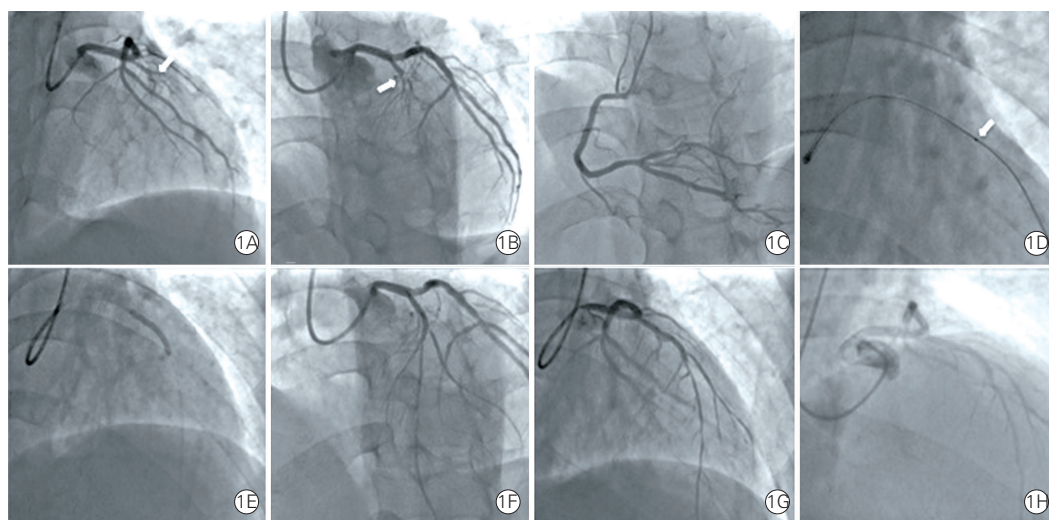
病例 2 女性, 64 岁, 因“发作性胸痛 20 年,

加重 4 个月”入院,既往有高血压病及高脂血症病史。2009 年在外院接受冠状动脉介入治疗(具体不详)。2012 年因活动后胸闷痛加重入我院,行冠状动脉造影提示前降支近端 100% 闭塞,回旋支及右冠状动脉原支架通畅,试行前降支介入治疗未成功,继以强化药物治疗。

2015-07-06 入阜外医院后行冠状动脉造影检查提示前降支口部 100% 闭塞,回旋支及右冠状动脉原支架通畅,回旋支远端 80% 狭窄(图 2A~2C),试行前降支介入治疗失败。2015-11-05 患者在局麻下经右侧桡动脉及右侧股动脉途径再次行前降支介入治疗,术中选用 7F 的 EBU3.5 指引导管,应用 Conquest pro 导引钢丝在 Finecross 微导管支撑下经过对侧造影指引前向通过闭塞病变,应用 0.9 mm 的 ELCA 导管沿 Conquest pro 导引钢丝成功对闭塞段血管进行消融治疗,脉冲频率为 30 Hz;能量密度为 45 mJ/mm²,ELCA 导管推进速度 0.5~1.0 mm/s(图 2D)。ELCA 治疗后应用顺应性球囊预扩张靶病变,经过 Finecross 微导管将 Conquest pro 导引钢丝交换为 BMW Universal 工

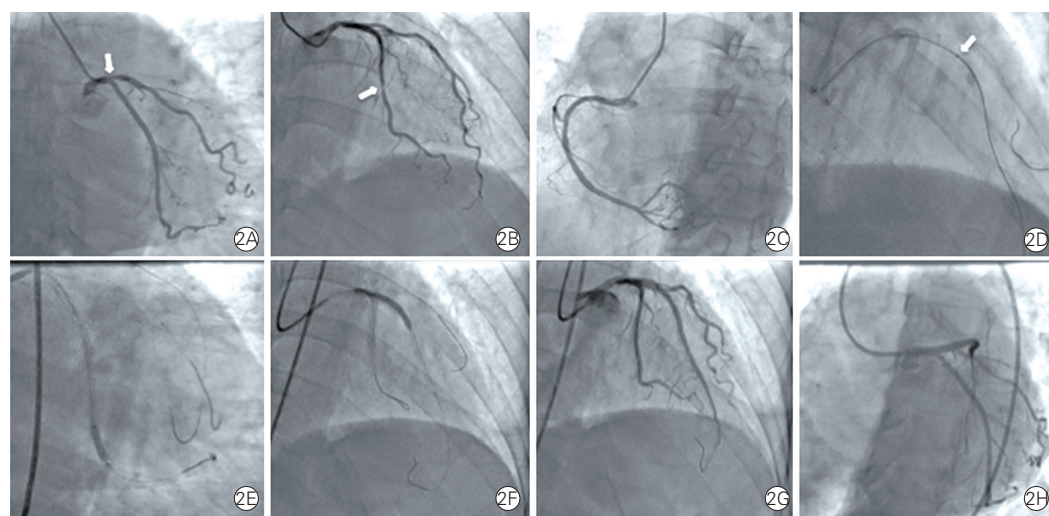
作导引钢丝,首先对回旋支远端行介入治疗,置入 Firebird2 2.5 mm × 13 mm 支架 1 枚,再对前降支 -

左主干行介入治疗,序贯置入新一代药物洗脱支架 3 枚,术后造影证实支架释放结果理想(图 2E~2H)。术后 3 个月、6 个月及 9 个月对患者进行临床随访,无心绞痛及心肌梗死不良事件发生,心电图检查与术前比较无异常变化。



注:1A~1B:回旋支原支架通畅,白色箭头所指前降支近端 100% 闭塞;1C:右冠状动脉原支架通畅,后降支可见侧支循环供应左冠状动脉;1D:ELCA 治疗,白色箭头为 ELCA 导管头端;1E:释放 Firebird2 2.5 mm × 33 mm 支架;1F~1G:术后造影提示支架扩张充分,前降支前向 TIMI 3 级血流,无造影剂渗漏;1H:术后 11 个月造影复查提示前降支通畅。ELCA:准分子激光冠状动脉成形术;TIMI:心肌梗死溶栓治疗临床试验

图 1 病例 1 冠状动脉介入治疗影像学图

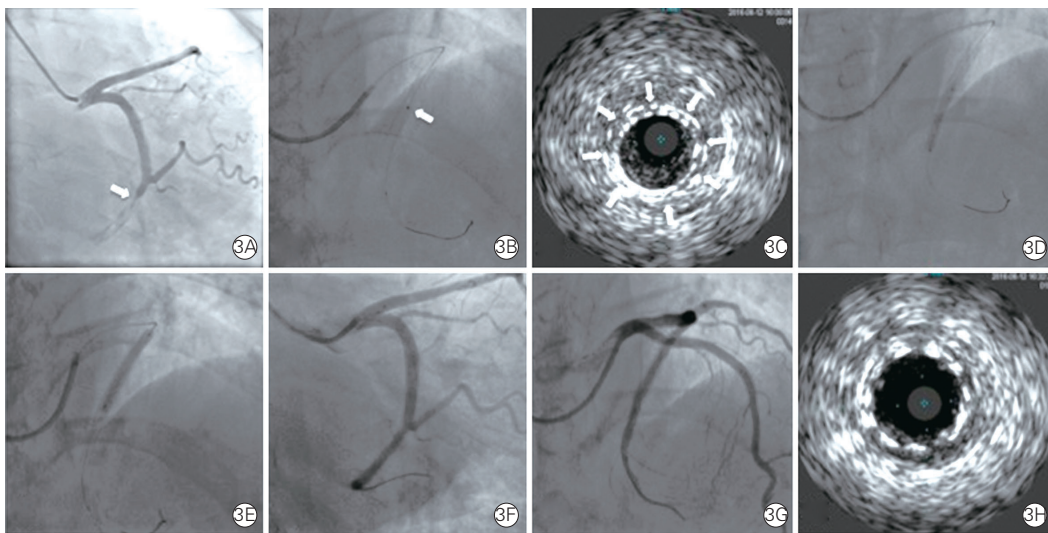


注:2A:白色箭头所指前降支口部 100% 闭塞;2B:白色箭头所指回旋支原支架以远 80% 狭窄;2C:右冠状动脉原支架通畅;2D:ELCA 治疗,白色箭头为 ELCA 导管头端;2E~2F:回旋支及前降支支架置入;2G~2H:术后造影提示支架扩张充分,前降支前向 TIMI 血流 3 级,无造影剂渗漏。ELCA:准分子激光冠状动脉成形术;TIMI:心肌梗死溶栓治疗临床试验

图 2 病例 2 冠状动脉介入治疗影像学图

病例 3 女性,62 岁,主因“反复活动时胸痛 4 年余,加重 8 个月”入院,既往有高血压病、高脂

血症及类风湿性关节炎病史。患者于 2012 年因发作胸痛至当地医院行冠状动脉造影提示回旋支中段 95% 狭窄, 术中置入药物洗脱支架 1 枚。2015-07 患者出现活动时胸痛症状, 至当地医院住院行冠状动脉造影提示回旋支原支架内 90% 狭窄, 再次对回旋支行介入治疗, 置入药物洗脱支架 1 枚。半年后患者反复出现活动时胸痛症状, 2016-08-04 至阜外医院行冠状动脉造影提示回旋支原支架内 100% 闭塞(图 3A), 试行介入治疗未成功。2016-08-12 在局麻下经右桡动脉行回旋支介入治疗, 术中选用 6F 的 EBU3.5 指引导管, 应用 GAIA SECOND 导引钢丝在 Finecross 微导管支撑下前向通过回旋支闭塞病变, 经过 Finecross 微导管将 GAIA SECOND 导引钢丝交换为 BMW Universal 工作导引钢丝。应用 0.9 mm 的 ELCA 导管沿 BMW Universal 导引钢丝成功对闭塞段血管进行消融治疗, 脉冲频率为 30 Hz; 能量密度为 45 mJ/mm², ELCA 导管推进速度 0.5~1.0 mm/s (图 3B)。ELCA 治疗后应用顺应性球囊预扩张靶病变, 在血管内超声指导下行介入治疗(图 3C), 远端病变置入新一代药物洗脱支架 1 枚(图 3D), 近端病变应用 Sequent Please 3.5 mm × 30 mm 药物洗脱球囊治疗(图 3E), 造影及血管内超声检查提示远端支架贴壁良好, 支架内病变残余狭窄 <20%, 无夹层及撕裂(图 3F~3H)。术后 3 个月临床随访无心绞痛及心肌梗死不良事件发生。



注:3A: 白色箭头所指回旋支支架近端 100% 闭塞;3B:ELCA 治疗, 白色箭头为 ELCA 导管头端;3C: 血管内超声检查提示回旋支内双层金属支架影, 支架扩张不充分, 管腔内严重狭窄;3D: Firehawk2.75 mm × 18 mm 支架释放;3E: Sequent Please 3.5 mm × 30 mm 药物洗脱球囊治疗;3F~3G: 术后造影提示支架扩张充分, 前降支前向 TIMI 血流 3 级, 无对比剂渗漏;3H: 术后血管内超声检查可见回旋支近端双层支架影, 支架扩张充分, 无残余狭窄, ELCA: 准分子激光冠状动脉成形术;TIMI: 心肌梗死溶栓治疗临床试验

图 3 病例 3 冠状动脉介入治疗影像学图

2 结果

3 例患者 ELCA 器械操作全部成功, 介入治疗全部成功。术中均无发生血管夹层、穿孔、慢血流及血栓形成, 随访期间(例 1、2 随访 3、6、9 个月, 例 3 随访 3 个月)均无发生心绞痛、心肌梗死、靶病变再次血运重建及死亡。

3 讨论

ELCA 通过 CVX-300 激光发生器发射波长为 308 nm 的紫外线, 其波长类似于在眼矫形手术中使用的激光。ELCA 导管由围绕中心导丝腔的复合光导纤维组成并传递激光, 不同直径的 ELCA 导管产生不同量级的能量。ELCA 通过光化学原理、光热原理、光机械原理三种机制对组织产生作用, 消除冠状动脉中的粥样硬化、纤维斑块、钙化成份或血栓等复杂病变组织。ELCA 可应用于静脉桥血管病变、累及冠状动脉口部的病变、弥漫性长段病变、导丝通过的 CTO 病变、轻中度钙化病变、球囊扩张失败的病变、支架内再狭窄。ELCA 操作过程中应注意:(1)选择病变合适的患者;(2)选择适当直径的 ELCA 导管, 一般可遵循从小到大的原则;(3)设置

正确的脉冲频率和能力密度参数;(4) ELCA 消融过程中应保持冠状动脉内生理盐水持续输注;(5) ELCA 导管推送速度 0.5~1.0 mm/s, 速度太快消融过程中产生的气体可能冲击血管壁导致撕裂;(6) ELCA 治疗过程中避免推注对比剂。

CTO 病变是冠状动脉介入治疗中最具挑战性的病变, 占复杂冠状动脉介入治疗的 10%~20%, 相比于

其他病变类型 99% 的 PCI 成功率, CTO 介入治疗的成功率仅为 60%~80%^[8-12]。应用 ELCA 可去除 CTO 病变中的机化血栓、结缔组织和钙化等成份, 提高 CTO 病变介入治疗的成功率。Shen 等^[13] 观察了 15 例已通过导丝但球囊不能通过的 CTO 病变, 使用 ELCA 的成功率达到 86.7%, 而且没有发生与 ELCA 治疗直接相关的并发症。Badr 等^[14] 总结了 32 例不适合进行球囊血管成形术的 CTO 病变, 研究发现使用 ELCA 治疗的成功率可达到 93.8%。CTO 病变中严重钙化成份往往是阻碍介入器械前进的主要阻力, ELCA 已被证实可以安全有效地处理钙化病变。Bilodeau 等^[15] 使用 0.9 mm 的 ELCA 导管对 100 处冠状动脉复杂病变进行激光治疗, ELCA 操作成功率为 92%, 研究发现 79% 的钙化病变出现球囊不能顺利通过或者扩张不充分。Ambrosini 等^[16] 在 LEONARDO 研究中对 96 处病变进行了 ELCA 治疗, 操作成功率为 93.7%, 其中钙化病变的操作成功率为 96.4%, 球囊不能通过的病变中操作成功率为 93.7%。通常冠状动脉内旋磨术是目前处理严重钙化病变的首选方法, 但实际操作中经常因旋磨导丝无法通过病变导致旋磨治疗不能进行, 而 ELCA 技术可以通过常规导丝完成操作。Fernandez 等^[17] 通过对 58 例钙化病变介入治疗证实球囊不能通过特别是旋磨导丝不能通过的病例可以使用 ELCA 作为一种辅助治疗, 研究发现 ELCA 操作成功率为 91.5%, 其中单独应用 ELCA 治疗成功的为 76.1%, 旋磨治疗失败后应用 ELCA 治疗成功的为 6.8%, 联合 ELCA 及旋磨治疗成功的为 8.6%。本文 3 例患者均应用 ELCA 治疗 CTO 病变, 例 1 闭塞段位于前降支中段, 例 2 闭塞段累及前降支开口, 例 3 闭塞段位于回旋支支架内, 器械操作与介入治疗全部成功, 术中无 1 例发生血管夹层、穿孔、慢血流、血栓形成, 随访期间无 1 例发生心绞痛、心肌梗死、死亡, 证实应用 ELCA 治疗 CTO 病变是安全和有效的。但本文仅观察总结 3 例患者, 且仅 1 例患者完成造影随访, 存在很大局限性, ELCA 在 CTO 病变中的应用价值仍需要足够样本量的前瞻性研究。

参考文献

- [1] Galassi AR, Boukhris M, Azzarelli S, et al. Percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions: More benefit for the patient or for the interventionist's ego?. *Can J Cardiol*, 2015, 31: 974-979.
- [2] Jeroudi OM, Alomar ME, Michael TT, et al. Prevalence and management of coronary chronic total occlusions in a tertiary veterans affairs hospital. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 84: 637-643.
- [3] Hoebers LP, Claessen BE, Elias J, et al. Meta-analysis on the impact of percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions on left ventricular function and clinical outcome. *Int J Cardiol*, 2015, 187: 90-96.
- [4] Roifman I, Paul GA, Zia MI, et al. The effect of percutaneous coronary intervention of chronically totally occluded coronary arteries on left ventricular global and regional systolic function. *Can J Cardiol*, 2013, 29: 1436-1442.
- [5] Grantham JA, Marso SP, Spertus J, et al. Chronic total occlusion angioplasty in the United States. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2: 479-486.
- [6] Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the canadian multicenter chronic total occlusions registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 991-997.
- [7] Sato A, Ohigashi H, Nozato T, et al. Coronary artery spatial distribution, morphology, and composition of nonculprit coronary plaques by 64-slice computed tomographic angiography in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2010, 105: 930-935.
- [8] 杨跃进, 窦克非. 经桡动脉对冠状动脉慢性完全闭塞病变介入治疗的策略及操作技巧. *中国循环杂志*, 2008, 23: 310-311.
- [9] Werner GS, Fritzenwanger M, Prochnau D, et al. Improvement of the primary success rate of recanalization of chronic total coronary occlusions with the safe-cross system after failed conventional wire attempts. *Clin Res Cardiol*, 2007, 96: 489-496.
- [10] Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the canadian multicenter chronic total occlusions registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 991-997.
- [11] Thompson CA, Jayne JE, Robb JF, et al. Retrograde techniques and the impact of operator volume on percutaneous intervention for coronary chronic total occlusions an early U. S. experience. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2009, 2: 834-842.
- [12] Morino Y, Kimura T, Hayashi Y, et al. for the J-CTO registry investigators. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the J-CTO Registry (Multicenter CTO Registry in Japan). *J Am Coll Cardiol Intv*, 2010, 3: 143-151.
- [13] Shen ZJ, Garcia-Garcia HM, Schultz C, et al. Crossing of a calcified "balloon uncrossable" coronary chronic total occlusion facilitated by a laser catheter: a case report and review recent four years' experience at the thoraxcenter. *Int J Cardiol*, 2010, 145: 251-254.
- [14] Badr S, Ben-Dor I, Dvir D, et al. The state of the excimer laser for coronary intervention in the drug-eluting stent era. *Cardiovasc Revasc Med*, 2013, 14: 93-98.
- [15] Bilodeau L, Fretz EB, Taeymans Y, et al. Novel use of a high-energy excimer laser catheter for calcified and complex coronary artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004, 62: 155-161.
- [16] Ambrosini V, Sorropago G, Laurenzano E, et al. Early outcome of high energy Laser (Excimer) facilitated coronary angioplasty ON hARD and complex calcified and ballo On-resistant coronary lesions: LEONARDO Study. *Cardiovasc Revasc Med*, 2015, 16: 141-146.
- [17] Fernandez JP, Hobson AR, McKenzie D, et al. Beyond the balloon: excimer coronary laser atherectomy used alone or in combination with rotational atherectomy in the treatment of chronic total occlusions, non-crossable and non-expandable coronary lesions. *EuroIntervention*, 2013, 9: 243-250.

(收稿日期: 2016-11-25)

(编辑: 常文静)

冠心病研究

斑点追踪超声心动图在评价急性心肌梗死并接受延迟经皮冠状动脉介入治疗后发生左心室重构的价值

顾金萍, 孙颖慧, 商志娟, 苏德淳, 丛涛

摘要

目的: 评价斑点追踪超声心动图(STE)判断急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)并接受择期经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者是否发生左心室重构的价值。

方法: 共入选 127 例首次 STEMI 并接受择期 PCI 的患者, 入院后 48 h 内行超声心动图检查。出院后随访 6~9 个月(中位数为 7.8 个月), 复查超声心动图, 左心室重构的定义为左心室收缩末期容积较初次测量增加 > 15%。根据 127 例患者是否发生左心室重构分为两组, 41 例发生左心室重构患者为左心室重构组, 另 86 例患者为无左心室重构组。

结果: 左心室重构组和无左心室重构组两组间比较, 左心室壁总体纵向应变、纵向应变达峰时间标准差(Ts-SD)、径向应变、纵向左心室收缩后收缩指数等均有显著差异。进一步 Logistic 回归分析表明, 总体纵向应变 [比值比(OR)=0.39, 95% 可信区间(CI):0.26~0.57, $P<0.01$] 及径向应变 (OR=1.07, 95%CI:1.02~1.13, $P=0.01$) 是预测 STEMI 并接受择期 PCI 的患者发生左心室重构的独立预测因素, 受试者工作特征(ROC)曲线分析显示二者的最佳界值分别为 -10.85% (敏感性:89.7%, 特异性:91.7%) 及 28.46% (敏感性:82.1%, 特异性:66.7%)。

结论: 应用 STE 获得的左心室壁总体纵向应变及径向应变等是预测 STEMI 并行择期 PCI 后发生左心室重构的独立相关因素。

关键词 超声心动描记术; 心肌梗死; 心室重构

The Value of Speckle Tracking Echocardiography for Assessing Left Ventricular Remodeling in Patients of Acute Myocardial Infarction With Late Percutaneous Intervention

GU Jin-ping, SUN Ying-hui, SHANG Zhi-juan, SU De-chun, CONG Tao.

Critical Care Unit, The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian (116011), Liaoning, China

Corresponding Author: CONG Tao, Email: congtao1975@163.com

Abstract

Objective: To study the value of speckle tracking echocardiography (STE) for assessing left ventricular remodeling (LVR) in patients of acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) with late percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods: A total of 127 STEMI patients with elective PCI were enrolled. Echocardiography was conducted within 48 hours of admission and the patients were followed-up for 6-9 (median 7.8) months after discharge. LVR was defined by left ventricular end-systolic volume (LVESV) elevation >15% than the first echocardiography. The patients were divided into 2 groups: LVR group, $n=41$ and Non-LVR group, $n=84$.

Results: There were significant differences between 2 groups in left ventricular global longitudinal strain (GLS), longitudinal Ts-SD, radial strain (RS) and longitudinal postsystolic index. Further Logistic regression analysis indicated that GLS (OR=0.39, 95% CI 0.26-0.57, $P<0.01$) and RS (OR=1.07, 95% CI 1.02-1.13, $P=0.01$) were the independent predictors for LVR occurrence; ROC presented that the optimal cut-off value for GLS was -10.85% (sensitivity 89.7%, specificity 91.7%) and for RS was 28.46% (sensitivity 82.1%, specificity 66.7%).

Conclusion: STE measured GLS and RS were the independent predictors for LVR occurrence in STEMI patients with late PCI.

Key words Echocardiography; Myocardial infarction; Ventricular remodeling;

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:227.)

基金项目: 大连市科技计划项目(2014E14SF173)

作者单位: 116011 辽宁省大连市, 大连医科大学附属第二医院 重症监护室(顾金萍); 大连医科大学附属第一医院 心血管病院(孙颖慧、商志娟、苏德淳、丛涛)

作者简介: 顾金萍 硕士研究生 主要从事心脏重症及影像学研究 Email: gujinpiking@163.com 通讯作者: 丛涛 Email: congtao1975@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0227-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.005

患者发生急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 后, 包括梗死和非梗死节段的左心室大小、形态和室壁厚度发生了改变, 这些改变总称为左心室重构。而后可导致患者发生心力衰竭、恶性心律失常等, 进而增加患者的死亡率^[1,2]。因此早期识别可能发生左心室重构的 STEMI 患者并强化治疗至关重要。超声心动图由于其操作简便已广泛应用于预测急性心肌梗死患者的预后。但是, 传统的超声心动图检测方法如: 心脏功能, 心室容积, 心室壁运动积分指数等指标提供的信息有限^[3]。而心肌声学造影等技术操作复杂, 且对操作者的要求较高, 无法常规应用于临床。近年来, 斑点追踪超声心动图 (STE) 被用来预测 STEMI 患者发生左心室重构或心力衰竭, 尽管其价值较可靠, 但该技术中哪项指标更加准确则尚有争议^[4-6]。

目前, 由于急性心肌梗死的早期诊断及再灌注治疗等方法的进步, 急性心肌梗死的病死率及近期和晚期并发症等明显减少^[7]。但是, 即使成功的进行了经皮冠状动脉介入治疗 (PCI), 病变血管的血流也完全恢复正常, 患者仍面临着发生左心室重构或心力衰竭等并发症的危险^[8]。而急性前壁心肌梗死的患者, 即使接受了直接 PCI, 其发生左心室重构或心力衰竭等的几率仍维持在 30%~35% 左右^[9,10]。同时, 目前多数研究均集中于接受直接 PCI 治疗的患者, 尽管择期 PCI 治疗也能明显改善急性心肌梗死患者的预后, 但关于接受择期 PCI 治疗的 STEMI 患者其发生左心室重构或慢性心力衰竭等不良事件的情况仍然研究较少^[11]。我国尚有大量 STEMI 患者接受择期 PCI 治疗, 而截至目前, 尚无确切指标预测上述患者是否发生左心室重构。本研究的目的是探讨 STE 在预测 STEMI 患者接受择期 PCI 治疗后是否发生左心室重构的价值; 并明确哪一项指标, 包括左心室壁收缩后收缩等指标在预测上述患者是否发生左心室重构最有价值。

1 资料与方法

临床资料: 本研究为前瞻性研究, 研究对象为我院 2014-01 至 2015-03 首次诊断为急性 STEMI 的 127 例患者, 纳入标准为: 胸痛发作至就诊时间小于 24 h; 年龄为 18~80 岁; 由于胸痛时间超过 6 h 等原因未行直接 PCI 治疗, 而接受择期 PCI 治疗。

临床处理: 按标准流程行 18 导联心电图检查及

心肌标志物检测, 入院即刻行心电图检查, 计算所有导联 ST 段抬高幅度的总和。于择期 PCI 治疗前后 60 min 分别行心电图检查, 以进行比较。药物治疗: 给予肠溶性阿司匹林 300 mg 嚼服, 同时给予 300 mg 或 600 mg 氯吡格雷口服, 之后分别给予氯吡格雷 100 mg 或 75 mg 每日一次口服。同时判断患者血栓负荷, 并酌情给予血小板膜糖蛋白 IIb、IIIa 受体拮抗剂治疗。常规给予低分子肝素治疗。择期 PCI 治疗: 所有患者均未接受直接 PCI, 病情稳定后, 患者仍有间断胸痛或胸闷不适等症状, 经患者及其家属同意后于患者胸痛发作后 3~7 天行择期 PCI 治疗。造影结果显示罪犯血管完全闭塞 [心肌梗死溶栓治疗临床试验 (TIMI) 血流 0 级], 支架置入术后血流完全灌注 (TIMI 血流 3 级)。

超声心动图: 基础超声心动图于患者入院后 24 h 内获取; 随访超声心动图于患者被诊断心肌梗死后 6~9 个月获取; 超声心动图检查采用挪威通用电气公司 (General Electric, GE) 生产的 Vivid7 彩色超声仪器。常规超声心动图: 患者取左侧卧位, 行多切面扫查; 将左心室壁分成 16 个节段并根据左心室壁运动情况进行评分^[12], 计算室壁运动积分指数, 即左心室壁各节段运动评分的总和除以左心室壁 16 个节段; 应用 M 型超声计算左心室质量; 应用改良的 Simpson's 法于左心室四腔心切面及二腔心切面测量左心室舒张末期容积 (LVEDV) 及左心室收缩末期容积 (LVESV), 计算左心室射血分数 (LVEF); E/e' 的测量方法为应用多普勒方法测量二尖瓣口舒张早期血流速度 E , 并应用组织多普勒方法获得的左心室侧壁舒张早期速度峰值 e' , 二者的比值为 E/e' ; 二尖瓣口反流束面积应用心尖部四腔心切面获得并测量。STE: 应用 GE 公司生产的 Echo PAC 分析软件进行后处理分析。首先通过三腔心切面确定主动脉瓣关闭时间, 并以此时间点作为收缩期结束的时间点。通过心尖部四腔心、二腔心及三腔心切面测量总体纵向应变; 通过胸骨旁左心室乳头肌水平短轴切面测量径向应变。(图 1)

同时计算左心室 16 个节段纵向应变达峰时间的标准差 (T_s -SD) 和左心室胸骨旁短轴 6 个节段径向应变 T_s -SD 来评估左心室收缩运动的协调性。而纵向左心室收缩后收缩指数 (PSI), 首先测量收缩期左心室纵向应变峰值, 而后于等容舒张期至二尖瓣开放后 50~70 ms 之间测量收缩后应变峰值, 并用后者减去前者, 所获差值的绝对值即为 PSI^[13]。

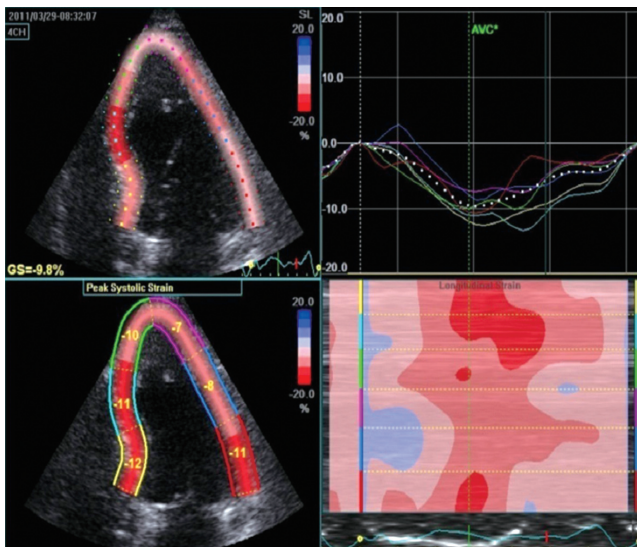


图 1 急性心肌梗死患者四腔心切面左心室纵向应变曲线

随访: STEMI 后 6~9 个月, 中位数为 7.8 个月, 嘱患者再次入院行超声心动图检查, 前后两次超声心动图检查均由同一名超声医生检查, 且该医生对患者的临床情况不知情。应用双切面 Simpson's 方法测量左心室容积, 同时与基础状态进行比较, 若左心室收缩末期容积较基础状态增加 > 15%, 则定义为左心室重构^[14]。根据 127 例患者是否发生左心室重构分为两组, 41 例发生左心室重构患者为左心室重构组, 另 86 例患者为无左心室重构组。

统计学分析: 所有数据的收集和分析应用统计软件 SPSS13.0 进行。连续性变量以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表达, 分类变量以绝对值和百分比表达。数据的正态分布应用 Kolmogorov-Smirnov 检验法验证。两组间连续变量的比较应用配对或非配对 Student's *t* 检验, 分类资料的比较则应用 Chi-square 或 Fisher's 检验方法。所有检验均为双向性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。根据随访过程中患者是否发生左心室重构将其分为 2 组, 并比较临床及超声变量。将两组间比较 $P < 0.05$ 的变量纳入多元性 Logistic 回归分析, 以明确与左心室重构独立相关的变量, 进行多元 Logistic 回归分析时, 我们采取的是逐步前向淘汰法。而后, 我们应用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析计算左心室壁总体纵向应变及径向应变等预测 STEMI, 并接受择期 PCI 治疗后是否发生左心室重构的最佳界值。

2 结果

一般临床资料 (表 1): 127 例患者平均年龄为

(59.9 ± 11.6) 岁, 其中, 男性为 103 例 (81.1%)。前壁心肌梗死的患者为 52 例 (40.9%), 胸痛症状发作至择期 PCI 平均 (6.6 ± 2.0) 天。

表 1 127 例患者一般临床资料 ($\bar{x} \pm s$)

项目	数值
年龄 (岁)	59.9 ± 11.6
男性 [% (例)]	81.1 (102)
糖尿病 [% (例)]	26.8 (34)
高脂血症 [% (例)]	30.7 (39)
高血压 [% (例)]	47.2 (60)
吸烟 [% (例)]	67.7 (86)
前壁心肌梗死 [% (例)]	40.9 (52)
胸痛至介入治疗的间期 (d)	6.6 ± 2.0
峰值肌钙蛋白 I (μg/L)	73.9 ± 102.2
PCI 前 Σ ST (mm)	3.2 ± 1.4
PCI 60 min 后 Σ ST (mm)	2.6 ± 1.1
左心室舒张末期容积 (ml)	104.4 ± 18.5
左心室收缩末期容积 (ml)	50.2 ± 10.4
左心室射血分数 (%)	51.8 ± 5.1
左心室总体纵向应变 (%)	-12.3 ± 3.5
纵向 Ts-SD (ms)	59.8 ± 18.6
纵向收缩后收缩指数	1.6 ± 0.8
径向应变 (%)	33.1 ± 17.7
径向 Ts-SD (ms)	44.1 ± 36.1
室壁运动积分指数	1.5 ± 0.2

注: PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; Σ ST: 心电图所有导联 ST 段抬高幅度的总和; Ts-SD: 左心室各节段收缩期应变达峰时间的标准差

随访结果: 共 127 例 (左心室重构组和无左心室重构组两组) 患者被纳入实验并完成 6~9 个月的超声心动图随访。两组之间各项参数的比较见表 2。

表 2 左心室重构组与无左心室重构组各项参数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	无左心室重构组 (n=86)	左心室重构组 (n=41)	P 值
年龄 (岁)	59.4 ± 11.7	60.9 ± 11.6	0.51
男性 [% (例)]	83.7 (72)	75.6 (31)	0.28
体重指数 (kg/m ²)	25.4 ± 3.5	25.9 ± 2.9	0.36
高血压 [% (例)]	41.9 (36)	58.5 (24)	0.08
糖尿病 [% (例)]	27.9 (24)	24.4 (10)	0.68
高脂血症 [% (例)]	33.7 (29)	24.4 (10)	0.29
吸烟 [% (例)]	70.9 (61)	61.0 (25)	0.26
前壁心肌梗死 [% (例)]	33.7 (29)	56.1 (23)	0.02
胸痛至介入治疗间期 (d)	6.3 ± 1.8	7.1 ± 2.2	0.02
PCI 前 Σ ST (mm)	2.8 ± 1.3	3.9 ± 1.3	<0.01
PCI 60 min 后 Σ ST (mm)	2.3 ± 1.0	3.2 ± 1.0	<0.01
肌酸激酶同工酶 (μg/L)	141.2 ± 119.5	303.8 ± 252.1	<0.01
峰值肌钙蛋白 I (μg/L)	51.1 ± 62.3	121.7 ± 145.7	<0.01
左心室舒张末期容积 (ml)	104.3 ± 18.0	104.7 ± 19.7	0.90
左心室收缩末期容积 (ml)	48.7 ± 9.6	53.4 ± 11.4	0.02
左心室射血分数 (%)	53.4 ± 4.5	48.4 ± 4.6	<0.01
左心室质量 (g)	201.7 ± 40.6	215.4 ± 32.7	0.06
E/e'	10.5 ± 2.8	11.3 ± 2.0	0.06
二尖瓣反流束面积 (cm ²)	1.3 ± 0.7	1.5 ± 0.5	0.32
室壁运动积分指数 (分)	1.5 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.03
左心室总体纵向应变 (%)	-14.0 ± 2.7	-8.7 ± 2.0	<0.01
纵向 Ts-SD (ms)	54.7 ± 16.2	70.4 ± 18.9	<0.01
纵向收缩后收缩指数 (%)	1.2 ± 0.6	2.3 ± 0.9	<0.01
径向应变 (%)	38.5 ± 17.0	21.4 ± 13.1	<0.01
径向 Ts-SD (ms)	35.6 ± 29.8	62.8 ± 41.7	<0.01

注: PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; Σ ST: 心电图所有导联 ST 段抬高幅度的总和; E/e': 二尖瓣口舒张早期血流速度 / 左心室侧壁舒张早期速度峰值; Ts-SD: 左心室各节段收缩期应变达峰时间的标准差

独立预测左心室重构的变量:为了确定独立预测患者是否发生左心室重构的变量,我们采用逐步多元 Logistic 回归方法进行分析。将两组间有统计学差异的变量(前壁心肌梗死,心肌梗死发作至介入治疗的时间,介入治疗前及治疗后的 Σ ST,肌酸激酶同工酶峰值,肌钙蛋白 I 峰值,基础状态的左心室收缩末期容积,左心室射血分数,室壁运动积分指数,左心室壁总体纵向应变,纵向应变 Ts-SD,纵向左心室收缩后收缩指数,径向应变及径向应变 Ts-SD 纳入公式。分析结果显示,能独立预测左心室重构的变量为总体纵向应变、径向应变(表 3)。而后应用 ROC 曲线计算总体纵向应变,径向应变预测左心室重构的最佳界值:总体纵向应变:-10.85% (敏感性:89.7%,特异性:91.7%,曲线下面积:0.91 cm^2);径向应变:28.46% (敏感性:82.1%,特异性:66.7%,曲线下面积:0.84 cm^2)。(图 2)

表 3 独立预测急性心肌梗死后 6~9 个月发生左心室重构的参数

项目	Wald χ^2	比值比 (95% 可信区间)	P 值
总体纵向应变	22.79	0.39 (0.26~0.57)	<0.01
径向应变	6.66	1.07 (1.02~1.13)	0.01

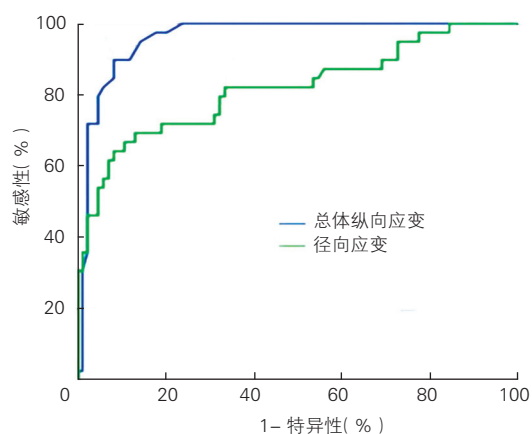


图 2 描述总体纵向应变、径向应变与左心室重构关系的受试者工作特征曲线图

3 讨论

本研究的结果显示,在 STEMI 并接受择期 PCI 的患者中,应用 STE 获得的总体纵向应变及径向应变指标具有重要的预后价值。

急性心肌梗死后左心室重构是患者发生心力衰竭的重要的早期征象,也是患者死亡的重要预测因素。急性心肌梗死后,即使早期恢复梗死区血流灌

注,仍有一部分患者发生左心室重构^[15]。既往的研究结果提示,发生急性心肌梗死并接受直接 PCI 后,随访 6 个月左心室重构的发生率为 22%~33%^[4]。本研究中,共 32% 的患者发生了左心室重构,尽管接受的是择期 PCI,但与既往的研究比较,左心室重构的发生率并无显著差异,可能与本研究患者数量较少及随访时间较既往的研究略长有关。而在另外的研究中,研究对象为单纯前壁心肌梗死的患者,6 个月内左心室重构的发生率为 40%^[16]。

本研究应用 STE 评价心肌梗死患者左心室总体及节段性功能改变,在研究规模较小的情况下,其预测患者预后的能力仍明显优于临床各项指标,如心肌梗死的部位、心肌标志物、心电图改变等。说明 STE 能较其他指标更加敏感的反应心肌损伤后心功能减低的程度,进而更加准确的预测患者的预后,而该结果与其他研究结果是相符的。

而关于 STE 相关指标之间的比较,本研究有几点值得说明。首先,心肌梗死后反应室壁收缩协调性改变的指标如:径向及纵向 Ts-SD 并未能成为独立预测左心室重构的独立因素,该结果与国外一些其他研究不相符^[17-19]。作者认为通过径向应变等所获得的关于左心室收缩协调性改变的指标可以独立的预测左心室重构。造成这种不一致的原因可能如下:(1)在我们的研究中,所有急性心肌梗死患者均接受了择期 PCI,而在其他研究中患者则接受了直接 PCI。(2)在我们的研究中,患者的随访问期为 6~9 个月,而上述多数研究的随访问期为 <6 个月。而关于左心室收缩后收缩的指标“纵向 -PSI”,在研究过程中,我们发现,在局部梗死范围较大的部位,并无收缩后收缩,而当局部存活心肌较多时,则会出现明显的收缩后收缩,因此,我们认为该指标可能更加适用于梗死范围较小及梗死程度较轻的患者。

局限性:(1)本研究的患者数量相对较小,且所有患者均为首次患有急性心肌梗死的患者,因此,本研究需要纳入更多数量的患者,并包括非首次急性心肌梗死的患者,这样,本研究提供的信息可能更准确。(2)本研究并未参考冠状动脉造影的结果,未能分析冠状动脉造影结果尤其是冠状动脉侧支循环建立的情况对患者预后的影响。

结论:STEMI 并接受择期 PCI 的患者,随访 6~9 个月后,其左心室重构的发生率较高,为 32%。而我们的结果显示 STE 获得的总体纵向应变及径向应变等参数可以独立预测上述患者左心室重构的发生情况。

参考文献

- [1] Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*, 1990, 81: 1161-1172.
- [2] 赵翠梅, 李丽, 彭鲁英, 等. Rho 激酶活性对于 ST 段抬高型急性心肌梗死患者左心室重构的预测作用. *中国循环杂志*, 2014, 29: 867-870.
- [3] Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2006, 151: 419-425.
- [4] Bochenek T, Wita K, Tabor Z, et al. Value of speckle-tracking echocardiography for prediction of left ventricular remodeling in patients with st-elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011, 24: 1342-1348.
- [5] Ersboll M, Valeur N, Mogensen UM, et al. Relationship between left ventricular longitudinal deformation and clinical heart failure during admission for acute myocardial infarction: A two-dimensional speckle-tracking study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012, 25:1280-1289.
- [6] Meimoun P, Abouh S, Clerc J, et al. Usefulness of two-dimensional longitudinal strain pattern to predict left ventricular recovery and in-hospital complications after acute anterior myocardial infarction treated successfully by primary angioplasty. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28: 1366-1375.
- [7] 高立建, 陈纪林. 急性冠状动脉综合征介入治疗最新进展. *中国循环杂志*, 2013, 28: 3-5.
- [8] Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2010, 31:1640-1647.
- [9] Ko JS, Jeong MH, Lee MG, et al. Left ventricular dyssynchrony after acute myocardial infarction is a powerful indicator of left ventricular remodeling. *Korean Circulation Journal*, 2009, 39: 236-242.
- [10] Jang SY, Yang DH, Kim NK, et al. Difference in the prognostic impact of left ventricular global longitudinal strain between anterior and nonanterior myocardial infarction. *Echocardiography*, 2016, 33: 984-990.
- [11] Fan Y, Bai X, Chen Y, et al. Late percutaneous coronary intervention prevents left ventricular remodeling and improves clinical outcomes in patients with st-elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*, 2015, 38: 82-91.
- [12] Nijland F, Kamp O, Verheugt FW, et al. Long-term implications of reocclusion on left ventricular size and function after successful thrombolysis for first anterior myocardial infarction. *Circulation*, 1997, 95: 111-117.
- [13] Eek C, Grenne B, Brunvand H, et al. Postsystolic shortening is a strong predictor of recovery of systolic function in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr*, 2011, 12: 483-489.
- [14] Armstrong PW. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *Circulation*, 1993, 88: 1355; author reply 1354-1355.
- [15] Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: Patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation*, 2002, 106: 2351-2357.
- [16] Main ML, Hannen MN, Kusnetzky LL, et al. Myocardial contrast echocardiographic estimates of infarct size predict likelihood of left ventricular remodeling after acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*, 2006, 19: 64-70.
- [17] Turan B, Yilmaz F, Karaahmet T, et al. Role of left ventricular dyssynchrony in predicting remodeling after st elevation myocardial infarction. *Echocardiography*, 2012, 29: 165-172.
- [18] Antoni ML, Boden H, Hoogslag GE, et al. Prevalence of dyssynchrony and relation with long-term outcome in patients after acute myocardial infarction. *Am J Cardio*, 2011, 108: 1689-1696.
- [19] Maruyama Y, Masaki N, Yoshimoto N. Dyssynchrony during acute phase determined by real-time three-dimensional echocardiography predicts reverse cardiac remodeling and improved cardiac function after reperfusion therapy. *J Cardio*, 2009, 54: 432-440.

(收稿日期:2016-07-02)

(编辑: 漆利萍)

冠心病研究

主动脉内球囊反搏置入时机对高危冠心病患者行冠状动脉旁路移植术的短期效果评价和危险因素分析

王跃堂, 丘俊涛, 王旭, 张晶, 陈祖君, 王现强, 王巍

摘要

目的: 探讨主动脉内球囊反搏(IABP)置入时机对高危冠心病患者行冠状动脉(冠脉)旁路移植术(CABG)的短期效果评价和危险因素分析。

方法: 回顾性分析我院 2010-01 至 2015-12 收治并应用 IABP 辅助 CABG 的 197 例高危冠心病患者, 男性 91 例(46.2%), 平均动脉压为(70.3±8.2)mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。根据 IABP 置入时间分为术前置入组($n=89$)和术中、术后置入组($n=108$)。比较两组围手术期情况, 以及机械通气率、重症监护室停留时间, Kaplan-Meier 生存分析评价两组的生存情况, 并应用 Logistic 回归分析术后 30 天死亡的危险因素, 应用受试者工作特征性(ROC)曲线和约登指数评估危险因素对病死率的最佳预测阈值和相应的敏感性和特异性。

结果: 197 例患者的主动脉阻断时间为(86.7±37.3)min, 体外循环平均时间为(147.3±18.4)min。两组间年龄、性别比例、肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白 I、肌酐、平均动脉压、欧洲心脏手术风险评估系统评分等均无显著差异($P>0.05$)。术前置入组与术中、术后置入组比较, 术后 48 h 心肌酶峰值明显降低(mmol/L, 130.6±25.4 vs 149.7±18.2), 机械通气时间(h, 81.5±10.3 vs 107.9±11.5)、总住院时间(d, 21.3±4.1 vs 27.7±9.4)显著减少, 急性肾损伤(3.4% vs 23.1%)、脑并发症(5.6% vs 19.4%)和术后 30 天死亡率(4.5% vs 36.1%)的发生率降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析显示术前置入组患者的中位生存时间较术中、术后置入组显著延长(d, 27.9±1.2 vs 16.5±2.2, $P<0.05$), Logistic 回归分析发现再置入 IABP(比值比=2.37, 95% 可信区间:1.42~5.72, $P=0.01$)为预测术后 30 天病死率的重要因素。ROC 曲线显示再次置入 IABP 预测患者术后 30 天病死率的敏感性为 75.3%, 特异性为 67.4%。

结论: 对于高危 CABG 的患者, 术前置入 IABP 辅助治疗有助于降低术后心肌酶峰值, 缩短呼吸机支持时间和总住院时间, 降低短期病死率。再次置入 IABP 是短期死亡的危险因素。

关键词 主动脉内气囊泵; 冠状动脉疾病; 冠状动脉旁路移植术; 危险因素

Short-term Effect and Risk Factor Analysis on the Timing of Intra-aortic Balloon Pump Implantation for Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With High Risk Coronary Artery Disease

WANG Yue-tang, QIU Jun-tao, WANG Xu, ZHANG Jing, CHEN Zu-jun, WANG Xian-qiang, WANG Wei.

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

Co-corresponding Authors: WANG Xian-qiang, Email: 13331006960@163.com and WANG Wei, Email: drweiwang0728@hotmail.com

Abstract

Objective: To evaluate short-term effect and risk factors for the timing of intra-aortic balloon pump (IABP) implantation with coronary artery bypass grafting (CABG) in high risk coronary artery disease (CAD) patients.

Methods: A total of 197 high risk CAD patients received IABP with CABG in our hospital from 2010-01 to 2015-12 were retrospectively analyzed. There were 91 (46.2%) male and the mean arterial pressure (MAP) was (70.3±8.2) mmHg. Based on IABP implantation time, the patients were divided into 2 groups: Pre-operative IABP group, $n=89$ and Intra-, post-operative IABP group, $n=108$. Peri-operative condition, durations of mechanical ventilation and ICU stay were compared between 2 groups; survival condition was studied by Kaplan-Meier analysis; risk factors causing 30-day mortality was

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 外科

作者简介: 王跃堂 主治医师 学士 主要从事心血管外科临床研究 Email:18611759057@163.com 共同通讯作者: 王现强

Email: 13331006960@163.com 王巍 Email: drweiwang0728@hotmail.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0232-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.006

assessed by Logistic regression analysis and its sensitivity and specialty was measured by ROC curve.

Results: The mean durations for aortic clamping and cardiopulmonary bypass were (86.7±37.3) min and (147.3±18.4) min in all 197 patients. The age, gender, blood levels of CK-MB c-TnI, creatinine, MAP and European cardiac surgery system scoring were similar between 2 groups, all $P>0.05$. Compared with Intra-, post-operative IABP group, Pre-operative IABP group had decreased CK-MB (130.6±25.4) mmol/L vs (149.7±18.2) mmol/L at 48h post-operation and mechanical ventilation time (81.5±10.3) h vs (107.9±11.5) h, less in-hospital stay (21.3±4.1) d vs (27.7±9.4) d, reduced acute kidney injury (3.4% vs 23.1%), brain complication (5.6% vs 19.4%) and 30-day mortality (4.5% vs 36.1%), all $P<0.05$. Kaplan-Meier analysis indicated that the median survival time was longer in Pre-operative IABP group, (27.9±1.2 vs 16.5±2.2) d $P<0.05$; Logistic regression analysis and ROC curve demonstrated that IABP re-implantation (OR=2.37, 95% CI 1.42-5.72, $P=0.01$) was an important risk factor for 30-day mortality with the sensitivity of 75.3% and specialty of 67.4%.

Conclusion: Pre-operative IABP implantation was helpful for decreasing post-operative level of CK-MB, reducing mechanical ventilation, in-hospital time and short-term mortality in high risk CAD patients; IABP re-implantation was the risk factor for short-term mortality.

Key words Intra-aortic balloon pump; Coronary artery disease; Coronary artery bypass grafting; Risk factors

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:232.)

冠脉动脉(冠脉)旁路移植术(CABG)是治疗严重冠心病的主要手段。接受 CABG 的冠心病患者常合并严重、广泛的冠脉病变,围手术期间常出现心功能不全、微循环障碍、甚至血流动力学紊乱等表现,预后极差,其中心原性休克患者的病死率可高达 50%~56%^[1]。目前,欧洲心脏手术风险评估系统(Euro SCORE)高危手术风险的患者(Euro SCORE ≥ 6 分)围手术期间常需主动脉内球囊反搏(IABP)进行辅助支持^[2]。研究发现,IABP 主要通过提高舒张压,增加冠脉灌注,降低心脏后负荷和心肌耗氧,增加外周循环的血流灌注,最终改善心脏和肾脏等器官的功能^[3]。尽管 IABP-SHOCK II 等大型的随机对照临床研究和一些荟萃分析发现^[4,5],IABP 置入对心肌梗死合并心原性休克的高危冠心病患者的短期和长期的死亡率均无明显影响。但是,IABP-SHOCK II 等研究入选患者多为接受经皮冠脉介入治疗(PCI)的患者,目前仍缺乏针对高危冠心病患者应用 IABP 辅助 CABG 的大规模的研究。同时,一些小规模队列研究发现,高危冠心病患者 CABG 前置入 IABP 辅助治疗可有显著的临床获益^[6-8]。然而,既往研究中术中或术后应用 IABP 多为临床病情恶化时被动使用。因此,IABP 置入时间目前仍无统一标准。本研究回顾性分析我院应用 IABP 辅助 CABG 的高危冠心病患者的临床资料,评价 IABP 置入时机对短期效果的影响,并分析死亡的危险因素。

并应用 IABP 辅助 CABG 治疗的 197 例高危冠心病患者,男性 91 例(46.2%),平均年龄为(62.7±8.4)岁,平均动脉压为(70.3±8.2) mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);其中 13 例患者合并室壁瘤手术(6.6%),室间隔穿孔修补术 2 例(1.0%),瓣膜置换术 11 例(5.6%);197 例患者的主动脉阻断时间为(86.7±37.3) min,体外循环平均时间为(147.3±18.4) min。根据 IABP 置入时间分为术前置入组($n=89$)和术中、术后置入组($n=108$)。IABP 置入均由经验丰富的术者完成。

纳入和排除标准:高危冠心病的诊断标准^[9]:(1) ≥ 3 支冠脉显著狭窄($> 90\%$);(2)冠脉左主干显著狭窄($> 90\%$);(3)左心室射血分数(LVEF) < 0.4 ,或纽约心脏协会(NYHA)心功能分级 III 级或者 IV 级;(4)急性心肌梗死或者药物难以控制的不稳定性心绞痛;(5)Euro SCORE ≥ 6 分。排除标准:(1)存在 IABP 置管禁忌症;(2)其他原因导致的心肌梗死;(3)脑出血急性期。

IABP 置入和管理:根据患者身高、体重选择 30 ml 或者 40 ml 由美国 Datascope Corp.生产的球囊反搏导管,局麻下经股动脉将球囊导管置于降主动脉,位于左锁骨下动脉开口下方 2~3 cm 处。连接球囊反搏仪,固定管路。确定球囊位置无误后,选择体表心电图 R 波为触发模式,以 1:1 进行球囊反搏,调整充放气时间,并观察症状、尿量、足背动脉搏动等变化。根据病情逐步调低辅助比例并减少血管活性药物的使用量。当患者症状明显好转,血流动力学稳定,末梢循环好,尿量 >30 ml/h 时,逐步停用 IABP。

其它相关治疗:所有患者术后在重症监护病房(ICU)持续监测心率、血压、尿量等变化,给予氧疗、镇痛镇静以及补充血容量、多巴胺等血管活性药

1 资料与方法

研究对象:选择我院 2010-01 至 2015-12 收治

物、他汀降脂、护胃等治疗。合并严重心律失常时给予抗心律失常药物,必要时电除颤、埋藏式自动复律除颤器、机械通气、连续肾脏替代、体外膜肺氧合(ECMO)治疗及其它对症治疗。机械通气维持呼气末正压(PEEP)值在 7~9 cmH₂O (1 cmH₂O=0.098 kPa),维持经皮血氧饱和度(SpO₂) 90% 以上。

观察指标:应用本科自行设计的数据收集表,观察并记录患者一般情况、既往病史、临床表现、心肌酶、血流动力学的变化、Euro SCORE 评分、机械通气时间、住院时间、急性肾损伤、脑并发症和术后 30 天病死率。

统计学方法:应用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差表示,采用独立样本 *t* 检验或连续校正 *t* 检验。计数资料以例(率)表示,各组间率的比较采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 生存分析评价两组的生存情况, Logistic 回归分析检测术后 30 天病死率的危险因素,应用受试者工作特征性(ROC)曲线和约登指数评估危险因素对病死率的最佳预测阈值和相应的敏感性和特异性,并以 ROC 曲线下面积(AUC)和 95% 可信区间(CI)表示。以 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

两组患者的一般临床资料比较(表 1):两组患者的年龄、性别比例、入院肌酸激酶同功酶值(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)值、血肌酐、心率、平均动脉压、心功能等差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者的一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	术前置入组 (n=89)	术中、术后置入组 (n=108)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	64.7 ± 7.4	62.3 ± 9.1	0.32	0.72
男性[例(%)]	44 (49.3)	47 (43.5)	0.31	0.73
吸烟[例(%)]	53 (59.6)	61 (56.4)	0.27	0.86
高血压[例(%)]	41 (46.1)	54 (50.0)	0.30	0.77
2 型糖尿病[例(%)]	15 (16.8)	20 (18.5)	0.43	0.67
高脂血症[例(%)]	17 (19.1)	19 (17.6)	0.41	0.69
心率(次/min)	95.6 ± 8.4	94.1 ± 9.4	0.44	0.67
MAP(mmHg)	66.7 ± 5.1	63.3 ± 7.3	0.82	0.21
CK-MB(mmol/L)	97.2 ± 9.4	95.1 ± 8.2	0.73	0.32
cTnI(μg/L)	16.1 ± 5.3	18.9 ± 6.4	1.43	0.09
血肌酐(mmol/L)	77.4 ± 8.3	79.1 ± 3.5	0.98	0.12
LVEF(%)	43.8 ± 13.6	44.8 ± 13.6	0.92	0.17
LM[例(%)]	31 (34.8)	43 (39.8)	0.66	0.42
三支病变[例(%)]	62 (69.7)	71 (65.7)	0.66	0.42
OPCABG[例(%)]	61 (68.5)	79 (73.1)	1.73	0.07
Euro SCORE(分)	10.3 ± 2.1	11.7 ± 2.3	0.87	0.19

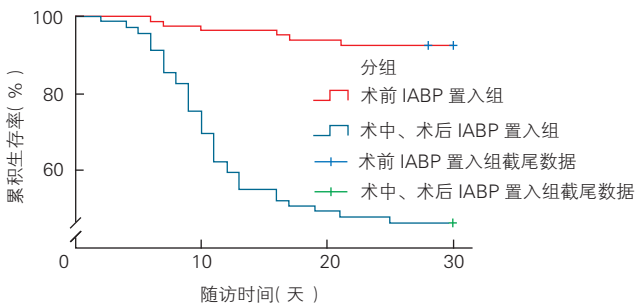
注:MAP:平均动脉压;CK-MB:肌酸激酶同功酶;cTnI:心肌肌钙蛋白 I;LVEF:左心室射血分数;LM:左主干;OPCABG:非体外循环冠状动脉旁路移植术;EuroSCORE:欧洲心脏手术风险评估系统。1 mmHg=0.133 kPa

两组患者的术中、术后 48 h、住院期间及随访期间结果比较(表 2):术中:两组患者的桥血管数比较差异无统计学意义($P > 0.05$),术前置入组的主动脉阻断时间和体外循环时间均短于术中、术后置入组,但两组的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。术后 48 h:两组患者的平均动脉压差异无统计学意义($P > 0.05$),但术前置入 IABP 组患者的 CK-MB 和 cTnI 峰值明显低于对照组(均 $P < 0.05$)。住院期间:197 例患者 13 例患者因急性肾衰竭使用血液净化装置(6.5%),21 例患者因病情加重在停用 IABP 后再次置入 IABP(10.7%);26 例患者发生脑并发症(13.2%),28 例出现急性肾损伤(14.2%),11 例患者同期行 ECMO 辅助治疗(5.6%),34 例患者住院期间死亡(17.3%);两组患者的血液净化率、IABP 再置入、机械通气时间、总住院时间、急性肾损伤、脑并发症和 ECMO 应用差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),术前置入 IABP 组患者的病死率较对照组明显减少($P < 0.05$)。术后随访 30 天:197 例患者最终有 43 例患者死亡(21.8%),两组间的短期病死率差异均有统计意义($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析显示,两组患者的生存时间差异具有统计学意义($d, 27.9 \pm 1.2$ vs $16.5 \pm 2.2, P < 0.05$, 图 1)。

表 2 两组患者的术中、术后 48 h、住院期间及 CABG 术后 30 天结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	术前置入组 (n=89)	术中、术后置入组 (n=108)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
术中				
桥血管支数(支)	3.04 ± 1.13	3.12 ± 1.32	0.96	0.14
移植血管来源[例(%)]				
乳内动脉	39 (32.7)	69 (38.9)	1.83	0.06
大隐静脉	80 (67.3)	108 (61.1)	1.62	0.08
主动脉阻断时间(min)	83.3 ± 24.9	89.5 ± 39.7	1.47	0.09
体外循环时间(min)	142.1 ± 16.7	149.7 ± 23.5	0.94	0.13
术后 48 h				
MAP(mmHg)	87.8 ± 18.4	85.4 ± 20.1	0.34	0.70
CK-MB 峰值(mmol/L)	130.6 ± 25.4	149.7 ± 18.2	9.38	0.00
cTnI 峰值(μg/L)	19.2 ± 5.3	24.9 ± 4.3	6.47	0.01
住院期间				
血液净化[例(%)]	4 (4.5)	9 (8.3)	4.78	0.03
IABP 再置入[例(%)]	6 (7.8)	15 (13.8)	4.11	0.04
机械通气时间(h)	81.5 ± 10.3	107.9 ± 11.5	5.64	0.01
总住院时间(d)	21.3 ± 4.1	27.7 ± 9.4	3.87	0.04
急性肾损伤[例(%)]	3 (3.4)	25 (23.1)	16.83	0.00
脑并发症[例(%)]	5 (5.6)	21 (19.4)	13.37	0.00
ECMO 辅助[例(%)]	3 (3.4)	8 (7.4)	4.34	0.03
病死率[例(%)]	3 (3.4)	31 (28.7)	37.64	0.00
CABG 术后 30 天				
病死率[例(%)]	4 (4.5)	39 (36.1)	45.83	0.00

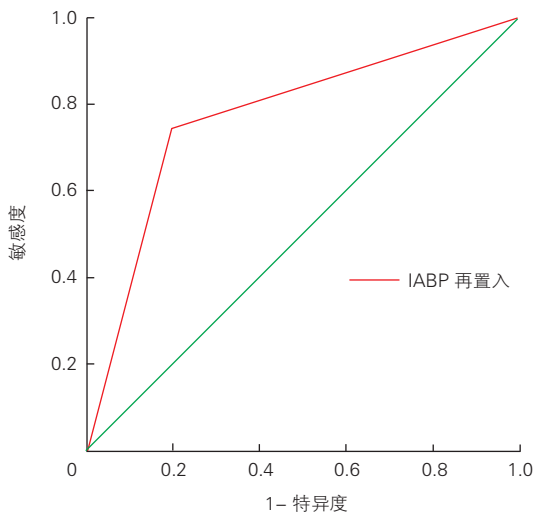
注:MAP:平均动脉压;CK-MB:肌酸激酶同功酶;cTnI:心肌肌钙蛋白 I;IABP:主动脉内球囊反搏;ECMO:体外膜肺氧合;CABG:冠状动脉旁路移植术。1 mmHg=0.133 kPa



注: IABP: 主动脉内球囊反搏

图 1 两组患者 Kaplan-Meier 生存分析

术后 30 天死亡的危险因素 Logistic 回归分析(图 2): 将 197 例患者的基本资料, 包括年龄、性别比例、体重指数、冠心病危险因素、既往病史、血流动力学指标、心肌酶、肌酐等指标做对患者术后 30 天病死率的 Logistic 回归分析, 结果显示再置入 IABP 为预测术后 30 天病死率的独立危险因素 [比值比 (OR) = 2.37, 95% CI, 1.42~5.72, $P=0.01$]。ROC 曲线显示再次置入 IABP 预测患者术后 30 天病死率的敏感性为 75.3%, 特异性为 67.4%。



注: IABP: 主动脉内球囊反搏

图 1 术后 30 天病死率危险因素的受试者工作特征曲线

3 讨论

IABP 是最常用的 CABG 治疗严重冠心病的辅助循环装置。理论上说, IABP 可以更好的保证冬眠心肌的充足血供, 挽救更多心肌。基础研究发现, IABP 可迅速改善心原性休克患者的血流动力学, 增加冠脉和外周循环的血流灌注^[10]。临床研

究证实术前应用 IABP 可避免或减轻心肌非坏死区的重塑和扩大, 甚至可以增加脑、肾等重要器官的血流灌注^[3,11,12]。因此, IABP 预先置入有可能改善重症冠心病患者围手术期的心肌缺血-再灌注损伤, 改善心功能。

研究发现, 术前预防置入 IABP 能降低术后心肌标志物水平。CK-MB 和 cTnI 是常用的心肌损伤的标志物。正常情况下, 高危手术患者的心肌标志物在术后即刻开始增高, 24 h 左右达到高峰, 之后逐渐下降^[13]。王金宏等^[14]发现术前置入 IABP 组患者术后 8 h、48 h 和 72 h 的 CK-MB、cTnI 水平均显著低于术前未应用 IABP 的患者(均 $P<0.05$)。此外, 术前置入 IABP 组患者的术后 12 h、24 h、36 h、48 h 和 72 h 的血乳酸水平也明显低于对照组。同既往研究类似, 我们的研究也证实, IABP 应用不仅有利于稳定血流动力学指标, 提高平均动脉压, 减少体外循环时间, 而且术前预防应用能显著降低高危手术患者术后 24 h 的 CK-MB 和 cTnI 的峰值。然而, 还需要更多研究来验证 IABP 预先置入对 CABG 治疗严重冠心病患者的心肌损伤的影响。

一些回顾性研究和小型的临床试验发现^[15-17], 术前预防性应用 IABP 可以改善高危心脏外科手术患者的预后。一些研究证实术前置入 IABP 组的 30 天病死率明显降低, 而且术后随访 2 年时病死率也显著降低^[16,17]。然而, 既往研究中术前置入 IABP 组患者的病情较术中、术后置入组轻。在 IABP-SHOCK II 研究中, 约 80% 患者 IABP 在 PCI 后即刻置入; 但最终随访发现, IABP 预先置入和术后置入对病死率无显著影响^[14]。由于本研究中入选的患者为高危冠心病患者, 病情明显较既往研究入选的患者严重, 我们发现对高危 CABG 患者术前置入 IABP 的治疗效果较为显著, 不仅可降低呼吸机支持时间和住院时间, 而且对术后 30 天的病死率有显著影响。Poirier 等^[18]证实术前应用 IABP 能够降低高危 CABG 患者的住院期间和术后 30 天的病死率, 目前仍需要更多研究验证 IABP 置入时间对预后的影响。

IABP 再次置入患者的预后差。IABP 再次置入常提示病情平稳后恶化、加重, IABP 置入时间和住院时间延长, 常提示预后不良。Ding 等^[19]研究表明 IABP 置入时机是预后不良的独立危险因素, 预先置入 IABP 可降低短期病死风险。在我们的研究中, 21 例 (10.7%) 患者因病情加重在停用 IABP 后再次置入 IABP, 其中 17 例患者随访 30 天时死亡。与上

述研究一致, 本研究发现 IABP 置入时机与预后显著相关, IABP 再置入是高危 CABG 患者短期死亡的独立危险因素。

然而, 虽然术前应用 IABP 可改善预后, 但在既往的多个大型研究中术前应用 IABP 的比例并未明显高于术中、术后应用 IABP 的比例。张晗等^[20]对北京安贞医院 6 208 例心脏手术患者随访发现, 103 例患者中 38 例为术前置入 IABP, 65 例为术中、术后置入。导致术前应用 IABP 比例不高的原因主要是对相关危险因素认识不足。Saura 等^[21]发现病情严重程度也与预后明显相关。此外, 本研究发现 IABP 再置入的患者病情再次加重, 住院时间延长, 这些患者的预后不良。同时, 虽然越来越多研究支持高危冠心病患者术前应用 IABP, 但多数为观察性研究, 病例数少, 研究质量不高, 而相关的随机对照研究并不支持 IABP 术前预先置入^[22], 因此 IABP 预先置入的临床获益仍不确定, 需要更多的研究证实。

总之, IABP 置入时机对高危 CABG 患者的短期临床结局无显著影响; 但 IABP 预先置入可降低术后心肌酶峰值, 缩短呼吸机支持时间和住院时间, 降低短期病死率。IABP 再置入是短期病死率的独立危险因素, 但仍需更多高质量的研究验证 IABP 预防应用对高危冠心病 CABG 手术患者的临床获益。

参考文献

- 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南. 中华心血管病杂志, 2015, 43: 380-393.
- Gogbashian A, Sedrakyan A, Treasure T. EuroSCORE: a systematic review of international performance. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 25: 695-700.
- 崔锦钢, 吴元, 赵冬云, 等. 主动脉内球囊反搏在急性冠状动脉综合征治疗中的临床应用及并发症情况分析. 中国循环杂志, 2015, 30: 107-110.
- Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med, 2012, 367: 1287-1296.
- Romeo F, Acconcia MC, Sergi D, et al. Percutaneous assist devices in acute myocardial infarction with cardiogenic shock: Review, meta-analysis. World J Cardiol, 2016, 8: 98-111.
- Patel MR, Smalling RW, Thiele H, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. JAMA, 2011, 306: 1329-1337.
- 蒙延海, 常谦, 王永云, 等. 高危病人冠状动脉旁路移植术前预防性应用主动脉内球囊反搏泵的临床效果 - meta 分析. 中国循环杂志, 2014, 29: 94-98.
- 房勤, 张玉海, 谷天祥, 等. 心脏手术围术期主动脉内球囊反搏的临床应用. 中国循环杂志, 2010, 25: 299-301.
- 王睿, 陈鑫, 徐明, 等. 术前主动脉置入主动脉内球囊反搏在极高危冠状动脉旁路移植患者中的应用. 中华外科杂志, 2013, 51: 808-811.
- van Nunen LX, Noc M, Kapur NK, et al. Usefulness of Intra-aortic Balloon Pump Counterpulsation. Am J Cardiol, 2016, 117: 469-476.
- Takami Y, Masumoto H. Effects of intra-aortic balloon pumping on graft flow in coronary surgery: an intraoperative transit-time flowmetric study. Ann Thorac Surg, 2008, 86: 823-827.
- Abdel-Wahab M, Saad M, Kynast J, et al. Comparison of hospital mortality with intra-aortic balloon counterpulsation insertion before versus after primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 2010, 105: 967-971.
- Singh S, Kapoor A, Agarwal SK, et al. Differential release kinetics of cardiac biomarkers in off-pump coronary bypass. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2014, 22: 674-681.
- 王金宏, 杨峰, 江春景, 等. 术前预防性应用主动脉内球囊反搏对高危患者非体外循环冠状动脉旁路移植术后心肌标志物和乳酸的影响. 中华体外循环杂志, 2015, 13: 203-208.
- Holman WL, Li Q, Kiefe CI, et al. Prophylactic value of preincision intra-aortic balloon pump: analysis of a statewide experience. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000, 120: 1112-1119.
- Kang N, Edwards M, Larbalestier R. Preoperative intraaortic balloon pumps in high-risk patients undergoing open heart surgery. Ann Thorac Surg, 2001, 72: 54-57.
- Böning A, Buschbeck S, Roth P, et al. IABP before cardiac surgery: clinical benefit compared to intraoperative implantation. Perfusion, 2013, 28: 103-108.
- Poirier Y, Voisine P, Plourde G, et al. Efficacy and safety of preoperative intra-aortic balloon pump use in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol, 2016, 207: 67-79.
- Ding W, Ji Q, Wei Q, et al. Prophylactic application of an intra-aortic balloon pump in high-risk patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. Cardiology, 2015, 131: 109-115.
- 张晗, 来永强, 李进华, 等. 主动脉内球囊反搏在极高危冠状动脉旁路移植患者围术期的应用. 中华胸心血管外科杂志, 2012, 28: 24-27.
- Saura E, Savola J, Gunn J. A 6-Year Single-Center Experience of Intra-aortic Balloon Pump Treatment--Retrospective Analysis of 223 Patients. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2015, 29: 1410-1414.
- Ranucci M, Castelvechio S, Biondi A, et al. A randomized controlled trial of preoperative intra-aortic balloon pump in coronary patients with poor left ventricular function undergoing coronary artery bypass surgery. Crit Care Med, 2013, 41: 2476-2483.

(收稿日期: 2016-05-25)

(编辑: 曹洪红)

临床研究

高血压前期患者升主动脉可扩张性特征及危险因素研究

赵埴飏, 刘波, 徐俊青, 周祖华, 贾崇富

摘要

目的: 探讨高血压前期患者的升主动脉可扩张性特征及其危险因素。

方法: 入选我院接受回顾性心电门控冠状动脉计算机断层摄影术(CT)成像检查的健康体检或临床怀疑冠心病的所有患者。共 206 例纳入研究, 其中理想血压组 85 例和高血压前期组 121 例。采用 128 层双源 CT。将原始数据每间隔 5% RR 间期进行全时相重建。以垂直于左冠状动脉主干发出主动脉根部层面为参考平面, 取其上 25 mm 作为感兴趣层面。计算升主动脉可扩张性。

结果: 高血压前期组升主动脉可扩张性明显小于理想血压组 ($P<0.01$)。高血压前期组升主动脉标化 Ss 较理想血压组增大, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。升主动脉可扩张性在性别、高血脂与血脂正常之间均无差异。相关性分析显示升主动脉可扩张性与年龄 ($r=-0.69, P=0.001$)、收缩压 ($r=-0.37, P=0.001$)、脉压 ($r=-0.43, P=0.001$) 和糖化血红蛋白 ($r=-0.43, P<0.05$) 之间呈负相关。年龄 (标化 $\beta=-0.66, P=0.001$) 和收缩压 (标化 $\beta=-0.44, P=0.001$) 是升主动脉可扩张性减退的独立影响因素。

结论: 在不增加造影剂用量和辐射剂量的前提下, 利用回顾性心电门控冠状动脉 CT 成像早期检测高血压前期人群升主动脉可扩张性变化及其危险因素, 有助于识别危险性较高的个体。

关键词 高血压; 升主动脉; 血管舒张

Investigation of Ascending Aortic Distensibility and Risk Factors in Pre-hypertension Patients

ZHAO Zhi-biao, LIU Bo, XU Jun-qing, ZHOU Zu-hua, JIA Chong-fu.

Department of Radiology, Yankuang Group General Hospital, Zoucheng (273500), Shandong, China

Corresponding Author: JIA Chong-fu Email: wxz1128@163.com

Abstract

Objective: To explore the features of ascending aortic distensibility (AAD) and risk factors in pre-hypertension (PHT) patients.

Methods: A total of 206 participants who received retrospective ECG-triggered coronary CTA by physical check-up or by clinically suspected coronary artery disease (CTA) were enrolled. The participants were divided into 2 groups: Control group, the subjects with normal blood pressure, $n=85$ and Pre-hypertension group, $n=121$. A 128 slice dual-source CT scanner was used and the image was automatically reconstructed at every 5% absolute phases in entire R-R interval. The beginning of left coronary artery plane was defined as the reference and 25 mm above the reference plane was defined as interested region. ADD value was calculated.

Results: Compared with Control group, Pre-hypertension group had decreased AAD, $P<0.01$ and similar normalized cross-sectional area (Ss), $P>0.05$; ADD value was similar among different gender and blood lipid levels. Correlation analysis presented that AAD was negatively related to age ($r=-0.69, P=0.001$), systolic blood pressure ($r=-0.37, P=0.001$), pulse pressure ($r=-0.43, P=0.001$) and glycosylated hemoglobin ($r=-0.43, P<0.05$). Age and systolic blood pressure were the independent risk factors for AAD decline (standardized $\beta=-0.66, P=0.001$) and (standardized $\beta=-0.44, P=0.001$).

Conclusion: Without additional contrast media consumption and radiation dosage, retrospective ECG-triggered coronary CTA may detect AAD changes with risk factors at the early stage in pre-hypertension patients which is helpful to

作者单位: 273500 山东省邹城市, 兖矿集团总医院 放射科(赵埴飏、刘波、徐俊青); 海军旅顺红营子干休所(周祖华); 大连医科大学附属第一医院 心脏 CT 检查科(贾崇富)

作者简介: 赵埴飏 主治医师 学士 主要从事心血管影像专业 Email: zhaobiao1971717@163.com 通讯作者: 贾崇富 Email: wxz1128@163.com
中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0237-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.007

distinguish the high risk individuals.

Key words Hypertension; Ascending aorta; Vasodilation

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:237.)

基于 Lewington 等^[1]和 Vasan 等^[2]两个标志性的研究,2007 年美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第 7 次报告(JNC7)提出了“高血压前期”这一重要概念,即收缩压 120~139 mmHg 和(或)舒张压 80~89 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)^[3]。高血压前期可引起动脉弹性减退^[4],而弹性减退是高血压前期发展为高血压的潜在重要原因^[5,6],因此及早检测到动脉弹性的改变有重要的意义。目前已有多种无创手段检测动脉弹性功能,其中脉搏波传导速度因其简单、方便、重复性好等优势已广泛应用于临床。但脉搏波传导速度有诸多缺陷,结果受到一定程度的质疑^[7,8]。而且忽略了升主动脉这一重要部位的弹性。Redheuil 等^[9]研究证实,升主动脉弹性减退是全因死亡和心血管事件的独立预测因素。随着冠状动脉计算机断层摄影术(CT)在临床上的应用越来越广泛。除评价形态学外,研究已报道利用其检测升主动脉弹性的可行性,且无需增加造影剂用量和辐射剂量^[10,11]。而且在主动脉老龄化和硬化发展过程中,升主动脉弹性损害最重^[12,13],可扩张性是反应血管弹性早期改变的灵敏指标^[10,14]。因此理论上,高血压前期患者的升主动脉可扩张性减退应较脉搏波传导速度更早、更重。本研究旨在探讨高血压前期患者的升主动脉可扩张性及其危险因素,为临床早期预防病理性高血压提供有价值的理论依据。

1 资料与方法

研究人群:入选 2014-01 至 2015-06 我院接受回顾性心电门控冠状动脉 CT 成像检查的健康体检或临床怀疑冠心病的所有患者。排除条件:高血压、糖尿病、慢性肾脏疾病[估算肾小球滤过率 <60 ml/(min·1.73m²)]、肾动脉狭窄、心力衰竭、瓣膜病、先天性心脏疾病、严重心律失常、心率 ≥ 100 次/min 和严重非心血管疾病(甲状腺疾病、肿瘤等)病史。排除图像错层、造影剂充盈欠佳等图像质量较差者。共 206 例纳入研究。在未服用抗高血压药物前提下,理想血压为收缩压 <120 mmHg 和舒张压 <80 mmHg,高血压前期为收缩压 120~139 mmHg 和(或)舒张压 80~89 mmHg^[3]。共 206 例患者分为理想

血压组($n=85$)和高血压前期组($n=121$)。所有研究对象于 CT 检查前一周内收集基本临床资料和行血压测量、采血和留尿。本研究获我院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

基本临床资料:所有检查者空腹 8 h 以上,清晨采血、留尿;测定血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇、尿酸、肌酐;测量身高、体重并计算体重指数;利用中国改良的简化 MDRD 公式估算肾小球滤过率^[15]。

CT 成像技术及量化分析:使用 128 层双源 CT 扫描仪(SOMATOM Definition Flash, Siemens Healthcare, Forchheim, German)行冠状动脉 CT 成像扫描。扫描范围自气管隆突水平至心脏膈面。应用德国 Ulrich 双筒高压注射器经肘前静脉行对比剂(优维显 300)三期注射,第一、二时相分别注射对比剂 45~55 ml 和 25~35 ml,流速分别为 5.0~5.5 ml/s 和 3.5~4.0 ml/s;第三时相注射生理盐水 30 ml,流速 4.0 ml/s。应用对比剂示踪法,在升主动脉层面选择感兴趣区,当 CT 值达到 100 HU 时,延迟 5 s 自动触发扫描。扫描模式为回顾性心电门控序列,管电压及电流根据体重指数适当调节。转速:0.28 s/r,重建层厚和间隔分别为 0.75 mm 和 0.5 mm,所有检查者在扫描前、后均由护士测得上臂肱动脉血压水平,包括收缩压(Ps)及舒张压(Pd),并计算脉压值(dp)。

将原始数据每间隔 5% RR 间期进行全时相自动离线重建,Kernel 值(卷积核)B26f,共得到 5%、10%...100%等 20 个时相数据,所有图像传送至 Syngo 工作站进行分析。对每一时相数据选择测量起点和终点,采用 INSPACE 软件沿血管走行自动生成经过血管中心的曲线(必要时手动调整),本研究参考 Li 等^[10]对升主动脉的测量方法,手动选择测量起点和终点,软件自动生成沿升主动脉中心走行的曲线,以垂直于冠状动脉左主干发出主动脉根部的层面为参考平面,取其上 25 mm 作为感兴趣层面,阈值定在 > 200 HU,升主动脉的轮廓自动勾画出来(必要时手动调整),分别测得 20 个相位感兴趣区层面截面积。最后确定最大面积(Sd)与最小面积(Ss)(图 1)。测量者(熟练使用此软件的医师)均在不清楚所有资料前提下测量两次数据,如果两次结果差异超过 5%,则进行第三次测量。根据公式升主动脉可

扩张性 $= [(S_s - S_d) / S_d] / (P_s - P_d)$ 计算升主动脉可扩张性^[10]。然后用体表面积对 S_s 进行标化。

将高血压前期患者资料分为分类资料和连续资料, 分类资料包括性别、吸烟情况、高血脂, 比较组间升主动脉可扩张性是否有差异。连续资料包括年龄、体重指数、 P_s 、 P_d 、 dp 、肌酐、估算肾小球滤过率、尿酸、血糖、糖化血红蛋白, 分析升主动脉可扩张性与变量间的相关性。然后以升主动脉可扩张性为因变量, 以有意义的因素为自变量进行多元回归分析。

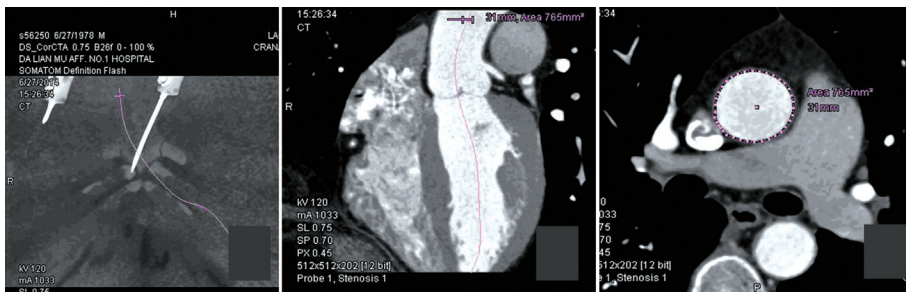


图 1 升主动脉感兴趣层面截面积的计算机断层摄影术测量方法

统计学分析: 采用 SPSS19.0 统计学软件。计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以百分率表示。连续变量使用独立样本 t 检验。计数资料采用卡方检验。相关性分析采用 Pearson 或 Spearman 相关分析。采用多元逐步线性回归分析甄选升主动脉可扩张性的独立影响因子。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

升主动脉可扩张性在男女和高血脂与血脂正常之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。相关性分析显示升主动脉可扩张性与年龄 ($r = -0.69, P = 0.001$)、 P_s ($r = -0.37, P = 0.001$)、 dp ($r = -0.43, P = 0.001$) 和糖化血红蛋白 ($r = -0.43, P < 0.05$) 之间呈负相关。年龄 (标化 $\beta = -0.66, P = 0.001$) 和收缩压 (标化 $\beta = -0.44, P = 0.001$) 是升主动脉可扩张性减退的独立影响因子。

2 结果

理想血压组和高血压前期组间资料比较 (表 1): 除 P_s 、 P_d 和 dp 外, 年龄、性别、体重指数、空腹血糖、糖化血红蛋白、肌酐、估算肾小球滤过率和血脂检测指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。高血压前期组升主动脉可扩张性明显小于理想血压组 ($P < 0.01$)。高血压前期组升主动脉标化 S_s 较理想血压组增大, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

我们的结果显示, 高血压前期患者升主动脉可扩张性较理想血压者减退, 且早于升主动脉形态学改变; 年龄和收缩压为高血压前期患者升主动脉可扩张性减退的独立影响因素。

血压升高是主动脉弹性下降重要的加速因子, 并互为因果。本研究显示高血压前期患者的升主动脉可扩张性较理想血压者明显减退。Gurunathrao 等^[16] 和 Gedikli 等^[4] 研究亦显示高血压前期人群脉搏传导速度较健康人群显著增加。弹性减退可导致大动脉缓冲功能下降, 心脏后负荷增加, 进而引起血压进一步增高, 进展为病理性高血压。这与最近研究认为弹性减退在高血压之前已存在, 提示弹性减退是高血压发生的潜在重要原因是相符的^[15, 6]。但高血压前期组与理想血压组比较, 升主动脉标化 S_s 差异无统计学意义, 提示血压水平升高所造成的升主动脉可扩张性损害早于管腔扩张这一形态学损害。反之, 我们相信即使高血压前期患者的升主动脉形态未提示明显改变, 而升主动脉可扩张性异常亦提示患者升主动脉损害或处于其早期阶段。同时, 弹性减退不仅是血管早期损害的标志, 也是心血管事件和全因死亡的独立预测因子^[17, 18]。因此, 早期

表 1 理想血压组和高血压前期组间资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	理想血压组 (n=85)	高血压前期组 (n=121)	P 值
年龄 (岁)	51.43 \pm 12.42	51.97 \pm 12.86	0.89
男 [例 (%)]	40 (47.0)	60 (49.6)	0.45
体重指数 (kg/m ²)	23.8 \pm 5.3	24.5 \pm 4.0	0.40
收缩压 (mmHg)	106.1 \pm 10.3	128.1 \pm 9.2	<0.01
舒张压 (mmHg)	67.7 \pm 8.6	77.3 \pm 9.5	<0.01
脉压 (mmHg)	38.4 \pm 7.7	47.0 \pm 10.8	<0.01
肌酐 (μ mol/L)	63.9 \pm 9.2	58.7 \pm 11.3	0.27
eGFR [ml/(min \cdot 1.73 m ²)]	130.6 \pm 37.3	139.2 \pm 21.2	0.62
糖化血红蛋白 (%)	5.4 \pm 0.4	5.4 \pm 0.4	0.81
空腹血糖 (mmol/L)	4.7 \pm 0.2	4.8 \pm 0.8	0.37
尿酸 (μ mol/L)	299.5 \pm 163.9	326.4 \pm 95.1	0.57
总胆固醇 (mmol/L)	4.8 \pm 0.9	4.9 \pm 0.8	0.79
甘油三酯 (mmol/L)	1.6 \pm 0.9	1.7 \pm 0.8	0.70
LDL-C (mmol/L)	2.7 \pm 0.8	2.8 \pm 0.8	0.56
HDL-C (mmol/L)	1.2 \pm 0.4	1.2 \pm 0.2	0.69
标化 S_s (mm ² /m ²)	362.7 \pm 108.7	397.7 \pm 103.7	0.15
升主动脉可扩张性 (10 ⁻³ /mmHg)	3.9 \pm 2.0	2.7 \pm 1.3	<0.01

注: eGFR: 估算肾小球滤过率; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; S_s : 舒张期最小截面积。1 mmHg=0.133 kPa

检测高血压前期患者升主动脉可扩张性改变,对有效预防和延缓高血压及心血管事件的发生至关重要。

目前,如何对高血压前期进行干预,进而减少心血管事件是值得探讨的。临床研究表明,对无心血管疾病及糖尿病的高血压前期人群进行降压治疗后,无心血管事件获益,仅能够延缓高血压的发生^[19]。选择何种人群干预是一个值得探讨的关键问题。本研究提示,高血压前期患者升主动脉可扩张性较理想血压者明显下降,因此是否可选择已出现升主动脉可扩张性减退的人群进行重点干预以及如何干预,需要进一步研究明确。

在各种影响因素中,年龄对大动脉弹性起重要作用是公认的。本研究结果亦显示年龄是高血压前期患者升主动脉可扩张性减退的独立影响因素,除此之外收缩压也是其独立影响因素。Gurunathrao 等^[16]研究亦认为收缩压是高血压前期患者动脉僵硬增加的独立影响因素。所以,关注高血压前期患者的收缩压可能较舒张压更有临床意义。另外,吸烟也是导致血管弹性功能减退的重要危险因素^[20]。高血压前期人群较理想血压更易存在肥胖、血糖、血脂代谢异常等多危险因素聚集的可能性,这种聚集状态对心脑血管功能影响更大^[21, 22]。本研究高血压前期组的体重指数、血脂、空腹血糖仍略高于理想血压组。肥胖、血脂、血糖在血压水平升高阶段对血管功能同样具有影响,应当加强对高血压前期患者以上危险因素的早期控制,改善血管功能。

局限性:本研究为横断面分析,不能得出上述结果的因果关系和具体机制。再者,本研究利用测量肱动脉血压的方法代替中心动脉血压存在一定的差异,所以计算出来的升主动脉可扩张性也有一定的误差。

总之,在不增加造影剂用量和辐射剂量的前提下,利用回顾性心电门控冠状动脉 CT 成像早期检测高血压前期人群升主动脉可扩张性变化及其危险因素,有助于识别危险性较高的个体,对延缓和控制高血压及心脑血管事件的发生具有重要意义。

参考文献

- [1] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration. Lancet*, 2002, 360: 1903-1913.
- [2] Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1291-1297.
- [3] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh

report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003, 42: 1206-1252.

- [4] Gedikli O, Kiris A, Ozturk S, et al. Effects of prehypertension on arterial stiffness and wave reflections. *Clin Exp Hypertens*, 2010, 32: 84-99.
- [5] Weisbrod RM, Shiang T, Al Sayah L, et al. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. *Hypertension*, 2013, 62: 1105-1110.
- [6] Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*, 2012, 308: 875-881.
- [7] Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, et al. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). *Biomed Pharmacother*, 2004, 58 (Suppl 1): S95-98.
- [8] Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, et al. Cardio-ankle vascular index is a new noninvasive parameter of arterial stiffness. *Circ J*, 2007, 71: 1710-1714.
- [9] Redheuil A, Wu CO, Kachenoura N, et al. Proximal Aortic Distensibility Is an Independent Predictor of All-Cause Mortality and Incident CV Events The MESA Study. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 2619-2629.
- [10] Li N, Beck T, Chen J, et al. Assessment of thoracic aortic elasticity: a preliminary study using electrocardiographically gated dual-source CT. *Eur Radiol*, 2011, 21: 1564-1572.
- [11] Schlicht MS, Khanafar K, Duprey A, et al. Experimental foundation for in vivo measurement of the elasticity of the aorta in computed tomography angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2013, 46: 447-452.
- [12] Wong DT, Narayan O, Leong DP, et al. Regional aortic distensibility and its relationship with age and aortic stenosis a computed tomography study. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2015, 31: 1053-1062.
- [13] Wang W, Guo W, Liu XP, et al. Study of ascending aortic elasticity in the Chinese population with a high risk of aortic diseases. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 3381-3390.
- [14] Liang W, Chen D, Chen W, et al. The ascending aortic elasticity feature in normotensive subjects: evaluation with coronary CT angiography. *Clin Imaging*, 2014, 38: 686-692.
- [15] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 2937-2944.
- [16] Gurunathrao PS, Manjunatha A, Kanti DK. Evaluation of arterial stiffness in elderly with prehypertension. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2015, 59: 16-22.
- [17] Kawai T, Ohishi M, Onishi M, et al. Prognostic impact of regional arterial stiffness in hypertensive patients. *Heart Vessels*, 2015, 30: 338-346.
- [18] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, 2012, 60: 556-562.
- [19] Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*, 2009, 27: 2121-2158.
- [20] Zhang P, Guo R, Li Z, et al. Effect of smoking on common carotid artery wall elasticity evaluated by echo tracking technique. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40: 643-649.
- [21] 罗晓佳, 吕政兵, 洪必茨, 等. 成都地区中老年人高血压前期合并糖尿病前期患病率及影响因素分析. *中国循环杂志*, 2015, 10: 984-988.
- [22] 梁金排, 茶春喜, 罗仁. 正常高值血压者血压晨峰与冠状动脉病变严重程度的相关性. *中国循环杂志*, 2015, 30: 265-268.

(收稿日期: 2016-06-20)

(编辑: 漆利萍)

临床研究

高血压患者药物治疗前后股、腘动脉结构及功能变化分析

阚艳敏, 李建, 马琳, 孙萌, 马春, 李宁

摘要

目的: 探讨高血压患者药物治疗前后股、腘动脉结构及功能变化情况。

方法: 选择 2010-03 至 2016-01 期间我院门诊就诊及住院的高血压患者 201 例, 按高血压级别共分为 3 组, 即 I 组(1 级高血压患者 72 例)、II 组(2 级高血压患者 68 例)、III 组(3 级高血压患者 61 例), 持续 3 个月降压治疗, 血压降至 140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以下。应用二维超声心动图检测 3 组高血压患者治疗前后股、腘动脉的内-中膜厚度(IMT), 应用血管回声跟踪(ET)技术检测上述血管的弹性功能参数: 僵硬度(β)、压力应变弹性系数(E_p)、顺应性(AC)及脉搏波传导速度(PWV)。分析各组治疗前、后 IMT 及弹性参数的变化。

结果: 与治疗前比, 三组高血压患者治疗后股动脉 IMT 减低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 治疗后三组高血压患者腘动脉 IMT 较治疗前未见减低, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 三组高血压患者的股、腘动脉的弹性参数 β 、 E_p 、PWV 值均较治疗前减低, AC 增加, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 药物治疗能有效改善高血压病患者股、腘动脉的弹性; 二维超声心动图联合 ET 技术可动态监测高血压患者下肢动脉的血管弹性变化, 为评价临床疗效提供客观依据。

关键词 高血压; 血管; 超声心动描记术

Structural and Functional Changes of Femoral and Popliteal Arteries in Hypertension Patients Before and After Drug Therapy

KAN Yan-min, LI Jian, MA Lin, SUN Meng, MA Chun, LI Ning.

Department of Ultrasound, Affiliated Hospital to North China University of Science and Technology, Tangshan (063000), Hebei, China

Corresponding Author: MA Lin, Email: malintsh@163.com

Abstract

Objective: To explore the structural and functional changes of femoral and popliteal arteries in hypertension patients before and after drug therapy.

Methods: A total of 201 hypertension patients treated in our hospital from 2010-03 to 2016-01 were studied. Based on blood pressure levels, the patients were divided into 3 groups: Grade-1 group, $n=72$, Grade-2 Group, $n=68$ and Grade-3 group, $n=61$. The patients were treated for 3 months and blood pressure was reduced below 140/90 mmHg. The intima-media thickness (IMT) of femoral and popliteal arteries was measured by two-dimensional ultrasound, blood vessel elasticity parameters of β , E_p , AC and PWV were determined by ET technology. The differences were compared between pre- and post-medication.

Results: Compared with pre-medication, post-medication IMT in femoral artery was decreased in 3 groups, all $P<0.05$ and IMT in popliteal artery was similar, $P>0.05$; blood vessel elasticity parameters of β , E_p , PWV were decreased in 3 groups and AC was increased, all $P<0.05$.

Conclusion: Drug therapy could effectively improve the elasticity of femoral and popliteal arteries in hypertension patients; two-dimensional ultrasound combining ET technology may dynamically monitor vascular elasticity of lower extremity which provides an objective basis for evaluating medication efficacy in clinical practice.

Key words Hypertension; Blood vessel; Echocardiography

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:241.)

作者单位: 063000 河北省唐山市, 华北理工大学附属医院 超声科

作者简介: 阚艳敏 主治医师 硕士 主要从事心脏超声相关研究 Email: wuxiny_2009@163.com 通讯作者: 马琳 Email: malintsh@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0241-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.008

下肢动脉的粥样硬化是高血压常见外周血管并发症,随着我国人口老龄化的加剧,高血压导致的双下肢动脉粥样硬化闭塞已成威胁广大人民身心健康的重要问题^[1]。研究表明,动脉硬化的早期表现主要是血管内皮功能下降,血管弹性减低^[2],因此早期进行干预,并对血管内皮功能进行监测,对提高高血压患者的生活质量有重要意义。本研究旨在应用二维超声联合血管回声跟踪(ET)技术对高血压患者的下肢动脉弹性功能进行监测,以期临床早期干预及评估降压药物的降压疗效提供依据。

1 资料与方法

研究对象:选择我院 2010-03 至 2016-01 期间门诊查体及住院诊断为原发性高血压患者 201 例,男性 103 例,女性 98 例,年龄 28~64 岁,按血压水平分为 I 组(1 级高血压患者 72 例)、II 组(2 级高血压患者 68 例)、III 组(3 级高血压患者 61 例)。纳入标准:高血压患者均符合中国高血压防治指南(2010 年修订版)^[3]中原发性高血压的诊断标准;为初次发现高血压者或者未规律服用降压药物有效控制血压者;经常规血管超声检查股、腘动脉内未发现粥样硬化斑块者。排除标准:患有冠状动脉粥样硬化性心脏病、心脏瓣膜病、高脂血症、糖尿病、心功能不全、肝肾功能不全、甲状腺功能亢进及由各种原因导致的继发性高血压、脑梗死、脑出血等疾病者。

仪器与方法:应用日本 ALOKA 公司的 α -10 型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 7.5~13 MHz,配有 ET 技术。血压测量:于受检者平静状态下时,采用标准袖带水银柱式血压计测量右上肢血压 3 次,取平均值,连接同步心电图记录。超声检查:扫查下肢动脉时,受检者分别取仰卧位及俯卧位,充分暴露双下肢及双侧腘窝,探头置于腹股沟处及腘窝中点处纵切,清晰显示股动脉及腘动脉。在股及腘动脉中段分别测量动脉内-中膜厚度(IMT),测量三次取平均值。将取样点置于股动脉分叉处上缘上方 2.0 cm 处,清晰显示血管前、后壁中膜;将取样门分别置于股、腘动脉前后壁中-外膜交界处,启动 ET 技术,实时跟踪描记动脉前后壁收缩期及舒张期的运动轨迹,以曲线形式显示,并储存。确认图像描记符合要求后,输入收缩压和舒张压,即刻进行分析并存储所获得的数据,记录反映动脉弹性的相关参数:僵硬度(β)、压力应变弹性系数

(Ep)、顺应性(AC)及脉搏波传导速度(PWV),血管内皮功能降低时, β 、Ep 及 PWV 数值升高,AC 值降低。

所有高血压患者均采用同类别临床常规降压药物及常规剂量阿司匹林药物治疗后,嘱患者定期到医院动态监测血压,观察受检者血压降至 140/90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 以下并持续维持 3 个月,当患者出现血压动态波动现象时,嘱患者常规用药,以维持血压的稳定,当因情绪、环境等因素出现波动时,在波动期间增加测量血压的次数至血压稳定,再次测量上述所需血管弹性参数。

统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,股、腘动脉弹性参数比较应用配对 t 检验。计数资料以百分比(率)表示,差异比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

三组高血压患者一般临床资料的比较(表 1):各组间性别、年龄、体重指数(BMI)、心率、吸烟、饮酒情况及高血压病程(病程长 >1 年,病程短 ≤ 1 年)的差异无统计学意义($P > 0.05$),组间一般资料具有可比性。各组左右侧股、腘动脉 IMT 及各弹性参数比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),故以下均取左侧测值计算。

表 1 三组高血压患者一般临床资料的比较 [例(%)]

项目	I 组 (n=72)	II 组 (n=68)	III 组 (n=61)
男性	38 (52.8)	36 (52.9)	31 (50.8)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	43.82 \pm 11.06	45.19 \pm 10.06	46.33 \pm 10.18
吸烟	36 (50.0)	35 (51.5)	31 (50.8)
饮酒	37 (51.4)	34 (50.0)	29 (47.5)
高血压病程 >1 年	34 (47.2)	34 (50.0)	30 (49.2)
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.75 \pm 1.89	23.72 \pm 1.86	23.70 \pm 1.79
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	65.30 \pm 3.43	64.52 \pm 3.90	64.46 \pm 3.87

治疗前、后股动脉 IMT 比较(表 2):治疗后,三组高血压患者股动脉 IMT 较治疗前均有所减低,差异有统计学意义($P < 0.05$),可见,三组高血压患者治疗后股动脉结构有所改善。

表 2 三组高血压病患者治疗前、后股动脉内-中膜厚度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	内-中膜厚度(mm)		P 值
	治疗前	治疗后	
I 组 (n=72)	0.74 \pm 0.15	0.60 \pm 0.15	0.000
II 组 (n=68)	0.71 \pm 0.14	0.57 \pm 0.14	0.000
III 组 (n=61)	0.74 \pm 0.13	0.60 \pm 0.13	0.000

治疗前、后股动脉的弹性参数比较(表3):三组高血压患者治疗后股动脉 β 、 E_p 、PWV较治疗前减低,AC较治疗前增加(P 均 <0.05),差异有统计学意义。可见三组高血压患者治疗后股动脉弹性较治疗前均有所改善。

表3 三组高血压病患者治疗前、后股动脉弹性参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	β		E_p		AC		PWV	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
I组(n=72)	8.99 \pm 2.05	6.62 \pm 1.73*	122.89 \pm 33.36	90.70 \pm 24.68*	1.02 \pm 0.31	1.29 \pm 0.41*	6.73 \pm 0.83	5.82 \pm 0.78*
II组(n=68)	9.14 \pm 2.40	6.53 \pm 1.67*	132.70 \pm 36.28	93.96 \pm 26.94*	0.91 \pm 0.28	1.22 \pm 0.41*	6.91 \pm 0.82	5.93 \pm 0.86*
III组(n=61)	10.96 \pm 3.13	7.47 \pm 2.42*	163.88 \pm 48.75	109.93 \pm 38.61*	0.81 \pm 0.29	1.16 \pm 0.39*	7.68 \pm 1.15	6.23 \pm 0.99*

注: β :僵硬度, E_p :压力应变弹性系数,AC:顺应性,PWV:脉搏波传导速度;组内与治疗前比* $P<0.05$

治疗前、后腘动脉IMT比较(表4):治疗后三组高血压患者腘动脉IMT较治疗前未见明显减低(P 均 >0.05)。可见三组高血压患者治疗后腘动脉结构未见明显改善。

表4 三组高血压患者治疗前、后腘动脉的动脉内-中膜厚度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	动脉内-中膜厚度(mm)		P值
	治疗前	治疗后	
I组(n=72)	0.78 \pm 0.19	0.77 \pm 0.21	0.515
II组(n=68)	0.81 \pm 0.14	0.80 \pm 0.13	0.739
III组(n=61)	0.88 \pm 0.17	0.86 \pm 0.18	0.410

治疗前、后腘动脉的弹性参数比较(表5):三组高血压患者治疗后腘动脉 β 、 E_p 、PWV较治疗前减低,AC较治疗前增加(P 均 <0.05),差异均有统计学意义。可见三组高血压患者治疗后腘动脉弹性较治疗前均有所改善。

表5 三组高血压病患者治疗前、后腘动脉的弹性参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	β		E_p		AC		PWV	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
I组(n=72)	7.35 \pm 1.29	6.30 \pm 0.89*	101.82 \pm 20.95	83.57 \pm 14.60*	0.97 \pm 0.31	1.15 \pm 0.37*	6.24 \pm 0.63	5.68 \pm 0.50*
II组(n=68)	9.90 \pm 1.59	8.51 \pm 1.48*	147.47 \pm 31.63	123.73 \pm 27.27*	0.84 \pm 0.22	0.92 \pm 0.24*	7.36 \pm 0.79	6.78 \pm 0.77*
III组(n=61)	10.47 \pm 1.64	9.58 \pm 1.11*	166.13 \pm 36.03	152.80 \pm 26.08*	0.70 \pm 0.24	0.83 \pm 0.32*	7.76 \pm 0.90	7.17 \pm 1.20*

注: β :僵硬度, E_p :压力应变弹性系数,AC:顺应性,PWV:脉搏波传导速度;组内与治疗前比* $P<0.05$

3 讨论

高血压患者动脉血管管壁持续经受高脉压的压力作用,发生了一系列结构和功能的改变。随着血管内压力变化管腔容积发生改变的表现称为动脉血管弹性,是反映血管舒张功能情况、可扩张性的重要指标,高血压病患者在患病早期即可出现动脉弹性减退、硬度增加^[4],因此在应用降压药物过程中应关注动脉血管弹性有重要意义。

目前临床有多种评估外周血管硬化程度的检查方法,包括二维超声IMT测量、反射波增强指数(AI)测定、血流介导血管舒张检测(FMD)技术等。其中IMT测量是较早用来评估动脉粥样硬化的指标,但其受操作医师影响较大,准确性较差;AI的影响因素较多且由固定函数

公式换算,准确性较差;FMD是在内皮依赖性的刺激下,依据血管前后内径的变化进行评估,需要医师手

动测量管腔内径,操作费时,精确度较低。

新近发展起来的ET技术可通过自动检测动脉血管内径的扩张程度,并结合血压值的测定,直接评估动脉血管的柔韧度,量化分析动脉硬化化的发展程度,定量评价高血压对动脉血管壁弹性的影响,操作简便,精确度高,能检测血管内皮功能的早期变化,较之血管形态学改变出现的早,在血管弹性的检测中具有明显的优势^[5,6]。

本研究中各级高血压患者降压治疗后股动脉IMT较治疗前明显减低,原因为股动脉属于弹性大动脉,其管壁有多层弹性膜和大量弹性纤维,平滑肌较少,降压药物可以改善弹性大动脉即股动脉结构的变化;各级高血压患者治疗后腘动脉IMT较治疗前未见明显减低,与江金锋等^[7]的研究结果一致,可能是由于腘动脉是中动脉,属于肌性动脉,其管

壁中弹性膜和弹性纤维不多,而平滑肌相对较多,因此用药前后腘动脉IMT未见明显变化。

已有研究表明,由PWV所估测的动脉僵硬度是原发性高血压患者心血管事件的独立危险因素^[8]。本研究结果表明降压药物治疗能使高血压患者股、腘动脉血管弹性得到有效改善,僵硬度明显减低,与国内部分学者的研究结果^[9]一致,同时表明ET技术可以及时早期监测到血管内皮功能的变化。

综上所述,二维超声心动图联合ET技术可以早期、连续监测高血压患者药物干预前后下肢动脉血管结构及功能的变化,为临床医师制定和调整治疗方案提供客观的影像学依据。

参考文献

- [1] 杨彤, 张冬青. 老年高血压病患者发生下肢动脉硬化症的相关危险因素分析. 中国临床研究, 2012, 25: 431-433.
- [2] 杨震, 夏文豪, 罗初凡, 等. 高血压循环内皮祖细胞变化和动脉弹性的关系. 中山大学学报(医学科学版), 2012, 33: 54-59.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010. 中国高血压杂志, 2011, 19: 701-743.
- [4] 郭继忠, 刘宏强, 王立坤, 等. 应用 ET 技术检测高血压患者外周动脉弹性功能的临床研究. 河北医学, 2013, 19: 1538-1541.
- [5] 魏伟, 尹益民, 谭峰. 血管回声跟踪技术在评价不同透析方式对尿毒症患者股动脉弹性功能影响的应用价值. 实用医学杂志, 2014, 30: 3248-3251.

- [6] 谢桥涛, 汪琳, 黄瑞杰, 等. 拉西地平与瑞舒伐他汀联用对原发性高血压患者血压及动脉弹性的影响. 中国医药科学, 2013, 3: 65-66.
- [7] 江金锋, 林修, 陈润明, 等. 不同药物干预对高血压前期患者血管内皮功能及血压的影响. 现代医药卫生, 2015, 31: 3377-3379.
- [8] Kuang DW, Li CL, Kuok UI, et al. Risk factors associated with brachial-ankle pulse wave velocity among peritoneal dialysis patients in Macao. BMC Nephrol, 2012, 13: 143.
- [9] 刘洋, 阚艳敏, 张树华, 等. 血管回声跟踪技术在轻中度高血压患者降压治疗前后颈动脉弹性变化分析中的应用. 中国医疗设备, 2015, 30: 56-58.

(收稿日期: 2016-08-28)

(编辑: 许菁)

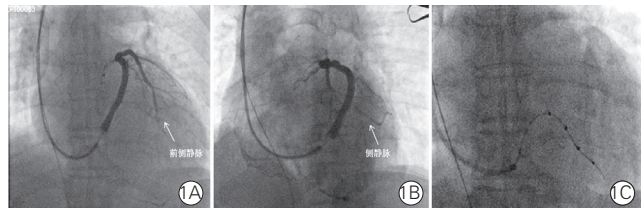
病例报告

新型左心室四极导线应用一例

丁立刚, 华伟, 牛红霞, 刘志敏, 樊晓寒, 张澍

1 临床资料

患者男, 68 岁, 活动后胸闷、气短 2 年, 加重 1 个月入院。既往高血压病史 2 年。体格检查: 血压 163/60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 心率 66 次/min。心律齐, 心尖部及主动脉瓣听诊区均可闻及 2/6 级收缩期杂音, 双下肢无浮肿。入院心电图示: 完全性左束支传导阻滞, QRS 波 189 ms。超声心动图示收缩期二尖瓣中量反流, 主动脉瓣少量反流; LVEDD 70 mm, LVEF 36%。入院诊断: 扩张型心肌病、完全性左束支传导阻滞、纽约心脏协会(NYHA)心功能分级 II 级、高血压病 I 级(极高危)。根据心脏再同步治疗(CRT)治疗指南, 符合心脏再同步治疗除颤器(CRT-D)植入 I 类适应证, 决定为其植入 CRT-D(INOGEN X4 CRT-D, Boston Scientific)。术中采用泥鳅导丝+Amplatz 导管组合寻找冠状静脉窦(CS), 顺利将左心室递送系统送入 CS。CS 造影提示冠状静脉的前侧分支可作为最佳靶静脉, 遂选用 ACUITY™ X4 Spiral S (型号 4675) 左心室四极导线。左心室导线植入过程中, 在冠状静脉遇阻力(存在 Vieussens 瓣), 尝试多次不能通过。更换多功能导管, 希望能够借助多功能导管通过该阻力区域也未成功。遂选择侧静脉作为靶静脉, 因该静脉较细, ACUITY™ X4 Spiral S (型号 4675) 无法顺利进入并固定于该血管, 换用 ACUITY™ X4 Straight (型号 4672), 最终完成了左心室四极导线的放置(图 1)。



注: 1A: 前侧静脉; 1B: 侧静脉; 1C: 左心室四极导线植入左心室侧静脉

图 1 冠状静脉造影结果及左心室四极导线植入静脉

2 讨论

CRT 可以降低心力衰竭患者的住院率和死亡率, 已成为伴有左束支阻滞的收缩性心力衰竭患者的一线治疗方法。经过近 20 年的发展, CRT 植入器械有了巨大的进步, 其中左心室电极导线的改进对于提高 CRT 疗效, 降低并发症至关重要。不同患者冠状静脉及其分支有较大的解剖变异, 靶静脉粗细、长短、开口、走行也各有不同。有些患者冠状静脉开口及内部可能存在瓣膜, 分支静脉开口异常、成角、迂曲、狭窄, 导致左心室电极植入困难甚至失败。部分患者冠状静脉分支邻近膈神经、疤痕心肌, 植入左心室电极后可引起膈神经刺激、起搏阈值增高。左心室四极导线的出现是 CRT 疗法里程碑式的技术进步, 在减少 CRT 植入并发症和提高 CRT 疗效方面具有明显的优势。研究发现, 应用左心室四极导线还可以明显降低膈神经刺激发生率和左心室起搏阈值。此外, 与常规左心室导线相比, 应用左心室四极导线可进一步改善 LVEF, 逆转左心室重构。

此次植入的 ACUITY™ X4 左心室四极导线有 3 种不同空间形态的导线类型供临床选择, 包括直型(Straight)、3D 螺旋长头端(Spiral L)和 3D 螺旋短头端(Spiral S)左心室四极导线(分别适用于长分支静脉、短分支静脉以及短、细或迂曲静脉), 植入稳定性更强, 对血管壁的贴靠更好, 阈值更低, 可以降低电极脱位的风险, 提高植入手术的成功率。此外, X4 左心室四极系统还具有 17 种左心室起搏向量, 可根据不同患者的情况选择最佳的左心室起搏部位, 从而提升 CRT 的临床疗效。本例患者左心室前侧静脉较短, 选择了 ACUITY™ X4 Spiral S 四极导线, 但由于存在 Vieussens 瓣, 不能到达靶静脉, 遂改为 ACUITY™ X4 Straight 四极电极最终顺利进入较为细小的左心室侧静脉。

(收稿日期: 2016-06-13)

(编辑: 曹洪红)

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: 丁立刚 副主任医师 博士 主要从事心脏起搏与电生理研究 Email: dligang101@163.com 通讯作者: 华伟 Email: rhua@vip.sina.com
 中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0244-01

临床研究

慢性心力衰竭患者 8 年生存的肾功能相关指标影响因素分析

徐良栋, 王晓军*, 王艺丹, 丛晓, 申晓倩, 胡和生, 闫素华, 郝恩魁

摘要

目的: 采用血清肾功能相关参数及临床基线分析预测慢性心力衰竭(心衰)患者 8 年生存风险。

方法: 入选我院 2006-07 至 2009-11 期间在我院因慢性心衰急性发作入院, 并随访至 2014-06-30 (以患者随访期间内死亡为该研究的终点) 的患者 293 例。均接受常规肾功能、电解质检验, 检验参数包括尿素氮、肌酐、尿酸、血钠、血钾、血氯、血钙、阴离子间隙和血磷指标, 应用改良 MDRD 公式计算肾小球滤过率, 并对患者行血压及彩色超声心动图检查, 获取患者临床基线参数(包括左心室舒张末期内径、左心室射血分数、血压及心率), 并对以上 15 项参数结果分组[按照随访结果将患者分为存活组(107 例)和死亡组(186 例)], 对慢性心衰患者进行 8 年内生存分析。

结果: 与存活组比较, 死亡组患者的左心室舒张末期内径、尿素氮、肌酐及尿酸升高, 而左心室射血分数、心率、肾小球滤过率、血钠及血钙降低, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。单因素分析结果显示, 左心室舒张末期内径、左心室射血分数、肾小球滤过率、尿素氮、肌酐、尿酸、血钠、血钙、血磷对慢性心衰患者 8 年内生存分析风险有较好的预测价值(P 均 <0.05)。多因素分析结果显示: 左心室舒张末期内径、肾小球滤过率及血钠对慢性心衰患者 8 年内生存分析风险预测价值最大(P 均 <0.001), 其次为血钙(P 均 <0.01)。

结论: 左心室舒张末期内径、左心室射血分数、肾小球滤过率、尿素氮、肌酐、尿酸、血钠、血钙为慢性心衰患者 8 年内生存分析的特异指标, Cox 分析显示左心室舒张末期内径、肾小球滤过率、血钠、血钙为预测慢性心衰患者 8 年内生存分析的独立危险因素。

关键词 心力衰竭; 肾功能试验; 存活率

Analysis for Renal Function Related Influencing Factors on 8-year Survival in Chronic Heart Failure Patients

XU Liang-dong, WANG Xiao-jun, WANG Yi-dan, CONG Xiao, SHEN Xiao-qian, HU He-sheng, YAN Su-hua, HAO En-kui.
Weifang Medical College, Weifang (261053), Shandong, China

Corresponding Author: HAO En-kui, Email: haoenkui@sdu.edu.cn

Abstract

Objective: To assess blood levels of renal function related influencing factors with baseline clinical parameters for predicting the risk of 8-year survival in patients with chronic heart failure (CHF).

Methods: A total of 293 CHF patients admitted in our hospital from 2006-07 to 2009-11 were enrolled. The patients were followed-up until 2014-6-30, the end point was death. According to followed-up results, they were divided into 2 groups: Survival group, $n=107$ and Death group, $n=186$. All patients received routine renal function and electrolytes examination including blood levels of urea nitrogen, creatinine, uric acid, sodium, potassium, chloride, calcium, anion gap and phosphorus; GFR was calculated by MDRD formula. Baseline clinical parameters as left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF) were measured by echocardiography; blood pressure (BP) and heart rate (HR) were recorded. The risk factors for 8-year survival in CHF patients were analyzed.

Results: Compared with Survival group, Death group had increased LVEDD, urea nitrogen, creatinine and uric acid, while decreased LVEF, HR, GFR, blood sodium and calcium, all $P<0.05$. Univariate analysis indicated that LVEDD, LVEF, GFR, urea nitrogen, creatinine, uric acid, blood sodium, calcium and phosphorus had the better predictive value for the risk of 8-year survival in CHF patients, all $P<0.05$. Multivariate analysis presented that LVEDD, GFR and blood sodium had the

基金项目: 2014 年山东省科技发展计划(2014GSF118187)

作者单位: 261053 山东省潍坊市, 潍坊医学院(徐良栋); 山东省千佛山医院 心内科(王晓军、王艺丹、胡和生、闫素华、郝恩魁); 济南市中心医院 心内科(丛晓); 烟台毓璜顶医院 神经外科监护室(申晓倩)

作者简介: 徐良栋 硕士研究生 研究方向为心力衰竭研究 Email: xuliangdong1987@foxmail.com 通讯作者: 郝恩魁 Email: haoenkui@sdu.edu.cn
*王晓军为共同第一作者

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0245-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.009

highest predictive value for the risk of 8-year survival, all $P < 0.001$; the next one was blood calcium, $P < 0.01$.

Conclusion: LVEDD, GFR, blood sodium and calcium were the independent predictors for the risk of 8-year survival in CHF patients.

Key words Heart Failure; Renal function test; Survival rate

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:245.)

随着人口老龄化和现代医学技术发展心力衰竭(心衰)患者的寿命延长,人数也不断增加。而心衰患者的死亡率仍然居高不下^[1]。目前已有多项研究涉及心衰预后,研究认为超声心动图参数与心血管疾病预后呈较好相关性,且可预测心血管事件并能对心衰患者病情进行危险分层^[2,3];而超声心动图操作受技术人员的经验及经济水平等因素影响不易广泛推广。肾脏功能在心衰患者发生发展中起到重要作用^[4,5],心排血量功能障碍,导致静脉系统血液淤积,动脉系统血液灌注不足,可进一步引起肾功能障碍及体内水电解质代谢障碍,进一步加重心脏功能不全。对于慢性心衰患者,肾小球滤过率、肾功能及电解质参数是常规检测项目,方便检测,并可作为预测、制订治疗方案的重要依据。本研究旨在采用血清肾功能相关参数分析和预测慢性心衰患者 8 年内的生存分析风险。

1 资料和方法

选自 2006-04 至 2009-11 在我院因慢性心衰急性发作入院,随访至 2014-06-30 的慢性心衰患者 293 例,其中男性 179 例(61.1%),女性 114 例(38.9%),平均年龄(71.15 ± 10.95)岁。纳入标准:(1)患者因心衰急性发作入院,符合典型的心衰的主要症状及体征;(2)经常规血液生化、超声心动图检查,且心脏功能存在舒张或收缩功能不全;(3)诊断为缺血性心肌病或扩张性心肌病。排除标准:(1)应激性心肌病、围产期心肌病、心肌炎、先天性心脏病、酒精性心肌病和慢性阻塞性肺疾病;(2)急性肾-心综合征(CRS III型)、慢性肾-心综合征(CRS IV型)、继发性 CRS(CRS V型);(3)各种原发性肾脏疾病。293 例患者入院后 24 h 内行肾功能、电解质检验,应用改良 MDRD 公式计算肾小球滤过率,并对患者行血压及超声心动图检查,获取患者临床基线参数(包括左心室舒张末期前内径、左心室射血分数、血压及心率),并根据最终随访生存、死亡结果进行分组。

方法:根据美国心脏病学会和美国心脏协会 2005 心衰诊断与治疗指南为治疗方案。(1)院内治疗:以利尿类、强心苷类、血管活性药物、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(ARB)[血肌酐水平明显升高($> 225 \mu\text{mol/L}$)或高血钾($> 5.5 \text{ mmol/L}$)等患者停用]、 β 受体阻滞剂和螺内酯等药物为主,同时配合支持疗法。(2)院外治疗:以口服药物为主,如西地兰、呋塞米片、螺内酯、ACEI/ARB类[血肌酐水平明显升高($> 225 \mu\text{mol/L}$)或高血钾($> 5.5 \text{ mmol/L}$)等患者停用]及 β 受体阻滞剂等。治疗 1~2 个月门诊复查。

随访:293 例患者随访至 2014-06-30。通过门诊、入院和电话访谈进行随访,每 6 个月在门诊或电话联系后进行评估,以患者全因死亡为研究终点,连续随访患者 8 年。使用生存分析法对患者进行 8 年内全因死亡分析。按照随访结果将患者分为存活组(107 例)和死亡组(186 例)。

统计学方法:应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料用 95% 可信区间表示;组间差异性比较采用独立样本 t 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。利用 Cox 回归分析 8 年内患者全因死亡,时间为因变量,其他因素为协变量,应用向前逐步法筛选协变量。

2 结果

293 例慢性心衰患者 8 年内存活组、死亡组中各参数比较(表 1):本研究以患者 8 年内全因死亡为自变量,其他因素为因变量,分别进行比较均值分析,显示结果:与存活组比较,死亡组患者的左心室舒张末期前内径、尿素氮、肌酐及尿酸升高,而左心室射血分数、心率、肾小球滤过率、血钠及血钙降低,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。

Cox 回归分析结果:本研究以患者 8 年内全因死亡生存时间为因变量,其他因素为协变量,采用向前逐步法筛选协变量,分别进行单因素、多因素

分析结果:(1)利用单因素分析发现,左心室舒张末期内径、左心室射血分数、肾小球滤过率、尿素氮、肌酐、尿酸、血钠、血钙、血磷对慢性心衰患者 8 年内生存分析风险有较好的预测价值(表 2)。而心率、收缩压、舒张压、阴离子间隙、血钾、血氯对慢性心衰患者 8 年内全因死亡的预测价值并不高。(2)利用多因素分析发现(表 2):左心室舒张末期内径、肾小球滤过率及血钠对慢性心衰患者 8 年内生存分析风险预测价值最大(P 均 <0.001),其次为血钙($P<0.01$)。

表 1 293 例慢性心衰患者 8 年内存活组、死亡组中各参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	总体 (n=293)	存活组 (n=107)	死亡组 (n=186)	P 值
左心室舒张末期内径 (mm)	58.26 ± 8.64	55.02 ± 6.83	60.12 ± 9.03	0.000
左心室射血分数 (%)	39.37 ± 9.79	41.04 ± 9.30	38.40 ± 9.97	0.026
心率 (次/min)	79.86 ± 16.55	82.41 ± 17.65	78.39 ± 15.74	0.045
收缩压 (mmHg)	133.82 ± 21.40	133.54 ± 20.57	133.98 ± 21.92	0.865
舒张压 (mmHg)	80.27 ± 14.68	79.21 ± 14.01	80.89 ± 15.05	0.346
肾小球滤过率 [ml/(min·1.73m ²)]	58.89 ± 17.87	65.32 ± 18.31	55.19 ± 16.57	0.000
尿素氮 (mmol/L)	7.51 ± 3.87	6.42 ± 2.97	8.13 ± 4.18	0.000
肌酐 (mmol/L)	116.95 ± 44.15	107.78 ± 41.55	122.22 ± 44.84	0.007
尿酸 (mmol/L)	421.33 ± 137.10	386.34 ± 118.25	441.47 ± 143.32	0.001
血钠 (mmol/L)	140.02 ± 4.15	140.90 ± 3.45	139.52 ± 4.43	0.006
血钙 (mmol/L)	2.20 ± 0.13	2.23 ± 0.13	2.19 ± 0.13	0.002
血磷 (mmol/L)	1.21 ± 0.27	1.18 ± 0.25	1.22 ± 0.28	0.167
阴离子间隙	15.29 ± 4.00	15.04 ± 4.11	15.43 ± 3.94	0.421
血钾 (mmol/L)	4.18 ± 0.59	4.16 ± 0.62	4.19 ± 0.58	0.676
血氯 (mmol/L)	104.46 ± 5.08	104.47 ± 5.50	104.46 ± 4.84	0.991

表 2 293 例慢性心衰患者生存分析风险的单因素、多因素分析结果

变量	风险比	95% 可信区间	P 值
单因素分析			
左心室舒张末期内径	1.031	1.017~1.047	0.000
左心室射血分数	0.981	0.967~0.995	0.010
心率	0.992	0.983~1.001	0.067
收缩压	1.000	0.993~1.007	0.960
舒张压	1.002	0.992~1.012	0.699
肾小球滤过率	0.975	0.967~0.984	0.000
尿素氮	1.108	1.071~1.147	0.000
肌酐	1.005	1.002~1.007	0.000
尿酸	1.002	1.001~1.003	0.000
血钠	0.922	0.889~0.956	0.000
血钙	0.148	0.048~0.452	0.001
血磷	1.740	1.001~3.022	0.049
阴离子间隙	1.018	0.983~1.055	0.310
血钾	1.072	0.849~1.355	0.559
血氯	1.007	0.980~1.035	0.604
多因素分析			
左心室舒张末期内径	1.034	1.015~1.053	0.000
左心室射血分数	0.988	0.970~1.006	0.201
肾小球滤过率	0.977	0.964~0.989	0.000
尿素氮	1.005	0.948~1.065	0.879
尿酸	1.000	0.999~1.001	0.941
血钠	0.920	0.885~0.956	0.000
血钙	0.165	0.051~0.535	0.003

3 讨论

慢性心衰患者的心脏功能和肾脏功能之间有很

多重要的相互作用,肾功能减退与心衰患者的死亡率的增加相关^[6,7];患者肾功能不全可影响血钠、血钾、血钙、血磷等电解质和水的代谢,利用肾功能的参数如尿素氮、肌酐、尿酸及肾小球滤过率等指标可以对慢性心衰患者进行肾功能及水电解质代谢的评估,且对慢性心衰患者生存的预测价值尤为重要。

肾小球滤过率是衡量肾功能的指标。本研究发现慢性心衰患者肾小球滤过率降低与其 8 年内死亡预后增加有明显相关性,肾小球滤过率指标评价慢性心衰患者 8 年生存率优于其他肾脏功能指标。这与一些大型的临床研究结果是相一致的;其中一项纳入了超过 80 000 例心衰患者的研究提供了关于肾功能恶化和死亡率之间关系的最佳数据,经过 1 年或以上的随访,据估计,肾小球滤过率每下降 10 ml/min,死亡率增加约 15%^[8]。主要病理机制认为是:(1)心衰患者加重时,可导致一系列的血流动力学紊乱,心脏输出量减少,肾血流灌注不足,另外,心衰后交感神经兴奋,肾入球小动脉收缩,肾小球滤过率下降;(2)当肾小球滤过率降低,电解质和体液失衡,加重了心脏负荷,另外同时可过度激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS 系统),进一步恶化心脏功能。

尿素氮、肌酐、尿酸是评价患者肾脏功能的常用指标,本研究多变量的单因素分析中发现尿素氮、肌酐、尿酸增加,且与慢性心衰患者 8 年生存时间存在相关性,这是因为在心衰患者中自身神经体液调节失衡、肾灌注减少及肾静脉压力增高,导致尿素氮、肌酐、尿酸的代谢障碍引起。但是应用尿素氮、肌酐、尿酸评价患者肾脏功能具有一定的局限性,因为其不仅受到肾脏功能不全的影响,同时也容易受到饮食、生活习惯、性别及年龄等因素影响,尤其为尿酸。欧美多个大型临床研究表明,高尿酸血症和体内多种代谢紊乱疾病如代谢综合征、高血压、冠心病、糖尿病及周围血管疾病等并存^[9];认为未加校正的综合分析心衰患者尿素氮、尿酸的生存分析无统计学意义。

在慢性心衰患者中常伴发水电解质代谢紊乱,主要是由于不能抑制抗利尿激素(ADH)的分泌造成肾脏水排泄功能受损引起^[10]。本研究发现患者血钠水平降低是预测慢性心衰患者 8 年生存预后的危险因素,具备较好的预测价值。这与现在很多研究是相一致的,同时血钠也是多种心衰模型的重要预测

因素,如西雅图模型、ESCAPE 模型、EFFECT 模型;并且与 2016 欧洲心血管病急、慢性心衰诊治指南关于血管加压素受体拮抗剂(托伐普坦)治疗心衰改善预后是相一致的^[11]。考虑主要机制如下:(1)神经内分泌激活,心衰时 ADH 分泌增加;肾灌注减少;渴感增加,使得水摄入增加。因此心衰患者不断加重并出现伴随性低钠血症。(2)钠摄入量减少。(3)利尿剂的长期大量应用。

本研究发现慢性心衰患者的血钙水平降低与其 8 年生存分析呈明显相关关系。曾有文献报道重度的低钙血症与心衰预后不良有关^[12]。考虑原因主要如下:(1)肾脏功能不全可影响血钙的代谢,同时肾脏功能不全患者由于肾脏结构和功能被破坏,普遍存在维生素 D 缺乏,加重患者血钙水平的降低。(2)袢利尿剂增加钙排泄。袢利尿剂的长期使用,能减少钙的重吸收,从而增加钙排泄。(3)血清白蛋白降低可引起血钙水平下降。

本研究发现临床基线参数中左心室舒张末期径对慢性心衰患者 8 年内生存分析有较好的预测价值,而左心室射血分数、心率、血压对其预测价值不大。国外也有大量临床研究认为左心室舒张末期径参数对心衰长期预后有很好的预测意义^[13],然而左心室射血分数对慢性心衰患者整体的预后预测并不十分敏感^[14]。总之,心脏超声指标和肾脏功能指标是慢性心衰患者二个不同的评价体系,既往超声指标应用研究较多,本研究发现肾脏功能指标也具有较好的预后评价作用。

然而,肾小球滤过率、尿素氮、肌酐、尿酸、血钠、血钾、血氯、血钙、阴离子间隙、血磷均是肾脏功能相关的常规检测指标,本研究证实,左心室舒张末期径、左心室射血分数、肾小球滤过率、尿素氮、肌酐、尿酸、血钠、血钙、血磷均为慢性心衰患者 8 年内生存分析的预测指标,进一步 Cox 分析显示左心室舒张末期径、肾小球滤过率、血钠、血钙为预测慢性心衰患者 8 年内生存分析的独立危险因素,相比超声心动图,肾功能相关指标更容易在各级医疗机构门诊急患者中推广,更方便、有利对慢性心衰患者生存预后的改善及早期生存评估。

本研究的局限性:(1)本研究并不是前瞻性随机临床试验,作为临床病例研究,更大样本的多中心研究更能科学说明问题。(2)本研究中肾小球滤过率参数与血清肌酐参数存在多重共线性关系,为防止影响分析结果的失真,在多因素分析中排除了血清肌酐参数的纳入。(3)本研究未将 B 型利钠肽等

参数列为分析指标,因为它们不是临床基线参数和肾功能相关参数,最新心衰指南和一些研究也认为它们单独作为临床评估参数存在局限性^[15]。

参考文献

- [1] Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22(4 Suppl A): 6A-13A.
- [2] Ancona R, Comenale Pinto S, Caso P, et al. left atrium by echocardiography in clinical practice: From conventional methods to newechocardiographic techniques. *ScientificWorldJournal*, 2014, 2014: 451042.
- [3] 王晓军,丛晓,申晓倩,等.采用超声心动图参数分析和预测慢性左心室射血分数降低心力衰竭患者 1 年内再入院风险. *中国循环杂志*, 2016, 30: 142-145.
- [4] Ziff OJ, Covic A, Goldsmith D. Calibrating the impact of dual RAAS blockade on the heart and the kidney - balancing risks and benefits. *Int J Clin Pract*, 2016, 70: 537-553.
- [5] Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*, 2015, 36: 1437-1444.
- [6] Davison BA, Metra M, Cotter G, et al. Worsening heart failure following admission for acute heart failure: A Pooled Analysis of the PROTECT and RELAX-AHF Studies. *JACC Heart Fail*, 2015, 3: 395-403.
- [7] Kociol RD, Greiner MA, Hammill BG, et al. Long-term outcomes of medicare beneficiaries with worsening renal function during hospitalization for heart failure. *Am J Cardiol*, 2010, 105: 1786-1793.
- [8] Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 1987-1996.
- [9] Kawai T, Ohishi M, Takeya Y, et al. Serum uric acid is an independent risk factor for cardiovascular disease and mortality in hypertensive Patients. *Hypertens Res*, 2012, 35: 1087-1092.
- [10] Grodin JL. Pharmacologic approaches to electrolyte abnormalities in heart failure. *Curre Heart Fail Rep*, 2016, 13: 181-189.
- [11] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016.
- [12] Miura S, Yoshihisa A, Takiguchi M, et al. Association of hypocalcemia with mortality in hospitalized patients with heart failure and chronic kidney disease. *J Card Fail*, 2015, 21: 621-627.
- [13] Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN, et al. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 1064.
- [14] Pfeffer MA, Braunwald E, Moy é LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *Kardiologia*, 1993, 33: 14-23, 3.
- [15] 张健. 2014 年中国心力衰竭指南更新亮点解读. *中国循环杂志*, 2014, 29: 321-323.

(收稿日期: 2016-06-27)

(编辑: 梅平)

临床研究

N 末端 B 型利钠肽原和尿酸水平在肺动脉血栓栓塞症和慢性心力衰竭的比较

刘明洁, 崔新, 杨成, 曹琦, 李德志, 朱玲

摘要

目的: 比较 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 和尿酸在肺动脉血栓栓塞症 (PTE) 和慢性心力衰竭 (CHF) 中的水平差异。

方法: 采用前瞻性研究方法, 收集 2010-06 至 2015-05 因急性呼吸困难就诊于我院的患者 288 例, 根据诊断标准将患者分为 PTE 组 107 例和 CHF 组 181 例。对所有患者均检测血 NT-proBNP 和尿酸。运用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 组间比较采用独立样本 *t* 检验或者方差分析。

结果: CHF 组和 PTE 组患者以男性多见, 在 PTE 组占 59.8% (64/107), 在 CHF 组占 56.9% (103/181)。血 NT-proBNP 和尿酸水平 PTE 组均低于 CHF 组 [NT-proBNP 水平: (2421.7 ± 1678.1) pg/ml vs (6964.3 ± 3873.1) pg/ml, *P*<0.01 和尿酸水平: (340.6 ± 121.3) μmol/L vs (492.1 ± 166.2) μmol/L, *P*<0.01]。

结论: PTE 组血 NT-proBNP 和尿酸的水平均显著低于 CHF 组。在结合临床背景下, 血 NT-proBNP 和尿酸水平可能协助识别以急性呼吸困难为主要临床表现的 PTE 和 CHF。

关键词 肺栓塞; 心力衰竭; N 末端 B 型利钠肽原; 尿酸

Comparison for Blood Levels of NT-proBNP and Uric Acid in Patients With Pulmonary Thromboembolism and Chronic Heart Failure

LIU Ming-jie, CUI Xin, YANG Cheng, CAO Qi, LI De-zhi, ZHU Ling.

Department of Respiratory Medicine, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan (250013), Shandong, China

Corresponding Author: ZHU Ling, Email:llqsys1114@163.com

Abstract

Objective: To compare blood levels of NT-proBNP and uric acid (UA) in patients with pulmonary thromboembolism (PTE) and chronic heart failure (CHF).

Methods: A prospective research was conducted in 288 acute dyspnea patients treated in our hospital from 2010-06 to 2015-05. The patients were divided into 2 groups based on clinical diagnosis: PTE group, *n*=107 and CHF group, *n*=181. Blood levels of NT-proBNP and UA were examined in all patients, statistical analysis was performed by SPSS 17.0 software, independent sample *t* test or variance analysis were used to make comparison between 2 groups.

Results: There were more male patients as 64/107 (59.8%) in PTE group and 103/181 (56.9%) in CHF group. Compared with CHF group, PTE group had the lower blood levels of NT-proBNP (2421.7±1678.1) pg/ml vs (6964.3±3873.1) pg/ml and UA (340.6±121.3) μmol/L vs (492.1±166.2) μmol/L, all *P*<0.01.

Conclusion: In our research, blood levels of NT-proBNP and UA were lower in PTE patients than CHF patients; with general background, such phenomenon might be helpful to distinguish PTE and CHF in acute dyspnea patients in clinical practice.

Key words Pulmonary thromboembolism; Heart failure; NT-proBNP; Uric acid

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:249.)

基金项目: 国家“十二五”科技支撑课题(2011BAI11B17); 山东省自然科学基金课题(ZR2014HM083)

作者单位: 250013 山东省济南市, 山东大学附属省立医院(刘明洁、崔新、曹琦、李德志、朱玲); 莱芜市妇幼保健院(杨成)

作者简介: 刘明洁 硕士研究生 主要从事肺血栓栓塞症研究 Email:liumj.1990@163.com 通讯作者: 朱玲 Email:llqsys1114@163.com

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0249-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.010

肺动脉血栓栓塞症 (PTE) 是临床常见的急危重症, 病情凶险, 死亡率高^[1]。急性呼吸困难是 PTE 最常见的临床表现, 由于其特异性较差, PTE 经常被漏诊或者误诊。慢性心力衰竭 (CHF) 是各种心脏病发展到严重阶段的临床综合征, 常因急性左心功能不全引起肺淤血导致急性呼吸困难。由于二者均缺乏典型的临床表现, 以急性呼吸困难为主要表现的 PTE 常被误诊为 CHF。心脏超声是协助识别 PTE 和 CHF 的重要工具, 但是由于很多医院缺乏床旁心脏超声的条件且容易受操作者主观影响等缺陷使其使用受到限制。因此, 探索在急症情况下使用简单、方便且快速的血清学检查识别 PTE 和 CHF 至关重要。本研究拟通过比较 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 和尿酸在 PTE 和 CHF 中的差异, 旨在发现其对两种疾病的协助识别价值。

1 资料与方法

研究对象: 本研究采用前瞻性研究方法, 纳入 2010-06 至 2015-05 期间因急性呼吸困难就诊于我院的患者 288 例, 根据诊断标准将患者分为 PTE 组 107 例和 CHF 组 181 例。入组的患者记录一般资料、症状、体征、既往史、伴随疾病以及血 NT-proBNP、尿酸水平和心脏超声等数据。

纳入标准: (1) 以急性呼吸困难为主要临床表现; (2) 诊断为 PTE 或 CHF: PTE 的诊断依据 2008 年发布的欧洲心脏病协会 (ESC) 肺栓塞指南, 根据 CT 肺血管造影 (CTPA)、通气/血流灌注显像 (V/Q 显像) 等检查手段确诊^[2]; CHF 的诊断符合美国心脏病协会和 (或) ESC 制定的指南^[3, 4], 根据临床表现、体征以及实验室检查 (如心电图, X 线胸片, 超声心动图等) 确诊。

排除标准: (1) 年龄小于 18 周岁者; (2) 肝、肾功能不全者 (谷丙转氨酶、谷草转氨酶 ≥ 2 倍正常值, 血肌酐 $\geq 120 \mu\text{mol/L}$); (3) 合并妊娠者; (4) 合并痛风者; (5) 疾病终末期预计 48 h 内死亡者。本研究经山东省立医院伦理委员会批准, 由患者或其家属签署知情同意书。

血样采集及实验室检查方法: 所有入选患者抽取肘静脉血进行化验, 血 NT-proBNP 采用电化学发光免疫分析法 (德国罗氏诊断有限公司) 测定, 尿酸采用全自动生化分析仪 (奥林巴斯 5800) 测定。

统计学方法: 应用 SPSS 17.0 软件分析, 计量结

果以均数 \pm 标准差表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

一般情况比较 (表 1): CHF 组和 PTE 组患者以男性多见, 在 PTE 组占 59.8% (64/107), 在 CHF 组占 56.9% (103/181)。与 CHF 组相比, PTE 组患者相对年轻, 既往 CHF、心绞痛、心肌梗死的发生率较低, 而既往易栓症的发生率较高, 伴随恶性肿瘤和深静脉血栓形成比例较高; 在症状和体征方面, PTE 组患者伴有端坐呼吸和阵发性呼吸困难患者较为少见, 啰音也较少见, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 1 CHF 组和 PTE 组患者的临床资料比较 [例 (%)]

项目	CHF 组 (n=181)	PTE 组 (n=107)	P 值
男性	103 (56.9)	64 (59.8)	0.63
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	68.4 \pm 12.8	61.9 \pm 10.1	<0.01
既往史			
CHF	50 (27.6)	2 (1.9)	<0.01
心绞痛	99 (54.6)	30 (28.0)	<0.01
心肌梗死	55 (30.4)	4 (3.7)	<0.01
易栓症	3 (1.6)	19 (17.8)	<0.01
伴随疾病			
慢性阻塞性肺病	35 (19.3)	25 (23.4)	0.486
糖尿病	53 (29.3)	35 (32.7)	0.610
恶性肿瘤	6 (3.3)	21 (19.6)	<0.01
深静脉血栓形成	3 (1.7)	74 (69.1)	<0.01
症状和体征			
端坐呼吸	121 (66.9)	13 (12.1)	<0.01
夜间阵发性呼吸困难	45 (24.9)	6 (5.6)	<0.01
咳嗽、咳痰	109 (60.2)	54 (50.5)	0.107
啰音	124 (68.5)	26 (24.3)	<0.01

注: CHF: 慢性心力衰竭; PTE: 肺动脉血栓栓塞症

进一步分析研究结果, 根据纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级评价 181 例 CHF 组患者的严重程度, 其中 NYHA 心功能 I 级者 2 例 (1.1%), II 级者 16 例 (8.8%), III 级者 77 例 (42.5%) 和 IV 级者 86 例 (47.5%), 可见大部分患者为 NYHA 心功能 III、IV 级。根据危险分层将 107 例 PTE 组患者分为高危者 3 例 (2.8%), 中危者 70 例 (65.4%), 低危者 34 例 (31.8%), 可见多数患者为中危。

血 NT-proBNP 和尿酸水平比较 (表 2): 结果显示, PTE 组血 NT-proBNP 和尿酸水平均低于 CHF 组 [分别为 NT-proBNP: (2421.7 \pm 1678.1) pg/ml vs (6964.3 \pm 3873.1) pg/ml, $P < 0.01$ 和尿酸: (340.6 \pm 121.3) $\mu\text{mol/L}$ vs (492.1 \pm 166.2) $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$]。

表 2 两组患者血 NT-proBNP 和尿酸水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	CHF 组 (n=181)	PTE 组 (n=107)	P 值
NT-proBNP (pg/ml)	6964.3 ± 3873.1	2421.7 ± 1678.1	<0.01
尿酸 (μmol/L)	492.1 ± 166.2	340.6 ± 121.3	<0.01

注: CHF: 慢性心力衰竭; PTE: 肺动脉血栓栓塞症; NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原

3 讨论

PTE 是临床常见的急危重症, 死亡率高, 由于不具备特异性的症状和体征, 临床工作中容易出现漏诊和误诊。急性呼吸困难是临床常见的急症, 而 PTE 和 CHF 是急性呼吸困难的常见病因, 但是单纯根据临床表现和病史很难鉴别。因此, 探索在急症情况下及时识别二者具有重要的临床价值^[5]。本研究通过前瞻性方法进行临床研究, 发现血 NT-proBNP 和尿酸水平在 PTE 和 CHF 患者中升高的程度具有显著性差异, 可能协助识别以急性呼吸困难为主要临床表现的 PTE 和 CHF。

NT-proBNP 是反应心室张力的一种神经激素, 当心室容积扩张或心室壁压力负荷加重时, NT-proBNP 的产生增多^[6]。PTE 时肺动脉及其分支阻塞, 导致肺动脉压增高, 引起右心室扩张、室壁张力增加和功能紊乱, 使 NT-proBNP 的水平升高。多项研究表明^[7-9], NT-proBNP 与 PTE 患者的预后密切相关。2014 年 ESC 肺栓塞诊治指南^[10]中指出, NT-proBNP 可用于 PTE 的危险分层, 协助制定治疗策略。而 CHF 患者中由于左心室壁张力的增加, NT-proBNP 的水平亦明显升高^[11]。2012 年 ESC 心力衰竭指南肯定了 NT-proBNP 在 CHF 的诊断尤其是排除诊断中的作用^[12]。Berdagué 等^[13]纳入了 254 例急性呼吸困难的老年患者 (包括 142 例心原性呼吸困难患者和 86 例肺源性呼吸困难患者), 结果显示心原性呼吸困难组的 NT-proBNP 水平显著高于肺源性呼吸困难组, NT-proBNP 可用于心原性和肺源性呼吸困难的鉴别诊断。研究同时比较了心原性呼吸困难组和 PTE 组的 NT-proBNP 水平, 认为两组患者 NT-proBNP 无显著性差异 ($P=0.08$)。但该研究纳入急性肺栓塞患者仅 11 例, 远少于心原性呼吸困难组, 可能造成结果偏差。本研究仅纳入 PTE 和 CHF 患者, 结果显示血 NT-proBNP 水平在二者中具有显著性差异 ($P<0.01$)。

除了 NT-proBNP, 尿酸也被认为是反应 CHF 和 PTE 预后的重要指标^[14,15]。CHF 时组织灌注不足, 机体缺血、缺氧, 使尿酸产生增多, 而肾动脉灌注

减少又影响尿酸排泄, 使尿酸水平升高^[16]。Huang 等^[17]近期所作的 Meta 分析表明, 高尿酸与 CHF 的不良预后相关。Shimizu 等^[15]纳入了 71 例 PTE 患者 [其中 42 例男性, 29 例女性, 平均年龄为 (56 ± 15) 岁] 和 62 例对照组 [30 例男性, 32 例女性, 平均年龄为 (52 ± 14) 岁], 入院时 PTE 患者的血清尿酸水平明显高于对照组, 住院期间 11 例 PTE 患者死亡, 其血清尿酸水平明显高于未死亡的患者, 研究表明 PTE 患者尿酸明显增高, 且尿酸水平与 PTE 的严重程度相关。虽然尿酸水平在 PTE 和 CHF 患者中较正常人均明显升高^[18], 但很少研究比较尿酸在 PTE 和 CHF 中的差异。本研究结果显示, PTE 组尿酸水平显著低于 CHF 组 ($P<0.01$)。

NT-proBNP 和尿酸作为临床常用的方便、快捷的血清学标志物, 由于可床旁操作, 广泛应用于临床工作中^[19-22]。对于因急性呼吸困难就诊的临床疑似 PTE 或 CHF 患者, 当 NT-proBNP 或尿酸水平较低时, 应加强 PTE 的诊断意识, 完善相关检查以确诊, 降低漏诊率。而对于 NT-proBNP 或尿酸水平较高的患者, 考虑 PTE 可能性小, 从而减少进一步复杂、昂贵的检查。

总而言之, PTE 组 NT-proBNP 和尿酸的水平均显著低于 CHF 组。在结合临床背景下, NT-proBNP 和尿酸可能协助识别以急性呼吸困难为主要临床表现的 PTE 和 CHF。

参考文献

- [1] Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*, 2013, 18: 129-138.
- [2] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2008, 29: 2276-2315.
- [3] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2005, 112: e154-e235.
- [4] Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, et al. ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005, 26: 384-416.

- [5] Guo L, Li GZ, Wang Y, et al. Diagnostic utility of N-terminal-proBNP in differentiating acute pulmonary embolism from heart failure in patients with acute dyspnea. *Chin Med J*, 2014, 127: 2888-2893.
- [6] 李德新, 贾慧敏, 王清涛. BNP 的测定和临床应用的研究进展. *现代生物医学进展*, 2006, 6: 139-142.
- [7] Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178: 425-430.
- [8] 檀旦, 赵玉虹, 黄亚明. B 型利钠肽对急性肺栓塞预后预测价值的 Meta 分析. *中国循证医学杂志*, 2011, 11: 64-69.
- [9] 马腾, 严激. 血浆 N 末端 B 型利钠肽原和心肌钙蛋白 I 对急性肺栓塞合并右心功能障碍患者病情评估的临床价值. *中国循环杂志*, 2015, 30: 446-448.
- [10] Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2014, 35: 3145-3146.
- [11] 木胡牙提, 邓勤, 马依彤, 等. 慢性心力衰竭患者 B 型利钠肽与尿酸的变化及意义. *中国循环杂志*, 2009, 24: 267-269.
- [12] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. 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.
- [13] Berdagué P, Caffin PY, Barazer I, et al. Use of N-terminal prohormone brain natriuretic peptide assay for etiologic diagnosis of acute dyspnea in elderly patients. *Am Heart J*, 2006, 151: 690-698.
- [14] Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, et al. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol*, 2011, 151: 143-147.
- [15] Shimizu Y, Nagaya N, Satoh T, et al. Serum uric acid level increases in proportion to the severity of pulmonary thromboembolism. *Circ J*, 2002, 66: 571-575.
- [16] Bergamini C, Ciccoira M, Rossi A, et al. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11: 444-452.
- [17] Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16: 15-24.
- [18] Shimizu T, Yoshihisa A, Kanno Y, et al. Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309: H1123-H1129.
- [19] Jørgensen PG, Jensen JS, Appleyard M, et al. Plasma pro-brain natriuretic peptide and electrocardiographic changes in combination improve risk prediction in persons without known heart disease. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 104-109.
- [20] Patterson CC, Blankenberg S, Ben-Shlomo Y, et al. Which biomarkers are predictive specifically for cardiovascular or for non-cardiovascular mortality in men? Evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *Int J Cardiol*, 2015, 201: 113-118.
- [21] Rajan S, Zalpuri I, Harrington A, et al. Relationship between serum uric acid level and cardiometabolic risks in nondiabetic patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 2016, 31: 51-56.
- [22] Liao XP, Zhu HW, Zeng F, et al. The association and interaction analysis of hypertension and uric acid on cardiovascular autonomic neuropathy. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38: 1075-1082.

(收稿日期: 2016-03-26)

(编辑: 梅平)

临床研究

肥厚型梗阻性心肌病化学消融术后 N 末端 B 型利钠肽原水平的变化特点

刘蓉, 袁建松, 胡奉环, 杨伟究, 崔锦刚, 乔树宾

摘要

目的: 探讨肥厚型梗阻性心肌病化学消融术后 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平的变化规律。

方法: 选取我院化学消融患者 82 例, 术前采用酶联免疫的方法测定 NT-proBNP 水平, 对患者进行超声心动图检查, 测定左心室舒张末内径, 左心房内径, 室间隔厚度、左心室射血分数、左心室流出道压力阶差。50 例完成 1 年门诊或住院随访的患者术后 2 天及 1 年时复查超声心动图及 NT-proBNP 水平, 分析超声心动图各项指标中影响 NT-proBNP 水平的因素, 比较术前, 术后 2 天及随访 1 年时 NT-proBNP 变化特点。

结果: 82 例患者术前测定 NT-proBNP 水平, 41 例高 NT-proBNP 水平患者的室间隔厚度 [(23.66 ± 6.46) mm vs (20.79 ± 4.56) mm, $P=0.035$], 左心室后壁厚度 [(12.79 ± 2.99) mm vs (11.50 ± 2.35) mm, $P=0.048$], 最大左心室厚度 [(28.03 ± 5.66) mm vs (25.18 ± 4.81) mm, $P=0.027$], 左心房内径 [(40.73 ± 4.86) mm vs (38.08 ± 6.17) mm, $P=0.049$] 均显著高于 41 例低 NT-proBNP 水平患者。50 例完成 1 年随访的患者术后 2 天 NT-proBNP 水平较术前升高 [(1841.79 ± 1310.88) fmol/ml vs (1552.15 ± 951.57) fmol/ml, $P=0.066$], 1 年随访时 NT-proBNP 水平较术前显著下降 [(1038.46 ± 714.03) fmol/ml vs (1552.15 ± 951.57) fmol/ml, $P=0.000$]。

结论: 肥厚型梗阻性心肌病患者 NT-proBNP 水平受心房大小及心室肥厚程度影响, 长期随访 NT-proBNP 水平显著下降。

关键词 心肌病, 肥厚性; 导管消融术; N 末端 B 型利钠肽原

The Changing Features of Plasma NT-proBNP Level in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy After Alcohol Septal Ablation

LIU Rong, YUAN Jian-song, HU Feng-huan, YANG Wei-xian, CUI Jin-gang, QIAO Shu-bin.

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

Corresponding Author: QIAO Shu-bin, Email: qsbmail@sina.com

Abstract

Objective: To explore the changing features of plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HCM) after alcohol septal ablation (ASA).

Methods: A total of 82 HCM patients treated by ASA in our hospital were studied. According to plasma level of NT-proBNP, the patients were divided into 2 groups: High NT-proBNP group and Low NT-proBNP group, $n=41$ in each group. Plasma NT-proBNP was examined by ELISA; ventricular septal thickness (VST), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), maximal ventricular wall thickness (MLVWT) and left atrial diameter (LAD) were measured by echocardiography. There were 50 patients finished 1 year clinical or in-hospital follow-up, their NT-proBNP level and echocardiography were detected at 2 days and 1 year post-operation. The relationship between echocardiography parameter and NT-proBNP level was assessed; NT-proBNP was compared between pre- and 2 days, 1 year post-operation.

Results: ① In all 82 patients: compared with Low NT-proBNP group, High NT-proBNP group had increased VST (23.66 ± 6.46 mm vs (20.79 ± 4.56) mm, $P=0.035$, LVPWT (12.79 ± 2.99) mm vs (11.50 ± 2.35) mm, $P=0.048$, MLVWT (28.03 ± 5.66) mm vs (25.18 ± 4.81) mm, $P=0.027$ and LAD (40.73 ± 4.86) mm vs (38.08 ± 6.17) mm, $P=0.049$. ② In 50 patients who finished 1 year follow-up study: compared with pre-operation, NT-proBNP level was slightly increased at 2 days post-operation (1841.79 ± 1310.88) fmol/ml vs (1552.15 ± 951.57) fmol/ml, $P=0.066$, while decreased at 1 year post-operation (1038.46 ± 714.03) fmol/ml vs (1552.15 ± 951.57) fmol/ml, $P=0.000$.

Conclusion: Plasma NT-proBNP level was affected by atrial size and ventricular thickness in HCM patients, it may

基金项目: 首都临床特色应用研究(E11110705881105)

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: 刘蓉 副主任医师 博士 主要从事心内科研究 Email: liurongwj@sina.com 通讯作者: 乔树宾 Email: qsbmail@tom.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0253-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.011

obviously decrease during long-term follow-up period.

Key words Cardiomyopathy, hypertrophic; Catheter ablation; Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:253.)

B 型利钠肽 (BNP) 是心血管利钠肽家族成员之一, 在维持循环容量、渗透压及压力调节方面起重要作用。BNP 70% 由心室肌细胞分泌, 当心室负荷增加, 室壁张力增高时, 其分泌增加。proBNP 被蛋白水解酶 1:1 分解为具有生物活性的 BNP 和不具有生物活性的 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP)^[1]。目前研究认为 NT-proBNP 可协助诊断和预测心力衰竭患者的预后^[2,3], 同时对急性心肌梗死的预后也有预测作用^[4]。既往研究显示肥厚型梗阻性心肌病患者, 左心室舒张功能下降, 室壁张力增高, NT-proBNP 水平明显升高^[5], 是判断长期预后的独立预测因子^[6]。经皮间隔支无水酒精化学消融术是治疗肥厚型梗阻性心肌病的有效方法, 通过向间隔支注入无水酒精, 使局部心肌坏死, 减轻左心室流出道的梗阻, 改善患者临床症状^[7]。化学消融术后近期及远期血浆 NT-proBNP 的变化特点如何少见相关文献报道, 本研究通过测定化学消融患者手术前后 NT-proBNP 水平探讨其变化规律。

1 资料与方法

研究对象: 连续入选 2010 年至 2013 年在我院进行化学消融的 82 例肥厚型梗阻性心肌病患者测定其 NT-proBNP 水平, 并分析其影响因素, 根据 NT-proBNP 水平顺序排列, 前 41 例定为高 NT-proBNP 水平, 平均值为 (2184.91 ± 967.09) fmol/ml, 后 41 例定为低 NT-proBNP 水平, 平均值为 (771.18 ± 215.85) fmol/ml, 82 例患者 50 例完成 1 年门诊或住院随访, 32 例电话随访。化学消融适应症为肥厚型梗阻性心肌病药物治疗效果不佳, 纽约心脏协会 (NYHA) 心功能分级 ≥ III 级患者。静息状态下左心室流出道压差 (LVOTPG) >50 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或激发的 LVOTPG>70 mmHg。超声显示主动脉瓣下肥厚, 排除乳头肌受累和二尖瓣叶过长。冠状动脉造影有合适的间隔支。排除肾功能不全患者。

研究方法: 血浆 NT-proBNP 测定方法: 选取 82 例化学消融患者术前抽血, 按时来院随访的 50 例患者术后两天、术后 1 年时抽取空腹血, 应用奥地利 BiomedicaMedizinprodukte GmbH&CoKG 公司试剂盒

和美国 BIO-Tek, ELX800 型全自动酶标仪检测 NT-proBNP 水平, 严格按说明书操作, 批内 CV<5%, 批间 CV<9%, 每次测定的标准曲线 NT-proBNP 浓度与吸光度的相关系数 (*r*) 一直在 0.995~1.000 范围内。

化学消融方法: 植入临时起搏电极。监测主动脉和左心室压力, 将导引钢丝送至靶间隔支, 再沿导引钢丝将球囊送至靶间隔支的近段。球囊加压后, 通过中心腔注射超声发泡剂进行声学造影确定间隔支的分布区域, 观察有无交通支开放, 并用超声探头观察该间隔支分布区域大小。加压球囊过程中观察压力阶差的变化, 如果压力阶差下降 ≥ 50% 以上, 可以考虑注入无水酒精。最后造影确定冠状动脉有无损伤和间隔支阻塞以及冠脉血流状况。术后观察 24 h, 如心电监测未发现三度房室传导阻滞及起搏信号则拔除临时起搏器。

统计学方法: 应用 SPSS10.0 统计学软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料以百分率表示。计量资料的比较采用 student-t 检验, 计数资料采用卡方检验或 fisher 精确检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

肥厚型梗阻性心肌病患者术前影响 NT-proBNP 水平的因素 (表 1): 与低 NT-proBNP 水平患者比较, 高 NT-proBNP 水平患者左心房内径、最大左心室厚度、室间隔厚度、左心室后壁厚度均显著增高, 差异有统计学意义 (P<0.05), 左心室流出道压差、左心室射血分数无显著差异。

表 1 肥厚型梗阻性心肌病患者术前影响 NT-proBNP 水平的因素 ($\bar{x} \pm s$)

项目	低 NT-proBNP 者 (n=41)	高 NT-proBNP 者 (n=41)	P 值
男性 [% (例)]	70.7 (29)	68.3 (28)	0.810
年龄 (岁)	45.12 ± 12.88	47.20 ± 12.15	0.458
左心房内径 (mm)	38.08 ± 6.17	40.73 ± 4.86	0.049
左心室流出道压差 (mmHg)	74.50 ± 26.79	73.11 ± 31.71	0.844
室间隔厚度 (mm)	20.79 ± 4.56	23.66 ± 6.46	0.035
左心室后壁厚度 (mm)	11.50 ± 2.35	12.79 ± 2.99	0.048
最大左心室厚度 (mm)	25.18 ± 4.81	28.03 ± 5.66	0.027
左心室射血分数 (%)	73.69 ± 5.58	68.51 ± 14.85	0.057
左心室收缩末内径 (mm)	20.69 ± 6.18	23.83 ± 11.81	0.166
左心室舒张末内径 (mm)	95.35 ± 85.14	78.24 ± 17.32	0.242

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

化学消融术后 NT-proBNP 水平的变化(表 2):完成 1 年随访的 50 例患者,术前、术后 2 天及术后 1 年均进行了超声心动图检查及血浆 NT-proBNP 测定,消融术后 2 天 NT-proBNP 水平增高 [(1841.79 ± 1310.88) fmol/ml vs (1552.15 ± 951.57) fmol/ml, $P=0.066$], 术后 1 年较术前显著下降 [(1038.46 ± 714.03) fmol/ml vs (1552.15 ± 951.57) fmol/ml, $P=0.000$]。与术前比较,术后 1 年左心室流出道压差、左心房前后径、室间隔厚度、左心室射血分数均显著下降,差异均有统计学意义 ($P<0.05\sim 0.01$)。

表 2 术前与术后 1 年 NT-proBNP 水平及超声各项指标 ($\bar{x}\pm s$)

项目	术前	术后 1 年	P 值
NT-proBNP (fmol/ml)	1552.15 ± 951.57	1038.46 ± 714.03	0.000
左心室流出道压差 (mmHg)	95.11 ± 32.66	40.52 ± 33.16	0.000
左心房前后径 (mm)	42.28 ± 5.95	38.12 ± 5.08	0.000
左心室舒张末内径 (mm)	42.38 ± 5.66	41.82 ± 4.41	0.467
左心室射血分数 (%)	74.64 ± 6.77	71.52 ± 7.06	0.012
室间隔厚度 (mm)	19.86 ± 4.79	18.04 ± 5.36	0.009
左心室后壁 (mm)	12.46 ± 2.92	11.94 ± 2.43	0.120

注:NT-proBNP:N 末端 B 型利钠肽原

3 讨论

NT-proBNP 是心力衰竭诊断和预后判断的生物标志物。肥厚型梗阻性心肌病患者心肌肥厚,心室舒张功能减低,刺激 NT-proBNP 分泌增加。化学消融术通过解除左心室流出道梗阻,可改善左心室舒张功能。

本研究显示肥厚型梗阻性心肌病患者 NT-proBNP 水平与心房大小,室壁厚度显著相关,而与左心室舒张末径,左心室射血分数无显著相关。与既往研究相一致,Arteaga 等^[8]对 71 例肥厚型梗阻性心肌病患者测定 NT-proBNP 水平,研究发现 NT-proBNP 水平与左心房大小、心室肥厚程度及 E/Ea 独立相关。化学消融可以解除流出道梗阻,改善心室舒张功能,减轻症状。本研究发现在化学消融术后 2 天,NT-proBNP 升高,化学消融是通过向间隔支注入无水酒精造成局部心肌坏死,因此在围手术期 NT-proBNP 的变化规律与急性心肌梗死时 NT-proBNP 的变化规律相似^[9,10],长期随访则显著下降。既往文献鲜有报道。只有一项研究对 7 例行化学消融的肥厚型梗阻性心肌病患者测定 BNP 水平,消融后即刻,BNP 水平下降显著,之后逐渐升高,术后第 2 天达高峰,然后逐渐下降至术后第 4 周。第 4 周时左心室流出道压差下降程度与 BNP 下降程度显著相关^[11]。

Geske 等^[12]研究者分析了 772 例肥厚型梗阻性心肌病患者 BNP 水平和生存率的关系,研究表明随着 BNP 水平的增高,其生存率显著下降。Coats 等^[13]分析了 847 例肥厚型梗阻性心肌病患者 NT-proBNP 与预后的关系,研究终点为全因死亡或心脏移植,NT-proBNP 水平,心功能 3~4 级,左心室射血分数是心脏事件的独立预测因子。NT-proBNP 是因心力衰竭或心脏移植相关死亡的独立预测因子,但对猝死和埋藏式复律除颤器(ICD)放电无预测作用。

因此,化学消融术患者随访时不仅需要复查超声心动图,了解心房、心室大小,室间隔及室壁厚度,流出道压差,还应该测定 NT-proBNP 水平,以协助评定手术效果及判断长期预后。

参考文献

- [1] Hall C. Essential biochemistry and physiology of NT-proBNP. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6: 257-260.
- [2] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*, 2002, 347: 161-167.
- [3] 赵雪燕,杨跃进,张健,等. B 型利钠肽对心力衰竭患者心源性事件的预测价值. *中国循环杂志*, 2008, 23: 263-266.
- [4] Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptides in heart failure and acute coronary syndrome. *Clin Lab Med*, 2014, 34: 43-58.
- [5] Mutlu B, Bayrak F, Kahveci G, et al. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict clinical course in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2006, 98: 1504-1506.
- [6] Arteaga E, Araujo AQ, Buck P, et al. Plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide quantification in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*, 2005, 150: 1228-1232.
- [7] Nagueh SF, Groves BM, Schwartz L, et al. Alcohol septal ablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A multicenter North American registry. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 22, 58: 2322-2328.
- [8] Arteaga E, Araujo AQ, Buck P, et al. Plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide quantification in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*, 2005, 150: 1228-1232.
- [9] Liebetau C, Gaede L, Dörr O, et al. Release kinetics of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in a clinical model of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta*, 2014, 15: 429: 34-37.
- [10] 毛懿,杨跃进. 急性心肌梗死患者血浆脑钠素水平的变化规律与预后的关系. *中国循环杂志*, 2003, 18: 393-395.
- [11] Sakamoto T, Mizuno Y, Ogawa H, et al. B-type natriuretic peptide after percutaneous transluminal septal myocardial ablation. *Int J Cardiol*, 2002, 83: 151-158.
- [12] Geske JB, McKie PM, Ommen SR, et al. B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 2456-2460.
- [13] Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, et al. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2529-2537.

(收稿日期:2016-10-14)

(编辑:汪碧蓉)

临床研究

心房颤动对心脏再同步化治疗患者临床预后的影响

刘尚雨, 刘志敏, 糜家睿, 杨绳文, 华伟, 张澍

摘要

目的: 探讨心脏再同步化治疗(CRT)患者合并心房颤动(房颤)的临床特征, 并分析房颤对 CRT 患者临床预后的影响。

方法: 回顾性收集 2010-01 至 2014-12 于阜外医院心律失常中心接受首次 CRT 植入的 258 例患者临床资料, 根据患者是否合并房颤分为房颤组和无房颤组。定义随访终点为心力衰竭再住院和全因死亡(包括心脏移植)。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, log-rank 检验比较两组的临床预后, 采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析房颤对 CRT 植入患者临床终点的预测作用。

结果: 基线数据显示, 42 例(16.3%)患者合并阵发性房颤, 房颤组患者年龄、男性比例、左束支传导阻滞(LBBB)比例、估计肾小球滤过率(eGFR)、血肌酐、血尿酸、大内皮素、超声左心房直径、胺碘酮使用比例与非房颤组患者相比差异具有统计学意义。经过中位随访时间 22 个月随访, 死亡 33 例(12.8%), 心脏移植 5 例(1.9%), 心力衰竭再住院 72 例(27.9%)。生存分析显示, 房颤组患者心力衰竭再入院率显著高于无房颤组($\chi^2=6.651, P=0.010$), 全因死亡率与无房颤组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.528, P=0.468$)。Cox 单因素分析显示: 房颤、非 LBBB、血肌酐高、大内皮素高、左心房大为心力衰竭再住院可疑危险因素; 血肌酐高、大内皮素高、左心房大为全因死亡可疑危险因素。Cox 多因素分析显示: 房颤不是心力衰竭再住院和全因死亡的独立危险因素; 但左心房大 [HR=1.041, 95% 可信区间(CI): 1.007~1.075, $P=0.018$] 是心力衰竭再住院的独立危险因素, 左心房大(HR = 1.045, 95% CI: 1.001~1.091, $P=0.048$)和血肌酐高(HR=1.008, 95% CI: 1.001~1.015, $P=0.035$)是全因死亡的独立危险因素。

结论: 合并房颤的 CRT 患者心力衰竭再住院率增加, 尚无确切证据支持房颤是合并房颤的 CRT 患者心衰再住院和全因死亡的独立危险因素。

关键词 心房颤动; 心脏再同步治疗; 死亡率

Impact of Atrial Fibrillation on Clinical Outcomes in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy

LIU Shang-yu, LIU Zhi-min, MI Jia-rui, YANG Sheng-wen, Hua Wei, ZHANG Shu.

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

Corresponding Author: LIU Zhi-min, Email: liucory@163.com

Abstract

Objective: To explore the impact of atrial fibrillation (AF) on clinical outcomes in patients with cardiac resynchronization therapy (CRT).

Methods: A total of 258 arrhythmia patients who received CRT in our hospital from 2010-01 to 2014-12 were retrospectively enrolled. According to AF occurrence, the patients were divided into 2 groups: AF group, $n=42$ and Non-AF group, $n=216$. The end point events were defined by heart failure (HF) re-admission and all-cause death (including heart transplantation). Survival curve was drawn by Kaplan-Meier method, clinical prognosis was compared between 2 groups with log-rank test and the impact of AF on end point prediction was analyzed by uni- and multivariate Cox

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

作者简介: 刘尚雨 硕士研究生 主要从事心律失常研究 Email: liushangyu_fw@163.com 通讯作者: 刘志敏 Email: liucory@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614(2017) 03-0256-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.012

proportional-hazards regression models.

Results: There were 16.3% (42/258) patients combining AF. The following indexes were statistically different between AF group and Non-AF group: patients' age, the ratios of male gender and left bundle branch block (LBBB), eGFR, blood levels of creatinine, uric acid, big endothelin-1, left atrial diameter and application of amiodarone. With the median of 22 months follow-up study, there were 33/258 (12.8%) patients died, 5 (1.9%) received heart transplantation and 72 (27.9%) with HF re-admission. Survival analysis indicated that HF re-admission rate in AF group was higher than Non-AF group ($\chi^2=6.651$, $P=0.010$), all cause mortality was similar between 2 groups ($\chi^2=0.528$, $P=0.468$). Univariate Cox proportional-hazards regression analysis showed that AF, LBBB, higher blood levels of creatinine, big endothelin-1 and large left atrium were the suspicious risk factors for HF re-admission; increased blood levels of creatinine, big endothelin-1 and large left atrium were the suspicious risk factors for all cause death. Multivariate Cox proportional-hazards regression analysis presented that AF was not the independent risk factor for HF re-admission and all-cause death, while large left atrium was the independent risk factor for HF re-admission (HR=1.041, 95% CI 1.007-1.075, $P=0.018$); large left atrium and increased serum creatinine were the independent risk factors for all cause death (HR=1.045, 95% CI 1.001-1.091, $P=0.048$) and (HR=1.008, 95% CI 1.001-1.015, $P=0.035$) respectively.

Conclusion: AF was associated with the higher rate of HF re-admission in CRT patients; while no clear evidence supported that AF was the independent risk factor for HF re-admission and all cause death in CRT patients.

Key words Atrial fibrillation; Cardiac resynchronization therapy; Mortality

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:256.)

心力衰竭(心衰)是指由于心脏的收缩和(或)舒张功能减低,而引起心脏循环障碍的终末阶段,发生率高且预后不良。心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)可有效同步心房心室,并能让双心室协调收缩,提高泵血效率,改善心衰患者的心功能,从而延长患者生存期,改善患者生存质量。心房颤动(房颤)是一种以快速、无序心房电活动为特征的室上性快速性心律失常^[1]。研究表明,大约 30% 的心衰患者会合并房颤,心衰患者中合并房颤是不良预后的独立危险因素^[2]。理论上, CRT 患者合并房颤会降低心脏的同步化收缩比例,但是否影响患者的临床预后目前并没有明确的证据。本研究旨在探讨 CRT 合并房颤患者的心衰再住院和全因死亡情况,评估房颤对 CRT 患者临床预后的影响。

1 资料与方法

回顾性选取 2010-01 至 2014-12 在阜外医院心律失常中心行首次 CRT 植入术 264 例患者的病历资料,排除随访过程中新发生房颤患者,最终纳入 258 例患者。所有患者均符合 2013 年欧洲心律学会/欧洲心脏病学会(EHRA/ESC)心脏起搏器和心脏再

同步治疗指南推荐的 CRT 适应证^[3],且均签署知情同意书。将患者根据既往是否患有房颤分为无房颤组(216 例)、房颤组(42 例)。

数据收集:通过阜外医院电子住院病历系统收集患者的人口学资料(年龄、性别、体重、身高)、生活方式(吸烟史、饮酒史)、基础心脏病(冠状动脉粥样硬化性心脏病)、伴随疾病(高血压、糖尿病、卒中、室性心律失常)、纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级、实验室检查、心电图(入院心电图、术后心电图)、超声心动图、术后用药(钙通道阻滞剂、螺内酯、洋地黄类、胺碘酮等)并对患者行电话随访。定义随访终点为心衰再住院(多次住院只计算 1 次)和全因死亡(包括心脏移植)。

实验室及影像检查:采集患者入院第 2 天空腹静脉血,测定血常规、血生化、血沉、大内皮素、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)。采用 GE 公司的 Vivid7 型彩色多普勒超声心动仪,于胸骨旁左心室长轴切面采集左心房直径(LAd)、左心室舒张末期内径(LVEDd)、左心室射血分数(LVEF)等指标;LVEF 测定采用 Simpson 双平面法。入院及术后心电图 QRS 波宽度为 I、aVF、V₁ 导联 QRS 波宽度的平均值。

统计分析: 采用 SPSS19.0 统计分析软件。计量资料呈正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用独立样本 *t* 检验; 偏态分布资料用中位数(四分位数间距)表示, 比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料用 *M* (百分比) 表示, 比较采用 χ^2 检验。对 NT-proBNP 行对数转换为正态分布的 LgNT-proBNP 。生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 log-rank 检验; 采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析合并房颤对 CRT 植入患者临床终点的预测作用。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

基本情况: 258 例患者平均年龄 59 (24~88) 岁, 男性 173 例 (67.1%), 女性 85 例 (32.9%), 合并房颤 42 例 (16.3%); 心脏基础病方面: 扩张性心肌病 190 例 (73.6%), 缺血性心脏病 48 例 (18.6%), 酒精性心肌病 8 例 (3.1%), 心脏瓣膜病 8 例 (3.1%), 高血压心肌病 2 例 (0.8%), 肥厚性心肌病 1 例 (0.4%), 围产期心肌病 1 例 (0.4%); 患者终点事件: 死亡 (不含心脏移植) 33 例 (12.8%), 心脏移植 5 例 (1.9%), 心衰再住院 72 例 (27.9%)。中位随访时间 22 个月。

无房颤组和房颤组基线资料比较 (表 1): 与无房颤组比较, 房颤组患者年龄较大, 男性比例较高, 左束支传导阻滞 (LBBB) 比例、估计肾小球滤过率 (eGFR) 较低, 血肌酐、血尿酸、大内皮素、超声 LAd、胺碘酮使用比例较高, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

生存分析: 房颤组患者心衰再住院率显著高于非房颤组 ($\chi^2 = 6.651, P = 0.010$, 图 1), 全因死亡率与非房颤组相比无明显差异 ($\chi^2 = 0.528, P = 0.468$, 图 2)。

单因素分析显示: 房颤、非左束支传导阻滞、血肌酐高、大内皮素高、左心房大对心衰再住院有显著影响; 血肌酐高、大内皮素高、左心房大对全因死亡有显著影响; 房颤不是全因死亡的危险因素 [HR = 1.333, 95% 可信区间 (CI): 0.611~2.910, $P = 0.471$]。多因素分析显示: 房颤不是心衰再住院的独立危险因素 (HR = 1.291, 95% CI: 0.727~2.293, $P = 0.383$); 但左心房大 (HR = 1.041, 95% CI: 1.007~1.075, $P = 0.018$) 是心衰再住院的独立危险因素, 左心房大 (HR = 1.045, 95%

CI: 1.001~1.091, $P = 0.048$) 和血肌酐高 (HR = 1.008, 95% CI: 1.001~1.015, $P = 0.035$) 是全因死亡的独立危险因素 (表 2、3)。

表 1 心脏再同步化治疗患者基线资料比较

项目	无房颤组 (n=216)	房颤组 (n=42)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	58 ± 10	60 ± 13	0.009
男性 [例 (%)]	139 (64.4)	34 (81.0)	0.036
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.25 ± 4.05	24.33 ± 3.35	0.903
冠心病 [例 (%)]	61 (28.2)	12 (28.6)	0.965
高血压 [例 (%)]	83 (38.4)	13 (31.0)	0.359
糖尿病 [例 (%)]	69 (31.9)	18 (42.9)	0.171
卒中 [例 (%)]	11 (5.1)	5 (11.9)	0.094
室性心律失常 [例 (%)]	105 (48.6)	23 (54.8)	0.466
LBBB [例 (%)]	163 (75.5)	18 (42.9)	<0.001
RBBB [例 (%)]	12 (5.6)	5 (11.9)	0.129
吸烟史 [例 (%)]	96 (44.4)	20 (47.5)	0.737
饮酒史 [例 (%)]	83 (40.7)	19 (47.5)	0.424
血红蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	138.89 ± 16.14	137.00 ± 18.62	0.422
白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	41.40 ± 3.68	41.45 ± 3.48	0.934
血沉 (mm/h, <i>M</i> (QR))	7 (14.0)	11 (15.5)	0.529
血钠 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	139.76 ± 3.31	136.41 ± 8.79	0.256
空腹血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.67 ± 1.92	5.63 ± 1.47	0.272
NYHA 心功能分级			
Ⅱ级 [例 (%)]	78 (36.1)	9 (21.4)	0.066
Ⅲ级 [例 (%)]	113 (52.3)	27 (64.3)	0.154
Ⅳ级 [例 (%)]	25 (11.6)	6 (14.3)	0.621
ALT [IU/L, <i>M</i> (QR)]	21 (17.0)	23 (17.75)	0.246
AST [IU/L, <i>M</i> (QR)]	19 (9.75)	22.5 (14.25)	0.065
总胆红素 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	20.38 ± 10.90	19.39 ± 7.94	0.581
直接胆红素 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.11 ± 3.08	4.14 ± 2.73	0.948
甘油三酯 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.75 ± 0.99	1.77 ± 0.98	0.902
胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.40 ± 0.97	4.36 ± 0.92	0.799
肌酐 [$\mu\text{mol/L}$, <i>M</i> (QR)]	84.74 (26.02)	100.04 (44.30)	0.001
eGFR [ml / (min · 1.73m ²), $\bar{x} \pm s$]	75.28 ± 21.81	64.85 ± 24.81	0.006
CK-MB [IU/L, <i>M</i> (QR)]	10.00 (5.00)	10.00 (2.75)	0.083
尿酸 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	420.26 ± 134.20	466.27 ± 154.02	0.048
hsCRP [mg/L, <i>M</i> (QR)]	2.15 (3.89)	3.04 (7.74)	0.664
大内皮素 [pmol/L, <i>M</i> (QR)]	0.47 (0.48)	0.67 (0.48)	0.003
LgNT-proBNP [iM (QR)]	3.14 (0.70)	3.31 (0.60)	0.086
术前 QRS 波宽度 (ms, $\bar{x} \pm s$)	167.40 ± 25.79	162.86 ± 24.58	0.294
术后 QRS 波宽度 (ms, $\bar{x} \pm s$)	131.62 ± 35.46	124.79 ± 30.70	0.263
LAd (mm, $\bar{x} \pm s$)	43.44 ± 6.98	46.83 ± 7.58	0.005
LVEDd (mm, $\bar{x} \pm s$)	70.67 ± 9.86	70.28 ± 10.20	0.822
LVEF (% , $\bar{x} \pm s$)	30.26 ± 9.22	31.18 ± 7.46	0.543
AECI/ARB [例 (%)]	162 (75.0)	30 (71.4)	0.627
β 受体阻滞剂 [例 (%)]	202 (93.5)	38 (90.5)	0.479
钙通道阻滞剂 [例 (%)]	5 (2.3)	2 (4.8)	0.372
螺内酯 [例 (%)]	195 (90.3)	36 (85.7)	0.377
洋地黄 [例 (%)]	149 (69.0)	29 (69.0)	1
利尿剂 [例 (%)]	202 (93.5)	40 (95.2)	0.672
他汀类 [例 (%)]	68 (31.5)	14 (33.3)	0.814
胺碘酮 [例 (%)]	41 (19.0)	14 (33.3)	0.038
阿司匹林 [例 (%)]	50 (23.1)	15 (35.7)	0.086

注: *M*: 中位数; QR: 四分位数间距; BMI: 体重指数; LBBB: 左束支传导阻滞; RBBB: 右束支传导阻滞; NYHA: 纽约心脏病学会; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; eGFR: 估计肾小球滤过率; CK-MB: 肌酸激酶同工酶; hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白; LgNT-proBNP: N 末端钠尿肽原对数值; LAd: 左心房直径; LVEDd: 左心室舒张末期径; LVEF: 左心室射血分数; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体拮抗剂

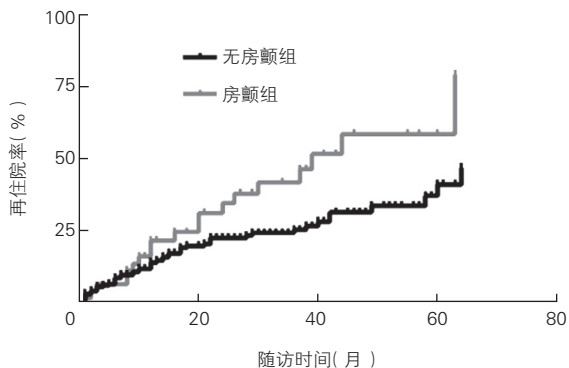


图1 心脏再同步化治疗患者心衰再入院曲线

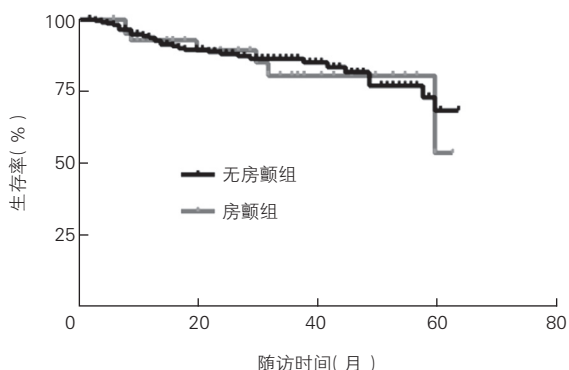


图2 心脏再同步化治疗患者 Kaplan-Meier 生存曲线

表2 单因素和多因素 Cox 回归分析心脏再同步化治疗患者心衰再住院影响因素

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
年龄	1.002 (0.981~1.024)	0.845	-	-
性别	1.375 (0.845~2.237)	0.200	-	-
房颤	1.966 (1.161~3.327)	0.012	1.291 (0.727~2.293)	0.383
LBBB	0.528 (0.332~0.842)	0.007	0.656 (0.399~1.077)	0.096
肌酐	1.008 (1.003~1.012)	0.003	1.005 (0.999~1.011)	0.104
eGFR	0.993 (0.982~1.003)	0.166	-	-
尿酸	1.001 (0.999~1.002)	0.468	-	-
大内皮素	1.592 (1.075~2.358)	0.020	1.269 (0.791~2.038)	0.323
胺碘酮	1.194 (0.699~2.038)	0.517	-	-
LAd	1.053 (1.021~1.085)	0.001	1.044 (1.010~1.078)	0.01

注: LBBB: 左束支传导阻滞; eGFR: 估计肾小球滤过率; LAd: 左心房直径; -: 未做

表3 单因素和多因素 Cox 回归分析心脏再同步化治疗患者全因死亡影响因素

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
年龄	0.988 (0.961 ~ 1.016)	0.405	-	-
性别	1.028 (0.968 ~ 1.105)	0.693	-	-
房颤	1.333 (0.611 ~ 2.910)	0.471	-	-
LBBB	0.583 (0.305 ~ 1.113)	0.102	-	-
肌酐	1.009 (1.003 ~ 1.016)	0.005	1.008 (1.001 ~ 1.015)	0.035
eGFR	0.995 (0.981 ~ 1.010)	0.530	-	-
尿酸	1.000 (0.998 ~ 1.003)	0.680	-	-
大内皮素	1.889 (1.139 ~ 3.133)	0.014	1.595 (0.886 ~ 2.869)	0.12
胺碘酮	1.273 (0.618 ~ 2.624)	0.513	-	-
LAd	1.055 (1.012 ~ 1.099)	0.012	1.045 (1.001 ~ 1.091)	0.048

注: LBBB: 左束支传导阻滞; eGFR: 估计肾小球滤过率; LAd: 左心房直径; -: 未做

3 讨论

临床上心衰和房颤常同时发生并相互加重^[4]。心衰的发生导致 LVEF 降低和水钠潴留会相对增加心房的负荷, 引起心房机械和电重构; 房颤发生时心房功能的紊乱不仅使心脏损失舒张期 25% 左右的血液充盈量, 房颤下传引起的快心室率也会导致心输出量的进一步下降, 加重心衰的发生^[5]。

CRT 已被认为是在最优化的抗心衰药物治疗基础上改善心衰患者临床预后的重要手段之一。CRT 可同步双心室收缩, 提高心脏工作效率, 改善心室重构^[6-8]。对于 CRT 患者, 在房颤发生时快速的心房率及房室传导时间的不定会影响心室的起搏比例, 另外 LBBB 的患者由于右室的快速提前起搏也会降低双心室的起搏同步化。为了减小房颤对心室收缩同步化的影响, 2013 年 EHRA/ESC 心脏起搏器和心脏再同步化治疗指南^[3]建议对于房颤患者可通过房室结消融打断生理性的房室传导, 由起搏器同步房室收缩。起搏器在感知心房高频事件时自动发生模式转换, 双心室按设定频率起搏以控制心室率和双心室收缩的同步化, 从而最大限度保证心输出量。

房颤增加 CRT 患者心衰再住院率不仅由于心脏的同步化收缩比例降低, 而且房颤时发生血栓形成和栓塞的几率更高于普通 CRT 患者^[9, 10]。房颤患者发生血栓形成和栓塞的独立危险因素包括高龄、左心房增大、高血压和糖尿病史等^[11]。左心房附壁血栓的脱落有 90% 会导致缺血性脑卒中, 不仅会影响患者的生活状态, 也有可能影响中枢对机体稳态的调节, 增加心衰再住院率^[12]。

国外房颤对 CRT 预后的多中心研究中研究^[13]入选 1 285 例 CRT 患者(房颤患者 243 例), 经过中位随访时间 34 个月的随访, 房颤和窦性心律患者的心衰相关死亡率没有差别, 与本研究结果相似, 但是房颤患者的组内比较发现房室结消融可以减少心衰相关死亡; SPARE 研究^[14]及 SPARE II^[15]研究分别入选 470 例和 202 例 CRT 患者患者, 随访 12 个月发现房颤患者的死亡率更高。本研究 Cox 生存分析房颤并非 CRT 患者心衰再入院和全因死亡的独立危险因素, 结果提示 CRT 合并房颤患者年龄更大、左心房重构更明显、肾功能更差, 与既往研究相符, 房颤与其他危险因素常共同作用增加终点事件的发生。

本研究为单中心回顾性队列研究, 样本量有限, 随访时间尚短, 未收集到房颤类型及术后起搏器程控房颤负荷对患者预后的影响的数据, 但本研究提示对于 CRT 合并房颤患者应加强随访, 尽早干预房颤的发生及治疗相关合并症, 降低房颤负荷和心衰再住院, 提高患者的生活质量。基于以上发现, 有必要开展更大样本的前瞻性长期随访研究对本文结论加以证实。

参考文献

- [1] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议 -2015. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2015, 05: 377-434.
- [2] Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*, 2003, 91: 2d-8d.
- [3] 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.
- [4] 朱菲白, 吴立群. 心力衰竭合并心房颤动患者的心脏再同步化治疗. *国际心血管病杂志*, 2010, 01: 10-13.
- [5] Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*, 2006, 355: 260-269.
- [6] Lee SH, Park SJ, Kim JS, et al. Mid-term outcomes in patients implanted with cardiac resynchronization therapy. *J Korean Med Sci*, 2014, 29: 1651-1657.
- [7] Linde C, Gold MR, Abraham WT, et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the resynchronization reverses remodeling in systolic left ventricular dysfunction (reverse) study. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2592-2599.
- [8] Goldenberg I, Kutiyifa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1694-1701.
- [9] Thihalolipavan S, Morin DP. Atrial fibrillation and heart failure: update 2015. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 58: 126-135.
- [10] Thihalolipavan S, Morin DP. Atrial fibrillation and congestive heart failure. *Heart Fail Clin*, 2014, 10: 305-318.
- [11] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the framingham study. *Stroke*, 1991, 22: 983-988.
- [12] Argulian E, Conen D, Messerli FH. Misconceptions and facts about atrial fibrillation. *Am J Med*, 2015, 128: 938-942.
- [13] Gasparini M, Auricchio A, Metra M, et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2008, 29: 1644-1652.
- [14] Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J, et al. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (results of the spanish atrial fibrillation and resynchronization [spare] study). *Am J Cardiol*, 2008, 102: 444-449.
- [15] Tolosana JM, Arnau AM, Madrid AH, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation. Is it mandatory to ablate the atrioventricular junction to obtain a good response? *Eur J Heart Fail*, 2012, 14: 635-641.

(收稿日期: 2016-04-20)

(编辑: 宁田海)

临床研究

二维斑点追踪超声心动图评价孤立性心房颤动患者左心房功能、运动同步性及预测消融术后复发的价值

商志娟, 顾金萍*, 苏德淳, 丛涛, 孙颖慧, 刘岩, 陈娜, 杨军

摘要

目的: 应用二维斑点追踪超声心动图(2D-STE)评价孤立性心房颤动(房颤)患者的左心房功能及运动同步性, 并探讨 2D-STE 参数在预测房颤消融术后复发中的价值。

方法: 纳入 2013-06 至 2015-05 期间诊断为孤立性房颤患者 50 例, 为孤立性房颤组, 另选我院的健康体检者 35 例作为健康对照组。孤立性房颤组中, 有 34 例患者的左心房无扩大为左心房无扩大亚组, 另外 16 例为左心房扩大亚组。在窦性心律的条件下, 应用 2D-STE 技术, 获得左心房长轴整体及各个节段的应变及应变率曲线。测量左心房在心室收缩期峰值应变(PALS)及应变率(SRs)和舒张晚期峰值应变(ACLS)及应变率(SRa), 并测量各个节段达峰时间, 并计算各个节段的达峰时间标准差(TPSD)。心室收缩期的 TPSD, 命名为 SDs, 舒张晚期的 TPSD, 命名为 SDa。

结果: 孤立性房颤组的 PALS (28.34 ± 8.57 vs 38.73 ± 6.13)、SRs (1.17 ± 0.31 vs 1.57 ± 0.25)、ACLS (14.11 ± 4.91 vs 18.86 ± 3.57)、SRa (-1.41 ± 0.58 vs -1.90 ± 0.30) 均较健康对照组明显降低 (P 均 <0.05), SDs [$(8.11 \pm 3.00) \%$ vs $(4.67 \pm 1.48) \%]$ 、SDa [$(5.57 \pm 2.26) \%$ vs $(3.11 \pm 1.13) \%]$ 均较健康对照组明显增大 (P 均 <0.05)。另外, 孤立性房颤组中的左心房无扩大亚组的 PAL、SRs、ACLS、SRa 低于健康对照组 (P 均 <0.05), SDs, SDa 大于健康对照组 (P 均 <0.05)。Logistic 回归分析结果显示 SDs, SDa 能够较传统参数更有效的区分孤立性房颤和对照组 (SDs: 敏感度 83%, 特异度 72%; SDa: 敏感度 81%, 特异度 76%)。SDs, SDa 的增大是预测孤立性房颤消融术后复发的最佳因素 (SDs: 敏感度 80%, 特异度 71%; SDa: 敏感度 86%, 特异度 79%)。

结论: 2D-STE 技术能够检测出孤立性房颤患者的左心房功能降低和运动不同步, 左心房无扩大的孤立性房颤患者, 2D-STE 参数仍有显著异常。SDs、SDa 能够较传统参数更有效的区分孤立性房颤和健康者, 而且是预测房颤术后复发的最佳因素。

关键词 心房颤动; 心房功能, 左; 超声心动描记术

Evaluation of Left Atrial Function, Synchrony and Predictive Value for Post-operative AF Recurrence in Lone AF Patients by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography

SHANG Zhi-juan, GU Jin-ping, SU De-chun, CONG Tao, SUN Ying-hui, LIU Yan, CHEN Na, YANG Jun.

Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian (116011), Liaoning, China

Corresponding Author: YANG Jun, Email: junyang_cmu1h@sina.com

Abstract

Objective: To evaluate left atrial (LA) function and synchrony in lone atrial fibrillation (LAF) patients by two-dimensional speckle tracking echocardiography (2D-STE) and to explore the predictive value of 2D-STE parameters for AF recurrence after ablation procedure.

Methods: Our research included in 2 groups: LAF group, $n=50$ patients diagnosed in our hospital from 2013-06 to 2015-05; it was further divided into 2 subgroups as Non-LA enlargement subgroup, $n=34$ and LA enlargement subgroup, $n=16$ and Control group, $n=35$ healthy subjects. With sinus rhythm, 2D-STE was conducted to obtain LA peak ventricular systolic longitudinal strain (PALS), strain rate (SRs) and atrial contraction longitudinal strain (ACLS), strain rate (SRa). Standard deviation for the time to peak (TPSD) of regional strain was calculated. TPSD during ventricular systole was named as SDs

作者单位: 116011 辽宁省大连市, 大连医科大学附属第一医院 心内科(商志娟、苏德淳、丛涛、孙颖慧、刘岩、陈娜); 大连医科大学附属第二医院 重症监护病房(顾金萍); 中国医科大学附属第一医院 心血管超声科(杨军)

作者简介: 商志娟 副主任医师 硕士 主要从事心脏超声诊断工作 Email: zhijuansh1980@126.com 通讯作者: 杨军 Email: junyang_cmu1h@sina.com * 共同第一作者

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0261-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.013

and TPSD during ventricular diastole was named as SDa.

Results: Compared with Control group, LAF group had reduced PALS (28.34±8.57) vs (38.73±6.13), SRs (1.17±0.31) vs (1.57±0.25), ACLS (14.11±4.91) vs (18.86±3.57) and SRa (-1.41±0.58) vs (-1.90±0.30), all $P<0.05$; while elevated SDs (8.11±3.00) % vs (4.67±1.48) % and SDa (5.57±2.26) % vs (3.11±1.13) %, both $P<0.05$. Furthermore, Compared with Control group, Non-LA enlargement subgroup had decreased PALS, SRs, ACLS and SRa, all $P<0.05$; while increased SDs and SDa, both $P<0.05$. Logistic regression analysis indicated that compared with traditional parameters, SDs and SDa could more effectively distinguish LAF patients from normal subjects (SDs with the sensitivity 83%, specificity 72% and SDa with the sensitivity 81%, specificity 76%). Elevated SDa and SDs were the best predictors for post-operative AF recurrence (SDs with the sensitivity 80%, specificity 71% and SDa with the sensitivity 86%, specificity 79%).

Conclusion: 2D-STE may detect LA dysfunction and dyssynchrony in LAF patients, abnormal parameters could be found in LAF patients without LA enlargement. SDs and SDa were the best predictors for post-operative AF recurrence.

Key words Atrial fibrillation; Atrial function, left; Echocardiography

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:261.)

心房颤动(房颤)是一种常见的心律失常。房颤对左心房结构和功能的影响的研究较多^[1,2]。近来,左心房的同步性受到越来越多的关注,左心房的功能下降和运动不同步能够促使房颤发生、维持和复发^[3-6]。高血压、糖尿病、冠心病等会造成左心房的功能下降^[7-9],当房颤患者合并这些疾病时,就很难清晰说明房颤与心房功能下降之间的必然联系。孤立性房颤不合并其他心血管系统和其他系统性疾病^[10],以孤立性房颤患者为研究对象有利于阐明左心房功能下降与房颤之间的联系。目前,对孤立性房颤患者的左心房功能和同步性的研究相对较少,特别是在左心房无扩大时。二维斑点追踪超声心动图(2D-STE)是以二维灰阶图像为基础,通过追踪二维图像上的斑点来获得心肌的应变和应变率来分析心肌的运动。无角度依赖性,操作简单,重复性好。本研究旨在应用2D-STE技术评价孤立性房颤患者的左心房功能和同步性,并探讨2D-STE参数是否比传统参数更加有效的识别孤立性房颤以及预测房颤消融术后的复发。

1 资料与方法

研究对象:选取2013-06至2015-05期间在我院住院的孤立性房颤患者50例,为孤立性房颤组。阵发性房颤的诊断标准符合最新的诊断指南标准^[11]。入选的孤立性房颤患者在恢复窦性心律达48h以上才能接受超声心动图检查。排除标准:年龄大于60岁,合并高血压、糖尿病、冠心病、中度以上的瓣膜反流、先心病、心肌病、其他心律失常、左心室射血分数小于50%、慢性阻塞性肺疾

病、甲亢、房颤导管消融术后、图像质量差。另选择来自我院的均无房颤、高血压、冠心病、糖尿病及其他的心血管和系统性疾病的健康体检者35例为健康对照组。孤立性房颤组中,有34例患者的左心房无扩大[左心房容积指数(LAVI)≤34 ml/m²]^[12],为左心房无扩大亚组,另外16例为左心房扩大亚组。

传统超声与组织多普勒参数测量:GE Vivid 7 超声诊断仪, M4S 探头, 配有 EchoPAC 工作站。所有研究对象均左侧卧位, 连接心电图, 在窦性心律的条件下进行超声心动图检查。获取标准的左室长轴、心尖四腔、心尖二腔心切面。测量左心房前后径(LAD)、左心室舒张末期内径(LVEDd), 双平面 Simpson's 法测量左心室射血分数(LVEF)。心尖双平面 Simpson's 法测量左心室收缩末期左心房最大容积(LAVmax), 左心室舒张末期左心房最小容积(LAVmin), 心房主动收缩时左心房容积(LAVp)并计算出左心房的主动排空分数[LAAEF, LAAEF=(LAVp-LAVmin)/LAVp×100%]、总排空分数[LATEF, LATEF=(LAVmax-LAVmin)/LAVmax×100%]和 LAVI (LAVI=LAVmax/体表面积)。测量心尖四腔心二尖瓣口的血流 E 峰、A 峰。脉冲组织多普勒测量二尖瓣侧壁瓣环舒张早期速度(E')和舒张晚期速度(A')并计算 E'/E'。

2D-STE 的图像分析:存储心尖二腔和四腔心切面的动态灰阶图像, 帧频>40 帧/s, 导入 EchoPAC 工作站进行离线分析, 以 QRS 波群起点作为 0 应变的位置^[13]。心尖四腔心和心尖二腔心切面, 手动描记左心房内膜面, 系统自动将每个切面的心房壁分成六个节段, 追踪失败的节段将被剔除, 追踪失败超过三个节段的患者将不纳入研究内。系统将

自动产生左心房各个节段及总体的应变/应变率曲线。测量心室收缩期左心房峰值应变(PALS)及应变率(SRs)和心室舒张晚期左心房峰值应变(ACLS)及应变率(SRa),测量各个节段达峰应变时间,计算各个节段的达峰时间标准差(TPSD)。心室收缩期的TPSD,命名为SDs,舒张晚期的TPSD,命名为SDa,并用占R-R'间期的百分比表示。PALS、SRs代表LA存储功能,ACLS、SRa代表左心房泵功能。SDs、SDa代表了心室收缩期和舒张晚期的左心房运动同步性,数值越大,说明越不同步。

孤立性房颤患者消融术后随访:50例患者中有38例行射频消融手术。所有患者在术后第1天,1个月,3个月,6个月,1年行24h动态心电图,并询问是否有心悸、胸闷或者与以往房颤发作时相似的症状出现。心电图出现房性心动过速,心房扑动,房颤,均定义为房颤复发。

统计学方法:应用SPSS 20.0及Medcal统计软件。计量资料用均数±标准差表示,两组间比较用独立样本的t检验,三组间的比较用单因素方差分析。计数资料用百分比表示,两组间比较用 χ^2 检验。应用Logistic回归分析各变量区分孤立性房颤和健康对照组以及预测消融术后复发效力,并建立受试者工作特征(ROC)曲线。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的临床资料比较(表1)

两组的年龄、性别、血压、心率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。消融术后随访1年有11例(28.9%)复发。

表1 孤立性房颤组与健康对照组的临床资料的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	健康对照组 (n=35)	孤立性房颤组 (n=50)	P值
年龄(岁)	52.3±6.1	51.3±5.5	0.149
男性[例(%)]	20(57)	27(54)	0.455
心率(次/min)	65.51±6.31	65.36±9.74	0.937
收缩压(mmHg)	118.6±12.0	115.3±13.0	0.986
舒张压(mmHg)	77.3±9.4	74.6±9.1	0.235
抗心律失常药物[例(%)]	-	13(30)	-
华法林[例(%)]	-	6(13)	-
阿司匹林[例(%)]	-	25(55)	-

注:1 mmHg=0.133 kPa; -: 无

2.2 两组传统超声心动图和2D-STE参数比较

传统超声心动图参数的比较(表2):孤立性房颤组的LAVI、E/E'大于健康对照组,LATEF、A'

小于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),其他的传统参数在两组间的比较差异无统计学意义。

表2 孤立性房颤组与健康对照组的传统超声心动图参数比较($\bar{x}\pm s$)

参数	健康对照组 (n=35)	孤立性房颤组 (n=50)	P值
左心房前后径(mm)	32.52±2.19	34.00±3.73	0.078
左心室舒张末径(mm)	45.72±3.37	47.04±4.46	0.150
左心室舒张末期容积(ml)	75.62±17.64	76.89±18.56	0.250
左心室收缩末期容积(ml)	26.35±7.21	27.46±6.35	0.280
左心房最大容积指数(ml/m ²)	24.39±4.50	29.10±7.38*	0.031
左心房总排空分数(%)	66.92±6.72	62.81±8.92*	0.042
左心房主动排空分数(%)	44.61±9.53	40.42±10.24	0.084
左心室射血分数(%)	66.50±5.39	63.75±4.13	0.195
二尖瓣口舒张早期血流速度(cm/s)	73.03±14.25	77.44±20.39	0.278
二尖瓣口舒张晚期血流速度(cm/s)	73.00±19.39	71.24±19.82	0.709
二尖瓣口舒张早期血流速度/ 舒张晚期血流速度	1.05±0.27	1.18±0.50	0.147
二尖瓣环舒张早期速度(cm/s)	8.13±1.92	7.22±2.12	0.064
舒张晚期速度(cm/s)	9.79±1.29	8.81±2.58*	0.030
二尖瓣口舒张早期血流速度/ 二尖瓣环舒张早期速度	9.17±1.99	11.36±3.76*	0.002

二维斑点追踪超声心动图参数比较(表3):孤立性房颤组的左心房功能参数明显低于健康对照组;孤立性房颤组的同步性参数SDs、SDa显著大于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表3 两组的二维斑点追踪超声心动图参数的比较

参数	健康对照组(n=35)	孤立性房颤组(n=50)
左心房功能参数		
PALS	38.73±6.13	28.34±8.57*
ACLS	18.86±3.57	14.11±4.91*
SRs	1.57±0.25	1.17±0.31*
SRa	-1.90±0.30	-1.41±0.58*
同步性参数		
SDs(%)	4.67±1.48	8.11±3.00*
SDa(%)	3.11±1.13	5.57±2.26*

注:PALS:心室收缩期左心房应变,ACLS:心房收缩期左心房应变,SRs:心室收缩期左心房应变率,SRa:心房收缩期左心房应变率,SDs:心室收缩期心房应变达峰时间标准差,SDa:心房收缩期心房应变达峰时间标准差;与健康对照组比,* $P<0.05$

与健康对照组比较,孤立性房颤组中的左心房无扩大亚组仍然存在PALS、ACLS、SRs、SRa降低,SDs、SDa增大(表4)。

2.3 Logistic回归分析结果(图1)

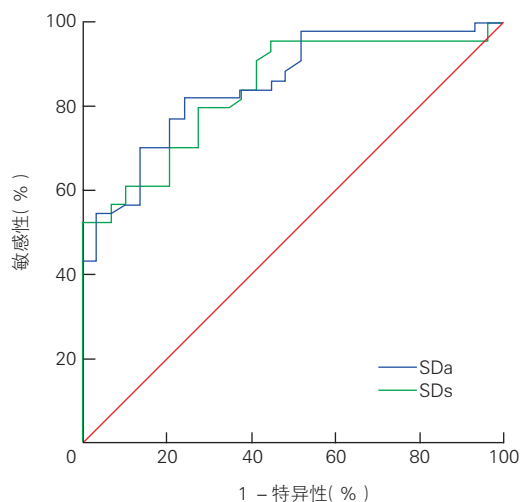
同步性参数SDs(OR=8.064,95%CI:1.758~36.992; $P=0.007$)和SDa(OR=9.796,95%CI:1.765~54.357; $P=0.009$)是识别孤立性房颤的最有效的参数,ROC曲线下面积分别为0.878和0.851,SDs的敏感性为83%;特异性为72%;SDa的敏感性为81%,特异性为76%。另外,SDs(OR=2.075,

95%CI:1.099~3.918; $P=0.024$)、SDa (OR=12.525, 95%CI:1.149~136.475; $P=0.038$) 同样是预测房颤消融术后复发的最佳参数, ROC 曲线下面积分别为 0.833、0.914, SDs 的敏感性为 80%, 特异性为 71%; SDa 的敏感性为 86%, 特异性为 79%。

表 4 孤立性房颤组中两亚组与健康对照组二维斑点追踪超声心动图参数比较

参数	健康对照组 (n=35)	孤立性房颤组	
		左心房无扩大亚组 (n=34)	左心房扩大亚组 (n=16)
左心房功能参数			
PALS	38.73 ± 6.13	31.19 ± 9.10*	26.39 ± 6.90
ACLS	18.86 ± 3.57	14.75 ± 4.94*	10.51 ± 3.67
SRs	1.57 ± 0.25	1.31 ± 0.31*	1.10 ± 0.24
SRa	-1.90 ± 0.30	-1.61 ± 0.56*	-1.22 ± 0.39
同步性参数			
SDs (%)	4.67 ± 1.48	6.93 ± 2.95*	9.29 ± 3.08
SDa (%)	3.11 ± 1.13	5.35 ± 2.19*	5.94 ± 2.39

注: PALS: 心室收缩期左心房应变, ACLS: 心房收缩期左心房应变, SRs: 心室收缩期左心房应变率, SRa: 心房收缩期左心房应变率, SDs: 心室收缩期心房应变达峰时间标准差, SDa: 心房收缩期心房应变达峰时间标准差; 与健康对照组相比 * $P<0.05$



注: SDs: 心室收缩期心房应变达峰时间标准差, SDa: 心房收缩期心房应变达峰时间标准差

图 1 SDs 和 SDa 鉴别孤立性房颤的受试者工作特征曲线

3 讨论

本研究应用 2D-STE 技术评估了孤立性房颤患者的左心房功能和运动同步性, 发现: (1) 2D-STE 能够检测出孤立性房颤患者的左心房功能受损和运动不同步, 即使没出现心房扩大时, 也能检测出来。 (2) 在传统超声参数和 2D-STE 参数中, 与传统超声参数和其他 2D-STE 参数相比, 同步性参数是识别孤立性房颤及预测房颤消融术后复发的最佳参数。

左心房的大部分纤维是沿长轴排列的, 其功能主要依赖长轴纤维拉长和缩短来实现的^[14]。在心室收缩期, 心房肌纤维拉长, 心房充盈, 此时左心房执行存储功能, 在心房收缩期, 心房肌纤维缩短, 将血液泵入心室, 此时左心房执行泵功能。心室收缩期应变和应变率反映了左心房的存储功能, 舒张晚期的应变和应变率反映了左心房的泵功能^[15,16]。

在本研究中, 孤立性房颤组的 PALS、SRs 明显低于健康对照组, 表明孤立性房颤患者的左心房存储功能受损, 这与房颤导致的心房超微结构的变化有关, 包括心房肌细胞肥大、肌纤维排列紊乱、胶原纤维沉积和心肌纤维化^[17,18]。心房肌纤维化导致僵硬增加, 进而影响左心房松弛, 使得存储功能受损。一项心脏磁共振成像 (MRI) 研究证明左心房应变与心肌纤维化的程度负相关^[19]。

在本研究中, 孤立性房颤患者的 ACLS、SRa 明显低于对照组, 表明孤立性房颤患者存在泵功能受损。Henein 等^[1]的研究用 2D-STE 技术测量阵发性房颤患者的 SRa 数值低于本研究 (-1.1 ± 0.5 vs -1.41 ± 0.58), 分析原因可能与其入选的患者受到高血压、糖尿病和其他因素的影响。LAAEF 也是左心房泵功能的指标, 在本研究中, 孤立性房颤组的 LAAEF 较对照组有降低的趋势, 但没有达到统计学差异 ($40.4 \pm 10.2\%$ vs $44.6 \pm 9.5\%$, $P=0.084$), 说明 2D-STE 参数比传统指标更敏感的反映出左心房泵功能的变化。本研究中左心房的同步性参数 SDs、SDa 在孤立性房颤中明显大于健康对照组, 说明孤立性房颤患者中的存储期和泵功能期均存在运动的不同步, 这与房颤导致心房组织重构和电重构有关^[20]。

左心房无扩大的孤立性房颤患者仍然存在 PALS、SRs、ACLS、SRa 低于健康对照组, SDs、SDa 明显高于健康对照组, 表明孤立性房颤患者左心房功能和同步性的变化早于形态学的变化。有研究表明左心房大小无明显差异的房颤患者和窦性心律者, 前者心房肌出现明显的纤维化^[21]。这一研究结论支持本研究的结果。

Hong 等^[2]研究表明心房收缩期应变可用识别阵发性房颤 (敏感性 71.1%, 特异性 70.0%), 但该研究没有纳入左心房同步性参数。本研究结果显示左心房的同步性参数 SDs、SDa 是鉴别孤立性房颤的最佳参数。有研究表明, 左心房大小、左心房应变与房颤消融术后复发相关^[22,23], 上述的研究中没有纳入同步性参数, 在本研究发现同步性参数 SDs、

SDa 比传统超声参数更好的预测消融术后房颤复发。因此,在评价左心房功能时应该关注心房同步性情况,只有心房同步收缩和舒张才能实现良好的泵功能与存储功能^[24]。

本研究有一定的局限性,(1)应用研究左心室应变的软件来分析左心房,近来一些研究^[24]证实了应用无创的 2D-STE 评价左心房的功能的可行性。(2)孤立性房颤患者应用的一些药物可能会影响到左心房的功能。(3)考虑到本研究的目的之一是探讨消融术后房颤复发的预测因素,本研究的样本量相对较少。

参考文献

- [1] Henein M, Zhao Y, Henein MY, et al. Disturbed left atrial mechanical function in paroxysmal atrial fibrillation: a speckle tracking study. *Int J Cardiol*, 2012, 155: 437 - 441.
- [2] Hong J, Gu X, An P, et al. Left atrial functional remodeling in lone atrial fibrillation: a two-dimensional speckle tracking echocardiographic study. *Echocardiography*, 2013, 30: 1051-1060.
- [3] Van Beeumen K, Duytschaever M, Tavernier R, et al. Intra- and interatrial asynchrony in patients with heart failure. *Am J Cardiol*, 2007, 99: 79 - 83.
- [4] Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 802-809.
- [5] Cho G, Jo SH, Kim MK, et al. Left atrial dyssynchrony assessed by strain imaging in predicting future development of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Int J Cardiol*, 2009, 134: 336-341.
- [6] Hwang HJ, Choi EY, Rhee SJ, et al. Left atrial strain as predictor of successful outcomes in catheter ablation for atrial fibrillation: a two-dimensional myocardial imaging study. *J Interv Card Electrophysiol*, 2009, 26: 127-132.
- [7] Goebel B, Gjesdal O, Kottke D, et al. Detection of irregular patterns of myocardial contraction in patients with hypertensive heart disease: a two-dimensional ultrasound speckle tracking study. *J Hypertens*, 2011, 29: 2255-2264.
- [8] Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011, 24: 898-908.
- [9] Liu YY, Xie MX, Xu JF, et al. Evaluation of left atrial function in patients with coronary artery disease by two dimensional strain and strain rate imaging. *Echocardiography*, 2011, 28: 1095-1103.
- [10] Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, et al. A 12-year follow-up study of patients with newly-diagnosed lone atrial fibrillation: Implications of arrhythmia progression on prognosis: The Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Chest*, 2012, 141: 339 - 347.
- [11] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: e1-76.
- [12] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28: 1-39.
- [13] Cameli M, Lisi M, Righini FM, et al. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovasc Ultrasound*, 2012, 10: 4.
- [14] Wang K, Ho SY, Gibson DG, et al. Architecture of atrial musculature in humans. *Br Heart J*, 1995, 73: 559-565.
- [15] Sirbu C, Herbots L, Dhooze J, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiogr*, 2006, 7: 199-208.
- [16] Di Salvo G, Caso P, Lo Piccolo R, et al. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation: a color Doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation*, 2005, 112: 387-395.
- [17] De Jong AM, Maass AH, Oberdorf-Maass SU, et al. Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2011, 89: 754-765.
- [18] Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*, 1997, 96: 1180-1184.
- [19] Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: Relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010, 3: 231-239.
- [20] Boutjdir M, Le Heuzey JY, Lavergne T, et al. Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor or arrhythmia? *Pacing Clin Electrophysiol*, 1986, 9: 1095-1100.
- [21] Kubota T, Kawasaki M, Takasugi N, et al. Evaluation of left atrial degeneration for the prediction of atrial fibrillation: usefulness of integrated backscatter transesophageal echocardiography. *JACC: Cardiovasc Imaging*, 2009, 2: 1039-1047.
- [22] Hammerstingl C, Schwekendiek M, Momcilovic D, et al. Left atrial deformation imaging with ultrasound based two-dimensional speckle-tracking predicts the rate of recurrence of paroxysmal and persistent atrial fibrillation after successful ablation procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23: 247-255.
- [23] Marchese P, Malavasi V, Rossi L, et al. Indexed left atrial volume superior to left atrial diameter in predicting nonvalvular atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion: A prospective study. *Echocardiography*, 2012, 29: 276-284.
- [24] Cameli M, Caputo M, Mondillo S, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound*, 2009, 7: 6.

(收稿日期:2016-08-19)

(编辑:许菁)

临床研究

依达拉奉联合乌司他丁对 A 型主动脉夹层全弓置换术患者的脑保护作用

王显悦, 董文鹏, 颜涛, 毕生辉, 张本, 陆华, 王晓武, 张卫达

摘要

目的: 观察依达拉奉联合乌司他丁对 A 型主动脉夹层(AAD)全弓置换术患者的脑保护作用。

方法: 前瞻性分析 2014-09 至 2016-01 于我中心连续收治行全弓置换术治疗的 AAD 患者 60 例。将围术期使用依达拉奉和乌司他丁的 30 例患者为用药组, 用药方法:(1)入院至术后 3 天: 乌司他丁 30 万 U/8 h, 依达拉奉 0.5 mg/(kg·12 h);(2)体外循环中: 乌司他丁 30 万 U/2 h, 依达拉奉 0.5 mg/kg; 未使用依达拉奉和乌司他丁的 30 例患者为非用药组。观察指标:(1)术中: 手术时间、体外循环时间、选择性顺行脑灌注时间、心脏停搏时间、最低直肠温度以及双侧选择性顺行脑灌注(BACP)、单侧选择性顺行脑灌注(UACP)例数;(2)脑损伤血液检测指标: 两组患者于切皮时(T0)、开放主动脉时(T1)、停转流时(T2)、术后入重症监护病房时(T3)、术后 24 h(T4)、术后 3d(T5)时 S-100 和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平;(3)术后临床指标: 住院时间、机械通气时间、中国临床神经功能缺损程度评分量表(CSS)评分、永久性神经功能缺损(PND)、一过性神经功能缺损(TND)例数和院内死亡例数。

结果: 用药组和非用药组患者在手术时间、体外循环时间、心脏停搏时间、选择性顺行脑灌注时间、BACP 和 UACP 方式选择、术中最低直肠温度差异无统计学意义。两组患者 T0 时相 S-100 和 NSE 差异无统计学意义; 与非用药组比较, 用药组术后 T1 至 T5 时相 S-100 和 NSE 较低 ($P < 0.05$)。两组患者住院时间, 手术后机械通气时间、PND 和 TND 发生例数、出院前 CSS 评分中中型以上神经功能障碍 ≥ 16 分的例数和院内死亡例数差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

结论: 依达拉奉联合乌司他丁对 AAD 行全弓置换术患者有脑保护作用, 能降低脑损伤血液特异指标表达, 但是否具有临床意义有待进一步研究。

关键词 主动脉瘤; 主动脉弓置换术; 胰蛋白酶抑制剂

Effect of Edaravone Combining Ulinastatin on Brain Protection in Patients of Type A Aortic Dissection After Total Arch Replacement

WANG Xian-yue, DONG Wen-peng, YAN Tao, BI Sheng-hui, ZHANG Ben, LU Hua, WANG Xiao-wu, ZHANG Wei-da.

Department of Cardiovascular Surgery, The Military General Hospital of Guangzhou Command, Guangzhou (510010), Guangdong, China

Corresponding Author: ZHANG Wei-da, Email: xzkw_ZWD@hotmail.com

Abstract

Objective: To observe the effect of edaravone combining ulinastatin on brain protection in patients of type A aortic dissection (AAD) after total arch replacement.

Methods: A total of 60 AAD patients with total arch replacement in our hospital from 2014-09 to 2016-01 were prospectively studied. Based on peri-operative application of edaravone and ulinastatin, the patients were divided into 2 groups: EU group: 1) the patients received ulinastatin 300 000 U/8h and edaravone 0.5mg/Kg/12h from administration to 3 days post-operation, 2) during cardiopulmonary bypass, the patients received ulinastatin 300 000 U/2h and edaravone 0.5mg/Kg; Control group, the patients had no such treatment. $n=30$ in each group. The following items were observed: ① operative condition; ② blood levels of specific brain injury markers as S-100 and neuron specific enolase (NSE) at different time points: beginning of surgery (T0), opening aorta clamp (T1), right after cardiopulmonary bypass (T2), entering ICU (T3), 24h post-operation (T4) and 3 days post-operation (T5); ③ post-operative condition.

基金项目: 广州市科技计划项目(2011J4100021); 总后勤部临床高新技术重大专项(2010gxjs031); 国家自然科学基金(81500298, 81400223); 广东省自然科学基金(2014A030310473)

作者单位: 510010 广东省广州市, 广州军区广州总医院 心血管外科中心

作者简介: 王显悦 博士研究生 主要从事主动脉夹层相关研究 Email:nmnd@hotmail.com 通讯作者: 张卫达 Email:xzkw_ZWD@hotmail.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0266-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.014

Results: ① Durations of operation, cardiopulmonary bypass, cardiac arrest and bilateral antegrade selective cerebral perfusion (BACP), the frequency of BACP and UACP (unilateral antegrade selective cerebral perfusion), the lowest rectal temperature and blood levels of S-100, NSE at T0 were similar between 2 groups. ② Compared with Control group, EU group had decreased S-100 and NSE from T1 to T5, $P < 0.05$. ③ The in-hospital and ventilation time, frequency of PND and TND, the patients with CSS score ≥ 16 before discharge and the in-hospital death rate were similar between 2 groups, $P > 0.05$.

Conclusion: Edaravone combining ulinastatin had brain protective effect in AAD patients after total arch replacement; it may reduce blood specific brain injury markers while the clinical significance should be further investigated.

Key words Aortic aneurysm; Aortic arch replacement; Trypsin inhibitor

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:266.)

A 型主动脉夹层 (Type A aortic dissection, AAD) 是指夹层累及升主动脉的一种心血管外科急症, 其病情进展迅速, 自然死亡率高, 外科手术是目前最有效的治疗手段^[1]。AAD 可影响脑部血液供应, 部分患者术前即存在脑部症状, 加上 AAD 手术治疗操作较为复杂, 尤其是行全弓置换手术, 需要长时间的体外循环甚至深低温停循环等, 因此术后脑损伤是 AAD 全弓置换术后一种较为常见和严重的并发症^[2]。已有的研究表明依达拉奉和乌司他丁作为自由基清除剂和胰蛋白酶抑制剂均有一定的脏器保护作用, 但用药方式、途径、剂量等各家观点不甚一致^[3-5], 而且目前尚少有两种药物联合应用针对 AAD 全弓置换脑保护的相关研究。本研究观察依达拉奉联合乌司他丁对 AAD 全弓置换术患者的脑保护作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究为前瞻性、双盲研究, 连续纳入 2014-09 至 2016-01 于我中心收治行全弓置换手术治疗的 AAD 患者 60 例, 男性 43 例 (71.3%), 平均年龄 (48.6 ± 12.1) 岁。排除标准包括: 既往心脏、脑部手术史, 术前抢救和昏迷患者。根据随机表分为两组, 即将围术期使用依达拉奉 (福建天泉药业有限公司) 和乌司他丁 (广东天普生化医药股份有限公司) 的 30 例患者为用药组, 用药方法: (1) 入院至术后 3 天: 乌司他丁 30 万 U/8 h, 依达拉奉 0.5 mg/(kg·12 h); (2) 体外循环中: 乌司他丁 30 万 U/2 h, 依达拉奉 0.5 mg/kg; 未使用依达拉奉和乌司他丁的 30 例患者为非用药组。麻醉医生, 手术操作者和重症监护病房 (ICU) 医生、护士对于分组情况不予告知, 本研究通过我院伦理委员会的批准, 得到患者或家属签字同意的书面知情同意。

1.2 手术方法、依达拉奉和乌司他丁使用方法和围术期管理

AAD 患者入院即入 ICU 治疗, 控制血压和心率, 根据症状给予镇静和止痛治疗, 用药组患者给予乌司他丁 30 万 U/8 h。术前检查包括: 冠状动脉增强计算机断层摄影术 (CTA)、超声心动图和心电图以及血液检查, 完善术前准备。

所有患者均行全弓置换术。股动脉、右锁骨下动脉置动脉管, 右心房置静脉管, 预冲依达拉奉 0.5 mg/kg 和乌司他丁 30 万 U 后开始体外循环, 体外循环超过 2 h 则重复给与乌司他丁 30 万 U, 双侧选择性顺行脑灌注 (BACP) 加用左颈总动脉灌注。先吻合四分叉血管分支和左颈总动脉, 随后阻闭主动脉, 直接冠状动脉冷灌。当直肠温度降至 26.0°C ~ 28.0°C, 阻闭无名动脉、左锁骨下动脉近端, 停下半身循环行选择性顺行脑灌注。打开主动脉弓部, 选用术中支架系统 (微创心脉科技上海有限公司) 送至降主动脉内释放, 行人工血管与支架近端吻合, 最后吻合主动脉根部。如有中度以上主动脉瓣关闭不全或主动脉窦部扩张, 则同期主动脉瓣置换或升主动脉带瓣管道置换术。心脏复跳后依次行人工血管分支与左锁骨下动脉、无名动脉吻合。

手术后患者进入 ICU 监护, 给予呼吸机辅助呼吸。经桡动脉监测有创动脉血压和中心静脉压, 根据血压、心率和一般情况使用血管活性药物。应用头孢类抗生素, 依达拉奉 0.5 mg/(kg·12 h), 乌司他丁 30 万 U/8 h, 持续 3 天。患者苏醒后逐渐减少呼吸辅助条件, 患者肌力可, 自主呼吸良好, 可拔除气管插管。

1.3 观察指标

(1) 术中情况: 手术时间、体外循环时间、选择性顺行脑灌注时间、心脏停搏时间、最低直肠温度, 以及 BACP、单侧选择性顺行脑灌注 (UACP) 例数; (2) 脑损伤血液检测指标: 两组患者于切皮时

(T0)、开放主动脉时(T1)、停转流时(T2)、术后入 ICU 时(T3)、术后 24 h(T4)、术后 3d(T5)时 S-100 和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平;(3)术后临床指标:住院时间、手术后机械通气时间、患者出院前中国临床神经功能缺损程度评分量表(CSS)评分、永久性神经功能缺损(PND)、一过性神经功能缺损(TND)例数和院内死亡例数。

1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行处理,计量资料数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较(表 1):

两组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	用药组 (n=30)	非用药组 (n=30)	t/ χ^2 值	P 值
男/女(例/例)	27/3	26/4	0.161	0.687
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	48.2 ± 12.4	49.1 ± 11.8	0.287	0.774
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	26.7 ± 3.2	26.6 ± 3.1	0.122	0.902
马凡综合征[例, (%)]	4 (13.3)	3 (10.0)	0.161	0.687
高血压病史[例, (%)]	25 (83.3)	27 (90.0)	0.576	0.447
术前低氧血症[例, (%)]	7 (23.3)	6 (20.0)	0.098	0.754
累及头部血管[例, (%)]	11 (36.7)	12 (40.0)	0.070	0.790
动脉血乳酸(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.3 ± 2.6	2.9 ± 2.1	0.655	0.514

2.2 两组患者术中情况比较(表 2)

两组患者在手术时间、体外循环时间、心脏停搏时间、选择性逆行脑灌注时间、BACP 和 UACP 方式选择、术中最低直肠温度差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组患者术中情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	用药组 (n=30)	非用药组 (n=30)	t/ χ^2 值	P 值
手术时间(min)	420.3 ± 81.4	418.4 ± 72.9	0.101	0.919
体外循环时间(min)	218.6 ± 69.4	220.4 ± 61.5	0.118	0.905
选择性逆行脑灌注时间(min)	23.5 ± 3.6	23.4 ± 6.2	0.076	0.939
心脏停搏时间(min)	120.2 ± 42.5	115.1 ± 36.1	0.495	0.622
BACP/UACP(例/例)	20/10	19/11	0.073	0.786
最低直肠温度(°C)	26.5 ± 1.9	26.9 ± 2.0	0.794	0.430

注: BACP: 双侧选择性逆行脑灌注; UACP: 单侧选择性逆行脑灌注

2.3 两组患者脑损伤血液检测指标比较(表 3)

两组患者 T0 时相 S-100 和 NSE 均差异均无统

计学意义($P > 0.05$); 与非用药组比较, 用药组术后 T1 至 T5 时相 S-100 和 NSE 较低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组患者术后脑损伤血液检测指标分析(n=30, $\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	T0	T1	T2	T3	T4	T5
用药组						
S-100	0.42 ± 0.11	0.89 ± 0.24*	1.21 ± 0.24*	1.13 ± 0.21*	0.65 ± 0.24*	0.51 ± 0.13* [▲]
NSE	6.42 ± 1.52	13.1 ± 3.74*	14.3 ± 4.15*	12.41 ± 1.69*	9.89 ± 1.59*	6.42 ± 1.52* [▲]
非用药组						
S-100	0.43 ± 0.10	1.21 ± 0.20	1.53 ± 0.24	1.44 ± 0.22	0.97 ± 0.18	0.58 ± 0.10 [▲]
NSE	6.36 ± 1.36	16.0 ± 4.10	17.5 ± 4.04	14.32 ± 2.43	11.44 ± 2.20	7.30 ± 1.36 [▲]

注: NSE: 神经元特异性烯醇化酶; 与 非用药组比较 * $P < 0.01$ 。[▲]用药组和非用药组 T5 时项分别有 2 例和 5 例患者死亡, 未检测

2.4 两组患者术后临床指标比较(表 4)

两组患者总住院时间、术后机械通气时间、PND 和 TND 发生例数、CSS 评分中型以上神经功能障碍(≥ 16 分)例数、院内死亡例数差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 两组患者术后临床指标分析

项目	用药组 (n=30)	非用药组 (n=30)	t/ χ^2 值	P 值
住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	18.2 ± 7.3	21.1 ± 9.3	1.343	0.184
术后机械通气时间(h, $\bar{x} \pm s$)	71.4 ± 26.5	83.3 ± 30.2	1.622	0.110
PND[例, (%)]	3 (10.0)	4 (13.3)	0.161	0.687
TND[例, (%)]	2 (6.7)	5 (16.7)	1.455	0.227
CSS 评分 ≥ 16 分[例, (%)]	4 (13.3)	3 (10.0)	0.060	0.806
院内死亡[例, (%)]	2 (6.7)	5 (16.7)	1.455	0.227

注: PND: 永久性神经功能缺损; TND: 一过性神经功能缺损; CSS 中国临床神经功能缺损程度评分量表

3 讨论

AAD 全弓置换手术需进行主动脉弓以及头部分支血管操作, 脑保护是术中脏器保护的重点^[6,7]。深低温停循环是经典的体外循环脑保护方式, 其通过较低的核心温度降低脑部代谢率, 对停循环的时间要求十分严格, 是弓部手术早期最常采用的方法^[8]; 近年来, 中度低温结合逆行性脑灌注成为脑保护的主流方式^[6], 而对于应该选择 UACP 还是 BACP, 各国学者的观点并不统一^[9,10], 纠其根本问题是任何一种方式均存在不同的脑保护弱点。目前, AAD 全弓置换手术死亡率在 2.5%~13% 不等, 脑部并发症可高达 13% 以上^[11-13], 是临床急需解决的问题, 本研究主要从依达拉奉和乌司他丁的脑保护作用入手, 进行相关研究。

依达拉奉是一种新型的氧自由基清除剂, 其药理作用是通过消除脂质过氧化物的发生和调控凋亡基

因的表达,减少活性氧对器官组织的损害,从而达到抑制脑细胞、神经细胞的氧化损伤,阻止脑水肿和脑梗死的发生和进展,降低脑缺血损伤程度。赵利波等^[14]报道依达拉奉可减少神经组织蛋白、神经元特异性烯醇化酶在围体外循环期的表达,对心脏瓣膜手术患者有一定脑保护作用。杨军等^[15]报道,依达拉奉可通过血脑屏障,有效清除自由基和抑制脂质过氧化物的作用,抑制脑细胞的过氧化作用减轻脑缺血和脑缺血引起的脑水肿,从而减轻体外循环下冠脉搭桥术患者的脑损伤。

乌司他丁是一种胰蛋白酶抑制剂,能够有效抑制炎症反应的发生和程度,广泛应用于重症外科。有研究表明:乌司他丁能够改善心脏双瓣膜置换术后患者的脑损伤,其作用机制可能与降低体外循环中诱导的炎性反应、减轻炎性反应介导的脑组织损害有关^[16];余毅等^[17]报道,乌司他丁的应用可以降低心脏联合瓣膜置换术后早期认知功能障碍发生率,具有脑保护作用。

本研究中,患者入院即给予乌司他丁,是由于AAD患者从发病开始就存在由于夹层剥离和组织缺氧产生的炎症反应,临床中患者可表现为高乳酸血症和低氧血症等,此时大剂量的乌司他丁能部分抑制促炎因子的释放,我们的前期研究表明乌司他丁具有一定脏器保护作用,但脑保护临床作用并不明显,为扩大其脑保护效果,我们选用依达拉奉联合用药,是考虑其在缺血性脑病中的良好效果^[18],而AAD术后脑部并发症与脑缺血关系密切^[19]。

本研究中用药组不同时像的S-100和NSE均较非用药组低,这与国内外一些学者的研究一致^[14];但本研究显示,用药组和非用药组患者重要的脑保护评价指标TND和PND例数等差异无统计学意义,结合本研究为单中心非大样本研究,结果是否具有临床意义还有待进一步证明和观察,尚不能在临床上作为用药规范推广,这也是本研究的局限之处。此外,由于临床数据不充分,本研究中未列入两组患者手术前后头部CT结果,缺少相对客观的脑部评价指标。

综上所述,依达拉奉联合乌司他丁对AAD行全弓置换术患者有脑保护作用,能降低脑损伤血液特异指标表达,但是否具有临床意义有待进一步研究。

参考文献

[1] Zhu JM, Qi RD, Chen L, et al. Surgery for acute type a dissection using total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation: Preservation of autologous brachiocephalic vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 150: 101-105.
[2] Wiedemann D, Kocher A, Dorfmeister M, et al. Effect of cerebral

protection strategy on outcome of patients with Stanford type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146: 647-655.
[3] 王显悦,毕生辉,王晓武,等.乌司他丁对左向右分流型先天性心脏病患儿术后肺部感染的治疗作用. *华南国防医学杂志*, 2013, 09: 622-625.
[4] 王显悦,毕生辉,王晓武,等.乌司他丁对法洛四联症根治术婴幼儿的心肺保护作用. *中国体外循环杂志*, 2012, 04: 203-206.
[5] 许崇恩,张文龙,张海洲,等.深低温停循环下大剂量乌司他丁对A型主动脉夹层患者肺脏保护作用的研究. *中国体外循环杂志*, 2014, 04: 226-230.
[6] Leshnowar BG, Kilgo PD, Chen EP. Total arch replacement using moderate hypothermic circulatory arrest and unilateral selective antegrade cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147: 1488-1492.
[7] Lee ML, Sun S, Chen YC, et al. Acute Type A Aortic Dissection Successfully Managed with One-stage Surgery of Total Aortic Arch Replacement with Supra-aortic Transposition Plus Frozen Elephant Trunk Technique. *International Journal of Gerontology*, 2014, 8: 175-178.
[8] Ziganshin BA, Rajbanshi BG, Tranquilli M, et al. Straight deep hypothermic circulatory arrest for cerebral protection during aortic arch surgery: Safe and effective. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148: 888-900.
[9] Angeloni E, Benedetto U, Takkenberg JJ, et al. Unilateral versus bilateral antegrade cerebral protection during circulatory arrest in aortic surgery: A meta-analysis of 5100 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147: 60-67.
[10] Preventza O, Simpson KH, Cooley DA, et al. Unilateral versus bilateral cerebral perfusion for acute type a aortic dissection. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99: 80-87.
[11] Sasaki M, Usui A, Yoshikawa M, et al. Arch-first technique performed under hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion improves neurological outcomes for total arch replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005, 27: 821-825.
[12] Ogino H, Ando M, Sasaki H, et al. Total arch replacement using a stepwise distal anastomosis for arch aneurysms with distal extension. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 29: 255-257.
[13] Kondoh H, Funatsu T, Toda K, et al. Optimal graft diameter and location reduce postoperative complications after total arch replacement with long elephant trunk for arch aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142: 319-325.
[14] 赵利波,赵秋华.依达拉奉对二尖瓣置换术患者的脑保护作用. *中国医药导报*, 2014, 22: 70-72.
[15] 杨军.依达拉奉对体外循环下冠脉搭桥术患者血浆S100-B蛋白水平的影响. *中国现代药物应用*, 2013, 14: 17-18.
[16] 郭云惠,谢磊,杨敏,等.乌司他丁对心脏双瓣膜置换术患者血清S-100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶水平的影响及脑保护机制. *中国医药导报*, 2015, 21: 106-109.
[17] 余毅,李增棋,陈昆,等.乌司他丁对心脏联合瓣膜置换术患者S100 β 蛋白及早期认知功能障碍的影响. *中国现代医生*, 2015, 14: 74-77.
[18] 王禹,张永明,刘秀华,等.依达拉奉药物后处理与缺血后处理对急性缺血再灌注心肌保护作用的对比实验研究. *中国循环杂志*, 2008, 23: 388-391.
[19] 田力,樊晓寒,朱俊,等.A型急性主动脉夹层患者血浆D二聚体浓度和住院死亡的关系. *中国循环杂志*, 2013, 28: 450-454.

(收稿日期:2016-04-20)

(编辑:曹洪红)

临床研究

双脉冲多普勒超声评价健康人群左右心室机械做功的顺序

刘冬月, 朱天刚, 陈海燕, 王之龙

摘要

目的: 应用双脉冲多普勒超声心动图技术观察健康人群中左、右心室收缩期及舒张期机械做功的顺序。

方法: 选取 100 例健康志愿者, 分别取双流出道切面和心尖四腔切面, 应用双脉冲多普勒技术在同一心动周期同步记录左心室流出道、右心室流出道血流频谱和左心室流入道、右心室流入道血流频谱, 分别测量心电图 QRS 波群顶点至主动脉、肺动脉、二尖瓣和三尖瓣血流频谱起始的时间间期, 计算主动脉和肺动脉血流频谱、二尖瓣和三尖瓣血流频谱起始时间的差值, 进而评估左、右心室收缩和舒张期机械做功的顺序。

结果: 48 例左心室先于右心室射血, 占 48% (95%CI: 0.38~0.58); 46 例右心室先于左心室射血, 占 46% (95%CI: 0.36~0.56); 6 例左、右心室同时射血, 占 6% (95%CI: 0.01~0.11)。96 例右心室先于左心室充盈, 占 96% (95%CI: 0.90~0.99); 3 例左心室先于右心室充盈, 占 3% (95%CI: 0.01~0.08); 1 例左、右心室同时充盈, 占 1% (95%CI: 0.00~0.05)。

结论: 健康人群的左、右心室收缩期及舒张期做功顺序, 具有一定的规律: 收缩期做功顺序因人而异, 但舒张期做功顺序, 右心室始终在前。根据正常状态下心室间机械做功的顺序优化起搏器程控参数, 选择优化舒张期心脏做功顺序, 可能是未来心脏再同步治疗(CRT)起搏器参数优化的终点指标。

关键词 心室功能; 超声心动描记术, 多普勒, 脉冲

Assessment of Left and Right Ventricular Mechanical Sequence by Dual Doppler Echocardiography in Normal Subjects

LIU Dong-yue, ZHU Tian-gang, CHEN Hai-yan, WANG Zhi-long.

Cardiac Center, Peking University People's Hospital, Beijing (100044), China

Corresponding Author: ZHU Tian-gang, Email: tg_zh@aliyun.com

Abstract

Objective: To observe left and right ventricular mechanical sequence in systole and diastole by dual Doppler Echocardiography in healthy subjects.

Methods: Dual Doppler echocardiography was performed in 100 normal subjects with dual-outflow-tract-view and apical four chamber view to simultaneously record the spectrum of left/right ventricular outflow tract (LVOT)/(RVOT) and left/right ventricular inflow tract (LVIT)/(RVIT) at the same cardiac cycle. The time cycles of blood flow spectrum from the peak of QRS complex to aorta, pulmonary artery, mitral valve (MV) and tricuspid valve (TV) were measured, the starting time differences for blood flow spectrum of aorta and pulmonary artery, MV and TV were calculated to assess the mechanical sequence of left and right ventricle in systole and diastole respectively.

Results: There were 48/100 (48%) subjects having LV ejection preceded than RV (95% CI 0.38-0.58), 46 (46%) having RV ejection preceded than LV (95% CI 0.36-0.56) and 6 (6%) having LV, RV simultaneous ejection (95% CI 0.01-0.11). There were 96/100 (96%) subjects having RV filling prior to LV (95% CI 0.90-0.99), 3 (3%) having LV filling prior to RV (95% CI 0.01-0.08) and 1 (1%) having LV, RV simultaneous filling (95% CI 0.00-0.05).

Conclusion: There is a regular pattern for mechanical sequence of LV and RV in systole and diastole in healthy subject; in systole, the sequence of LV varies from person to person, while in diastole, RV is always preceded. Based on normal ventricular mechanical sequence, optimizing programming parameter of pace maker and choosing cardiac sequence in diastole might be the final criteria for cardiac resynchronization therapy in the future.

作者单位: 100044 北京市, 北京大学人民医院 心脏中心(刘冬月、朱天刚、王之龙); 复旦大学附属中山医院 心脏超声诊断科(陈海燕)
作者简介: 刘冬月 硕士研究生 主要从事心血管超声医学研究 Email:liudongyue001@163.com 通讯作者: 朱天刚 Email: tg_zh@aliyun.com
中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0270-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.015

Key words Ventricular function; Echocardiography; Doppler, pulse

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:270.)

对于符合适应征的心力衰竭(心衰)患者,心脏再同步治疗(CRT)能改善其临床症状和生活质量^[1],并能降低心衰的发病率和死亡率^[2]。然而,并不是所有接受CRT的患者均能从中获益^[3]。多个单中心的研究数据表明,心脏尤其心室的再同步化是心衰患者从CRT中获益的主要机制^[4,5]。然而,关于正常人群左、右心室机械做功顺序的研究较少。尽管有学者应用M型超声^[6]、单脉冲多普勒(PW)^[7]、单组织多普勒(TDI)^[7,8]等传统超声心动图技术进行了相关研究,并得出收缩期左、右心室同步或左心室轻度领先右心室的结论,但由于左、右心室机械做功的评估是在不同的心动周期,受前负荷、呼吸、心率变异等的影响,其准确性遭到质疑。也有学者根据心脏电兴奋收缩耦联原理,认为左心室的电活动先于右心室^[9],左心室的机械活动也领先于右心室,故在依据超声结果程控CRT患者起搏器参数的时候往往以收缩期左、右心室同步或左心室领先右心室为靶点。

双多普勒同步取样技术是近年来出现的新技术,可以在同一心动周期和同一切面获取左、右心室流出道或左、右心室流入道血流频谱,使得评估左、右心室收缩和舒张机械做功顺序成为可能。本研究应用双脉冲多普勒超声心动图技术观察正常人群中左、右心室收缩期和舒张期机械做功的顺序,以期为个体化起搏治疗和起搏治疗效果的评价提供客观的依据和简便的方法。

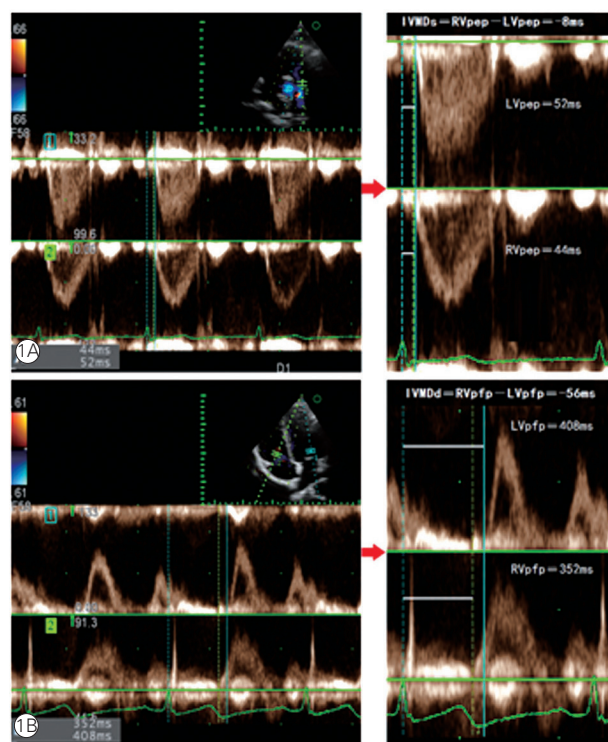
1 对象方法

研究对象:2016-03至2016-08入选的100例健康志愿者[27.0(25.0, 31.8)岁;男,女各50例],其入选标准为血压、血脂、血糖、血常规正常,心电图为窦性心律,且无传导阻滞、无频发早搏,无冠心病、先天性心脏病等心血管疾病史,无甲状腺疾病病史。

仪器与方法:采用Hitachi-Aloka Prosound F75彩色超声诊断仪,UST-52105探头,频率1~5 MHz。受检者左侧卧位,连接心电图,常规记录胸骨旁长轴、左心室短轴切面及心尖4-, 2-, 3腔切面连续4个心动周期动态图像。

在大动脉短轴切面的基础上下移一个肋间,向

上翘探头并顺时针旋转约15°,即可得到双流出道切面。开启“Dual Doppler”功能,选择PW/PW模式,将取样容积分别置于主、肺动脉瓣上1cm处,同步记录主动脉、肺动脉血流频谱(图1A),测量心电图QRS波群顶点至主动脉与肺动脉血流频谱的起始时间差值,即得收缩期心室间机械延迟(IVMDs),如果左心室领先右心室记为正值,右心室领先左心室记为负值,左、右心室同步记为0。在心尖四腔心切面,将取样容积分别置于二尖瓣瓣尖水平,同步记录二尖瓣、三尖瓣血流频谱(图1B)。与IVMDs的测量、计算方法类似,测得舒张期心室间机械延迟(IVMDd)。同期利用单PW技术分别获取左、右心室流出道及左、右心室流入道血流频谱,进而测得IVMDs和IVMDd。双平面Simpson法测量左心室射血分数(LVEF)。开启“Dual Doppler”功能,选择PW/TDI模式,将PW取样容积置于二尖瓣瓣尖处,将TDI取样容积分别置于二尖瓣瓣环室间隔和左心室侧壁处,于同一心动周期测得E/e'室间隔和E/e'左心室侧壁。其是评价左心室舒张功能的重要指标之一^[10,11]。



注:1A:双流出道切面同步记录主、肺动脉频谱;1B:心尖四腔切面同步记录二、三尖瓣频谱;IVMDs收缩期心室间机械延迟;IVMDd:舒张期心室间机械延迟;pep:射血前时间;pfp:充盈前时间

图1 双脉冲多普勒超声同步测量IVMDs和IVMDd示意图

统计学分析: 采用 SPSS20.0 与 Medcalc 统计软件进行分析, 数值变量以均值 \pm 标准差或中位数(四分位数间距)表示, 分类变量以例数(%)表示。单 PW 法和双 PW 法评估的相关性, 采用 Pearson 或者 Spearman 检验, 并计算两种方法测量结果的组内相关系数(ICC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

可重复性分析: 随机选取 20 例受试者, 两个观察者分别按照上述方法测量 IVMDs 和 IVMDd; 同一个观察者间隔 30 天以上测量上述参数。观察者间及观察者自身的测量变异性评估采用 Bland-Altman 分析, 并以 ICC 表示。

2 结果

受试者的一般情况(表 1)。

表 1 100 例健康志愿者的一般情况

指标	数值
男性比例 (%)	50
年龄 (岁)	27.0 (25.0, 31.8)
心率 (次/min)	67.1 \pm 8.4
体表面积 (m ²)	1.69 (1.54, 1.80)
LVEF (%)	63.4 (60.2, 67.6)
E/e' 室间隔	6.7 \pm 1.1
E/e' 左心室侧壁	4.8 \pm 0.9
QRS 宽度 (ms)	92.6 \pm 9.1
PR 间期 (ms)	146.0 (136.0, 158.0)
QTc 间期 (ms)	415.0 \pm 18.5

注: LVEF: 左心室射血分数; QTc^[12]: 按心率校正的 QT 间期; 表中数值变量根据资料分布情况以“均值 \pm 标准差”或“中位数, 四分位数间距”表示

收缩期左、右心室同步性(表 2): 48 例左心室收缩做功先于右心室, 占 48% [95% 可信区间(CI): 0.38~0.58]; 46 例右心室收缩做功先于左心室, 占 46% (95%CI: 0.36~0.56); 6 例左、右心室同时收缩做功, 占 6% (95%CI: 0.01~0.11)。

表 2 健康志愿者收缩期心室机械做功顺序

指标	例数 (%)	95% 可信区间	IVMDs (ms)
左心室先于右心室	48 (48)	0.38~0.58	6.9 (2.4, 11.7)
右心室先于左心室	46 (46)	0.36~0.56	- 5.9 (-26.0, -12.2)
左右心室同时	6 (6)	0.01~0.11	0
合计	100 (100)	-	0.0 (- 4.7, 6.7)

注: IVMDs: 收缩期心室间机械延迟; -: 不适用。其中左心室领先右心室记为正值, 右心室领先左心室记为负值。IVMDs 数值以“中位数, 四分位数间距”表示

舒张期左、右心室同步性(表 3): 96 例右心室舒张做功先于左心室, 占 96% (95%CI: 0.90~0.99); 3 例左心室舒张做功先于右心室, 占 3% (95%CI: 0.01~0.08); 1 例左、右心室同时舒张做功, 占 1% (95%CI: 0.00~0.05)。

表 3 健康志愿者舒张期心室机械做功顺序

指标	例数 (%)	95% 可信区间	IVMDd (ms)
左心室先于右心室	3 (3)	0.01~0.08	2.0 (2.8, 18.5)*
右心室先于左心室	96 (96)	0.90~0.99	- 15.4 (-23.3, -10.1)
左右心室同时	1 (1)	0.00~0.05	0
合计	100 (100)	-	- 14.8 (- 22.9, - 9.4)

注: IVMDd: 舒张期心室间机械延迟; -: 不适用。* 三例受试者舒张期机械做功顺序为左心室领先右心室, 其值分别为 2.0 ms、2.8 ms 和 18.5 ms。其中左心室领先右心室记为正值, 右心室领先左心室记为负值。IVMDd 数值以“中位数, 四分位数间距”表示

重复性分析: 双 PW 法测量 IVMDs 和 IVMDd 的组内测量的 ICC 分别为 0.88 (95%CI: 0.72~0.95) 和 0.87 (95%CI: 0.71~0.95), 相应的组间测量的 ICC 分别为 0.73 (95%CI: 0.43~0.88) 和 0.72 (95%CI: 0.41~0.88); Bland-Altman 分析显示, 双 PW 测量收缩期和舒张期机械做功同步性具有较好的可重复性, 且组内测量的可重复性优于组间测量。

单 PW 法和双 PW 法的比较: 两种方法评价收缩期和舒张期左、右心室机械做功顺序的相关系数 r 分别为 0.62, $P < 0.001$ 和 0.403, $P < 0.001$, ICC 分别为 0.63 (95%CI: 0.49~0.73) 和 0.29 (95%CI: 0.10~0.46)。

3 讨论

很多学者对心室间机械做功顺序进行了研究, 结果显示收缩期机械做功左心室先于右心室^[7, 8]或左、右心室高度同步^[7], 然而, 对舒张期心室间机械做功顺序的研究较少。2003 年, Yu 等^[8]选取 106 位健康志愿者 [(64.3 \pm 9.5) 岁, 60% 男性], 应用单 TDI 技术分别记录左心室侧壁和右心室游离壁的基底段、中段的心肌运动幅度, 测量等容收缩期、收缩期、舒张早期及舒张晚期的达峰时间(以 QRS 波群起点作为参照)。结果显示, 基底段和中段心肌等容收缩期和收缩期左心室均领先于右心室(P 值均小于 0.001); 舒张早期和舒张晚期左、右心室高度同步(P 值均大于 0.05)。2012 年, Quan 等^[7]选取 88 位健康志愿者 [(40 \pm 15) 岁, 48% 男性], 应用 PW 分别记录主动脉、肺动脉的血流频谱, 测量心电图 QRS 波群起点至上述频谱起点和顶点的时间间期。结果显示, 收缩期起始左、右心室高度同步 [(84.49 \pm 17.82) ms vs (85.10 \pm 18.84) ms, $P=0.794$]; 而收缩期峰值左心室领先于右心室 [(165.61 \pm 26.23) ms vs (204.3 \pm 34.55) ms, $P < 0.01$]。

本研究结果与既往报道的结果有所不同, 即在

正常人群收缩期的心室机械做功中,并非总是左心室在前,也不是左、右心室高度同步,而是因人而异,左心室射血先于右心室的比例占 48.0%;右心室射血先于左心室占 46.0%;6%的正常人左、右心室同时射血。但是,心室舒张期机械做功的顺序不受心室收缩期机械做功的影响,即无论是左心室射血先于右心室,还是右心室射血先于左心室,96%的正常人心室充盈都是右心室早于左心室。本研究与既往报道的结果不同,其主要原因可能是既往研究是在不同心动周期采集图像进行比较的,而本研究应用双 PW 技术在同一心动周期同步记录左、右心室收缩期血流频谱,故测量结果更加准确地反映了生理状态下的心室间做功顺序;本研究结果进一步显示,单 PW 和双 PW 法评估收缩期左、右心室机械做功顺序的一致性为中等度相关($r=0.62$, $P<0.001$; $ICC=0.63$, $95\%CI:0.49\sim0.73$)。

出现舒张期右心室先于左心室的原因可能是由于左心室壁厚度大于右心室壁,左心室复极所需要的时间明显长于右心室。1998 年, Yan 等^[13]通过动物试验已经证实心脏复极的时间与室壁厚度成正比;2001 年, Yan 等^[14]通过动物实验的左心室肥厚模型进一步证实,左心室肥厚可延长左心室复极时间。右心室复极时间早于左心室,可能是右心室舒张早于左心室的主要原因。

本研究结果提示在正常人群收缩期的心室机械做功顺序存在着显著差异,这可能是目前心脏再同步治疗效果不十分理想的原因之一,同时说明,对于接受 CRT 的患者,需要对其正常状态下心室的机械做功顺序有非常明确的认识和了解,需要根据正常状态下心室机械做功的顺序对心脏再同步治疗的患者进行个体化治疗。故有必要将超声测量的左、右心室收缩期和舒张期机械做功顺序的测量值纳入日常报告中。此外,本研究显示舒张期心室的机械做功顺序有着很强的规律,即绝大多数为右心室领先左心室。在关注收缩期心室间机械做功同步性的同时,需要重视舒张期心室间同步性,有可能为 CRT 患者的筛选及 CRT 反应性的预测提供新的线索。

同时,本研究显示单 PW 和双 PW 法评估舒张期左、右心室机械做功顺序的结果一致性较差($r=0.403$, $P<0.001$; $ICC=0.29$, $95\%CI:0.10\sim0.46$)。这可能是由于血流频谱尤其是舒张期血流频谱受前负荷、呼吸、心率等因素影响较大^[11],同时说明,双 PW 技术在评估心室间同步性尤其是舒张期同步性方面有着独特的优势。

局限性:健康人群的整体年龄偏小,在未来的研究中应该继续扩大样本量,并完善不同年龄段的测量参数,从而对不同年龄段健康人群中左、右心室机械做功顺序做出准确而全面的评估。

结论:健康人群的左、右心室收缩期做功顺序,具有一定的规律,收缩期做功顺序因人而异,但舒张期做功顺序,右心室始终在前,根据正常状态下心室间机械做功的顺序优化起搏器程控参数,选择优化舒张期心脏做功顺序,可能是未来 CRT 起搏器参数优化的终点指标。

参考文献

- [1] Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12, 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15: 1173-1184.
- [2] Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*, 2013, 34: 3547-3556.
- [3] Birnie DH, Tang AS. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin Cardiol*, 2006, 21: 20-26.
- [4] Goresan J, Oyenuga O, Habib PJ, et al. Relationship of echocardiographic dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 2010, 122: 1910-1918.
- [5] Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al. Cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 2153-2167.
- [6] Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, et al. Functional Abnormalities in isolated left bundle branch block. *Circulation*, 1989: 845-853.
- [7] Quan X, Zhu TG, Guo S, et al. Ventricular synchronicity: observations comparing pulse flow and tissue Doppler assessment in a Chinese healthy adult cohort. *Chin Med J*, 2012, 125: 27-32.
- [8] Yu CM, Lin H, Ho PC, et al. Assessment of left and right ventricular systolic and diastolic synchronicity in normal subjects by tissue doppler echocardiography and the effects of age and heart rate. *Echocardiography*, 2003, 20: 19-27.
- [9] Durrer D, van Dam RT, Freud GE, et al. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation*, 1970: 899-912.
- [10] 韩彤亮, 康维强. 超声心动图评价舒张性心力衰竭的适用标准与合理应用. *中国循环杂志*, 2013; 28: 160-162.
- [11] Zoghbi WA, Habib GB, Quinones MA. Doppler Assessment of Right Ventricular Filling in a Normal Population. *Circulation*, 1990:1316-1324.
- [12] 杨志寅, 于世鹤, 成序兴, 等. QTc₁ 间期与 QT-TQ 比的正常值及临床意义. *中国循环杂志*, 1992, 7: 259-262.
- [13] Yan GX, Shimizu W, Antzelevitch C, et al. Characteristics and distribution of m cells in arterially perfused canine left ventricular wedge preparations. *Circulation*, 1998: 1921-1927.
- [14] Yan GX, Rials SJ, Wu Y, et al. Ventricular hypertrophy amplifies transmural repolarization dispersion and induces early afterdepolarization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001: H1968-H1975.

(收稿日期:2016-11-16)

(编辑:汪碧蓉)

基础与实验研究

比索洛尔改善心力衰竭大鼠心功能的机制探讨

吴锦波, 叶小汉, 冼绍祥, 董明国

摘要

目的: 观察比索洛尔对心力衰竭大鼠心功能的影响, 并探讨其机制。

方法: 80 只 SD 大鼠随机选取 10 只为正常对照组, 10 只作为假手术组, 假手术组腹腔注射 10 ml/kg 的生理盐水。造模过程中有 15 只死亡, 左心室短轴缩短率不达标 5 只, 40 只成功造模大鼠按随机数字表法分成 4 组: 模型组 ($n=10$)、比索洛尔组 ($n=10$)、卡托普利组 ($n=10$) 和比索洛尔 + 卡托普利组 ($n=10$)。观察各组大鼠心功能指标, 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 法检测血浆 B 型利钠肽水平, 实时定量逆转录 - 聚合酶链式反应 (RT-PCR) 检测心肌 miR-25-3p 表达水平, 免疫蛋白印迹试验 (Western blot) 检测心肌肌浆网钙 ATP 酶 2a (SERCA2a) 和受磷蛋白 (PLB) 表达水平, 定磷法测定心肌 SERCA2a 活性。

结果: 与正常对照组比较, 模型组大鼠心输出量、左心室短轴缩短率、左心室射血分数、心肌 SERCA2a 和 PLB 表达水平、SERCA2a/PLB 比值和 SERCA2a 活性显著降低, 血浆 B 型利钠肽水平和心肌 miR-25-3p 表达水平显著升高 (P 均 <0.01)。与模型组比较, 比索洛尔组、卡托普利组和比索洛尔 + 卡托普利组大鼠心输出量、左心室短轴缩短率、左心室射血分数、心肌 SERCA2a 和 PLB 表达水平、SERCA2a/PLB 比值和 SERCA2a 活性显著升高, 血浆 B 型利钠肽水平和心肌 miR-25-3p 表达水平显著降低 (P 均 <0.05)。

结论: 比索洛尔可以改善心力衰竭大鼠心功能, 机制可能与下调心肌 miR-25-3p 表达, 提高 SERCA2a 和 PLB 表达, 提升 SERCA2a/PLB 比值, 增强 SERCA2a 活性有关。

关键词 心力衰竭; 肌细胞, 心脏; 微小核糖核酸

Exploration of Bisoprolol Improving Cardiac Function in Heart Failure Rats

WU Jin-bo, YE Xiao-han, XIAN Shao-xiang, DONG Ming-guo.

Department of Cardiology, Central Hospital of Dongguan City, Dongguan (510405), Guangdong, China

Corresponding Author: WU Jin-bo, Email: wujinboen@163.com

Abstract

Objective: To observe the effect of bisoprolol on cardiac function in heart failure (HF) rats and to explore the mechanism.

Methods: The experimental rats were divided into 6 groups: Control group, with normal healthy rats, Sham group, the rats received intraperitoneal injection of normal saline; chronic heart failure (CHF) model was successfully established in 40 rats and divided into 4 groups: CHF group, CHF+bisoprolol (Bis) group, CHF+captopril (Cap) group and CHF+Bis and Cap group. $n=10$ in each group. The cardiac function was observed among different groups; plasma BNP level was measured by ELISA, myocardial miR-25-3p expression was examined by RT-PCR, protein expressions of SERCA2a and phospholamban (PLB) were detected by Western blot analysis and SERCA2a activity was determined by inorganic phosphorus method.

Results: Compared with Control group, CHF group showed decreased cardiac output (CO), left ventricular fractional shortening (LVFS), left ventricular ejection fraction (LVEF), reduced expression of cardiac SERCA2a, PLB, the ratio of SERCA2a/PLB and SERCA2a activity; while increased plasma BNP and miR-25-3p expression, all $P<0.01$. Compared with CHF group, CHF+Bis, CHF+Cap and CHF+Bis and Cap groups had increased CO, LVFS, LVEF, elevated expression of cardiac SERCA2a, PLB, the ratio of SERCA2a/PLB and SERCA2a activity; while decreased plasma BNP and miR-25-3p expression, all $P<0.05$.

作者单位: 510405 广东省, 东莞市中医院 心内科(吴锦波、叶小汉、董明国); 广州中医药大学第一附属医院 心内科(冼绍祥)

作者简介: 吴锦波 副主任医师 博士 研究方向为心力衰竭的诊治 Email: wujinboen@163.com 通讯作者: 吴锦波

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0274-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.016

Conclusion: Bisoprolol could improve cardiac function in HF rats, which might be related to down regulating myocardial miR-25-3p expression, up regulating myocardial protein expressions of SERCA2a, PLB and enhancing SERCA2a activity.

Key words Heart failure; Myocyte, cardiac; MicroRNA

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:274.)

慢性心力衰竭(CHF)是多种心血管疾病的终末期表现,心力衰竭归根究底是心肌收缩和(或)舒张功能受损,心肌细胞兴奋-收缩耦联障碍。肌浆网钙 ATP 酶 2a(SERCA2a)对兴奋-收缩耦联具有重要调控作用。动物实验和临床试验表明,转 SERCA2a 基因治疗可以改善实验动物和 CHF 患者的心功能^[1,2];抑制微小核糖核酸-25(miR-25)表达也可以提高 SERCA2a 表达水平,改善心功能^[3]。 β 受体阻滞剂可以上调衰竭心脏 β 1 受体并恢复其正常功能,改善心功能,提高左心室射血分数(LVEF)。 β 受体阻滞剂常与血管紧张素转换酶抑制剂联合应用,已经成为治疗 CHF 的基石^[4]。研究发现:美托洛尔可以使衰竭心脏 SERCA2a 的蛋白水平和活性正常化^[5],这是美托洛尔治疗 CHF 的分子机制之一。CIBIS-II 临床试验显示,比索洛尔能降低 CHF 患者的病死率和再住院率^[6]。然而,关于比索洛尔治疗 CHF 的分子机制研究报道较少。本实验通过腹腔注射阿霉素建立 CHF 大鼠模型,观察比索洛尔对大鼠心功能和 SERCA2a 活性的影响,并探讨其对 SERCA2a、受磷蛋白(PLB)和 miR-25-3p 表达水平的影响,进一步探讨比索洛尔治疗 CHF 的分子机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

健康雄性 SD 大鼠 80 只,平均体质量(230 ± 20)g,由广州中医药大学动物实验中心提供[动物许可证号:SCXK(粤)2013-0020;动物合格证号:440059000]。SPF 级净化空间,生长条件为 12 h/12 h 光照周期,温度(22 ± 3) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度 40%~70%,自由摄食、饮水。实验药物采用指南^[1]推荐剂量,并经过人与大鼠体表面积换算。比索洛尔(德国 Merck Serono,批号:191839)189 mg 加无菌蒸馏水 2100 ml,制成浓度为 0.09 mg/ml 的溶液,灌胃剂量为 0.9 mg/(kg·d)。卡托普利(中美上

海施贵宝,批号:AAB9465)2205 mg 加无菌蒸馏水 2100 ml,制成浓度为 1.05 mg/ml 的溶液,灌胃剂量为 10.5 mg/(kg·d)。阿霉素(美国 Medchemexpress LLC,批号:HY-15142);氯胺酮(福建古田药业,批号:1504153);地西洋(天津金耀药业,批号:1507077)。

主要试剂:酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒购自美国 RayBiotech 公司;超微量 Ca^{2+} -ATP 酶检测试剂盒由南京建成提供;二喹啉甲酸(BCA)蛋白浓度测定试剂盒由碧云天生物技术研究提供; β -actin 抗体、SERCA2a 抗体由美国 Santa Cruz 公司提供;PLB 抗体购自美国 Abgent 公司;miR-25-3p 反义探针购自上海 GenePharma 公司;U6 反义探针购自美国 Sigma 公司;增强型化学发光液(ECL)购自美国 Millipore 公司。逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)试剂由德国 DBI 公司提供。

主要仪器:HP5500 心脏超声仪(美国惠普);GDS7600 凝胶扫描系统(英国 UVP 公司);ABI9700PCR 扩增仪(美国 ABI 公司)。

1.2 动物造模、分组及检测指标

雄性 SD 大鼠适应性喂养 1 周后,参照文献[7],采用阿霉素腹腔注射法(用灭菌注射用水溶解成 0.25 mg/ml 溶液,每次注射剂量为 2.5 mg/kg,2 周内分 6 次注射,总剂量 15 mg/kg)建立 CHF 大鼠模型。首次腹腔注射 5 周后应用心脏超声仪检测并计算左心室短轴缩短率(FS),以心腔扩大,FS<30%作为 CHF 成模标准。

80 只大鼠随机选取 10 只为正常对照组,10 只作为假手术组,假手术组腹腔注射 10 ml/kg 的生理盐水。采用阿霉素腹腔注射法造模共 60 只,造模过程中有 15 只大鼠因出现重度心力衰竭和肝硬化腹水而死亡,死亡率为 25%;FS 不达标 5 只,成模率为 67%。40 只成功造模大鼠按随机数字表法分成 4 组:模型组($n=10$)、比索洛尔组($n=10$)、卡托普利组($n=10$)和比索洛尔+卡托普利组($n=10$),后三组分别以比索洛尔[0.9 mg/(kg·d)]、卡托普利[10.5 mg/(kg·d)]和比索洛尔[0.9 mg/(kg·d)]+卡托普利[10.5 mg/(kg·d)]灌胃,每天 1 次,连续 35 天;

其余各组以 10 ml/kg 的蒸馏水灌胃。在随后的实验干预中, 每组各有 1 只大鼠因灌胃不当而死亡。

大鼠心功能指标检测: 干预前后采用腹腔注射氯胺酮(50 mg/kg)和地西洋(5 mg/kg)混合麻醉大鼠, 胸前剃毛, 大鼠取仰卧位, 固定在木板上, 应用心脏超声仪, 分别测量左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)等, 计算 FS、心排出量(CO)和 LVEF。

ELISA 法检测血浆 B 型利钠肽(BNP)水平: 处死大鼠时腹主动脉取血, 肝素抗凝, 静置 1 h, 300 × g 离心 10 min, 取上清 - 20℃ 冰箱保存, 按试剂盒说明书进行操作。

茎环状引物实时定量 RT-PCR 检测大鼠心肌 miR-25-3p 表达水平: 取大鼠心室肌组织 100 mg 匀浆后, 用 Trizol 法抽提心肌总 RNA。逆转录反应获得 cDNA, 茎环状引物实时定量 PCR 测定 miR-25-3p 的表达量。PCR 反应条件: 94℃ 预变性 2 min, 94℃ 变性 20 s, 58℃ 退火 20 s, 72℃ 延伸 20 s, PCR 扩增 40 循环。电泳、凝胶成像, 软件分析。以 U6 作为内参, 以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式计算 miR-25-3p 的相对表达水平。引物设计及 PCR 反应均由广州维伯鑫生物科技有限公司完成。PCR 引物见表 1。

表 1 茎环状引物实时定量逆转录-聚合酶链式反应引物

引物	Orientation	序列
miR-25-3p	RT primer	5'CTCAACTGGTGTCTGCGGAGTCGGCAATTTCAGTTGAGTCAGACC3'
	Forward	5'CACTCCAGCTGGGCATTGCACTTGTCTCGGT3'
	Reverse	5'CTCAACTGGTGTCTGCGGA3'
U6	RT primer	5'GAACGCTTCACGAATTTGCGTGTGTCAT3'
	Forward	5'CTCGCTTCGGCAGCACAA3'
	Reverse	5'AACGCTTCACGAATTTGCGT3'

免疫蛋白印迹法(Western blot)检测心肌细胞 SERCA2a 和 PLB 的蛋白表达水平: 取 100 mg 心肌组织, 加入裂解液, 冰上裂解 1 h, 提取细胞内蛋白, 用 BCA 法进行蛋白定量^[8]。取各组蛋白样品进行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转膜后用牛血清蛋白封闭, 经 I 抗结合后洗膜, II 抗结合, 洗膜后采用 ECL 显色, 软件分析。以 SERCA2a 和 PLB 的平均灰度值与相应内参照蛋白 β -actin 的平均灰度值的比值表示目的蛋白的相对表达量, 计算 SERCA2a/PLB 比值。

定磷法测定 SERCA2a 活性: 参照文献[9]测定心肌 ESRC2a

活性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学分析。计数资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差(one-way ANOVA)分析, SLD 法进行组间两两比较, 率的比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况比较

CHF 大鼠出现不同程度的食欲减退、精神较差、张口呼吸和乏力等症状。模型组、比索洛尔组、卡托普利组和比索洛尔 + 卡托普利组术后体重分别为 (325.0 ± 50.8) g、(338.6 ± 57.4) g、(341.3 ± 51.5) g 和 (334.7 ± 58.2) g, 均明显低于正常对照组 (443.2 ± 69.3) g, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 术后 5 周内模型组、比索洛尔组、卡托普利组和比索洛尔 + 卡托普利组大鼠体重有不同程度回升, 分别为 (343.5 ± 86.1) g、(475.2 ± 32.7) g、(473.5 ± 25.3) g 和 (480.4 ± 25.5) g, 比索洛尔组、卡托普利组和比索洛尔 + 卡托普利组明显高于模型组 ($P < 0.01$), 差异有统计学意义。

2.2 各组大鼠心功能指标、血浆 BNP 水平比较(表 2)

干预后, 模型组 FS、CO 和 LVEF 明显低于正常对照组和假手术组 ($P < 0.01$), 差异有统计学意义; 比索洛尔组、卡托普利组和比索洛尔 + 卡托普利组 FS、CO 和 LVEF 明显高于模型组 ($P < 0.01$), 差异有统计学意义。模型组血浆 BNP 水平显著高于正常对照组和假手术组 ($P < 0.01$), 比索洛尔组、卡托普利组和比索洛尔 + 卡托普利组显著低于模型组 ($P < 0.01$), 差异有统计学意义。

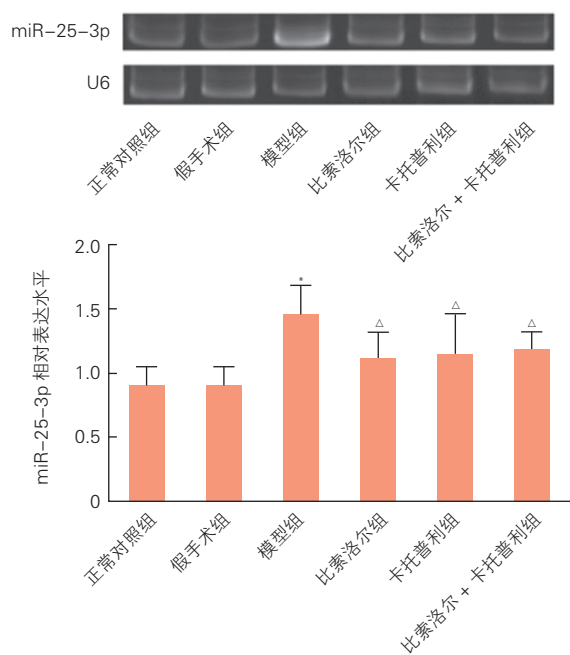
表 2 各组大鼠心功能指标、血浆 B 型利钠肽水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	左心室短轴 缩短率 (%)	心输出量 (ml/min)	左心室射血 分数 (%)	B 型利钠肽 (pg/ml)
正常对照组 (n=10)	54.30 ± 7.54	68.50 ± 8.00	65.90 ± 5.53	69.50 ± 17.12
假手术组 (n=10)	54.02 ± 8.41	66.90 ± 8.39	64.30 ± 5.87	76.60 ± 14.16
模型组 (n=9)	26.56 ± 2.97*	47.02 ± 4.55*	43.56 ± 3.50*	4025.00 ± 1797.70*
比索洛尔组 (n=9)	45.22 ± 3.46 [△]	56.44 ± 3.78 [△]	52.44 ± 7.50 [△]	426.67 ± 52.68 [△]
卡托普利组 (n=9)	42.11 ± 3.82 [△]	54.34 ± 5.37 [△]	53.11 ± 5.67 [△]	431.67 ± 42.06 [△]
比索洛尔 + 卡托普利组 (n=9)	41.55 ± 4.36 [△]	52.38 ± 5.44 [△]	52.67 ± 6.75 [△]	412.44 ± 56.29 [△]

注: 与正常对照组和假手术组比较 * $P < 0.01$; 与模型组比较 [△] $P < 0.01$

2.3 各组大鼠心肌 miR-25-3p 的表达水平比较(图 1)

模型组 miR-25-3p 表达水平明显高于正常对照组和假手术组 ($P < 0.01$), 卡托普利组、比索洛尔组和比索洛尔 + 卡托普利组 miR-25-3p 表达水平显著低于模型组 ($P < 0.01$), 差异有统计学意义。



注: 与正常对照组和假手术组比较 * $P < 0.01$; 与模型组比较 $\Delta P < 0.01$

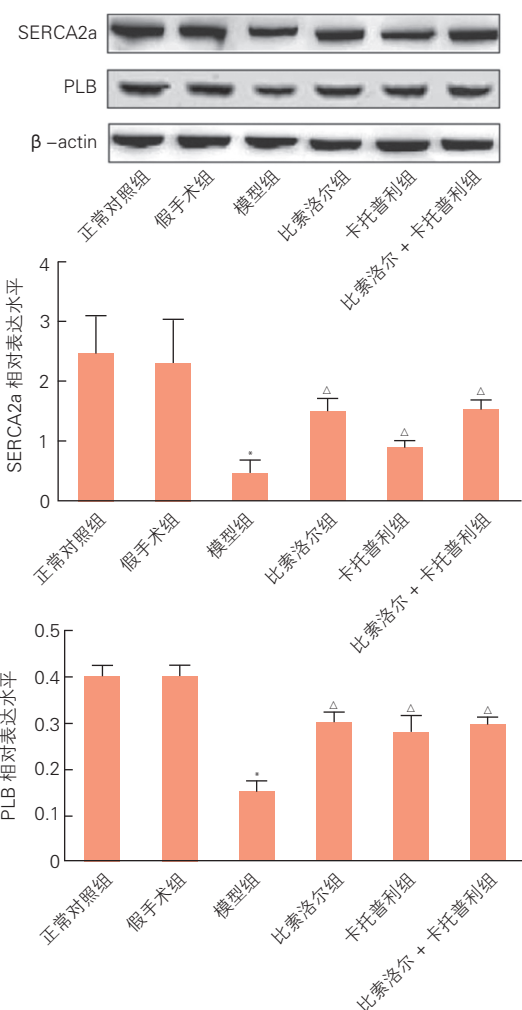
图 1 各组大鼠心肌 miR-25-3p 的相对表达水平比较 ($n=9$)

2.4 各组大鼠心肌细胞 SERCA2a 和 PLB 的蛋白表达水平比较(图 2)

模型组 SERCA2a 和 PLB 表达水平明显低于正常对照组 ($P < 0.01$), 降幅分别为 83.5% 和 62.4%, SERCA2a 降幅大于 PLB, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。比索洛尔组、卡托普利组和比索洛尔 + 卡托普利组 SERCA2a 和 PLB 表达水平明显高于模型组 ($P < 0.01$), 升幅分别为 315.3% 和 122.4%、201.8% 和 87.2%、311.3% 和 118.6%, SERCA2a 升幅均大于 PLB ($P < 0.01$)。比索洛尔组和比索洛尔 + 卡托普利组 SERCA2a/PLB 比值 [(6.16 ± 0.34) 和 (6.05 ± 0.35)] 明显高于模型组 (3.82 ± 0.57), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

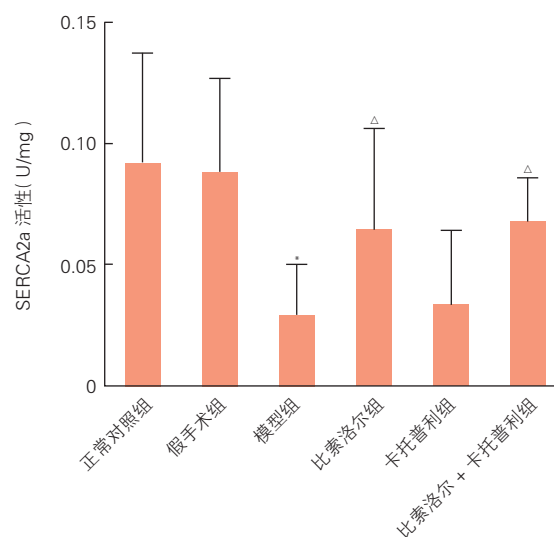
2.6 各组大鼠心肌 SERCA2a 活性比较(图 3)

模型组 SERCA2a 活性显著低于正常对照组和假手术组 ($P < 0.01$), 比索洛尔组和比索洛尔 + 卡托普利组 SERCA2a 活性显著高于模型组 ($P < 0.05$), 差异有统计学意义。



注: SERCA2a: 肌浆网钙 ATP 酶 2a; PLB: 受磷蛋白; β -actin: β 肌动蛋白。与正常对照组比较 * $P < 0.01$; 与模型组比较 $\Delta P < 0.01$

图 2 各组大鼠心肌细胞 SERCA2a 和 PLB 的相对表达水平的比较 ($n=9$)



注: SERCA2a: 肌浆网钙 ATP 酶 2a。与正常对照组和假手术组比较 * $P < 0.01$; 与模型组比较 $\Delta P < 0.05$

图 3 各组大鼠心肌 SERCA2a 活性的比较 ($n=9$)

3 讨论

大量的实验研究证明, SERCA2a 具有正性肌力和正性变舒效应, 能够提高心肌收缩力和改善舒张功能^[1]。SERCA2a 的含量与心脏指数、肺动脉压等血流动力学指标相关, 与去甲肾上腺素正相关, 与心钠素的 mRNA 含量负相关^[10]。SERCA2a 的含量还受 miR-25 的影响。研究发现: miR-25 选择性作用于 SERCA2a mRNA 3' 非翻译区的结合位点, 干扰 SERCA2a 的合成从而降低其水平; 通过给经主动脉缩窄术诱导的心衰小鼠注射 Anti-miR-25 可以降低 miR-25 水平, 增加 SERCA2a 水平。miR-25-3p 可能与 miR-25 一样, 通过不精确的碱基配对与 SERCA2a mRNA 上的特异识别元件结合从而干扰其翻译^[3]。心肌 SERCA2a 活性主要受 PLB 调控, PLB 与 SERCA2a 结合可诱导其构象变化, 减少 SERCA2a 与 Ca²⁺ 的亲合力, 降低肌浆网 Ca²⁺ 摄取率; SERCA2a/PLB 比值降低可以减弱 SERCA2a 活性^[1]。

由于交感神经系统的长期过度激活, CHF 患者心肌 β 1 受体下调和功能受损, 对儿茶酚胺的反应降低, 心肌兴奋-收缩耦联功能障碍, 心功能受损; β 受体阻滞剂可以恢复 β 1 受体功能并使之上调, 心肌兴奋-收缩耦联趋于正常化, 心功能得到改善^[4]; β 肾上腺素激活腺苷酸环化酶 (cAMP), cAMP 磷酸化并激活蛋白激酶 (PKA), PKA 磷酸化 PLB 导致 SERCA2a 抑制减弱, SERCA2a 活性增强^[1, 4]。已有研究表明: 美托洛尔可以使衰竭心脏 SERCA2a 的蛋白水平和活性正常化, 减轻内质网应激, 恢复 Ca²⁺ 稳态, 改善心功能^[5]。

本实验中, CHF 大鼠心肌 SERCA2a 和 PLB 表达水平降低, 而比索洛尔可以提高 SERCA2a 和 PLB 表达水平, PLB 的变化幅度较 SERCA2a 少。扩张型或缺血性心肌病患者心脏中, PLB mRNA 的表达水平下降^[1], 与本实验结果相符。与比索洛尔不同, 美托洛尔对 CHF 狗模型的 PLB 没有明显的提升作用^[5], 原因可能与药物不同、物种不同和造模方法不同有关。本实验中, CHF 大鼠 SERCA2a 活性降低, 究其原因可能有: (1) miR-25-3p 抑制 SERCA2a 合成; (2) SERCA2a 降幅大于 PLB, SERCA2a/PLB 比值降低, PLB 抑制作用增强, SERCA2a 活性降低, 这在人类的衰竭心脏中亦有类似变化^[11]。比索洛尔增强 SERCA2a 活性的可能机制有: (1) 提高 SERCA2a 和 PLB 的表达水平, SERCA2a 升幅大于

PLB, SERCA2a/PLB 比值升高, PLB 的抑制作用减弱, SERCA2a 活性增强; (2) miR-25-3p 对 SERCA2a 的抑制作用减弱。本实验中, 卡托普利也可以降低 miR-25-3p, 但其对 SERCA2a 的提升作用不如比索洛尔明显, 对 SERCA2a/PLB 比值和 SERCA2a 活性的影响不明显; 这也提示, SERCA2a 除受 miR-25-3p 影响以外, 还有其他途径 (例如 β 1 受体上调等) 影响了 SERCA2a 的含量和活性。

本研究结果显示: 比索洛尔可以提高 SERCA2a 含量和 SERCA2a 活性, 这也许是比索洛尔治疗 CHF 的一种分子机制。必须指出: 本实验使用动物样本量少, 而且是小动物, 只针对阿霉素诱导的特定心衰模型, 比索洛尔的效应及其治疗心衰的分子机制有待大规模的动物实验和临床试验来进一步验证和解答。

参考文献

- [1] Kho C, Lee A, Hajjar RJ. Altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling— targets for heart failure therapy. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9: 717-733.
- [2] Zsebo K, Yaroshinsky A, Rudy JJ, et al. Long-term effects of AAV1/SERCA2a gene transfer in patients with severe heart failure: analysis of recurrent cardiovascular events and mortality. *Circ Res*, 2014, 114: 101-108.
- [3] Wahlquist C, Jeong D, Rojas-Munoz A, et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart. *Nature*, 2014, 508: 531-535.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014. *中华心血管病杂志*, 2014, 42: 98-122.
- [5] George I, Sabbah HN, Xu K, et al. β -adrenergic receptor blockade reduces endoplasmic reticulum stress and normalizes calcium handling in a coronary embolization model of heart failure in canines. *Cardiovasc Res*, 2011, 91: 447-55.
- [6] CIBIS II investigators and committees. The insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet*, 1999, 353: 9-13.
- [7] 白剑, 顾蓉, 王丙剑, 等. 过表达整合素连接激酶可改善慢性心力衰竭大鼠心功能. *中华心血管病杂志*, 2014, 42: 225-229.
- [8] Smith PK, Krohn RI, Hermanson GT, et al. Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal Biochem*, 1985, 150: 76-85.
- [9] 米青, 易岂建, 李荣, 等. 缬沙坦对心力衰竭幼鼠心功能及肌浆网 Ca²⁺-ATP 酶活性的影响. *重庆医科大学学报*, 2008, 33: 1450-1453.
- [10] 李小鹰. 肌浆网钙 ATP 酶 2a 基因转导治疗心力衰竭的研究. *中华心血管病杂志*, 2005, 33: 576-578.
- [11] Meyer M, Schillinger W, Pieske B, et al. Alterations of sarcoplasmic reticulum proteins in failing human dilated Cardiomyopathy. *Circulation*, 1995, 92: 778-784.

(收稿日期: 2016-07-21)

(编辑: 许菁)

基础与实验研究

成纤维细胞生长因子 21 对内质网应激诱导心肌细胞凋亡的影响及其机制研究

梁平平, 仲琳, 龚磊, 王佳慧, 杨军

摘要

目的: 探讨成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 在内质网应激(ERS)诱导心肌细胞凋亡中的保护作用及其作用机制。

方法: 以 pcDNA4 为基因载体, 构建 pcDNA4-FGF21 质粒并转染 H9c2 大鼠心肌细胞 48h, 加入衣霉素(TM) 10 μ M 处理 24h 构建内质网应激模型, 实验分为 4 个组: 对照组、衣霉素处理组、pcDNA4-FGF21 + 衣霉素组、pcDNA4 + 衣霉素组。利用蛋白免疫印迹(Western blot)方法检测 FGF21 蛋白及蛋白激酶 R 样 ER 激酶(PERK)和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)介导的凋亡通路相关蛋白的表达。利用 CCK8 检测细胞存活率和 TUNEL 检测细胞凋亡率。

结果: 成功构建 pcDNA4-FGF21 质粒并在 H9c2 细胞中过表达。与对照组相比, 衣霉素处理组和 pcDNA4 + 衣霉素组明显上调 H9c2 细胞内源性 FGF21 的表达 ($P < 0.01$), 以及增加 PERK 和 JNK 介导的凋亡通路相关蛋白的表达 ($P < 0.05 \sim 0.01$), 减少细胞存活率和提高细胞凋亡水平 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。与衣霉素处理组和 pcDNA4 + 衣霉素组相比, 在 pcDNA4-FGF21 + 衣霉素组明显降低 PERK 和 JNK 介导的凋亡通路相关蛋白的表达, 增加细胞存活率, 降低细胞凋亡水平 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。

结论: FGF21 过表达可以减轻内质网应激诱导心肌细胞的凋亡, 其机制可能部分与抑制内质网应激中 PERK 和 JNK 介导促凋亡通路的信号传导有关。

关键词 成纤维细胞生长因子; 内质网; 肌细胞, 心脏; 凋亡

Effect of Fibroblast Growth Factor 21 on Endoplasmic Reticulum Stress Induced Rat's H9c2 Cardiomyocyte Apoptosis With its Mechanism

LIANG Ping-ping, ZHONG Lin, GONG Lei, WANG Jia-hui, YANG Jun.

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

Corresponding Author: YANG Jun, Email: yangjun19640124@163.com

Abstract

Objective: To explore the protective roll of fibroblast growth factor 21 (FGF21) in endoplasmic reticulum stress (ERS) induced rat's H9c2 cardiomyocyte apoptosis with its mechanism.

Methods: pcDNA4 was used as gene vector, pcDNA4-FGF21 plasmid was constructed and transfected into rat's H9c2 myocardiocytes for 48 h. ERS model was established by 10 μ M tunicamycin (TM) induction for 24 h. The experiment was conducted in 4 groups: ① Control group, ② TM group, the cells were treated by TM, ③ pcDNA4-FGF21+TM group, ④ pcDNA4+TM group. The expressions of FGF21, protein kinase R-like ER kinase (PERK) and c-Jun N-terminal kinases (JNK) mediated apoptosis pathway related protein were measured by Western blot analysis; cell survival rate was examined by CCK-8 method and apoptosis rate was detected by TUNEL technique.

Results: pcDNA4-FGF21 vector was successfully constructed and overexpressed in H9c2 myocardiocytes. Compared with Control group, TM group and pcDNA4+TM group had up-regulated endogenous FGF21 expression, increased PERK and JNK mediated apoptosis pathway related protein expression; reduced cell survival rate and elevated apoptosis rate. Compared with TM group and pcDNA4+TM group, pcDNA4-FGF21+TM group had down-regulated PERK and JNK

作者单位: 264000 山东省烟台市, 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院 心内科(梁平平, 仲琳, 杨军), 生物芯片(龚磊), 中心实验室(王佳慧)
作者简介: 梁平平 住院医师 硕士 主要从事心肌缺血再灌注损伤的研究 Email: liangpingping1019@163.com 通讯作者: 杨军
Email: yangjun19640124@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0279-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.017

mediated apoptosis pathway related protein expression; increased cell survival rate and decreased apoptosis rate.

Conclusion: FGF21 overexpression can reduce ERS induced apoptosis rat's H9c2 myocardiocytes which might be partly related for inhibiting PERK and JNK mediated signal transduction of apoptosis pathway.

Key words Fibroblast growth factor; Endoplasmic reticulum; Myocyte, cardiac; Apoptosis

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:279.)

成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 是 FGFs 家族的一名新成员,其主要作用是参与糖脂代谢的调节^[1]。近年来发现 FGF21 也可以作为心血管系统重要的保护因子,在减少心肌梗死面积、减缓动脉粥样硬化的进展、减少心肌缺血再灌注损伤中具有重要的作用^[2-4]。内质网应激(ERS)是导致高血压、心肌缺血、动脉粥样硬化、心肌肥厚、心力衰竭等发生发展的重要病理生理机制之一^[5-7]。但是 FGF21 能否抑制内质网应激炎症反应,从而减少内质网应激诱导的心血管疾病发生发展尚少见报道。本研究通过衣霉素(TM)构建内质网应激模型,观察 FGF21 在心肌细胞中过表达对内质网应激诱导心肌细胞凋亡的影响。

1 材料和方法

材料:H9c2 细胞(上海中国科学院细胞库);胎牛血清(FBS)、DMEM(Dulbecco 改良的 Eagle 培养基)高糖型细胞培养液(Gibco, 美国);FGF21 抗体(abcam, 美国);PERK 抗体、phosphor-PERK 抗体;核糖体真核生物起始因子 2 α (eIF2 α) 抗体、phosphor-eIF2 α 抗体、转录激活因子 4(ATF4) 抗体、JNK 抗体、phosphor-JNK 抗体、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 剪切体(c-caspase-3) 抗体(Cell Signaling Technology, 美国);B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2) 抗体、Bcl-2 的相关 X 蛋白(Bax) 抗体(武汉博士德生物工程有限公司, 中国);葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78) 抗体、CCAAT/ 增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP) 抗体、 β -肌动蛋白(β -actin) 抗体(Santa Cruz, 美国);逆转录试剂盒、聚合酶链反应(PCR) 试剂盒(大连宝生物工程有限公司);衣霉素、RNA 提取试剂盒、总蛋白质提取试剂盒(上海生工生物工程股份有限公司);X-tremeGENE 转染试剂盒(Roche, 美国);CCK8 试剂盒(Dojindo, 日本);Tunel 细胞凋亡检测试剂盒、(南京凯基生物科技发展有限公司)。

细胞培养与内质网模型的建立:H9c2 细胞常规培养于含 10%FBS 的高糖型 DMEM 中,置于 37 $^{\circ}$ C 5% CO₂ 细胞培养箱中。将 H9c2 细胞以 1×10^6

孔接种于 6 孔板中,衣霉素于二甲亚砜(DMSO)中溶解,待细胞培养至 80% 融合时加入衣霉素至终浓度 10 μ M 继续培养 24 h。

pcDNA4-FGF21 质粒的构建:按照 Trizol 试剂盒说明书提取 H9c2 细胞总 RNA。取 RNA 模板 1 μ g 逆转录合 cDNA。应用软件 Primer Designer 5.0 设计引物。上游 5' -CCGAATTCGCCGCCACCA TGGACTGGATGAAATCTAGAGTTGGGGCC-3'; 下游 5' -GGCTCGAGAGATGCATAGCTGGGGCTTCGGCCT TG-3', 在上、下游引物中分别引入 EcoRI 和 XhoI 酶切位点,以 H9c2 细胞 cDNA 为模板进行 PCR 扩增大鼠全长 FGF21 基因(627bp),条件为:95 $^{\circ}$ C 5 min, 94 $^{\circ}$ C 30 s, 61 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 1 min, 72 $^{\circ}$ C 10 min,共 35 个循环。后续 PCR 产物纯化、切胶回收、酶切均按照试剂盒说明书进行。在 T4 DNA 连接酶的作用下,将 FGF21 目的片段与 pcDNA4/To/ myc-his 相连。经转化、涂板后,挑取单克隆菌落,测序。测序正确者扩大培养,提取质粒 DNA 并测定浓度。

pcDNA4-FGF21 质粒转染与分组:按照转染试剂说明书进行转染,以转染 pcDNA4 空载体质粒为转染阴性对照。转染 48 h 后,加入衣霉素至终浓度为 10 μ M,继续培养 24 h。实验分为 4 个组:对照组、衣霉素处理组、pcDNA4-FGF21+ 衣霉素组、pcDNA4 + 衣霉素组。

蛋白免疫印迹(Western blotting)检测蛋白表达:提取各实验组细胞的蛋白并测定蛋白浓度,取 50 μ g 蛋白上样,SDS-PAGE 电泳,蛋白充分分离后,转至聚偏氟乙烯(PVDF)膜,封闭液室温封闭 1h,加入一抗 4 $^{\circ}$ C 过夜,洗膜 3 次,每次 10 min,加入相应二抗室温孵育 1 h,洗膜后加入电化学发光(ECL)液显影, β -actin 作为对照,利用 ImageJ 软件计算条带灰度比,利用统计软件进行统计分析。

细胞计数试剂盒(CCK8)检测细胞活力^[8]:H9c2 细胞以 7×10^3 孔的密度接种于 96 孔培养板中,培养至 80% 融合时,按上述细胞分组处理细胞,在各实验组中加入 100 μ l 的无血清 DMEM 培养基以及 10 μ l 的 CCK8 溶液,继续培养 4h,用酶联免疫检测仪在 450 nm 处检测 OD 值,细胞存活率(%) = (实

验组 OD 值 - 空白对照组 OD 值) / (对照组 OD 值 - 空白对照组 OD 值) × 100%, 每组设 3 孔, 结果取均值, 所得比值进行统计分析。

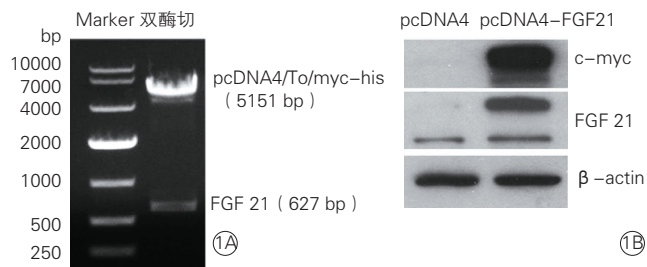
细胞凋亡水平检测 (Tunel): H9c2 细胞以 1×10^5 / 孔的密度接种于细胞爬片上, 培养至 80% 融合时。按上述细胞分组处理细胞, 4% 的多聚甲醛室温固定 30 min 后, 0.5% 的聚乙二醇辛基苯基醚 (TritonX-100) 室温通透 10 min, 加入 TAD 酶反应液, 37℃ 避光反应 60 min, 漂洗 3 次后, 加入 SF 标记液 37℃ 避光反应 30 min, 1% 的 4',6-二脒基-2-苯基吲哚 (DAPI) 染核 10 min, 加入抗荧光淬灭剂, 封片。在共聚焦显微镜下观察并拍照, 每个实验组随机选择 5 个视野拍照, 计算凋亡细胞的数目和比值。

统计学分析: 使用 spss19.0 软件包进行统计分析, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组均数间比较采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 pcDNA4-FGF21 成功构建并转染于心肌细胞:

pcDNA4/To/myc-his-FGF21 真核质粒, 经 EcoR I、Xho I 双酶切 (图 1A) 和测序鉴定, 并通过 Western blot 检测 myc 标签蛋白和 FGF21 过表达蛋白, 从而证实 pcDNA4-FGF21 质粒构建正确并成功表达于 H9c2 细胞 (图 1B)。

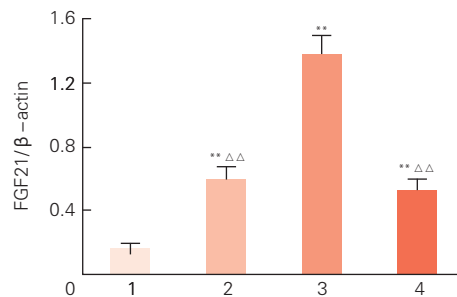
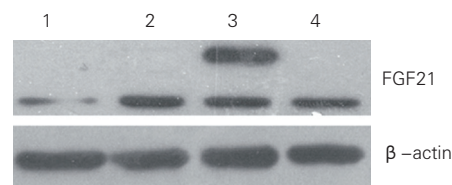


注: Marker: DNA 分子量; FGF21: 成纤维细胞生长因子 21; β -actin: β -肌动蛋白; myc-his: 基因标签; c-myc: 基因标签。1A: pcDNA4-FGF21 质粒成功构建, 经 EcoR I 和 Xho I 双酶切鉴定。1B: Western blot 检测 c-myc 标签蛋白和 FGF21 过表达蛋白

图 1 FGF21 质粒构建和在 H9c2 细胞中过表达

2.2 内质网应激诱导心肌细胞 FGF21 的表达 (图 2):

与对照组相比, 衣霉素处理组、pcDNA4 + 衣霉素组和 pcDNA4-FGF21 + 衣霉素组 FGF21 的表达增加 ($P < 0.01$)。与衣霉素处理组及 pcDNA4 + 衣霉素组比较, pcDNA4-FGF21 + 衣霉素组 FGF21 表达增加 ($P < 0.01$)。



注: 1: 对照组; 2: 衣霉素处理组; 3: pcDNA4-FGF21 + 衣霉素组; 4: pcDNA4 + 衣霉素组; FGF21: 成纤维细胞生长因子 21; β -actin: β -肌动蛋白。n=3, 与对照组比较 ** $P < 0.01$; 与 pcDNA4-FGF21 + 衣霉素组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$

图 2 内质网应激诱导心肌细胞 FGF21 的表达

2.3 FGF21 过表达抑制内质网应激中 PERK 和 JNK 介导的凋亡信号通路

与对照组相比, PERK 介导的凋亡相关通路 p-PERK、p-eIF2 α 、ATF4、CHOP 蛋白表达水平在衣霉素处理组和 pcDNA4 + 衣霉素组显著增加 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。而与衣霉素处理组和 pcDNA4 + 衣霉素组相比, pcDNA4-FGF21 + 衣霉素组 p-PERK、p-eIF2 α 、ATF4 和 CHOP 蛋白表达水平则明显降低 ($P < 0.05 \sim 0.01$) (图 3A)。

我们同样检测了 JNK 介导的凋亡通路主要蛋白表达, 发现与对照组相比, 在衣霉素和 pcDNA4 + 衣霉素组中促凋亡蛋白 p-JNK、GRP78、c-caspase-3、Bax/ Bcl-2 蛋白表达水平显著增加 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。而与衣霉素处理组和 pcDNA4 + 衣霉素组相比, 在 pcDNA4-FGF21 + 衣霉素组 p-JNK、GRP78、c-caspase-3、Bax/ Bcl-2 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05 \sim 0.01$) (图 3B)。

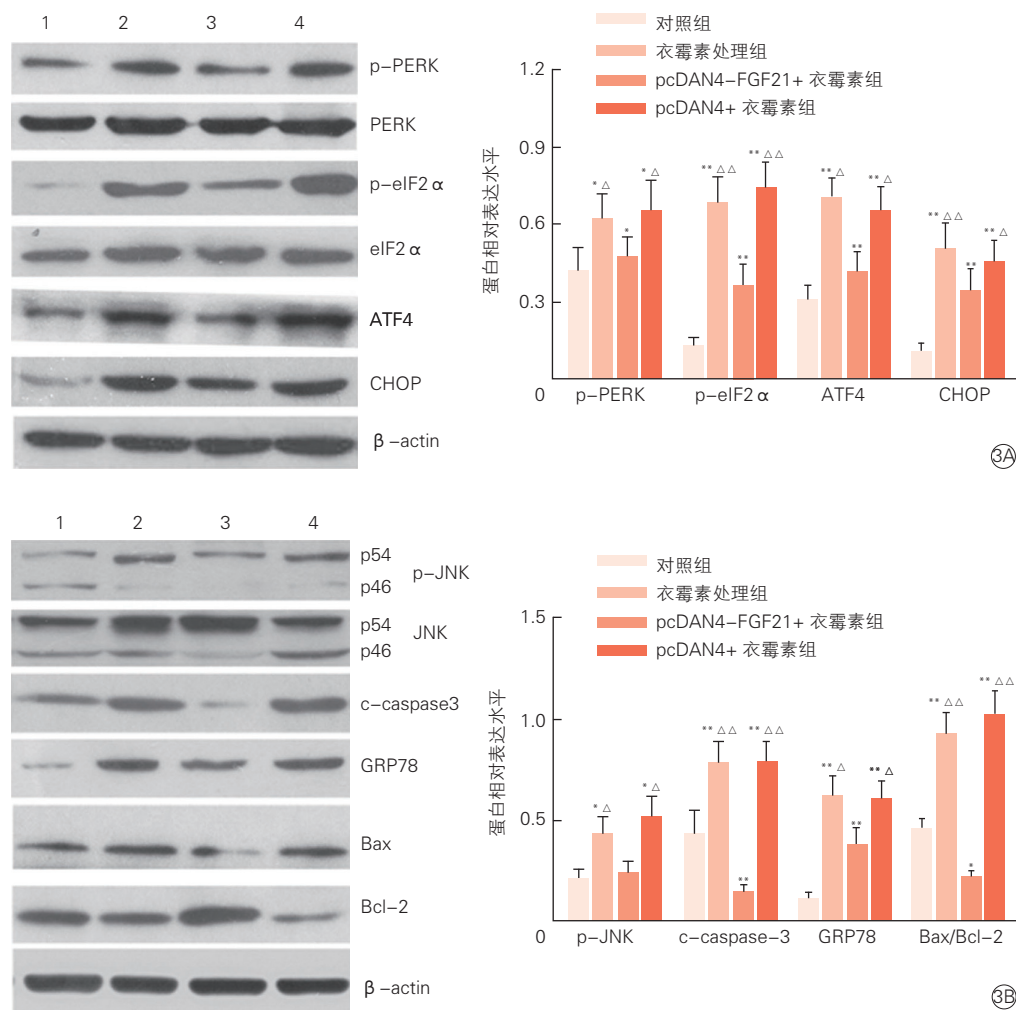
2.4 FGF21 过表达减轻内质网应激诱导的心肌细胞损伤

Tunel 染色后, 胞核萎缩、碎裂、不规则, 呈绿色颗粒的细胞即为凋亡细胞。结果显示, 衣霉素处理组和 pcDNA4 + 衣霉素组细胞凋亡率较对照组显著增加 ($P < 0.01$), 而 pcDNA4-FGF21 + 衣霉素组细胞凋亡率则低于衣霉素处理组和 pcDNA4 + 衣霉素组 ($P < 0.01$) (图 4A)。CCK8 结果显示: 与对照组相比, 细胞存活率

在衣霉素组和 pcDNA4 + 衣霉素组明显降低 ($P < 0.05 \sim 0.01$), 与 pcDNA4 + 衣霉素组和衣霉素处理组相比, pcDNA4-FGF21 + 衣霉素组细胞存活率则升高 ($P < 0.05$) (图 4 B)。

三个受体的激活可以诱导多种炎症因子的合成与释放, 启动炎症反应, 引起细胞凋亡^[10], 其中, PERK 和 IRE1-JNK 介导的凋亡通路是内质网应激诱导细胞的特征性通路, 然而 FGF21 在心血管系统的保护作用是否与减轻内质网应激有关及其作用机制尚不清楚。

本实验通过有效剂量的衣霉素构建内质网应激模型^[11], 发现内质网应激明显诱导心肌细胞 FGF21 的表达, 提示内质网应激诱导 FGF21 的表达可能是心肌细胞进行功能代偿和自我保护的一个反应。为了进一步检测 FGF21 对内质网应激诱导心肌细胞凋亡的影响, 我们通过 FGF21 在 H9c2 细胞中过表达, 发现 FGF21 可以明显减少 PERK 介导促凋亡通路主要相关蛋白: p-PERK, p-eIF2 α , ATF4 和 CHOP 蛋白表达。研究证明 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 通路是 UPR 最重要的促凋亡信号通路, GRP78 与 PERK 解离, 激活 eIF2 α , 从而促进 ATF4 诱导多种基因编码促凋亡蛋白。



注: 3A: PERK 介导的凋亡通路; 3B: JNK 介导的凋亡通路; 1: 对照组; 2: 衣霉素处理组; 3: pcDNA4-FGF21 + 衣霉素组; 4: pcDNA4 + 衣霉素组; PERK: 蛋白激酶 R 样 ER 激酶; p-PERK: 磷酸化蛋白激酶 R 样 ER 激酶; eIF2 α : 核糖体真核生物起始因子 2 α ; p-eIF2 α : 磷酸化核糖体真核生物起始因子 2 α ; ATF4: 转录激活因子 4; CHOP: CCAAT/ 增强子结合蛋白同源蛋白; JNK: c-Jun 氨基末端激酶; p-JNK: 磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶; c-caspase-3: 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 剪切体; GRP78: 葡萄糖调节蛋白 78; Bcl-2: B 淋巴细胞瘤 -2; Bax: Bcl-2 的相关 X 蛋白; β -actin: β -肌动蛋白。n=3, 与对照组比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与 pcDNA4-FGF21 + 衣霉素组比较 $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$

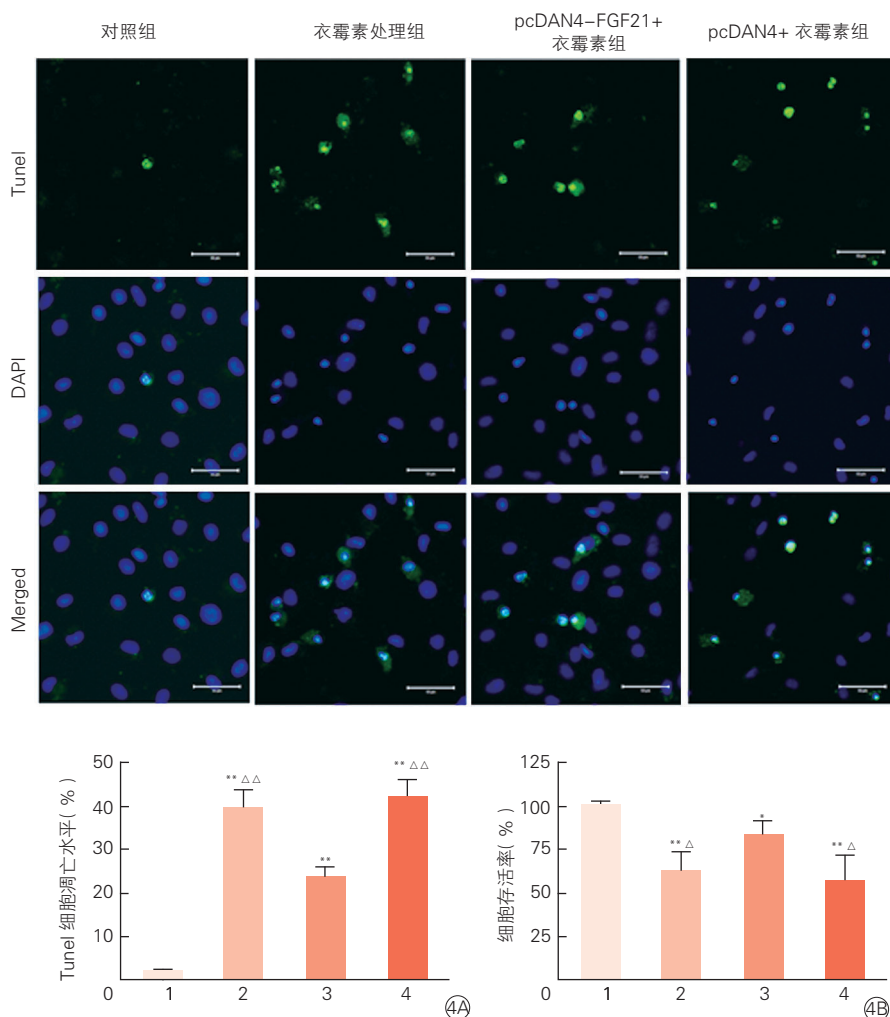
图 3 FGF21 抑制心肌细胞 PERK 和 JNK 介导的凋亡通路主要相关蛋白的表达

3 讨论

大量研究证明内质网应激炎症反应贯穿于心肌细胞损伤的全过程^[9], 内质网应激导致大量未折叠蛋白的积聚, 启动未折叠蛋白反应 (URP), URP 主要包括三个跨膜蛋白受体: PERK、活化转录因子 6 (ATF6) 和肌醇需求激酶 1 (IRE1)。这

其中 CHOP 作为内质网应激执行凋亡的关键蛋白, 被上游信号 ATF4 大量激活和释放, 从而诱导细胞走向凋亡^[12]。因此 FGF21 通过抑制 PERK 介导的促凋亡通路, 从而减少内质网应激诱导的细胞凋亡。

此外, IRE1-JNK 信号通路也是内质网应激中的重要促凋亡通路, 在内质网应激时, JNK 发生磷酸化, 诱导 Bax/Bcl-2 蛋白的表达, 从而促进细胞凋亡, 另外 JNK 还可以促进线粒体中细胞色素



注: 4A: TUNEL 检测细胞凋亡水平; 4B: CCK8 检测细胞存活率; 1: 对照组; 2: 衣霉素处理组; 3: pcDNA4-FGF21 + 衣霉素组; 4: pcDNA4 + 衣霉素组; TUNEL: 原位末端标记凋亡细胞; DAPI: 4',6-二脒基-2-苯基吲哚染料; Merged: 合并。标尺 = 50 μ m, $n=3$, 与对照组比较 * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与 pcDNA4-FGF21 + 衣霉素组比较 $\Delta P<0.05$ $\Delta\Delta P<0.01$

图 4 FGF21 过表达减少内质网应激诱导的心肌细胞凋亡

C 向胞浆释放, 激活 caspase-3, 诱导细胞凋亡^[13]。在我们研究中, FGF21 过表达明显减少 JNK 磷酸化水平, 其介导的促凋亡蛋白 c-caspase 3、GRP78 和 Bax/Bcl-2 的表达明显降低, 内质网应激炎症反应得到明显的改善, 因此 FGF21 通过抑制内质网应激相关凋亡信号通路, 减少心肌细胞凋亡。

本实验证实内源性 FGF21 在心肌细胞内质网应激中表达上调, 提示内质网应激诱导 FGF21 的表达可能是心肌细胞抵抗内质网应激损伤的自身代偿反应。我们进一步研究发现 FGF21 过表达明显减少内质网应激诱导的心肌细胞凋亡, 其机制可能部分与抑制内质网应激中 PERK 和 JNK 介导的凋亡通路信号传导有关, 但其更进一步的信号机制还需深入研究。

参考文献

- [1] 付坤, 刘景华. 成纤维细胞生长因子 FGF21: 从生理作用到临床研究. 中国循环杂志, 2014, 29: 309-311.
- [2] Planavila A, Redondo-Angulo I, Villarroya F. FGF21 and cardiac physiopathology. Front Endocrinol (Lausanne), 2015, 6: 133.
- [3] Liu SQ, Roberts D, Kharitonov A, et al. Endocrine protection of ischemic myocardium by FGF21 from the liver and adipose tissue. Sci Rep, 2013, 3: 2767.
- [4] Chow WS, Xu A, Woo YC, et al. Serum fibroblast growth factor-21 levels are associated with carotid atherosclerosis independent of established cardiovascular risk factors. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33: 2454-2459.
- [5] Sun Y, Zhang T, Li L, et al. Induction of apoptosis by hypertension via endoplasmic reticulum stress. Kidney Blood Press Res, 2015, 40: 41-51.
- [6] Sozen E, Karademir B, Ozer NK. Basic mechanisms in endoplasmic reticulum stress and relation to cardiovascular diseases. Free Radic Biol Med, 2015, 78: 30-41.
- [7] Liu J, Ren F, Cheng Q, et al. Endoplasmic reticulum stress modulates liver inflammatory immune response in the pathogenesis of liver ischemia and reperfusion injury. Transplantation, 2012, 94: 211-217.
- [8] Zhao GL, Yu LM, Gao WL, et al. Berberine protects rat heart from ischemia/reperfusion injury via activating JAK2/STAT3 signaling and attenuating endoplasmic reticulum stress. Acta Pharmacol 2016, 37: 354-367.
- [9] Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. Nature, 2008, 454: 455-462.
- [10] Guo X, Ren F, Zhang X, et al. Endoplasmic reticulum stress collaborates with lipopolysaccharide to promote the inflammatory response in macrophages. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2015, 23: 604-608.
- [11] Hwang HJ, Jung TW, Ryu JY, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor (gemigliptin) inhibits tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress, apoptosis and inflammation in H9c2 cardiomyocytes. Mol Cell Endocrinol, 2014, 392: 1-7.
- [12] 顾晨, 李俊明. 内质网应激致 2 型糖尿病缺血心肌易损性增强的机制研究. 中国循环杂志, 2016, 31: 91-95.
- [13] Zhang J, Xia Y, Xu Z, et al. Propofol Suppressed Hypoxia/Reoxygenation-Induced Apoptosis in HBVSMC by Regulation of the Expression of Bcl-2, Bax, Caspase3, Kir6. 1, and p-JNK. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 1518738.

(收稿日期: 2016-04-28)

(编辑: 汪碧蓉)

技术与方法

《中国循环杂志》刊出论文的统计学方法评价

刘欢欢, 周龙*, 温潇潇, 彭亚光, 赵连成

摘要

目的: 评价《中国循环杂志》刊出论文的统计学方法的使用情况及存在问题。

方法: 对《中国循环杂志》2010 年、2011 年和 2015 年发表的论著类文章中统计学方法使用情况进行收集、分析和评价, 发现存在的问题, 并在不同年份间进行比较。

结果: 共 404 篇文章纳入评价, 其中 366 篇使用了统计检验方法, 32 篇仅进行了描述性统计, 另有 6 篇论著为 Meta 分析。使用频率较高的统计检验方法依次为: t 检验 (57.4%)、卡方检验 (56.7%)、方差分析 (35.2%) 和回归分析 (23.0%)。方法学部分对统计学方法描述存在的主要问题有: 描述的方法与实际使用的方法不匹配、描述存在欠缺或错误。其中描述存在欠缺或错误的比例在 2010 年和 2011 年为 36.6% (71/194), 2015 年为 26.2% (55/210), 差异有统计学意义 ($P=0.02$)。统计检验方法使用错误主要为忽略研究设计错用统计方法、忽略统计方法使用条件等, 统计方法使用错误的比例在 2010 年和 2011 年为 19.1% (33/173), 2015 年为 19.7% (38/193), 两年份间无明显差异 ($P=0.88$)。

结论: 2015 年刊出的论文与 2010 年和 2011 年相比, 统计学方法正确使用情况有所改善, 但仍存在不同程度的问题, 应进一步加强论文的统计学审稿工作。

关键词 期刊; 统计学; 评价

Evaluation of Statistical Methods for Articles Published in 《Chinese Circulation Journal》

LIU Huan-huan, ZHOU Long, WEN Xiao-xiao, PENG Ya-guang, ZHAO Lian-cheng.

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

Corresponding Author: ZHAO Lian-cheng, Email: zhaolch@163.com

Abstract

Objective: To evaluate the applications and problems of statistical methods for articles published in 《Chinese Circulation Journal》.

Methods: We reviewed the statistical methods for original articles published in 《Chinese Circulation Journal》 in 2010, 2011 and 2015; general status with problems was analyzed and the situations were compared among different years.

Results: A total of 404 articles were enrolled, statistical hypothesis testing was performed in 366 of them, 32 had descriptive statistics only and 6 articles were meta-analysis. The most frequently used statistical methods were student's t -test (57.4%), followed by chi-squared analysis (56.7%), analysis of variance (35.2%) and regression analysis (23.0%). The main statistical problems in "Methods" included in described method un-matched to really used method and insufficient or wrong description. The proportion of insufficient or wrong description in 2010 and 2011 was 36.6% (71/194), while in 2015 was 26.2% (55/210), $P=0.02$. The major wrong application of statistical approach was ignoring design with improper method and using unsatisfied precondition for specific analysis. The proportion of improper statistical method application in 2010 and 2011 was 19.1% (33/173), in 2015 was 19.7% (38/193), $P=0.88$.

Conclusion: The quality of statistics was improved in 2015 than 2010 and 2011 for articles published in 《Chinese Circulation Journal》; while there were still problems at certain degree, enhanced statistical review should be conducted in medical journals.

Key words Journal; Statistical analysis; Evaluation

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:284.)

作者单位: 100037 北京市, 北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外医院 社区防治部(刘欢欢、周龙、温潇潇、赵连成); 首都医科大学附属北京儿童医院(彭亚光)

作者简介: 刘欢欢 硕士研究生 主要从事心血管流行病学研究 Email: liuhh826@163.com 通讯作者: 赵连成 Email: zhaolch@163.com * 共同第一作者
中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0284-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.018

统计分析方法的合理、正确使用是保证医学研究结果正确的重要因素之一,统计学方法使用不当可降低研究质量,甚至得出错误的结论,有可能对临床实践造成误导。同时,医学研究中统计分析方法是否存在错误或瑕疵,也可从侧面反映所在刊物的质量和水平。国内外一些医学专业杂志通过对刊出的文章进行统计学评价,提出改进建议^[1-5],以提高发表论文的质量和刊物的水平。《中国循环杂志》创刊于 1986 年,至今年已有 30 年,2013 年由双月刊改为月刊,发表的文章数量有所增加,期刊质量不断提升,刊物的影响因子也有明显提高^[6]。为进一步提升杂志的学术水平和影响力,我们对本刊的 2010 年、2011 年及 2015 年度刊出的文章进行统计学方法的评价,并分析其变化,以期发现不足和尚需改进的地方,为进一步提升刊物的质量提供科学依据。

1 资料与方法

资料来源:选取《中国循环杂志》2010 年第 1~6 期,2011 年第 1~6 期,2015 年第 1~12 期中的“专题研究”“临床研究”“基础和实验研究”三个栏目中刊出的论著类文章,对杂志其他栏目所涉及的评论、综述、病例报告等文章未纳入分析。因刊物 2010 年和 2011 年为双月刊,故将这两年的资料合为一组与 2015 年进行对比评价。

研究方法:采用统一的文章评价表格,收集信息包括研究设计类型、方法学部分中对统计学方法的描述、实际使用的统计方法、结果解读和对统计学方法的评价。由两位评阅人分别通读文章并提取和归纳信息,判断其统计学方法的描述或使用是否恰当。交叉评阅发现不一致的地方由两人协商取得一致,若无法取得一致,则与第三人讨论最终达成一致。

根据《中国循环杂志》的收稿特点,文章归纳为以下 4 种研究设计类型:以患者为对象的临床研究(包括现况研究、病例对照研究、随访研究、随机对照临床试验、诊断试验)、以动物或细胞为对象的实验研究、人群流行病学研究及 Meta 分析。统计检验方法包括 t 检验、卡方检验、方差分析、秩和检验、相关分析、回归分析(包括线性回归和 Logistic 回归)、生存分析。如果未使用以上任何统计检验方法,仅对数据进行统计描述(如均数、标准差、中位数、

四分位数或百分比等),则归为仅涉及描述性统计的文章。本次评价主要从方法学部分对统计方法的描述与实际使用的统计方法两个方面对文章进行评价。

方法学部分中,对统计方法的描述存在的问题可归类为:描述的统计方法实际未使用、用到的统计方法未进行描述、对实际用到的统计检验方法的描述存在欠缺或错误。其中,描述欠缺主要是指对统计检验方法描述的不够全面,如文章中使用了独立 t 检验和配对 t 检验两种,但只描述为 t 检验或只描述了其中一种;描述错误是指方法学部分对统计检验方法介绍错误,如方差分析中描述用 t 检验进行多组均值的两两比较等。

统计方法使用错误包括以下情况:(1)忽略研究设计错用统计方法,如配对资料设计类型用独立样本 t 检验、多组间均值的比较用 t 检验等。(2)忽略统计分析方法使用的前提条件,如偏态分布类型的资料错用参数检验进行分析等。文章中只要出现任何统计方法使用有误即判断为统计学方法使用错误,根据出现错误的文章数量分别计算两年的统计检验方法使用错误率。因方法学部分描述不充分或未说明具体使用的方法,对统计方法使用的正确性难以评判时,则归为无法判断统计方法使用是否正确,如在卡方检验中,理论频数过小时应进行校正或使用 Fisher 精确概率法,但方法学部分未进行说明。

统计分析方法:用 Epidata3.1 对数据进行双人录入及核对,用 SAS 9.4 统计软件对数据进行统计分析。计数资料用例数和百分率表示,组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义(双侧)。

2 结果

2.1 基本情况

2010 年、2011 年、2015 年杂志共收录论著类文章 414 篇,其中有 10 篇未使用任何统计描述或分析,剔除后共 404 篇纳入最终分析,其中 2010 年、2011 年 194 篇,2015 年 210 篇。

纳入研究的类型分布(表 1):临床研究占的比例最大(75.3%),其主要类型为病例对照研究(23.5%)、随访研究(21.8%)和现况研究(15.4%)。共有 366 篇(90.6%)使用了统计检验方法,32 篇

(7.9%) 只进行描述性统计, 未涉及任何假设检验, 另有 6 篇(1.5%) 为 Meta 分析。

表 1 2010 年和 2011 年、2015 年杂志研究类型分布[篇(%)]

研究类型	2010 年和 2011 年 (n=194)	2015 年 (n=210)	合计 (n=404)
临床研究	162 (83.5)	142 (67.6)	304 (75.3)
病例对照研究	44 (22.7)	51 (24.3)	95 (23.5)
随访研究	45 (23.2)	43 (20.5)	88 (21.8)
现况研究	39 (20.1)	23 (11.0)	62 (15.4)
随机对照试验	18 (9.3)	17 (8.1)	35 (8.7)
诊断试验	16 (8.3)	8 (3.8)	24 (5.9)
基础实验	31 (16.0)	52 (24.7)	83 (20.5)
流行病学研究	1 (0.5)	10 (4.8)	11 (2.7)
Meta 分析	0 (0)	6 (2.9)	6 (1.5)

404 篇文章中使用频率较高的统计检验方法依次为: *t* 检验 57.4% (232/404)、卡方检验 56.7% (229/404)、方差分析 35.2% (142/404) 和回归分析 23.0% (93/404)。与 2010 年、2011 年相比, 2015 年秩和检验、生存分析、Meta 分析的使用比例上升, 而仅进行描述性统计的文章比例下降(表 2)。

表 2 统计学分析方法使用分布[篇(%)]

类型	合计 (n=404)	2010 年和 2011 年 (n=194)	2015 年 (n=210)	<i>P</i> 值
仅有描述性统计	32 (7.9)	21 (10.8)	11 (5.2)	0.04
<i>t</i> 检验	232 (57.4)	112 (57.7)	120 (57.1)	0.90
卡方检验	229 (56.7)	111 (57.2)	118 (56.2)	0.84
方差分析	142 (35.2)	64 (33.0)	78 (37.1)	0.38
回归分析	93 (23.0)	41 (21.1)	52 (24.8)	0.39
相关性分析	73 (18.1)	35 (18.0)	38 (18.1)	0.99
秩和检验	55 (13.6)	14 (7.2)	41 (19.5)	<0.01
生存分析	36 (8.9)	11 (5.7)	25 (11.9)	0.03
Meta 分析	6 (1.5)	0 (0)	6 (2.9)	0.03

2.2 方法学部分统计学方法描述的评价

在 404 篇文章中, 有 63 篇(15.6%) 描述的统计方法文章实际并未使用, 161 篇(39.9%) 未对文章中实际用到的统计方法进行描述, 126 篇(31.2%) 对所使用的统计检验方法描述欠缺或错误。由表 3 可见, 2015 年描述欠缺或错误的比例低于 2010 年、2011 年 ($P=0.02$), 具体到每类统计方法, 描述欠缺或错误的比例均有减少, 其中回归分析出现该问题的比例有明显下降 ($P=0.03$)。

表 3 统计学方法描述情况

类型	合计 (n=404)	2010 年和 2011 年 (n=194)	2015 年 (n=210)	<i>P</i> 值
描述未使用	15.6 (63/404)	19.1 (37/194)	12.4 (26/210)	0.06
使用未描述	39.9 (161/404)	47.4 (92/194)	32.9 (69/210)	<0.01
描述欠缺或错误	31.2 (126/404)	36.6 (71/194)	26.2 (55/210)	0.02
<i>t</i> 检验	13.2 (30/227)	14.6 (16/110)	12.0 (14/117)	0.57
卡方检验	22.2 (45/203)	26.5 (26/98)	18.1 (19/105)	0.15
方差分析	28.5 (39/137)	33.3 (21/63)	24.3 (18/74)	0.24
秩和检验	1.9 (1/54)	7.7 (1/13)	0.0 (0/41)	0.24
相关性分析	17.9 (12/67)	21.2 (7/33)	14.7 (5/34)	0.49
回归分析	14.1 (12/85)	23.1 (9/39)	6.5 (3/46)	0.03

注: 括号外为百分比, 括号内为绝对数

2.3 统计学方法实际使用评价

排除 32 篇仅进行描述性统计及 6 篇 Meta 分析后, 对 366 篇使用统计检验方法的文章进行了评价。如表 4 所示: 共有 71 篇(19.4%) 的统计检验方法使用错误, 2015 年与 2010 年、2011 年相比错误比例无明显变化 ($P=0.88$)。因方法学部分描述不充分导致无法判断统计学分析方法是否正确的文章共 108 篇(29.5%), 其中 2015 年度的比例较 2010 年、2011 年度有明显降低 ($P=0.04$)。

表 4 统计检验方法使用情况

类型	合计 (n=366)	2010 年和 2011 年 (n=173)	2015 年 (n=193)	<i>P</i> 值
使用错误	19.4 (71/366)	19.1 (33/173)	19.7 (38/193)	0.88
<i>t</i> 检验	18.1 (42/232)	15.2 (17/112)	20.8 (25/120)	0.26
方差分析	14.1 (20/142)	17.2 (11/64)	11.5 (9/78)	0.34
秩和检验	3.6 (2/55)	7.1 (1/14)	2.4 (1/41)	0.45
相关性分析	5.5 (4/73)	8.6 (3/35)	2.6 (1/38)	0.34
回归分析	2.2 (2/93)	2.4 (1/41)	1.9 (1/52)	1.00
无法判断	29.5 (108/366)	34.7 (60/173)	24.9 (48/193)	0.04
卡方检验	24.9 (57/229)	28.8 (32/111)	21.2 (25/118)	0.18
方差分析	31.7 (45/142)	35.9 (23/64)	28.2 (22/78)	0.32
相关性分析	6.9 (5/73)	5.7 (2/35)	7.9 (3/38)	1.00
回归分析	7.5 (7/93)	17.1 (7/41)	0.0 (0/52)	<0.01

注: 括号外为百分比, 括号内为绝对数

统计检验方法使用错误情况: *t* 检验中有 18.1% (42/232) 使用错误, 主要为独立 *t* 检验与配对 *t* 检验使用错误、用 *t* 检验进行多组间均值的比较等。方差分析有 14.1% (20/142) 使用错误, 主要为用单因素方差分析处理重复测量资料、用 *t* 检验进行多组间的两两比较等。有 3.6% (2/55) 的文章适用于独立样本 *t* 检验或卡方检验, 实际错用了秩和检验。有 5.5% (4/73) 的文章将 Pearson 相关与 Spearman 秩相关的分析方法混用, 2.2% (2/93) 的文章回归分析方法选择错误。

无法判断统计方法是否正确: 使用卡方检验的文章中有 24.9% (57/229) 出现理论频数过小, 但未说明是否进行校正或使用 Fisher 精确概率法; 方差分析中有 31.7% (45/142) 未说明多组均值两两比较的方法; 6.9% (5/73) 的相关分析、7.5% (7/93) 的回归分析未说明所使用的具体方法。

此外, 6 篇(1.5%) Meta 分析的统计方法描述和使用未发现问题, 但其中有 3 篇未充分阐明研究的必要性, 1 篇未报告异质性检验结果, 3 篇未报告发表偏倚情况。

3 讨论

本研究对《中国循环杂志》的论著类文章进行统

计学评价, 主要包括方法学部分的描述和统计分析方法使用的正确性。统计方法使用是否正确, 不仅关系到文章的质量和真实性, 也对期刊的学术质量产生影响。

方法学部分针对统计方法的描述仍存在以下问题: 方法学中介绍的统计方法, 结果分析中并未使用, 而实际用到的统计方法未进行介绍, 描述与使用的统计方法前后不一致。对统计检验方法描述不充分, 未对方法的使用条件进行介绍, 对所使用的方法介绍不清楚。如文章中用到了卡方检验, 但理论频数较小, 不满足常规卡方检验的条件, 则要在方法学部分指明是否校正或使用 Fisher 精确概率法。对于 t 检验, 则要指出文中使用的 t 检验的种类, 独立样本 t 检验或配对 t 检验, 如果两种方法均使用, 则要分别交代, 描述清楚。此外, 在单因素方差分析之后若需进一步两两比较, 则要说明两两比较的方法, 一般采用 LSD 或 SNK。相关和回归分析也要描述准确, 在方法学部分要说明使用的为 Pearson 相关或 Spearman 相关分析, 线性回归或 Logistic 回归等, 对数据处理方法要标注清楚。本次评价中有 108 篇 (29.5%) 文章因方法学部分未说明使用的具体方法或描述不充分, 而无法判断统计方法使用是否正确。作为医学研究报告, 应对结果分析用到的统计方法详细介绍, 若对所使用的统计分析方法介绍不清, 或未考虑实际是否使用只是简单罗列, 则可能会使读者对文章的真实性和可靠性产生怀疑, 影响对文章结果和整体质量的评价。

本次评价发现统计检验方法使用常见错误为: 忽略研究设计错用统计方法; 忽视统计方法使用的前提条件。在选用分析方法时未考虑设计类型, 盲目套用统计方法。如用独立样本 t 检验分析配对设计资料, 独立样本 t 检验要求组间完全独立, 而配对设计资料的组间数据存在一定的相关性, 其比较应使用配对 t 检验。多组间均值的比较错用 t 检验进行分析, 两组以上的定量资料若用多次 t 检验进行比较, 会增加犯假阳性错误的概率, 正确的方法是: 在资料满足方差分析条件的前提下, 多组间均值的比较应使用单因素方差分析, 若差异存在显著性, 再进一步进行两两比较; 若各组均数间都要进行比较, 可用 SNK 法; 若各组均与同一对照组比较, 则用 Dunnett t 检验。在方差分析中, 用单因素方差分析处理重复测量资料。研究对同一受试对象的某项指标在不同时点进行多次测量, 则测量值间通常存在相关性, 违背了方差分析的独立性要求, 此时应用重复测量方差分析对资料进行

处理。如将研究对象分为治疗组和对照组, 比较治疗 1 个月、3 个月、6 个月, 1 年后不同时间点指标的变化, 此设计为重复测量设计, 应用重复测量方差分析, 比较两组不同时间点的指标差异是否有统计学意义。此外, 在选用统计分析方法时未考虑统计检验方法的使用条件。如用卡方检验取代 Fisher 精确概率法, 卡方检验对样本量和理论频数有所要求, 当计数资料的理论频数过小, 不满足常规卡方检验的条件时, 应校正或用 Fisher 精确概率法。选择回归分析方法时, 未考虑因变量的类型, 若因变量为二分类变量应用 Logistic 回归, 而线性回归则适用于因变量为连续性变量的资料类型。此外, 数据的分布类型, 如正态性、方差齐性等特征, 决定数据的描述用均值和标准差、或中位数和四分位数; 资料的检验用参数或非参数检验方法, 因此分析前要考虑数据的分布特征, 选择正确的统计分析方法。

通过对《中国循环杂志》刊出文章的统计学评价发现, 2015 年与 2010 年、2011 年相比, 统计分析方法使用的正确率有所改善, 但在方法学描述、统计分析方法的使用等方面仍存在不同程度的问题。值得注意的是, 本次评价中出现的错误多为常见的基础统计分析方法, 鉴于本刊的作者多为临床医生, 建议加强对基本的研究设计、统计分析方法的知识学习和训练。杂志也可在其刊物或网站上开设学习园地, 介绍一些常用的统计学知识, 供临床医生学习。另一方面, 审稿人、编辑应进一步加强统计学审稿, 保证论文的科学性和可靠性, 提高期刊的学术质量。

参考文献

- [1] Choi E, Lyu J, Park J, et al. Statistical methods used in articles published by the Journal of Periodontal and Implant Science. J Periodontol Implant Sci, 2014, 44: 288-292.
- [2] 孔群钰, 余金明, 贾贡献, 等. 中华心血管病杂志刊出论文的研究设计及统计学方法再次评阅. 中华心血管病杂志, 2012, 40: 963-966.
- [3] Yim KH, Nahm FS, Han KA, et al. Analysis of statistical methods and errors in the articles published in the Korean journal of pain. Korean J Pain, 2010, 23: 35-41.
- [4] 张李军, 余金明. 中华心血管病杂志刊出科研论文的研究设计及统计学方法分析. 中华心血管病杂志, 2009, 37: 648-653.
- [5] 万瑜, 马骏, 张凤菊. 《中华骨科杂志》论著文章统计学方法应用现状. 预防医学情报杂志, 2007, 23: 212-214.
- [6] 《中国循环杂志》编辑部. 心血管中文期刊影响因子排名: 《中国循环杂志》第二. 中国循环杂志, 2015, 30: 1062.

(收稿日期: 2016-11-02)

(编辑: 梅平)

病例报告

严重冠状动脉痉挛致急性心肌梗死和阿斯综合征发作并植入心脏
转复除颤器一例

李进嵩*, 崔锦钢, 高立建, 杨进刚, 许亮, 杨跃进

1 临床资料

患者男性, 52 岁, 因发作性胸闷、胸痛 4 年, 再发加重 4 h 入院。4 年前, 曾因生气发作胸闷、胸痛, 曾于本院行冠状动脉计算机断层造影(CTA)未见冠状动脉狭窄, 随后每年发作 3~4 次, 常规服用拜阿司匹林、辛伐他汀、通心络等药物治疗。既往有 5 年高血压、高脂血症病史。有 30 年吸烟、饮酒嗜好。2014-03 超声心动图示: 左心房舒张末期内径 39 mm, 左心室舒张末期内径 48 mm, 左心室射血分数 71.6%, 未见室壁运动异常。

本次入院 4 h 前, 睡眠中突发胸骨后剧烈持续性疼痛、憋闷, 伴明显气促、大汗、便意, 于 3:23 时急诊入本院。急诊查体: 血压 110/70 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 心率 89 次/min。急查全血肌钙蛋白 T 1879 ng/L, 肌钙蛋白 I 6.574 ng/ml, 肌红蛋白 >500 ng/ml, 肌酸激酶同工酶 41.306 ng/ml。急诊心电图示: 窦性心律, II 度文氏型房室阻滞, aVR 和 V₁₋₃ 导联 ST 段抬高 0.1-0.2 mV, V₁₋₃ 导联 R 波振幅降低, II、III、aVF 导联 ST 段压低伴 T 波倒置, V₅₋₆ 导联 ST 段压低 0.1 mV。急诊超声心动图示: 左心房舒张末期内径 39 mm, 左心室舒张末期内径 49 mm, 左心室射血分数 40%, 左心室前壁及高侧壁运动幅度减低, 余室壁运动轻度减低。节段性室壁运动异常, 左心室收缩功能减低。入院诊断: 急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死, Killip 心功能分级 II 级。3:56 时患者突发意识障碍、抽搐(阿斯综合征), 心电监护示: 间隙性 III 度房室阻滞、阵发性室性心动过速, 予心肺复苏, 同步电除颤后转为窦性心律。床旁主动脉内球囊反搏(IABP)后急诊冠状动脉造影示: 冠状动脉呈右优势型; 左主干无明显狭窄; 左前降支近段 70% 狭窄, 心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)血流 3 级; 右冠状动脉近段 50% 狭窄。

术后转入重症监护病房, 8:48 时再发胸痛、胸闷。心电图示: V₁₋₅ 导联 ST 段再次抬高, 对应导联 ST 段压低。立即再次急诊冠状动脉造影示: 左前降支近段 99% 狭窄, TIMI 血流 1 级。给予硝酸甘油 100 μg 冠状动脉内给药, 狭窄完全消失。冠状动脉内光学相干断层扫描(OCT)检查: 前降支近端无明显狭窄, 内膜稍增厚、光滑完整, 未见血栓等。术后给予低分子肝素、双联抗血小板、他汀药物、硝酸异山梨酯片、β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂等治疗。监护 24 h 未

再发作心肌缺血, 转入普通病房, 因患者有室性心动过速和心室颤动史, 遂置入双腔心脏转复除颤器(ICD)。术后给予阿司匹林肠溶片, 替格瑞洛片, 尼可地尔片, 盐酸地尔硫卓片, 阿托伐他汀钙片, 卡托普利片, 酒石酸美托洛尔片, 硝酸甘油气雾剂, 硝酸异山梨酯片治疗。因住院期间仍有短阵室性心动过速发作, 给予盐酸胺碘酮片 200 mg qd 长期治疗。出院时超声心动图提示: 左心房舒张末期内径 36 mm, 左心室舒张末期内径 50 mm, 左心室射血分数 57%, 左心室前壁运动幅度减低。随访患者未再有心肌缺血和恶性心律失常发作。

2 讨论

早在 1845 年, Latham 就提出冠状动脉痉挛(CAS)可导致心绞痛。直到 1959 年 Prinzmetal 等首先观察到一组与劳力性心绞痛不同的患者, 常于静息状态下发作心绞痛, 伴心电图 ST 段抬高, 命名为变异型心绞痛。此类患者不伴有心肌耗氧量增加, 是由于冠状动脉紧张度增加引起心肌供血不足所致, 从而提出了 CAS 的概念。CAS 是一种病理生理状态, 由于痉挛部位、严重程度以及有无侧支循环等差异而有不同表现, 包括典型变异型心绞痛、急性心肌梗死、猝死、各类心律失常、心力衰竭和无症状性心肌缺血等, 统称为冠状动脉痉挛综合征(CASS)。目前尚未明确其病因和发病机制。比较肯定危险因素包括吸烟和血脂代谢紊乱, 可分别使 CASS 风险增加 3.2 倍和 1.3 倍。本例患者既往无冠状动脉粥样硬化病史, OCT 检查显示前降支近端仅有内膜增厚, 无明显冠状动脉粥样硬化病变存在, 故长期大量吸烟可能是导致严重冠状动脉痉挛诱因。该患者第一次造影发现前降支 70% 狭窄, 未冠状动脉内注射硝酸甘油, 忽略冠状动脉痉挛, 未针对性用药, 接下来再次发生更为严重冠状动脉痉挛。故对于远端 TIMI 血流 3 级的冠状动脉狭窄, 建议常规冠状动脉内注射硝酸甘油以排除冠状动脉痉挛。佟铁壁等报道, 有患者前降支反复严重痉挛并发 III 度房室阻滞, 未植入 ICD, 出院后未按医嘱服用钙拮抗剂等药物, 1 周时突发胸闷、呼吸困难、晕厥死亡。而本例因恶性心律失常发作, 为防治猝死植入了 ICD, 防治了冠状动脉痉挛, 使患者生存。

(收稿日期: 2016-11-12)

(编辑: 王宝茹)

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: 李进嵩 主治医师 博士 主要研究方向为冠脉介入、心肌再生和干细胞移植、心肌生物力学 Email: doctorlj@s163.com

通讯作者: 杨跃进 Email: yangyjf@126.com * 李进嵩为进修医生, 现工作在四川省医学科学院 四川省人民医院 心血管内科

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0288-01

综述

分支保护技术在冠状动脉分叉病变中的应用

何晨综述, 袁晋青审校

摘要 冠状动脉分叉病变一般被认为是介入心脏病学中具有挑战性的领域, 为了提高分叉病变的介入手术成功率、改善远期预后, 多种介入策略被发明应用于分叉病变领域。目前现有常用的两种治疗策略包括简单策略(主支支架必要时分支支架)和复杂策略(双支架技术)。无论采用哪种策略, 分支的保护都至关重要。本文就目前临床上分叉病变常用的分支保护技术做一简介, 用以帮助临床决定分叉病变手术的治疗策略。

关键词 综述; 冠状动脉疾病; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉

冠状动脉分叉病变一般被认为是介入心脏病学中具有挑战性的领域, 分叉病变介入治疗约占所有介入手术的 15%~20%^[1,2]。分叉病变技术难度高, 手术成功率较低, 远期预后差, 不良事件发生率高(包括围手术期心肌梗死、靶血管重建以及支架内血栓)^[3-5]。药物支架时代以来, 为了提高分叉病变的介入手术成功率, 改善远期预后, 多种介入策略被发明应用于分叉病变领域。

但是目前为止, 由于分叉病变的复杂性和多样性, 以及缺少大规模的随机对照研究和长期预后分析, 分叉病变依然没有一个统一的最佳治疗策略^[6-8]。总体来说, 介入策略可分为简单策略和复杂策略。简单策略即主支血管单支架技术仅在必要时行双支架置入, 复杂策略是指介入前即决定行双支架治疗。简单策略因其操作简单, 节省费用, 预后与复杂策略未见明显差异而更受介入专家青睐^[8]。但是施行简单策略时, 由于斑块移位(铲雪现象), 界嵴移位以及夹层撕裂等原因, 会导致分叉病变开口形态学变化如分叉夹角变化, 分支急性闭塞等。有研究表明, 对于真性分叉病变来说, 最终会有 41.4% 需要实行双支架, 此外分支病变并发症发生率高达 16.0%, 围手术期心肌梗死发生率为 9.1%^[9]。因此, 分叉病变介入治疗中最具挑战和最重要的就是分支的保护, 这是降低围手术期心肌梗死和手术并发症的关键。

1 禁锢导丝技术(jailed wire)

使用导丝来预防分支闭塞非常重要, 因为分支闭塞往往会带来很严重的后果。>1.0 mm 的分支闭塞会使得心肌梗死的发生率增加 14%^[10]。简单策略中如果出现 >2.0 mm 的分支闭塞会引发大面积的围手术期心肌梗死^[11]。禁锢导丝技术是为了保证分支开通状态, 由于主支血管行支架置入术后分支导丝位于支架钢丝以外, 因此称之为禁锢导丝。具体操作过程:(1)首先在主支和分支都置入导丝。(2)如果需要, 在主支进行预扩张, 不扩张分支。(3)在主支置入支架, 分支保留导丝。(4)主支进行后扩张, 禁锢分支导丝。(5)不交换分支导丝, 不后扩张分支。

禁锢导丝技术用以保护那些不需要处理, 但是需要保证通畅的重要血管。它可以作为一项单独的技术加以应用, 如果最终分支病变需要扩张或者支架, 也可以交换导丝, 作为必要时支架的策略的一部分。禁锢导丝技术可以优化主支和分支血管之间的角度有利于交换导丝, 防止主支支架后的分支闭塞, 即使发生分支闭塞也可以提供路标。有研究表明, 禁锢导丝技术可以明显改善分支血流, 同时没有发生导丝被卡住或者断裂的情况^[12]。因此对于采取简单策略处理分支病变来说, 常规应用禁锢导丝技术可以保证分支畅通, 降低死亡率和心肌梗死发生率。

采用禁锢导丝技术时, 不宜对支架进行高压扩张, 否则边支导丝有被卡住的风险。选择导丝时应首选可控性好, 操作性能强的导丝。不宜采用超滑涂层的导丝, 以免回撤导丝发生断裂^[13]。回撤导丝时如阻力较大, 因反作用力容易导致导管深插, 应注意避免损失冠脉开口。

2 分支球囊预扩张技术

分支球囊预扩张技术是指在分叉病变主支置入支架之前, 先将一枚预扩张球囊置入分支开口进行预扩张, 将分支开口斑块推开, 减少处理主支病变导致的铲雪效应对分支的影响。这种技术可以减少处理主支病变导致的分支血管腔丢失, 保护分支血流并降低分支闭塞风险。具体操作:(1)主支与分支分别置入导丝。(2)分别循序低压力扩张主支与分支。(3)主支置入支架, 保留分支导丝。如果主支和分支的造影结果满意, 则撤离分支禁锢导丝, 操作结束。(4)必要时交换导丝, 撤离禁锢分支导丝。采取进一步处理策略。

球囊预扩张技术有一定的适用范围, 有研究表明虽然采用常规应用分支球囊预扩张技术降低了主支支架置入后分支开口的狭窄率, 同时减少了交换导丝的时间, 但对远期预后没有改善^[14]。预扩张后将导致分叉成角的改变和夹层, 妨碍导丝穿过支架壁, 使得交换导丝进去分支非常困难^[15]。对于直径较大, 开口严重病变或者主支扩张后斑块移位严重的病变, 倾向于采用该技术。术中可以根据预扩张主支的结果来

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81470486)

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 冠心病诊治中心

作者简介: 何晨 主治医师 博士 主要从事冠心病研究 Email:hchc@163.com 通讯作者: 袁晋青 Email:jyuan29007@sina.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0289-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.019

决定是否行分支预扩张,如明显分支情况恶化,血流受压再行分支预扩张。手术操作应以维持分支开通为主要目标,不追求完美的影像结果。

采取边支球囊预扩张技术时,预扩张球囊的直径和长度都应该根据分支病变特点谨慎选择,应将分支远端血管直径为参照选择合适的球囊直径以减少夹层的发生。球囊长度宜短,避免球囊扩张时损伤非病变区域。压力也不宜过大,可以低压力长时间扩张来避免血管壁撕裂。对于钙化严重以及斑块负荷过重的病变,可以考虑应用切割球囊或者旋磨治疗,但会增加手术费用,目前尚无研究表明是否能改善远期预后。急性心肌梗死患者为减少栓塞和无复流风险,一般直接主支置入支架,不推荐下行分支预扩张。

3 拘禁球囊技术(jailed-balloon technique, JBT)

拘禁球囊技术是一种新的保护分支血管开通的技术,可以降低主要心血管不良事件的发生率。该技术是禁锢导丝技术的一种拓展,可以最大化的保持分支血管的通畅,降低靶病变再次血运重建的概率,增加手术安全性^[16]。具体操作:(1)主支和分支分别置入导丝。(2)将一抽瘪的球囊置入分支开口处。(3)主支球囊扩张并置入支架,撤出支架球囊。

如分支血流通畅,则撤出分支球囊。如分支受累,则交换导丝进一步处理。必要时可以扩张分支球囊以重建分支血流。

分支血管的闭塞往往和分支开口及附近处的病变密切相关,主支支架置入时的斑块移位往往是导致分支闭塞的主要原因^[17,12]。拘禁球囊技术在主支支架释放前预先在分支开口处放置球囊,支架释放时,球囊被挤压于分支开口处,来减少主支支架释放所导致的斑块移位和界嵴移位。即使边支拘禁球囊没有扩张,由于它位于分支开口处,球囊所占的空间明显多于导丝,在斑块移位再分布时,也有利于分支血流通畅,分支开口血流一般良好。如分支受累,则球囊可以作为标记及理想的改善分支夹角的滑道,分支残存空间也较大,方便交换导丝以及其他的操作^[18]。如分支受累严重,导致交换导丝困难,还可以考虑低压力扩张分支球囊,可以重建分支血流。

4 球囊支架对吻技术(balloon stent kissing technique, BSKT)

球囊支架对吻技术是拘禁球囊技术的一种延伸,在分叉病变简单策略中应用,主要用于保护分支血管闭塞可能性较高的分叉病变。对于复杂的分叉病变,可以提供很高的手术成功率,保证了分支的通畅率。具体操作:(1)主支和分支分别置入导丝。(2)将球囊置入分支开口处,支架置入主支。(3)主支支架低压力扩张释放,同时与分支球囊低压力对吻扩张。(4)将主支支架球囊和分支球囊都抽瘪后,撤出分支球囊,再以较高压力充分扩张主支支架。如分支受累,则交换导丝进一步处理。

球囊支架对吻技术适用于真性分叉病变,解剖结构和病理形态显示导丝进入边支困难的病例。边支球囊和主支支架同时对吻扩张,可以最大程度的减少铲雪现象的发生,保证边支开口的通畅率。边支通畅率有利于改善远期预后。支架置入时释放压力不大,且血管壁有一些弹性,边支球囊扩张后撤出时一般不会导致球囊损伤和截留,支架术后使用血管内超声(IVUS)对主支支架进行评估,发现该技术不会导致支架断裂或变形^[19]。而且移开分支球囊后,对主支支架进行后扩张不会引起斑块的明显移位,大部分患者不需要再次

对吻扩张。但是目前球囊支架对吻技术仍需要进一步临床证据支持,且对于远期预后的影响仍需要更长时间来观察。

5 对吻球囊扩张技术(Kissing balloon inflation, KBI)

无论分支病变是否置入支架,对吻球囊扩张都有一系列的潜在的获益。由于主支血管近端和远端的直径差异,对吻球囊扩张技术可以纠正支架扩张后引起的支架变形,促进支架更好的贴壁,使得分支开口处支架更顺应分叉结构。此外有研究表明使用血流储备分数(FFR)对主支置入后的分支血管进行评估,发现对吻球囊后扩组的FFR的平均值明显高于不对吻球囊扩张组。不进行对吻球囊扩张是支架术后FFR<0.75的强烈预测因素^[20]。该技术具体操作过程:(1)主支和分支分别置入导丝。(2)根据病变情况,预扩张球囊扩张主支和分支。(3)置入主支支架,必要时采用双支架技术。(4)交换导丝。(5)球囊对吻扩张。

对于简单策略未置入分支支架来说,球囊对吻扩张被认为可以扩张分支开口,有利于改善分支血流。此外主支支架跨过分支血管,如果不把这部分悬空支架丝压到血管壁上,会导致这部分支架丝无法内皮化,这可能对远期事件产生影响。有研究表明是否球囊对吻扩张是分叉病变行简单策略支架术后发生缺血的独立预测因素^[21]。有Meta分析显示,球囊对吻后扩张技术可以明显降低分支再狭窄风险^[22]。因此欧洲分叉病变俱乐部建议如果分支狭窄超过75%,应该行对吻球囊扩张或者FFR检查^[23]。因为如果分支病变较重(狭窄超过75%,或者TIMI血流小于3级),球囊对吻扩张技术可以明显减轻分支狭窄,改善分支血流^[24]。但该技术应用对简单策略的远期预后的影响仍有争议,随访显示半年后主要心血管不良事件发生率基本一致^[25,26]。对于双支架来说,球囊对吻扩张技术的手术获益已被明确证实,成为术中的常规操作。有研究表明9个月随访结果显示,行Crush双支架患者常规应用球囊对吻扩张技术,可以明显降低主要心血管不良事件^[27,28]。

因此总体来说,球囊对吻扩张技术可以改善分支扩张时的界嵴移位,使临近分支段的支架贴壁良好,减少未覆盖的支架丝的比例和支架血栓的发生风险。同时可以明显减少分支开口狭窄,双支架时能改善远期预后。因此对于双支架置入应该常规应用,单支架置入有分支受累也推荐应用。

6 结语

分叉病变是介入手术中难度较高的手术操作,远期不良事件发生率较高。目前现有常用的两种治疗策略包括简单策略(主支支架必要时分支支架)和复杂策略(双支架技术)。无论采用哪种策略,分支的保护都至关重要。分支策略以主支处理为重,保证分支不闭塞为主要目的,不需要追求影像学的完美结果。分叉病变个体差异明显,各种术式策略技术繁多,临床试验也很多。术者应根据病变解剖特点及病理特征选择合适的策略和技术手段,以提高手术即刻成功率和改善远期预后。

参考文献

- Latib A, Colombo A. Bifurcation disease: what do we know, what should we do. JACC Cardiovasc Interv, 2008, 1: 218-226.
- Lassen JF, Holm NR, Stankovic G, et al. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: consensus from the first 10 years of the European Bifurcation Club meetings. Euro Interv, 2014,

- 10: 545–560.
- [3] Chen SL, Zhang JJ, Ye F, et al. Periprocedural myocardial infarction is associated with increased mortality in patients with coronary artery bifurcation lesions after implantation of a drug-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 85(Suppl 1): 696–705.
- [4] Lam MK, Sen H, van Houwelingen KG, et al. Three-year clinical outcome of patients with bifurcation treatment with second-generation Resolute and Xience V stents in the randomized TWENTE trial. *Am Heart J*, 2015, 169: 69–77.
- [5] Stinis CT, Hu SP, Price MJ, et al. Three-year outcome of drug-eluting stent implantation for coronary artery bifurcation lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 75: 309–314.
- [6] Gao Z, Xu B, Yang Y, et al. Comparison between one-stent versus two-stent technique for treatment of left main bifurcation lesions: A large single-center data. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 85: 1132–1138.
- [7] Karrowni W, Makki N, Dhaliwal AS, et al. Single versus double stenting for unprotected left main coronary artery bifurcation lesions: a systematic review and meta-analysis. *J Invasive Cardiol*, 2014, 26: 229–233.
- [8] Maeng M, Holm NR, Erglis A, et al. Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 30–34.
- [9] van Houwelingen KG, van der Heijden LC, Lam MK, et al. Long-term outcome and chest pain in patients with true versus non-true bifurcation lesions treated with second-generation drug-eluting stents in the TWENTE trial. *Heart Vessels*, 2016, 31: 1–9.
- [10] Arora RR, Raymond RE, Dimas AP, et al. Side branch occlusion during coronary angioplasty: incidence, angiographic characteristics, and outcome. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1989, 18: 210–212.
- [11] Pan M, Medina A, de Lezo JS, et al. Coronary bifurcation lesions treated with simple approach (from the Cordoba & Las Palmas [CORPAL] Kiss Trial). *Am J Cardiol*, 2011, 107: 1460–1465.
- [12] Hahn JY, Chun WJ, Kim JH, et al. Predictors and outcomes of side branch occlusion after main vessel stenting in coronary bifurcation lesions: results from the COBIS II Registry (coronary bifurcation stenting). *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 1654–1659.
- [13] Chatterjee A, Brott B, Foley RD. Electron microscopic examination of polymer coated hydrophilic guidewires used for side-branch protection during bifurcation coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: A1916.
- [14] Peighambari M, Sanati H, Hadjkarimi M, et al. The effects of side branch predilation during provisional stenting of coronary bifurcation lesions: a double-blind randomized controlled trial. *Res Cardiovasc Med*, 2016, 5: e31378.
- [15] Pan M, Medina A, Romero M, et al. Assessment of side branch predilation before a provisional T-stent strategy for bifurcation lesions. a randomized trial. *Am Heart J*, 2014, 168: 374–380.
- [16] Depta JP, Patel Y, Patel JS, et al. Long-term clinical outcomes with the use of a modified provisional jailed-balloon stenting technique for the treatment of nonleft main coronary bifurcation lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 82: E637–646.
- [17] Sakamoto N, Hoshino Y, Mizukami H, et al. Intravascular ultrasound predictors of acute side branch occlusion in coronary artery bifurcation lesions just after single stent crossover. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016, 87: 243–250.
- [18] Çaylı, Şeker, Gür M, et al. A Novel-Modified Provisional Bifurcation Stenting Technique: Jailed Semi-Inflated Balloon Technique. *J Interv Cardiol*, 2015, 28: 420–429.
- [19] Jin Z, Li L, Wang M, et al. Innovative provisional stenting approach to treat coronary bifurcation lesions: balloon-stent kissing technique. *J Invasive Cardiol*, 2013, 25: 600–604.
- [20] Kumsars I, Narbutė I, Thuesen L, et al. Side branch fractional flow reserve measurements after main vessel stenting: a Nordic-Baltic Bifurcation Study III substudy. *Euro Intervention*, 2012, 7: 1155–1161.
- [21] Burzotta F, Trani C, Todaro D, et al. Prospective evaluation of myocardial ischemia related to post-procedural side-branch stenosis in bifurcated lesions treated by provisional approach with drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 79: 351–359.
- [22] Niccoli G, Ferrante G, Porto I, et al. Coronary bifurcation lesions: to stent one branch or both? A meta-analysis of patients treated with drug eluting stents. *Int J Cardiol*, 2010, 139: 80–91.
- [23] Hildick-Smith D, Lassen JF, Albiero R, et al. Consensus from the 5th European Bifurcation Club meeting. *EuroIntervention*, 2010, 6: 34–38.
- [24] Koo BK, Park KW, Kang HJ, et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J*, 2008, 29: 726–732.
- [25] Niemelä M, Kervinen K, Erglis A, et al. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation*, 2011, 123: 79–86.
- [26] Leesar MA, Hakeem A, Azarnoush K, et al. Coronary bifurcation lesions: Present status and future perspectives. *Int J Cardiol*, 2015, 187: 48–57.
- [27] Cheema AN, Jolly SS, Burstein JM, et al. Angiographic and clinical outcomes after implantation of drug eluting stents in bifurcation lesions with crush or kissing stent technique. *J Interv Cardiol*, 2013, 26: 145–152.
- [28] Ge L, Airolidi F, Iakovou I, et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilatation. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 613–620.

(收稿日期:2016-08-11)

(编辑:许菁)

综述

经桡动脉与经股动脉路径进行冠状动脉介入治疗院内费用和预后差异的研究进展

金辰综述, 杨跃进审校

摘要 经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI), 是经心导管技术疏通狭窄甚至闭塞的冠状动脉管腔, 从而改善心肌的血流灌注的治疗方法。与传统经股动脉路径介入治疗(transfemoral percutaneous coronary intervention, TFI) 相比, 经桡动脉路径冠状动脉介入治疗(transradial percutaneous coronary intervention, TRI) 具有并发症较少, 住院时间较短, 且患者满意度较高的优势。由于目前尚不清楚接受这两种路径治疗的冠状动脉疾病患者住院期间费用及临床预后是否存在差异, 评价 TRI 和 TFI 的卫生经济学效益和医疗结果的研究报道少见, 因此, 评价 PCI 患者中 TFI 和 TRI 的卫生经济学及医疗预后差异具有重要意义。本文通过对国际 PCI 的水平与现状、国内 PCI 的水平与现状以及中国 TFI 与 TRI 两种介入术式治疗的院内费用和相关医疗风险作一综述。

关键词 综述; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉; 导管留置; 费用, 医疗

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI) 是一种治疗冠状动脉疾病的导管技术, 包括经皮腔内冠状动脉成形术、旋切术、定向切除术、抽吸切除术、激光血管成形术和冠状动脉支架术。目前已成为治疗冠状动脉相关疾病的核心手段之一, 关于 PCI 的相关研究也已取得长足进展。随着我国经济的高速发展, 人民生活水平提高, 高血压、糖尿病、吸烟等心脑血管疾病的危险因素上升。伴随而来冠心病发病率大幅度增加, 需要接受 PCI 治疗的患者人数在逐年增加, PCI 的卫生经济学也成为不可忽视的重要问题。本文从住院期间费用及临床结果层面探讨经桡动脉路径冠状动脉介入治疗(transradial percutaneous coronary intervention, TRI) 与经股动脉路径介入治疗(transfemoral percutaneous coronary intervention, TFI) 的差异。

1 国际 PCI 进展

现今, PCI 已经成为冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary artery disease, CAD) 最重要的诊疗手段之一, 有效的 PCI 可以显著降低冠心病患者的病死率, 提高生存质量^[1-3]。现代微创化冠状动脉介入治疗的理念就是以最小的创伤为患者带来最大的临床获益。1989 年, Campeau^[4] 首次报道了经桡动脉入径行选择性冠状动脉造影的有效性与其安全性。与传统的股动脉入径或肱动脉入径相比, 桡动脉入径的优势在于减少了局部穿刺部位的并发症, 术后患者无体位限制, 提高了患者术后的舒适程度的同时, 也提高了成本效益。

桡动脉解剖位置表浅易于压迫止血, 周围无重要的血管和神经, 不易发生血管、神经损害, 所以经桡动脉途径穿刺是 PCI 的理想途径^[5]。由于桡动脉和尺动脉通过掌深弓和掌浅弓间相互吻合交通形成丰富的侧支循环, 因此即便桡动脉闭塞也不容易发生手部的缺血^[6]。大量的文献也证实, 与

TFI 相比, TRI 的围术期并发症, 尤其是出血并发症较少, 住院时间较短, 患者满意度较高^[5-7]。自 1993 年 Kiemeneij 和 Laarman 开展了第一例 TRI 后, TRI 便逐渐成为冠心病介入诊治的重要途径^[1]。桡动脉处的穿刺点位置表浅, 通常可用弹力胶条包扎, 术后数小时即可取下胶条, 患者术后无需卧床。而对于经股动脉途径介入的患者, 因为穿刺点位于腹股沟深处, 同时股动脉处血流较快, 故常规建议患者术后制动, 以尽可能减少穿刺点出血风险, 并用沙袋压迫至少 8 h。Hu 等^[8] 的研究显示对于桡动脉和股动脉途径行介入治疗的患者, 平均的术后制动时间分别为 (5±2) h 和 (20±4) h。对于老年冠心病患者而言, 因为有较高比例的患者处于高凝状态, 极易形成深静脉血栓, 故较早的下地活动有助于患者避免该类并发症的发生, 减少不必要的花费。

既往许多文献包括随机对照临床试验和观察性数据已分析讨论了 PCI 患者行 TRI 手术的优势。TRI 可减少住院时间, 降低手术并发症, 以及降低住院花费^[7,9-13]。与此同时, 有卫生经济学研究表明, 与 TFI 相比, TRI 可以节省住院费用和治疗费用^[8,14,15]。例如在了一项单中心、共计 200 例患者的随机对照临床试验中^[14], TRI 组在病床、药物和总医院费用比 TFI 组减少(美元, 2 010 vs 2 299)。在了一项多中心、总计 8 000 余例患者的观察性研究中^[8], TRI 患者(17%) 平均费用减少 830 美元。其中 130 美元与手术有关, 705 美元与术后费用节省相关。

但上述研究局限于西方发达国家, 西方国家尤其是美国由于术者经验、技术、习惯、患者来源、TRI 学习曲线等因素, TRI 未能在美国大规模展开。在美国 PCI 以 TFI 为主, TRI 仅用于少数有经验的医疗中心、高度选择的人群^[16, 17]。据美国国家心血管数据登记库(National Cardiovascular Data Registry, NCDR) CathPCI 研究表明 2007 年~2012 年间, TRI 仅占全美

PCI 手术的 6.3%，因而不具备代表性。TRI 患者与 TFI 患者相比，明显更年轻、男性更多、体重指数 (body mass index, BMI) 更高，并伴有肾功能不全、外周血管疾病、既往心肌梗塞等合并症。TRI 绝大多数用于稳定型心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死患者。虽然材料和技术的改进对 TRI 的局限性已有很大改善，但路径的小口径，桡动脉易痉挛，以及解剖学个体化差异的存在仍然限制了 TRI 手术的应用，尤其是在多支病变和复杂病变^[18-20]。更重要的是西方国家医疗费用高昂，由于不同国家的医疗体系以及医疗实践方式的差异，TRI 所带来的上述获益在其他国家 (尤其是发展中国家) 是否仍然存在尚属未知。因此 TRI 具有极大的选择性，从美国等的西方国家获得的经验未必适用于中国人群^[21]。

2 国内 PCI 进展

在 2014 年第 17 届介入心脏病学论坛上，中华医学会心血管病分会报道了中国 PCI 介入治疗现状^[22]，2013 年中国 PCI 达到 454 505 例，增长率 16.9%，我国 PCI 总例数稳定增长，但平均百万人口的 PCI 例数为 309.42 例，而美国约为 1 800 例/百万人，我国 PCI 存在较大的增长空间。评价中国 PCI 患者中 TRI 和 TFI 的临床结果和卫生经济学差异具有重要意义。

我国 PCI 起步较西方国家晚，但是在介入技术、术者经验等方面在近十年内已经接近、甚至超过欧美发达国家。目前国内多数医院、患者使用 TRI 进行介入治疗。然而，中国 PCI 患者不同路径的比较尚缺乏相关研究，尤其是在卫生经济学评价方面处于空白，评价 TRI 和 TFI 在中国的卫生经济学效益和医疗结果的研究报道还很少见。

中国医学科学院阜外医院拥有丰富的数据资源。2013 年 PCI 总数量到 12 277 例，经桡动脉微创化 PCI 为 11 090 例，占 90.33%；PCI 质量维持高水平，择期 PCI 住院病死率为 0.08% (9/11 847)，远低于卫生部 <0.5% 的要求，急诊 PCI 死亡率 2.09% (9/430) 达到国际领先水平。通过对中国医学科学院阜外医院这一中国最大、质控严格的心血管病中心 PCI 数据库显示的结果，大致可以映射中国 PCI 的现状与水平，2013 年 PCI 总量 TRI 所占比例反映出中国人民对于该技术的接纳程度远高于 TFI。

3 TRI 与 TFI 治疗院内费用和相关医疗风险对比

随着介入治疗、阿司匹林、二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 受体抑制剂、肝素、糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂 (Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors) 等抗血小板、抗凝药物的应用，围手术期间出血并发症也有所上升^[23]。与传统的股动脉入径相比，桡动脉入径不仅体现出明显的入径优势，减少了入径血管穿刺损伤和术后穿刺局部并发症，患者术后恢复更快，缩短了住院时间^[24, 25]；更体现出患者的全身获益，降低了急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的死亡率^[26-28]。2013 年中国 86.01% 的 PCI 手术是通过桡动脉入径完成。ACUITY 研究 (The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) 表明，TRI 与 TFI 相比，围手术期间主要出血并发症明显降低 (3.0% vs. 4.8%)^[4]。

中国医学科学院阜外医院李佳等^[29]对于冠状动脉三支病变患者同期进行经桡动脉和经股动脉介入治疗对比的观察性队列研究结果显示，三支病变患者进行同期介入治疗时，TRI 出血并发症明显减少，住院时间缩短，死亡率显著降低。

与 TFI 相比，TRI 出血并发症明显减少 (1.1% vs 2.9%)，住院时间缩短 ($d, 7.49 \pm 4.46$ vs 8.63 ± 6.23)。TRI 治疗三支病变的全因死亡率 (1.7% vs 4.2%) 和心源性死亡率 (1.1% vs 2.7%) 显著降低，除此之外，两组其他长期临床预后终点相似。

有研究发现^[30]，与 TFI 相比，TRI 患者的住院花费明显减少，住院总费用可以平均节省 8 241 元。目前我国每年有近 454 505 例 PCI 手术，假设接受 TFI 治疗的患者中有 50% 改为 TRI，每年将为国家节省约 2.5 亿元人民币，这对于社会总体医疗费用的降低具有显著意义。同时 TRI 住院时间短，患者耐受性好，满意度高，并发症少。广泛推广 TRI 技术将对于提高医疗质量、改善医患关系产生巨大影响。

随着 PCI 技术的不断发展和完善，越来越多的患者选择 TRI 作为支架置入的治疗方式，TRI 住院时间短，患者耐受性好，满意度高，并发症少。广泛推广 TRI 技术将对于提高医疗质量、改善医患关系产生巨大影响。我们希望通过卫生经济学和医疗结果评价两个方面指导 PCI 中介入路径选择，并为制定相关的卫生经济学政策提供客观依据。

参考文献

- [1] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: Executive summary report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines, and the american college of physicians, american association for thoracic surgery, preventive cardiovascular nurses association, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 2564-2603.
- [2] 2012 Writing Committee Members, Jneid H, Anderson JL, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update). *Circulation*, 2012, 126: 875-910.
- [3] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: Executive summary: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*, 2013, 127: 529-555.
- [4] Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1989, 16: 3-7.
- [5] Hamon M, Rasmussen LH, Manoukian SV, et al. Choice of arterial access site and outcomes in patients with acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy: the ACUITY trial. *EuroIntervention*, 2009, 5: 115-120.
- [6] Ball WT, Sharieff W, Jolly SS, et al. Characterization of operator learning curve for transradial coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4: 336-341.
- [7] Subherwal S, Peterson ED, Dai D, et al. Temporal trends in and factors associated with bleeding complications among patients undergoing percutaneous coronary intervention: A report from the national cardiovascular data cathPCI registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 1861-1869.
- [8] Hu F, Yang Y, Qiao S, et al. Comparison between radial and femoral approach for percutaneous coronary intervention in patients aged 80

- years or older. *J Interv Cardiol*. 2012, 25: 513–517.
- [9] Mehta SK, Frutkin AD, Lindsey JB, et al. Bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the development of a clinical risk algorithm from the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009, 2: 222–229.
- [10] Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, et al. A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the Cath PCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 2017–2031.
- [11] Secco GG, Marinucci L, Uguccioni L, et al. Transradial versus transfemoral approach for primary percutaneous coronary interventions in elderly patients. *J Invasive Cardiol*, 2013, 25: 254–256.
- [12] Rognoni A, Lupi A, Sansa M, et al. Radial approach for percutaneous coronary intervention. *Rev Recent Clin Trials*, 2012, 7: 127–132.
- [13] Chodór P, Krupa H, Kurek T, et al. RADial versus femoral approach for percutaneous coronary interventions in patients with Acute Myocardial Infarction (RADIAMI): a prospective, randomized, single-center clinical trial. *Cardiol J*, 2009, 16: 332–340.
- [14] Cooper CJ, El-Shiekh RA, Cohen DJ, et al. Effect of transradial access on quality of life and cost of cardiac catheterization: A randomized comparison. *Am Heart J*, 1999, 138: 430–436.
- [15] Roussanov O, Wilson SJ, Henley K, et al. Cost-effectiveness of the radial versus femoral artery approach to diagnostic cardiac catheterization. *J Invasive Cardiology*, 2007, 19: 349–353.
- [16] Baklanov DV, Kaltenbach LA, Marso SP, et al. The prevalence and outcomes of transradial percutaneous coronary intervention for st-segment elevation myocardial infarction: Analysis from the national cardiovascular data registry (2007 to 2011). *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 420–426.
- [17] Rao SV, Ou FS, Wang TY, et al. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: A report from the national cardiovascular data registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008, 1: 379–386.
- [18] Cox N, Resnic FS, Popma JJ, et al. Comparison of the risk of vascular complications associated with femoral and radial access coronary catheterization procedures in obese versus nonobese patients. *Am J Cardiol*, 2004, 94: 1174–1177.
- [19] Korabathina R, Yadav SS, Coppola JT, et al. Transradial approach to lower extremity interventions. *Vasc Health Risk Manag*, 2010, 6: 503–509.
- [20] Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*, 2011, 377: 1409–1420.
- [21] Feldman DN, Swaminathan RV, Kaltenbach LA, et al. Adoption of radial access and comparison of outcomes to femoral access in percutaneous coronary intervention: An updated report from the national cardiovascular data registry (2007–2012). *Circulation*, 2013, 127: 2295–2306.
- [22] 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.
- [23] Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, et al. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: Implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009, 53: 2019–2027.
- [24] Yokoyama N, Takeshita S, Ochiai M, et al. Anatomic variations of the radial artery in patients undergoing transradial coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2000, 49: 357–362.
- [25] Lanspa TJ, Williams MA, Heirigs RL. Effectiveness of ulnar artery catheterization after failed attempt to cannulate a radial artery. *Am J Cardiol*, 2005, 95: 1529–1530.
- [26] Terashima M, Meguro T, Takeda H, et al. Percutaneous ulnar artery approach for coronary angiography: a preliminary report in nine patients. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2001, 53: 410–414.
- [27] 傅向华, 马宁, 刘君, 等. 选择性经皮尺动脉入径冠状动脉血管成形治疗的可行性研究. *中华心血管病杂志*, 2003, 31: 20–23.
- [28] Mangin L, Bertrand OF, De La Rochelliere R, et al. The transulnar approach for coronary intervention: asafe alternative to transradial approach in selected patients. *J Invasive Cardiol*, 2005, 17: 77–79.
- [29] 李佳, 徐晗, 窦克非, 等. 经桡动脉和经股动脉路径同期进行冠状动脉三支病变介入治疗患者住院期间及长期临床结果比较. *中国循环杂志*, 2015, 30: 311–316.
- [30] Jin C, Li W, Qiao SB, et al. Costs and benefits associated with transradial versus transfemoral percutaneous coronary intervention in China. *Journal of the American Heart Association*, 2016, 5: pii: e002684.

(收稿日期: 2016-05-23)

(编辑: 曹洪红)

综述

耳垂皱褶征与冠心病关系的研究进展

郭宇超综述, 吴炜审校

摘要 耳垂皱褶征是耳垂上出现的从耳屏到耳垂后外侧缘的褶皱。耳垂皱褶征和多个心血管危险因素相关, 荟萃分析和大规模流行病学调查显示耳垂皱褶征是心血管疾病的独立危险因素。目前耳垂皱褶征成因未明, 可能的机制主要有特殊睡觉姿势、遗传学背景、提早衰老、氧化应激、胶原降解等。耳垂皱褶征可以作为一个早期识别心血管疾病的体征, 有利于早期干预。

关键词 综述; 心血管疾病; 外耳; 危险因素

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是人类最重要的疾病死亡原因之一^[1]。传统的冠心病危险因素如年龄、体重指数、吸烟、糖尿病等已经被纳入许多心血管疾病预测模型中, 如 Framingham 危险评分、国人缺血性心血管病(ICVD) 10 年发病危险评分, 但是这些评分系统只适合估计冠心病发病的风险而并不作为诊断手段。而临床上常用的诊断方式如运动负荷试验、冠状动脉计算机断层摄影术(CT)及其造影(CTA)和冠状动脉造影受到便利性的限制。如果存在与冠心病相关的易于观察的患者体征, 能及时提示医务人员对患者进行进一步筛查。耳垂皱褶征(ELC, 图 1)定义为耳垂上出现耳屏到耳垂后外侧缘的褶皱, 至少占总耳垂长度的 1/3^[2, 3]。多个研究发现, 耳垂皱褶征与冠心病相关, 是冠心病的独立危险因素。本文从 ELC 与冠心病相关的流行病学、病理生理学两方面总结近年发表文献, 阐述 ELC 与冠心病的相关性和基础研究

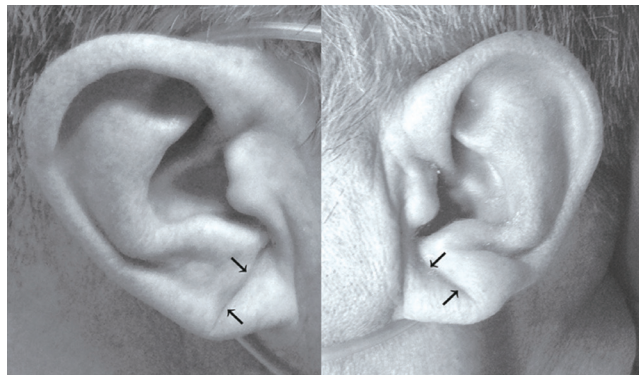


图 1 典型双侧耳垂皱褶征阳性(黑色箭头)

1 检索策略

在 pubmed 编辑以下检索式搜索近 10 年文献, 并人工剔除不相关文献、非英语或非汉语文献, 阅读全文后, 手工纳入 10 年前重要文献, 共检索得到相关文献 30 篇。检索式:

(((frank sign) OR frank's sign) OR ear lobe crease) OR earlobe crease。在万方及知网以下列检索式检索中国科技核心期刊文献, 并人工剔除无关文献, 共检索得到相关文献 8 篇。检索式: frank 征 + 耳垂皱褶 + 褶耳征 + 耳褶征。

2 ELC 与心血管危险因素

ELC 于 1973 年在《新英格兰医学杂志》上首次被 Frank 报道, Frank 观察到有耳垂皱褶的受试者 20 人中, 19 人存在一个或者多个心血管危险因素^[2], 因此 ELC 也被称为 Frank 征。研究发现 ELC 和多个心血管危险因素相关, 如年龄、性别、高血压、吸烟、肥胖、糖尿病^[4-6]。研究发现随年龄增加, ELC 愈加常见。2014 年 Christoffersen 等^[7]发表的哥本哈根心脏研究中发现各年龄组男性 ELC 阳性率大于女性, 20~29 岁男性和女性 ELC 阳性率分别为 4% 和 0%, 而 80 岁以上人群阳性率分别为 44% 和 33%。此外在 20~79 岁各年龄组男性 ELC 阳性率均高于女性 ($P < 0.05$)。但是一直有研究者争议 ELC 与心血管疾病的相关性是由年龄和其他心血管危险因素混杂造成的假象^[8]。此外 ELC 的危险因素和心血管疾病的危险因素也存在差异。Petrakis 等^[6]对于 625 位白人女性的研究发现, ELC 和饮酒呈负相关, 对于 59 岁以下女性尤为明显, 此研究结果和传统观念中酗酒是心血管疾病的危险因素的观点有所不符, 需要进一步在男性人群以及其他人群中进一步验证。

3 ELC 与心血管疾病

关于 ELC 研究的荟萃分析和大规模流行病学证据均提示, ELC 是心血管疾病的独立危险因素。在 Lucenteforte 等于 2014 年发表荟萃分析中, 作者总结了 2013-12 以前发表的 ELC 与冠心病相关的研究, 总共纳入超过 31 100 名受试者, 分析结果发现 ELC 对于冠心病诊断的总体敏感性为 62%, 总体特异性为 67%, 有 ELC 者患心血管病风险升高 3.3 倍; 且在不同年龄亚组、不同性别亚组、不同人种亚组分析均显示 ELC 为心血管疾病独立危险因素^[9]。但是该研究存在问题是纳入的部分研究样本量较小, 多为横断面研究, 有一定的选择偏倚且没有纳入合适的对照组。而 2014 年发表的哥本哈

作者单位: 100730 北京市, 北京协和医学院 中国医学科学院 北京协和医院 心血管内科

作者简介: 郭宇超 博士研究生 研究方向为心血管内科 Email: thuguo yuchao@foxmail.com 通讯作者: 吴炜 Email: camsw@hotmail.com

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0295-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.021

根心脏研究公布了在普通人群中最大规模的前瞻性研究结果, 该研究共纳入了 10 885 名无缺血性心脏病患者, 随访 35 年, 发现 ELC 和缺血性心脏病 [相对风险 (RR) 值分别为 1.09, 95% 可信区间 (CI) 为 1.01~1.18] 以及心肌梗死相关 [RR 为 1.09, 95% CI 为 0.98~1.22]^[7]。由于动脉粥样硬化症 (AS) 与心血管疾病联系密切, 有研究将颈动脉内膜及中膜厚度^[10, 11]、脉搏波传导速度^[12, 13] 作为动脉粥样硬化的检测指标, 发现 ELC 与 AS 相关, 间接证明其与冠心病的相关性。中国人群也有类似的发现。国内学者 Wu 等^[14] 发现在中国行冠状动脉造影的人群中, 双侧的 ELC 是冠心病的独立危险因素 [比值比 (OR) 为 3.408, 95% CI 为 2.235~5.196]。部分研究者认为 ELC 与心血管事件不独立相关而和心血管危险因素相关, Cheng 等对 3 155 名中国人 ELC 和心血管事件的相关性分析发现 ELC 并不能预测心血管事件, 而和年龄相关^[15]。

不同耳垂形状与心血管事件 (包括冠心病、卒中和周围血管疾病) 也有相关性。Claudia 等研究 ELC 患者不同耳垂形状和心血管事件的关系, 对耳垂褶皱的长度 (是否大于 1/3)、倾斜度 (对角线、与耳垂前缘平行、不能分类的耳垂)、深度 (浅即模糊可见、中能看见褶皱的末端、深即看不见褶皱末端) 以及双侧性进行了亚组分析, 研究发现双侧且均为对角线性的耳垂褶皱和心血管事件相关, 但其他亚组分析显示平行褶皱、褶皱深度、长度和心血管事件无关^[3]。ELC 还与除冠心病和动脉粥样硬化以外其他一些疾病有关, 如出血性卒中、蛛网膜下腔出血、压力、焦虑、精神分裂症、双相情感障碍、高血压、代谢综合征或肥胖^[15]。总之, 现有大多数流行病学证据提示 ELC 与心血管事件相关, 可以作为早期识别动脉粥样硬化以及冠心病的临床体征。

4 ELC 的病理生理学机制

诸多流行病学证据证明了 ELC 和冠心病发生的相关性, 但是背后的病理生理学机制尚不明确。目前认为 ELC 是一种获得性特征, 婴儿和儿童中罕见, 随年龄增加, 该体征愈加常见^[7]。但何种因素导致了耳垂褶皱形成, 何种机制将其与心血管疾病关联, 目前尚未有明确结论。目前主要有以下五种主要理论:

4.1 ELC 和睡觉姿势相关

在 20 世纪 80 年代, 学者认为 ELC 与睡觉姿势相关。临床观察发现早期褶皱晨起明显, 但在日间可以复原。Sapira 等^[16] 发现受试者睡觉时耳垂会形成褶皱并折到耳朵后方, 但是晨起后该情况消失, 连续观察 6 个月后耳垂形成了永久性的耳垂褶皱。

4.2 ELC 有遗传学背景

Elliott 发现不同人种之间 ELC 发现率不同, 高加索人种 ELC 发现率最高, 黄种人发现率低, 提示 ELC 背后可能有相关调控基因^[8]。但是到目前为止, 还未发现相关调控基因。研究者猜想不同人种之间生活方式的差异, 例如吸烟率和肥胖率的不同可能 ELC 发生率不同的原因。

4.3 ELC 是一种早老的标志

ELC 的出现率与年龄相关, 年龄越大 ELC 越常见, 而年龄是心血管疾病重要危险因素, 因此有学者认为 ELC 提示了患者相对于同龄人更早衰老。研究显示具有秃头、头发变灰、皮肤褶皱等早老相关体征的患者更加易患心血管疾病^[7, 17]。Higuchi 等^[18] 发现日本男性代谢综合征患者中, 有 ELC 的患者

比无 ELC 患者外周血细胞端粒酶长度更短, 该研究结果进一步支持 ELC 是一种早老的表现这一假说。

4.4 ELC 与氧化应激相关

目前研究认为粥样硬化与系统性的血管炎症反应相关。Koyama 等^[19] 比较 134 名 ELC 阳性受试者和 89 名 ELC 阴性受试者血清炎症标志物、氧化应激指标, 发现 ELC 阳性者丙二醛化低密度脂蛋白 (MDA-LDL)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、穿透素 3 (PTX3) 水平较高。ELC 患者升高的炎症标志物和氧化应激指标可能反映这部分患者易发展为动脉粥样硬化。

4.5 ELC 与胶原降解相关

组织学研究提示 ELC 与胶原以及弹力蛋白代谢相关。Shoenfeld 等^[20] 对于大体耳垂标本进行切片染色, 发现 ELC 阳性者弹力蛋白发生了断裂、小血管壁周增厚, 这种微血管变化可能间接反映了冠状动脉血管床的病变。Elliott 等^[8] 比较了有和无耳垂褶皱志愿者的活检结果, 发现 ELC 阳性者的耳垂局部弹力蛋白发生了与皮肤老化类似的降解。而耳垂局部胶原蛋白及弹力蛋白降解反映了全身血管壁成分改变, 提示与心血管疾病发生相关。目前主要有三种理论支持该假说。(1) 血管老化和耳垂褶皱成因类似: 病理学均表现为血管壁胶原空隙增大和弹力蛋白含量减少。而在临床中血管老化常表现为动脉僵硬度的升高, 并和心血管疾病的风险升高相关。Choi 等^[12] 与 Korkmaz 等^[13] 分别发现 ELC 患者脉搏波传导速度 (PWV) 和肱踝指数 (AKI) 上升, 提示动脉僵硬上升。(2) 糖基化终末产物可导致血管胶原支链增加, 减弱血管弹性: 年龄增长后血管壁糖基化终末产物增加, 引起血管胶原间支链富集, 最终减弱血管弹性^[21]。(3) 巨噬细胞受体与胶原结构类似: 巨噬细胞通过表面受体识别并处理胆固醇, 耳垂胶原含有甘氨酸-X-Y 单体重复形成的三重螺旋, 这种结构和巨噬细胞表面处理胆固醇的受体类似。如果 ELC 者耳垂的胶原结构遭到了破坏, 研究者猜测巨噬细胞处理运输胆固醇的受体也会遭到破坏, 导致的动脉粥样硬化斑块形成, 从而导致冠心病的发生^[16]。但是此后并没有相关的细胞学研究进一步证实这一点, 也尚未有研究比较 ELC 与血脂异常的关系。

总之, ELC 阳性者可能有着未知的易感基因或更多的心血管危险因素, 从而导致氧化应激状态变化以及端粒酶缩短, 这部分人的血管壁表现的比常人更衰老, 更加易患动脉粥样硬化以及心血管疾病。

5 总结

ELC 是一个易于观察的体征, 目前大量流行病学证据提示 ELC 阳性者和心血管疾病相关, 可以在临床中识别高危患者, 但耳垂褶皱是否和心血管疾病独立相关目前尚未有定论。ELC 阳性者心血管危险因素较多、氧化应激压力大, 可能是早老的标志, 从而更加易患心血管疾病。因此可以尝试在临床工作中将 ELC 作为一个早期识别心血管疾病的体征, 及早进行宣教、预防和干预。

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] Frank ST. Aural sign of coronary-artery disease. N Engl J Med, 1973, 289: 327-328.
- [3] Rodriguez-Lopez C, Garlito-Diaz H, Madronero-Mariscal R, et al.

- Earlobe crease shapes and cardiovascular events. *Am J Cardiol*, 2015, 116: 286–293.
- [4] Evrengul H, Dursunoglu D, Kaftan A, et al. Bilateral diagonal earlobe crease and coronary artery disease: a significant association. *Dermatology*, 2004, 209: 271–275.
- [5] Friedlander AH, Scully C. Diagonal ear lobe crease and atherosclerosis: a review of the medical literature and oral and maxillofacial implications. *J Oral Maxillofac Surg*, 2010, 68: 3043–3050.
- [6] Petrakis NL. Earlobe crease in women: evaluation of reproductive factors, alcohol use, and Quetelet index and relation to atherosclerotic disease. *Am J Med*, 1995, 99: 356–361.
- [7] Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P, et al. Visible age-related signs and risk of ischemic heart disease in the general population: a prospective cohort study. *Circulation*, 2014, 129: 990–998.
- [8] Elliott WJ. Ear lobe crease and coronary artery disease. 1, 000 patients and review of the literature. *Am J Med*, 1983, 75: 1024–1032.
- [9] Lucenteforte E, Romoli M, Zagli G, et al. Ear lobe crease as a marker of coronary artery disease: a meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2014, 175: 171–175.
- [10] Celik S, Erdogan T, Gedikli O, et al. Diagonal ear-lobe crease is associated with carotid intima-media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 2007, 192: 428–431.
- [11] Shrestha I, Ohtsuki T, Takahashi T, et al. Diagonal ear-lobe crease is correlated with atherosclerotic changes in carotid arteries. *Circ J*, 2009, 73: 1945–1949.
- [12] Choi SI, Kang HC, Kim CO, et al. Relationship Between Earlobe Crease and Brachial-ankle Pulse Wave Velocity in Non-hypertensive, Non-diabetic Adults in Korea. *Epidemiol Health*, 2009, 31: e2009002.
- [13] Korkmaz L, Agac MT, Acar Z, et al. Earlobe crease may provide predictive information on asymptomatic peripheral arterial disease in patients clinically free of atherosclerotic vascular disease. *Angiology*, 2014, 65: 303–307.
- [14] Wu XL, Yang DY, Zhao YS, et al. Diagonal earlobe crease and coronary artery disease in a Chinese population. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 43.
- [15] Agouridis AP, Elisaf MS, Nair DR, et al. Ear lobe crease: A marker of coronary artery disease?. *Arch of Med Sci*, 2015, 11: 1145–1155.
- [16] Sapira JD. Earlobe creases and macrophage receptors. *South Med J*, 1991, 84: 537–538.
- [17] Christoffersen M, Tybjaerg-Hansen A. Visible aging signs as risk markers for ischemic heart disease: Epidemiology, pathogenesis and clinical implications. *Ageing Res Rev*, 2016, 25: 24–41.
- [18] Higuchi Y, Maeda T, Guan JZ, et al. Diagonal earlobe crease are associated with shorter telomere in male Japanese patients with metabolic syndrome. *Circ J*, 2009, 73: 274–279.
- [19] Koyama T, Watanabe H, Ito H. The association of circulating inflammatory and oxidative stress biomarker levels with diagonal earlobe crease in patients with atherosclerotic diseases. *J Cardiol*, 2016, 67: 347–351.
- [20] Shoenfeld Y, Mor R, Weinberger A, et al. Diagonal ear lobe crease and coronary risk factors. *J Am Geriatr Soc*, 1980, 28: 184–187.
- [21] Hofmann B, Adam AC, Jacobs K, et al. Advanced glycation end product associated skin autofluorescence: a mirror of vascular function?. *Exp Gerontol*, 2013, 48: 38–44.

(收稿日期: 2016-07-01)

(编辑: 梅平)

综述

二肽基肽酶-4 抑制剂非胰高血糖素样肽-1 依赖多效性及其机制探讨

杨光、类延娜综述, 成宪武审校

摘要 二肽基肽酶-4 抑制剂 (DPP4-I) 是一类新型口服降糖药, 通过抑制二肽基肽酶-4 (DPP-4) 活性, 提高血液内胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 以及其他多种内源性肠促胰岛素, 发挥降糖作用。近年, DPP4-I 的非降糖作用依赖的多面效应备受关注。已经证实 DPP4-I 抑制 DPP-4, 调节对多种炎症因子、趋化因子、生长肽和神经肽降解或修饰作用, 发挥抗炎、降血脂、降血压以及心血管保护作用。本文结合基础和临床的最新研究结果, 将关于 DPP4-I 非 GLP-1 依赖多效性及其机制做一综述。

关键词 综述; 二肽基肽酶-4 抑制剂; 心血管疾病

二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DPP-4) 是一种由 766 个氨基酸组成的跨膜丝氨酸蛋白酶, 具有切

割多肽 N 末端 Xproline 二肽的催化活性, 降解各种炎症趋化因子及肽类激素而发挥生物学效应。DPP-4 的主要底物

基金项目: 国家自然科学基金(81260068, 81560240); 韩国科技部火炬计划(生物 R&D:2010-0019913); 吉林省教育厅“十二五”科学技术研究项目(吉教科合字 2015 第 5 号); 延边大学科技发展计划项目(延大科合字 2014 第 33 号)

作者单位: 133000 吉林省延吉市, 延边大学附属医院 心血管内科(杨光), 重症监护病房(类延娜)

作者简介: 杨光 博士 硕士研究生导师 主要研究方向: 心血管病临床与基础研究 Email: minyouli0728@163.com 通讯作者: 成宪武

Email: chengxw0908@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0297-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.022

包括数种含丙氨酸及脯氨酸的多肽,如胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1)、生长素、血管活性多肽及神经肽。DPP-4 抑制剂 (DPP4 inhibitor, DPP4-I) 竞争性抑制 DPP-4 复合体,使其底物的全身或局部浓度升高。DPP-4 生物学效应可分为 GLP-1 依赖性和非依赖性作用,而后者是其潜在的非降糖作用依赖的多效性的分子基础。近几年的基础及临床研究证实了 DPP4-I 具有降低炎症反应、改善血管内皮功能障碍,动员多种组织干细胞等功能,从而发挥抗动脉粥样硬化以及心血管保护作用,并日益备受关注^[1-4]。故本文将 DPP4-I 的非 GLP-1 依赖性心血管多面效应及其分子机制的研究进展作为焦点进行综述。

1 DPP4-I 对炎症的影响

动脉硬化形成是错综复杂的病理过程,多种炎症细胞和炎症介质参与其中,T 淋巴细胞介导的免疫反应在动脉硬化的形成、发展中具有重要的作用^[5]。DPP-4 表达于淋巴细胞、单核、巨噬细胞等细胞膜上,是 T 细胞分化和激活的标志性物质,也是炎症和免疫反应调节的作用基础。故而推断 DPP4-I 可能会对动脉粥样硬化的形成进行调节。

动物研究^[6]显示,DPP4-I 阿格列汀可通过抑制单核细胞的激活、趋化以及降低动脉粥样硬化斑块中的炎症反应,缩小动脉粥样硬化斑块面积。在体外培养的巨噬细胞试验中,与单独应用 GLP-1 相比,氟西他列汀增加内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 磷酸化,减少衰老和凋亡。该研究的体内外试验结果显示,DPP4-I 和 GLP-1 可能直接通过蛋白激酶 A (cAMP/PKA) 信号传导通路降低炎症反应,最终延缓动脉粥样硬化进程^[7]。SatoH-Asahara 等^[8]临床研究结果显示,西他列汀治疗降低糖尿病患者血中 C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的血浆表达水平,改善了外周血单核细胞 M1/M2 比例及白细胞介素 (IL)-10 的表达水平。总之,上述动物实验及临床试验均说明 DPP-4 在炎症和免疫反应过程中扮演着重要的角色,DPP4-I 通过调节多种炎症因子和炎症介质分解代谢及其相关的炎症和免疫反应,从而影响动脉硬化的发生发展。

2 DPP4-I 对心血管危险因素的影响

2.1 DPP4-I 对血脂的影响

血脂异常损害动脉的内皮功能,因此及早发现,早期干预治疗是防治动脉硬化、减少心脑血管事件发生的重要过程。关于 DPP-4 活性与血脂异常关系的研究已经很透彻。

在一项双盲 cross-over 的研究^[9]中给予 2 型糖尿病患者 100 mg/d 的西格列汀可以降低餐后血载脂蛋白 (Apo) B48 甘油三酯和极低密度脂蛋白胆固醇的水平。一项临床试验^[10]的荟萃分析显示,不同种类的 DPP4-I (维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀、度格列汀),即使是一个小剂量 (6 mg/kg),也可以降低总胆固醇水平。

DPP4-I 作用于血脂代谢过程是通过改善胰岛功能,增加胰岛素分泌,抑制胰高血糖素的分泌而作用于肝脏,调节血脂。另一方面,DPP4-I 使循环血中 GLP-1 水平升高,抑制肠道局部乳糜微粒的分泌^[11]。总之,DPP4-I 通过 GLP-1 依赖和非依赖性调控血脂水平。

2.2 DPP4-I 对血压的影响

我国超过半数的心血管病发病率与高血压有关^[12],良好的血压控制可以减少心血管事件的发生。尽管 DPP4-I 的降

压作用较为温和,但有充分证据表明 DPP4-I 具有独立于体重的降压作用。

动物实验^[13]显示西他列汀在年轻自发性高血压大鼠中可以降低血压、增加钠盐排泄,但在成年高血压大鼠中没有发现此作用。Shah 等^[14]一项研究发现,DPP4-I 阿格列汀在培养的内皮细胞中,通过激活丝氨酸苏氨酸激酶 (Akt) 途径,增加 eNOS 的合成和增加一氧化氮 (NO) 释放。NO 使外周血管舒张并且降低外周血管阻力,在微循环中降低血管紧张度。这种作用会使血压得到更好的控制。研究者提出 DPP4-I 通过非 GLP-1 依赖性途径促进尿钠排泄,血管扩张,改善内皮功能,更好的控制血压^[15]。

2.3 DPP4-I 对体重、肥胖的影响

减轻体重、有利于控制血糖,提高胰岛素敏感性并能降低心血管疾病的风险。临床研究^[16]表明,单用胰岛素的糖尿病患者 24 周内体重增加 1.2 kg,而维格列汀与胰岛素联合时,没有发生显著的体重变化。动物实验^[17]显示 DPP-4 基因敲除 (DPP4^{-/-}) 老鼠与野生型老鼠相比轻度体重下降,而且空腹血糖及糖耐量异常也得已改善。另外,DPP4-I 通过依赖 GLP-1 途径,延缓胃排空,抑制下丘脑摄食中枢亢进,减少热量摄入,达到降低体质量的目的。

3 DPP4-I 对心脏的影响

3.1 DPP4-I 在心功能衰竭和心肌病中的作用

心力衰竭 (心衰) 是各种心脏病发展的严重阶段,对射血分数下降的心衰仍未获得有充分证据的有效治疗药物^[18]。随着对 DPP4-I 多效性研究的深入,在心功能衰竭及心肌病也表现出一定的益处。Shigeta 等^[1]对糖尿病心肌病和高血压性心肌病,研究显示 DPP4-I 维格列汀通过降低心肌间质纤维化可以逆转左心室舒张功能障碍。Miyoshi 等^[19]利用异丙肾上腺素制造左心室肥厚、舒张功能障碍模型,用 DPP4-I 维格列汀来观察其逆转情况,结果显示:维格列汀降低左心室肥厚程度及左心室舒张末期压力,但是其他反应左心室舒张功能的指标未见明显改善,比如左心室内压上升速率 (dp/dt)。组织学分析显示维格列汀还抑制心肌细胞肥大和血管周围纤维化。定量聚合酶链式反应显示,维格列汀可以使炎症因子如 TNF- α 、IL-6、胰岛素样生长因子的水平下降,也可以导致 4 型葡萄糖转运蛋白 mRNA 表达的下降。该研究表明,维格列汀具有预防左心室肥厚,这种作用独立于血压降低。

胰岛素抵抗是一个慢性非特异性炎症持续过程^[20],也是导致慢性心衰的一种发病机制^[21]。在糖尿病合并心衰患者中其安全性问题有待于进一步评估。Moon 等^[2]报道了 DPP4-I 西格列汀治疗后虽然心衰的住院率有所增加,但是并没有增加或降低缺血性心血管事件的发生率。但部分临床研究^[22]显示在 2 型糖尿病合并心血管疾病的患者中,在常规治疗的基础上加用西格列汀,并没有表现出增加心血管事件的风险如心衰再住院或其他的不良事件。Filion 等^[23]研究结果得出同样结论,糖尿病合并心衰患者应用 DPP4-I (沙格列汀、阿格列汀、西格列汀) 或 GLP-1 治疗,这两组与对照组 (常规心衰治疗组) 相比并不增加心衰的再住院率和心血管事件的风险。这些结果提示,DPP4-I 可以改善糖尿病合并心衰患者的血糖水平,从而发挥一定的心脏保护作用,但仍需要用其他方法来降低心血管并发症风险系数^[24]。

综上所述,现有 DPP4-I 心血管安全性有很多争议。因

此, 2008 年始西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀等 DPP4-I, 相继开展了心血管终点研究。结果显示, 与安慰剂相比, DPP4-I 不增加 2 型糖尿病患者的主要不良心血管事件(即心血管死亡、非致死性心肌梗死及卒中的复合终点)的中性结果。综合分析 SAVOR-TIMI^[24]、阿格列汀^[25]与西格列汀^[22]三项关于 DPP4-I 的随机化临床试验, 可以认为此类药物的整体心血管安全性良好。但美中不足的是, 前两项研究中活性药物治疗组患者因心衰住院的风险呈现出不同程度的增高, 只有西格列汀研究未出现此现象, 提示同类药物的不同品种之间的临床作用存在着一定差异。西格列汀研究进一步完善了安全降糖的糖尿病管理理念, 也为伴有心血管疾病的 2 型糖尿病患者选择降糖药物提供了重要依据。基于此研究结果, 西格列汀不仅可以用于 2 型糖尿病患者, 更可以首选用于确诊心血管病(包括心衰)的患者, 为其广泛临床应用奠定了坚实的基础, 也为 DPP4-I 类药物展示了良好前景。利格列汀研究^[26]评估伴有心血管高危因素的 2 型糖尿病患者接受利格列汀或格列美脲治疗的心血管安全性, 是一项多国多中心、随机、平行对照、双盲试验。将阐明利格列汀和磺脲类药物对心血管预后的确切影响。这项研究预计于 2018 年完成。希望即将揭晓的大型临床研究能够为我们提供更多的肠促胰素类药物的心血管安全性及保护的依据。

3.2 DPP4-I 改善心肌缺血再灌注损伤

基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α) 是 DPP-4 的一种底物, DPP-4 保护梗死后心功能的机制可能是通过调节 SDF-1 α 的信号途径实现的。并通过激活具有心肌保护作用的磷脂酰肌醇 3/蛋白激酶 (PI3K/Akt) 信号通路来减少梗死灶面积。

Chua 等^[27]用结扎正常大鼠及 DPP-4 缺陷大鼠的左冠状动脉 40 min 制造缺血模型, 再灌注 72 h 后, 评估反应心脏功能、梗死程度、炎症细胞及血管再生相关因子的变化, 发现缺血再灌注损伤后, 应用 DPP4-I- 西格列汀组和 DPP-4 缺陷组的各项指标均较对照组(正常大鼠缺血再灌注损伤组)相比均明显降低。同样在缺血再灌注 72 h 后, 应用 DPP4-I 组与 DPP-4 缺陷组和缺血再灌注损伤对照组比较, 反应左心室功能的指标改善。这项研究证明, 抑制 DPP-4 的活性可以保护心肌缺血再灌注损伤, 改善心室重构及缺血再灌注损伤的心脏功能, 这些作用与 GLP-1- 降糖作用无关。加上 DPP4-I 一方面提高干细胞的动员和归巢, 另一方面可能与 DPP4-I 减少心肌纤维化程度更有利于心肌再生有关。

4 DPP4-I 对血管的保护作用

动脉内皮功能障碍是动脉硬化形成的起始阶段。研究表明, 氟西他列汀改善高脂饮食诱导的 ApoE 基因缺陷小鼠大动脉内皮功能障碍及增加病变组织的 eNOS 磷酸化^[28]。同样, Matsubara 等^[7]研究发现氟西他列汀可以改善内皮功能, 并减少动脉粥样硬化的斑块形成。

DPP4-I 通过非依赖 GLP-1 途径, 即通过酪氨酸蛋白激酶-蛋白激酶 B-内皮一氧化氮合酶 (Ser-Akt-eNOS) 通路引起 NO 释放, 缓解脂多糖诱导的内皮功能异常, 直接舒张血管^[14]。临床研究^[29]中发现, 利拉列汀能减少血管、心脏、血液中活性氧簇的产生, 抑制主动脉内皮细胞中血管细胞黏附分子-1 (CAM-1)、环氧合酶-1 (COX-1) 以及 eNOS 等基因表达, 减少主动脉内膜炎症反应细胞的黏附及浸润, 改善内皮细胞功能。Read 等^[30]的研究表明, DPP4-I 促进内皮细

胞释放 NO, 降低血管的氧化应激反应, 升高 eNOS 活性, 改善胰岛素抵抗。这些作用与空腹血糖和降糖作用无关, 提示 DPP4-I 非 GLP-1 依赖性抗动脉粥样硬化的作用。

很多基础及临床研究证实了 DPP4-I 通过直接调节血液内和组织的 GLP-1 水平和活性, 发挥抗动脉硬化作用和血管保护作用。较多的综述详述了这方面的作用。在这里不再赘述。

5 展望

DPP4-I 是一类新型口服降糖药, 目前除了熟知其升高血及组织中 GLP-1 水平依赖性心血管保护作用外, 还发现其具有非 GLP-1 水平依赖性心血管保护作用, 并日益受到重视。近几年的研究证实了 DPP4-I 调节多种炎症因子、趋化因子、血管生长肽及神经肽, 从而抑制炎症和过强的免疫反应, 促进骨髓血管-心肌干细胞动员, 改善血管再生、心肌再生以及心肌纤维化, 发挥其对心血管的直接保护作用。最新研究还指出其对血脂及血压等心血管事件发生的风险因素也有一定的影响。自 2013 年以来, 4 项基于肠促胰素类药物相关前瞻性研究陆续揭晓^[23, 24, 31, 32]。这些大规模的临床试验结果显示, 除了因心衰而住院率增高以外, 与对照组相比, DPP4-I 没有显著增加包括心血管事件在内的负性效果, 但其结果不够满意, 并有一些争议。值得说明的是今年美国糖尿病治疗杂志报道了来自日本的两篇关于 DPP4-I 对颈动脉动脉硬化性斑块的影响的文章^[33, 34]。虽然这些研究规模不大(300 左右病例), 但明确地证实 DPP4-I 抗动脉硬化的作用。总之, DPP4-I 的生物学特性及其心血管保护作用(包括病变血管、人群、地区及药物间差异等)有待于明确定论。

参考文献

- Shigeta T, Aoyama M, Bando YK, et al. Dipeptidyl peptidase-4 modulates left ventricular dysfunction in chronic heart failure via angiogenesis-dependent and -independent actions. *Circulation*, 2012, 126: 1838-1851.
- Moon JY, Woo JS, Seo JW, et al. The Dose-Dependent Organ-Specific Effects of a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor on Cardiovascular Complications in a Model of Type 2 Diabetes. *PLoS One*, 2016, 11: e0150745.
- Ha SJ, Kim W, Woo JS, et al. Preventive effects of exenatide on endothelial dysfunction induced by ischemia-reperfusion injury via KATP channels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32: 474-480.
- Cheng XW, Murohara T, Kuzuya M, et al. GLP-1R agonists for the prevention of cardiac injury in STEMI patients undergoing PCI: Something new and promising, or not?. *IJC Metabolic Endocrine*, 2013, 1: 1-3.
- Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 165-197.
- Shah Z, Kampfrath T, Deiluiis JA, et al. Long-term dipeptidyl-peptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis. *Circulation*, 2011, 124: 2338-2349.
- Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, et al. dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 265-276.
- Satoh-Asahara N, Sasaki Y, Wada H, et al. A dipeptidyl peptidase-4

- inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients. *Metabolism*, 2013, 62: 347-351.
- [9] Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, et al. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy. *Am J Med Sci*, 2011, 342: 135-142.
- [10] Monami M, Lamanna C, Desideri CM, et al. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*, 2012, 29: 14-25.
- [11] Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, et al. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13: 366-373.
- [12] 党爱民, 吕纳强. 高血压合并糖尿病患者血压管理策略. *中国循环杂志*, 2015, 30: 721-722.
- [13] Pacheco BP, Crajoinas RO, Couto GK, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition attenuates blood pressure rising in young spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*, 2011, 29: 520-528.
- [14] Shah Z, Pineda C, Kampfrath T, et al. Acute DPP-4 inhibition modulates vascular tone through GLP-1 independent pathways. *Vascul Pharmacol*, 2011, 55: 2-9.
- [15] Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13: 302-312.
- [16] Fonseca-Garcia C, Leon-Ramirez CG, Ruiz-Herrera J. The regulation of different metabolic pathways through the Pal/Rim pathway in *Ustilago maydis*. *FEMS Yeast Res*, 2012, 12: 547-556.
- [17] Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, et al. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 6874-6879.
- [18] 张健, 王运红. 心力衰竭药物治疗的新进展. *中国循环杂志*, 2016, 31: 518-520.
- [19] Miyoshi T, Nakamura K, Yoshida M, et al. Effect of vildagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, on cardiac hypertrophy induced by chronic beta-adrenergic stimulation in rats. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 43.
- [20] Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2012, 38: 183-191.
- [21] Kobayashi M, Nakamura K, Kusano KF, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 2008, 126: 427-429.
- [22] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373: 232-242.
- [23] Filion KB, Azoulay L, Platt RW, et al. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. *N Engl J Med*, 2016, 374: 1145-1154.
- [24] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1317-1326.
- [25] Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2015, 385: 2067-2076.
- [26] Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res*, 2013, 10: 289-301.
- [27] Chua S, Lee FY, Tsai TH, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV enzyme activity protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *J Transl Med*, 2014, 12: 357.
- [28] Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*, 1991, 43: 109-142.
- [29] Kroller-Schon S, Knorr M, Hausding M, et al. Glucose-independent improvement of vascular dysfunction in experimental sepsis by dipeptidyl-peptidase 4 inhibition. *Cardiovasc Res*, 2012, 96: 140-149.
- [30] Read PA, Khan FZ, Heck PM, et al. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010, 3: 195-201.
- [31] White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1327-1335.
- [32] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373: 232-242.
- [33] Mita T, Katakami N, Shimomura I, et al. Response to Comment on Mita et al. Sitagliptin Attenuates the Progression of Carotid Intima-Media Thickening in Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes: The Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation (SPIKE): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 2016, 39: 455-464.
- [34] Mita T, Katakami N, Yoshii H, et al. Alogliptin, a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Prevents the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care*, 2016, 39: 139-148.

(收稿日期: 2016-06-13)

(编辑: 漆利萍)

综述

心房颤动治疗对认知功能影响的研究进展

贺钦、许广莉、陈妍君、姜程、余阳阳综述，白锋审校

摘要 心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常之一，其会增加脑卒中及心力衰竭的发病风险并增加患者的病死率，使患者生活质量严重受损。研究表明，房颤是导致认知障碍及痴呆的独立危险因素，但机制未明。重视房颤脑卒中的高危因素，积极抗栓治疗，减少栓塞事件，控制房颤发作心室率，转复窦性心率，稳定血流动力学，以及控制炎症反应等对保护患者认知功能有益。

关键词 综述；心房颤动；认知障碍

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常之一。周自强等^[1]的报道，中国房颤总患病率为 0.77%，且房颤患病率随年龄增长显著升高，50~59 岁人群中为 0.5%，而 80 岁以上人群中高达 7.5%。研究还表明，房颤是导致认知障碍和痴呆的危险因素^[2]。系统评价显示，即使不伴脑卒中，房颤也显著增加认知功能减退的风险^[3]。房颤影响认知功能相关机制尚不清楚，可能主要与脑栓塞、慢性脑灌注不足和炎症反应等有关。控制房颤发作，预防并治疗相关并发症有助于保护患者认知功能。本文就房颤抗凝治疗、心室率控制和节律控制，以及房颤上游治疗等方面对认知功能的影响进行综述。

1 抗凝治疗

房颤患者的心房，特别是左心耳内，由于左心房扩大且血流速度减慢甚至淤滞、凝血系统异常、血小板活化、炎症反应异常以及内皮受损等原因易形成血栓，左心房附壁血栓脱落可导致动脉栓塞。欧洲心脏病学会指出非瓣膜性房颤患者发生脑卒中的风险是窦性心律者的 5 倍^[4]。脑卒中是导致认知障碍和痴呆的重要危险因素，口服抗凝药治疗能显著降低房颤患者脑卒中的风险。但目前关于抗凝治疗对认知功能影响的认识仍有争议。Mavaddat 等^[5]的临床随机对照试验显示，华法林治疗对房颤患者认知功能的保护作用并不明显优于阿司匹林治疗，并且未发现抗凝治疗对房颤患者认知功能具有明显保护作用。也有研究发现房颤伴有痴呆患者较不伴痴呆者凝血酶产生增加且纤维蛋白更新加快，长期使用华法林抗凝可减少房颤患者痴呆的发病，但是排除年龄因素影响后，这种差异只达临界显著性^[6]。Jacobs 等^[7]发现即使排除年龄因素的影响，治疗目标范围内的时间百分比(TTR)低的患者痴呆发病风险增加。

华法林治疗对认知功能影响的研究结果不一，可能与华法林治疗需长期监测和随访并控制国际标准化比值(INR)在目标治疗范围内等有关。而认知功能受损可降低抗凝治疗的依从性及抗凝治疗的效率，增加血管事件的发生^[7]。同时，由于脑血管老化，抗凝治疗可能增加脑微出血的风险，尤其是海马部，研究表明脑微出血与海马萎缩有关^[8]。此外，由

于维生素 K 拮抗剂(VKAs)对体内维生素 K 代谢并无选择性，其可抑制中枢神经系统维生素 K 环氧化物还原酶。有研究者观察到，通过多因素分析排除年龄、性别、体质指数(BMI)、并发疾病情况、情绪及执行能力、房颤史、缺血性卒中、颅内出血、短暂性脑缺血发作(TIA)、服用其他抗凝药物或抗血小板药物及严重肾衰竭等的影响，服用 VKAs 与认知功能减退有关^[9]。但这是一个小样本针对老年患者回顾性研究，因果关系证据不足且在更广泛人群中代表性较差；并且该研究未考虑 VKAs 治疗的时间长短以及以往 INR 的控制情况。

新型口服抗凝药通过特异性阻断凝血反应链中某一环节起到可能作用，其疗效稳定、安全性好，且无需常规监测凝血功能，使用方便。与华法林相比，新型口服抗凝药可进一步减少脑卒中、颅内出血和死亡的风险，导致大出血的发生率与华法林相似，但引起消化道出血的风险增加。目前关于新型口服抗凝药物对房颤患者认知功能影响的研究几乎空白，仍有待于进一步的研究。La Brooy 等^[10]报道了 1 例 89 岁房颤患者在接受达比加群酯预防脑卒中的治疗后出现轻度认知障碍的病例，研究者排除了其它可能的影响因素，并停用达比加群酯并改服华法林治疗，2 周后患者认知功能得到显著改善，2 个月后患者生活自理能力完全恢复并且认知功能进一步得到改善。

2 心室率控制与节律控制

2.1 心室率控制及药物或电复律治疗对认知功能影响

Totaro 等^[11]研究表明，房颤发作时大脑中动脉血流速度显著降低，且随着心室率的加快有加重的趋势，但所有患者均无脑部缺血临床表现，可能与脑部血流自身调节有关。对于有心血管危险因素或脑卒中的老年患者，脑血流自身调节代偿能力受损，房颤发作时脑血流会进一步降低。房颤电复律后脑血流较前显著增加^[12]。慢性脑灌注不足可引起脑神经元能源危机，尤其是在像海马及后顶叶皮层区等缺血敏感区，导致蛋白合成异常、退行性神经病变和认知功能减退，如 β -淀粉样蛋白沉积和神经纤维缠结等。目前关于心室率控制及药物或电复律治疗对认知功能直接影响相关研究

作者单位:730030 甘肃省兰州市,兰州大学第二医院 心内科

作者简介:贺钦 硕士研究生 主要研究方向为心血管内科 Email:1144061482@qq.com 通讯作者:白锋 Email:baifeng@medmail.com.cn

中图分类号:R541 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2017)03-0301-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.023

较少。Cacciatore 等^[13]随访 10 年发现,伴房颤的认知障碍患者,过慢或过快的心室率均会增加痴呆的发病风险,而在不伴房颤的认知障碍患者中,过慢或过快的心室率对认知功能似乎不具这种效应。Efimova 等^[14]对 17 例药物难治性快速心室率的房颤患者进行房室交界消融和起搏器植入术,发现 3 个月后患者脑灌注及认知功能均有显著改善。表明房颤患者适当的心室率有助于维持正常的脑灌注和保护患者的认知功能。AFFIRM 研究^[15]的一个亚组分析将 245 例房颤患者随机分到心室率控制组和节律控制组,平均随访 3.6 年,结果显示两组患者认知功能均无明显改变,两组间简易精神状态量表(MMSE)评分也无显著性差异。心室率控制及药物或电复律治疗可能主要通过改善心功能、减轻或消除房颤对脑灌注的影响等影响认知功能。转复并维持窦性心律对认知功能的保护作用还可与降低房颤患者血栓栓塞的风险有关。

2.2 射频消融术治疗对认知功能影响

随着对房颤发生和维持机制等的认识不断深入,射频消融术治疗房颤的应用得到快速发展。射频消融术治疗较抗心律失常药物治疗并发症更少,且射频消融术在维持窦性心律,提高运动能力及改善患者生活质量等显著优于抗心律失常药物治疗^[16]。Bunch 等^[17]研究也发现,与未进行射频消融术治疗的房颤患者相比,行射频消融术治疗的房颤患者的死亡率、痴呆及脑卒中的发病率显著降低。但射频消融术后无症状脑栓塞事件发生率较高^[18]。无症状脑栓塞与认知功能减退有关,尤其在是伴有房颤的患者中^[19]。Herm 等^[20]使用高分辨率磁共振弥散加权成像(DWI)检测左心房射频消融术后患者缺血性脑损伤的发生,发现 43.2% 的患者被检出新发生脑损伤,其中 31.3% 的患者 6 个月后持续存在胶质瘢痕,但持续存在的胶质瘢痕及射频消融术本身均不会导致认知功能减退。另一项研究发现射频消融术并不导致临床明显的认知功能损伤,但术中颈动脉微血栓信号的数量与术后轻微的神经认知功能减退有关^[21],提示术中减少微血栓的形成对患者术后认知功能可能有益。Medi 等^[22]的研究比较了射频消融术分别治疗房颤和室上性心动过速对认知功能的影响,并与未进行射频消融术房颤患者进行比较,结果显示与射频消融术治疗室上性心动过速患者和未行手术的对照组比较,射频消融术治疗的房颤患者认知功能显著减退,并且单因素分析发现手术时间长与术后认知功能减退有关。因此,术前充分抗凝治疗和血栓排查,改进手术方式,加强术后管理,减少房颤复发,预防和治疗并发症,或可减少射频消融术后脑栓塞事件对认知功能的不良影响,增加患者获益。

3 其他治疗

房颤患者白细胞介素 6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等炎症因子水平常升高^[23],而外周炎症反应可通过多种途径引发中枢神经系统炎症反应,后者通过激活的小胶质细胞释放炎症急性期蛋白如 C 反应蛋白、 α 1-抗胰凝乳蛋白酶等损伤脑组织^[24]。炎症还可能导致凝血异常,促使微血栓形成。研究发现代谢综合征伴有高水平炎症水平者认知障碍发病风险明显增加^[25]。小样本临床随机对照试验发现联合使用阿托伐他汀和依泽替米贝可显著降低老年不伴脑卒中的房颤患者炎症水平,减轻患者中颞叶脑组织萎缩,并且改善患者记忆功能^[26]。最近 Chao 等^[27]对 51 253 例接受他汀治疗的房颤患者进行观察发现,与未进行他汀治疗的房颤患者相比,

前者非血管性痴呆的发病率明显低于后者,以接受瑞舒伐他汀治疗者降低最为显著,且他汀治疗时间的长短与非血管性痴呆的发病风险呈负相关。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)也与房颤发病有关。系统评价表明,RAAS 抑制剂可降低房颤发病及复发的风险^[28]。RAAS 抑制剂对认知功能也有保护作用,其机制可能与血压控制有关。PROGRESS 研究^[29]显示,与安慰剂相比,培哚普利可显著降低脑卒中相关痴呆的发病风险。Saxby 等^[30]研究发现接受坎替沙坦治疗的老年高血压患者较安慰剂治疗组患者注意力、情景记忆减退发病减低,但两组认知速度、工作记忆及执行功能减退发病并无差别。但动物实验发现坎地沙坦可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 促进神经修复^[31],改变海马处血脑屏障的通透性改善认知功能^[32]。替米沙坦可通过血管紧张素 1a 型受体(AT1a)调节 β -淀粉样蛋白(A β)的产生,降低 A β 42/A β 40 比值^[33],而 A β 42/A β 40 比值升高可增加阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)的发病风险^[34]。因此 RAAS 抑制剂对非高血压人群认知功能的影响及其机制需更多临床研究进行探讨。

4 总结与展望

目前,房颤相关治疗对患者的认知功能有一定保护作用,但仍存在很多问题。认知功能受损亦会降低患者治疗的依从性,不利于长期华法林抗凝的管理,有效且更安全的新口服抗凝药有望减少因抗凝不足或是抗凝过度对认知功能造成的损害。改进射频消融术方式并加强围术期管理,以期减少手术相关的脑血管事件对认知功能不良影响。此外,进一步明确炎症及 RAAS 与房颤和痴呆发生及发展的关系,可能为房颤患提供新的治疗靶点,并且可更为简便有效地保护患者的认知功能。

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] Marzona I, O'Donnell M, Teo K, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. CMAJ, 2012, 184: E329-336.
- [3] Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med, 2013, 158(5 Pt 1): 338-346.
- [4] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J, 2012, 33: 2719-2747.
- [5] Mavaddat N, Roalfe A, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for prevention of cognitive decline in atrial fibrillation: randomized controlled trial (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study). Stroke, 2014, 45: 1381-1386.
- [6] Barber M, Tait RC, Scott J, et al. Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation. J Thromb Haemost, 2004, 2: 1873-1878.
- [7] Jacobs V, Woller SC, Stevens S, et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. Heart Rhythm, 2014, 11: 2206-2213.
- [8] Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, et al. Cerebral microbleeds:

- a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol*, 2014, 4: 205.
- [9] Annweiler C, Ferland G, Barberger-Gateau P, et al. Vitamin k antagonists and cognitive impairment: results from a cross-sectional pilot study among geriatric patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015, 70: 97-101.
- [10] La Brooy B, Ho P, Lim K. Reversible cognitive impairment associated with the use of dabigatran. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63: 1717-1719.
- [11] Totaro R, Corridoni C, Marini C, et al. Transcranial Doppler evaluation of cerebral blood flow in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Ital J Neurol Sci*, 1993, 14: 451-454.
- [12] Petersen P, Kastrup J, Videbaek R, et al. Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1989, 9: 422-425.
- [13] Cacciatore F, Testa G, Langellotto A, et al. Role of ventricular rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation: a 10-year study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 34: 143-148.
- [14] Efimova I, Efimova N, Chernov V, et al. Ablation and pacing: improving brain perfusion and cognitive function in patients with atrial fibrillation and uncontrolled ventricular rates. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012, 35: 320-326.
- [15] Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, et al. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: Results of the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) functional status substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 1891-1899.
- [16] Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*, 2008, 118: 2498-2505.
- [17] Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22: 839-845.
- [18] 韩全乐, 王桂苹, 刘书旺, 等. 心房颤动导管消融相关无症状脑梗塞发生率 Meta 分析. *中国循环杂志*, 2015, 30: 350-354.
- [19] Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline—the role of subclinical cerebral infarcts the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*, 2014, 45: 2568-2574.
- [20] Herm J, Fiebach JB, Koch L, et al. Neuropsychological effects of mri-detected brain lesions after left atrial catheter ablation for atrial fibrillation: long-term results of the MACPAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6: 843-850.
- [21] Kochhäuser S, Lohmann HH, Ritter MA, et al. Neuropsychological impact of cerebral microemboli in ablation of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104: 234-240.
- [22] Medi C, Evered L, Silbert B, et al. Subtle post-procedural cognitive dysfunction after atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 531-539.
- [23] 祁玉璟, 郭雪娅. 心房颤动生物学标记物的研究进展. *中国循环杂志*, 2015, 30: 816-819.
- [24] Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2000, 21: 383-421.
- [25] Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*, 2004, 292: 2237-2242. .
- [26] Tendolcar I, Enajat M, Zwiers MP, et al. One-year cholesterol lowering treatment reduces medial temporal lobe atrophy and memory decline in stroke-free elderly with atrial fibrillation: evidence from a parallel group randomized trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2012, 27: 49-58.
- [27] Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, et al. Statins and the risk of dementia in patients with atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol*, 2015, 196: 91-97.
- [28] Han M, Zhang Y, Sun S, et al. Renin-angiotensin system inhibitors prevent the recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62: 405-415.
- [29] Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 1069-1075.
- [30] Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, et al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology*, 2008, 70(19 Pt 2): 1858-1866.
- [31] Villapol S, Balarezo MG, Affram K, et al. Neurorestoration after traumatic brain injury through angiotensin II receptor blockade. *Brain*, 2015, 138(Pt 11): 3299-3315.
- [32] Wincewicz D, Braszko JJ. Telmisartan attenuates cognitive impairment caused by chronic stress in rats. *Pharmacol Rep*, 2014, 66: 436-441.
- [33] Liu J, Liu S, Tanabe C, et al. Differential effects of angiotensin II receptor blockers on abeta generation. *Neurosci Lett*, 2014, 567: 51-56.
- [34] Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10: 698-712.

(收稿日期:2016-05-18)

(编辑: 宁田海)

综述

主动脉壁内血肿的诊断和治疗

姜文翔、吴进林综述, 于存涛校审

摘要 主动脉壁内血肿 (aorta intramural hematoma, IMH) 是一种特殊的急性主动脉病变, 因其在临床表现上与主动脉夹层、主动脉穿通性溃疡的相似性, 三者并称为急性主动脉综合征。IMH 与主动脉夹层所不同的是其病变没有典型的内膜片和夹层破口, IMH 显著病理改变为主动脉壁出现“新月形”增厚 (>5 mm), 且壁内不能探测到血流信号。其发病约占主动脉综合症的 10%~25%, 其中, A 型壁内血肿占到其 30%, B 型壁内血肿占到其 60%~70%。目前针对 IMH 的具体发生机制尚有争议, 近些年来随着影像学技术的发展, 特别是电子计算机断层扫描 (CT)、核磁共振成像 (MRI) 成为常用的影像诊断技术, 极大的提高了对 IMH 的诊断和评估准确性。同时, 随着手术和介入治疗水平的提高, IMH 的治疗方式上也有了一些新的进展。

关键词 综述; 主动脉疾病; 诊断

主动脉壁内血肿 (IMH) 是一种较为特殊的急性主动脉病变, 因其在临床表现主动脉夹层、主动脉穿通性溃疡的相似性, 三者并称为急性主动脉综合征。既往曾经认为 IMH 是一种少见的主动脉病变。但近些年来, 随着医疗水平提高, 影像技术发展以及认识水平深入, IMH 诊断率逐渐提高并引起了人们的重视。本文就 IMH 的发病机制、临床表现和诊疗前沿进展进行论述。

1 发病机制

关于 IMH 的发生机制目前尚有争论, 目前主流的学说有动脉壁滋养血管破裂和穿透性溃疡两种原因。此外医源性因素、创伤性因素和巨细胞性动脉炎等也是可能发病原因。不考虑发病的解剖位置, 慢性原发性高血压 (84%) 和马凡综合征 (12%) 是两个重要发病因素, 其他如糖尿病、妊娠、大量连续的吸烟史或腹主动脉疾病等也常见于 IMH 患者, 因而其发病原因是多因素的。高血压为 IMH 最常见的诱发因素, 文献提示 84% IMH 患者有高血压^[1,2]。

1.1 动脉壁滋养血管学说

主动脉壁间出血或 (和) 形成血肿而无内膜破口, 存在于动脉壁滋养管 (vasa vasorum) 破裂出血为主要病理基础。早年曾称为血栓型、无内膜破口型或非交通型主动脉夹层, 认为是主动脉夹层的一个“亚型”或其前期病变, 约 30% 其后发展成具有双腔的主动脉夹层。国外学者 Krukenberg^[3] 首先提出了主动脉壁内滋养血管破裂出血学说。并称其为“没有内膜破口的主动脉夹层”, 已得到手术和尸体解剖证实。Core^[1] 提出主动脉壁内滋养血管自发破裂出血形成 IMH, 并使主动脉壁强度减弱, 进一步造成内膜撕裂形成经典的主动脉夹层。临床上一些急性 IMH 演变成经典主动脉夹层验证了这一理论假说。有的学者也称滋养动脉破裂形成的 IMH 为原发性 IMH。目前, 多数学者支持不论用任何影像学方法, 证明没有内膜破口是原发性 IMH 诊断先决条件。

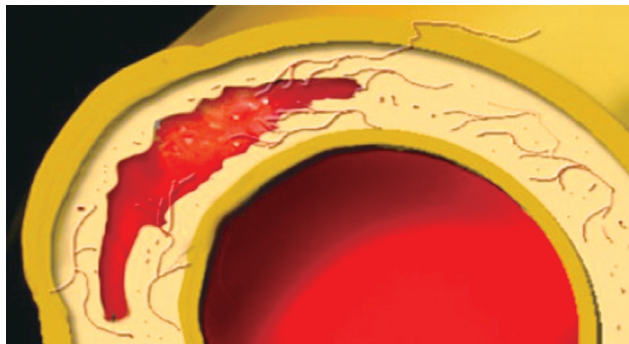


图 1 主动脉壁内血肿病理机制图解

1.2 穿透性溃疡学说

另一种学说为主动脉穿透性溃疡 (PAU) 引发血液进入主动脉中层, 其主动脉内壁有粗糙的粥样硬化斑块及钙化区, 动脉粥样硬化穿透性溃疡破入内弹力层在中膜内形成 IMH^[4-6], 由主动脉穿透性溃疡引发的继发性 IMH 患者有不同程度的主动脉粥样硬化, 在穿透性溃疡和粥样硬化斑块及钙化区的双重作用下形成 IMH, 此中机理下形成的 IMH 也称为继发性 IMH, 而与之相对应的原发性 IMH 无主动脉粥样硬化。此种类型以主动脉壁中层病变疏松为基础, 当血液成分在主动脉管腔内高压下经溃疡口或主动脉夹层破口时, 可能会渗入疏松的主动脉壁间, 故形成 IMH。国外所报道的降主动脉夹层伴分离的升主动脉急性壁内血肿及微小灶性夹层继发近端及升主动脉壁内血肿的病例可以作为此理论的佐证^[7,8]。

2 流行病学及自然史

本病发病率相对较低, 国内有报道相对较少, 缺乏大规模的随机对照研究, 有国外报道显示, 尸检患者 IMH 发病率占急性主动脉综合症的 5%~13%, 行无创性影像学检查确诊

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 血管外科中心

作者简介: 姜文翔 住院医师 硕士研究生 目前主要从事心脏大血管外科特别是主动脉外科疾病的基础和临床研究 Email: jwxbeijing@vip.qq.com

通讯作者: 于存涛 Email: cuntaoyu@126.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0304-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.024

患者约占急性主动脉综合征的 12.8%^[6]。本病自然史目前尚无统一结论,其预后结果评价存在较大差异,有研究认为本病患者经治疗血肿可完全吸收,吸收率为 25%~64%^[8],A 型与 B 型 5 年生存率均可达到 97.0%^[9,10]。但同时有研究认为 IMH 可进展为主动脉夹层,因而并发症及死亡率较高,其中 A 型 IMH 进展为主动脉夹层概率为 15.0%~63.8%^[6,11],国外某研究报道了对 1010 例主动脉综合征中的 58 例 IMH 患者进行随访,研究结果提示 IMH 总病死率为 20.7%,而主动脉夹层则为 23.9%,两者差异并不明显,同时发现降主动脉 IMH 同主动脉夹层病死率分别为 8.3% 和 13.1%,升主动脉 IMH 同主动脉夹层病死率分别为 39.1% 和 29.9%,故指出升主动脉 IMH 同急性主动脉夹层病死率均较高^[12]。

3 临床表现

本病临床表现与主动脉夹层相似,主要以突发性的急性胸背部为主,一部分患者可以腹痛为主诉,极少数患者无明显症状。疼痛性质主要表现为切割样、撕裂样痛或钝痛,疼痛描述可因个体差异而有所不同,同主动脉夹层患者疼痛相鉴别点在于后者可有转移性或扩展性胸痛,而 IMH 患者则少见。这种疼痛与心肌梗死类似,但是不存在心肌酶的升高以及心电图特征性改变^[13]。初次疼痛后的疼痛复发被视为极大危险的信号,是愈后不良因素,特别是期间经历几小时至几天无痛阶段的患者,可能预示 IMH 转变为主动脉夹层或破裂的风险。由于 IMH 血肿部位位于中膜与外膜之间,距外膜相当接近,故极易破裂,危险性较大^[14]。类似于主动脉夹层的 Stanford 分形,也可以将 IMH 按照是否累及升主动脉分为 A、B 两型,目前认为胸痛多见于 Stanford A 型患者,背痛或腹痛则多见于 Stanford B 型患者,有文献报道 IMH 发生心包积液、胸腔积液及纵膈出血概率较高,且患者多存在不同程度的动脉粥样硬化,而继发性引起严重主动脉瓣关闭不全、脉搏消失及急性心肌梗死的病例较少见^[15]。

4 影像学表现

4.1 X 线检查

检查多无特异发现,部分 A 型壁间老年患者可出现主动脉迂曲样改变。

4.2 电子计算机断层扫描(CT)检查

CT 检查特别是 CT 主动脉造影是检查 IMH 的首选方法,螺旋 CT 平扫对诊断本病也有较高的敏感度和特异性。主动脉壁增厚和钙化内膜向腔内移位是 CT 诊断 IMH 直接征象,CTA 上表现为增厚的主动脉壁无强化与主动脉腔相比呈明显的低密度。患者 CT 表现为主动脉壁呈新月形或环形主动脉型增厚,是壁内有新鲜出血的表现,随病情进展,增厚主动脉壁渐表现为等密度,中晚期可表现为稍低密度^[2];主动脉腔内缘表面光整,并伴有内膜钙化斑内移,无内膜口或内膜裂口^[16-18]。由于 CT 对增厚主动脉壁内膜结构显示不全,故同其他原因所致主动脉增厚鉴别时存在一定困难,但壁内血肿密度高于临近主动脉壁,故 CT 值一般为 60~70 Hu,可作据参考^[19]。多排螺旋 CT 及双源螺旋 CT 可更清晰的显示出主动脉病变的细微改变,如内膜小破口或主动脉穿透性溃疡表现等。

4.3 核磁共振成像(MRI)检查

4.3.1 IMH 的 MRI 表现

MRI 表现为 SE T1 加权图像主动脉腔流空效应呈低信号

或无信号,增厚主动脉壁可呈环形或新月形高信号;梯度回波(GRE 图像)主动脉腔流空增强效应呈高信号;3D CE MRA 增厚主动脉壁无内膜断裂及强化表现。MRI 可基于血红蛋白不同沉降物对血肿信号强度及年龄进行评价,如在急性期通过 T1 加权图像可见氧合血红蛋白呈中低信号强度,亚急性期正铁血红蛋白呈中高信号强度,此对 IMH 预后评价意义较大。

4.3.2 MRI 检查的优势

与 CTA 相比, MRI 主要优点:(1)可不使用造影剂,避免了造影剂使用引起的副作用,如造影剂肾病等。即便应用对比剂也是比碘剂更安全的钆螯合剂;(2)检查过程中不会产生对患者的电离辐射危害;(3)同时提供主动脉解剖结构、功能状态和血流动力学信息;(4)最后, MRI 检查可显示 IMH 血肿信号强度及变化^[20,21]。但是,值得一提的是 MRI 检查时间较长,此为其不利因素。

5 治疗策略

由于目前的研究对 IMH 发生机制,发展过程还有一定“盲区”,IMH 的治疗仍有很多争议。一般治疗以药物治疗为主,所有患者均应给予降压和负性肌力药物治疗。多数研究认为 IMH 的治疗策略和经典的主动脉夹层类似,建议 A 型 IMH 早期手术治疗,而 B 型 IMH 采用内科保守治疗^[22]。

5.1 病情进展或并发症的预示因素

在 2014 年的欧洲心脏病学会(ESC)主动脉疾病的诊疗指南中,列出了 IMH 可能出现并发症或愈后不良的信号^[23]。包括(1)在充分的药物治疗下,持续或复发性的疼痛。(2)难以控制的血压。(3)病变累及升主动脉。(4)主动脉最大直径大于或等于 50 mm。(5)进行性的主动脉壁增厚。(6)主动脉直径进行性的扩大。(7)反复出现胸腔积液。(8)在局部的夹层受累节段继发形成穿透性溃疡(Penetrating ulcer)或主动脉溃疡样突起(ulcer-like projection)。(9)缺血征象,如脑缺血,心肌、胃肠、肾脏等缺血。对于出现以上征象的 IMH 治疗上应该更为积极,例如积极准备急诊手术或介入治疗,以防病情迅速恶化的可能。

5.2 A 型 IMH 的治疗

对于大多数的 A 型 IMH 推荐进行急诊手术治疗,最近的临床诊治经验认为,如果能通过支持性治疗成功稳定患者一般情况,影像学跟踪随访结合选择性手术可作为 A 型 IMH 合理的治疗方案,尤其对于年龄较大的患者,如果主动脉扩张能够控制在 50mm 以内,IMH 厚度在 11mm 以内,对病情稳定的患者行保守治疗是不失为一种明智的选择^[11,15,24]。对于并发心包填塞的患者,部分学者认为心包穿刺可能有良好的结果,但是大多数认为急性主动脉病变合并心包填塞需紧急手术治疗,因心包穿刺可能降低腔内的压力导致反复心包填塞和猝死^[25]。

在手术治疗方面,日本学者 Shimokawa 等^[26]报道了一组 46 例接受急诊手术治疗的 A 型 IMA 患者,围手术期无死亡病例,术后平均随访 29.7 个月,70.7% 的血肿吸收,2 例患者残余血肿进展为典型夹层,但患者均存活。急诊手术治疗对于累计升主动脉的 IMA 的总体治疗效果总体良好,但是更为复杂的情况,与典型的主动脉夹层相比,IMH 患者的发病年龄普遍偏高,身体情况较差,这就从另外一个方面增加了手术的风险。因此国外部分研究者主张^[18],根据患者的具

体情况特别是影像学表现和年龄的情况来综合评估是进行手术治疗还是保守治疗。

5.3 B 型 IMH 的治疗

对于急性 Stanford B 型 IMH 的治疗首选保守治疗为目前的共识, Kaji 等^[27] 研究认为, 与 B 型的主动脉夹层相比较, B 型的 IMH 保守治疗效果更好, 同时他们的多因素分析研究认为, 年龄 >70 岁和合并主动脉壁溃疡样突起 (ULP) 是 IMH 进展为主动脉夹层的最显著危险因素。

尽管严密的保守治疗能够取得较好的效果, 但仍需通过频繁临床和影像学随访排除进一步处理的可能性。对疼痛反复发作, 血压难以控制的患者, 或者假腔对真腔有一定压迫以及有各种破裂先兆的 B 型 IMH 需采取积极的主动脉腔内治疗或外科手术。特别是近些年兴起的主动脉腔内治疗, 由于其创伤小、恢复快^[28], 对于部分需要更为积极治疗的 B 型 IMH 患者是非常有效的方法。

6 总结

综上所述 IMH 是一种急性发病、进展迅速, 可能致命的急性主动脉综合症, 其发病机理尚未完全阐明, 早期识别、早期诊断和早期治疗极其重要, 全主动脉 CTA 是临床首选检查, 早期有效的药物干预可减少外科手术的治疗。对于选择 A 型 IMH 的病例, 应根据具体情况选择个体化的治疗方案; 对于 B 型 IMH 应注意穿透性主动脉溃疡的存在。对于这些患者主动脉腔内覆膜支架置入术可作为一种有效的微创治疗手段。

参考文献

- Core I. Pathogenesis of dissecting aneurysm of the aorta. Arch Pathol Lab Med, 1952, 53: 142-153.
- Moizumi Y, Komatsu T, Motoyoshi N, et al. Clinical features and long-term outcome of type A and type B intramural hematoma of the aorta. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 127: 421-427.
- Krukenberg E. Beitrage zur Frage des aneurysma dissections. Beitr Pathol Anat Allg Pathol, 1920, 67: 329-351.
- Elzel JM, Bravennan AC, Hirseh AT, et al. International heterogeneity in diagnostic frequency and clinical outcomes of ascending aortic intramural hematoma. J Am Soc Echo Cardiogr, 2007, 20: 1260-1268.
- Svensson LG, Labib SB, Eisenhauer AC, et al. Intimal tear without hematoma: an important variant of aortic dissection that can elude current imaging techniques. Circulation, 1999, 99: 1331-1336.
- 范占明, 李宇, 张兆琪, 等. 主动脉壁内血肿研究进展. 中华胸心血管外科杂志, 2010, 26: 278-280.
- Ramanath VS, Oh JK, Eagle KA. Acute aortic syndromes and thoracic aortic aneurysm. Mayo Clinic Proceedings, 2009, 84: 465-481.
- Patel HI, Williams DM, Upchurch Jr GR, et al. The challenge of associated intramural hematoma with endovascular repair for penetrating ulcer of the descending thoracic aorta. J Vasc Surg, 2010, 51: 829-835.
- Kodama K, Nislaigami K, Sakamoto T, et al. Tight heart rate control reduce secondary adverse events in patients with type B acute aortic dissection. Circulation, 2008, 118(14 suppl): S167-S170.
- Song JK, Yim JH, Ahn JM, et al. Outcomes of patients with acute type A aortic intramural hematoma. Circulation, 2009, 120: 2046-2052.
- Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA. Acute aortic dissection: Perspectives from the international Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). Eur J Vasc Endovasc Surg, 2009, 37: 149-159.
- Buckley O, Rybicki FJ, Gerson DS, et al. Imaging features of intramural hematoma of the aorta. Int J Cardiovasc Imaging, 2010, 26: 65-76.
- 魏文娟, 蒋雄京, 祁晓鸥, 等. 21 例主动脉壁内血肿的临床分析. 中国循环杂志, 2005, 20: 45-47.
- 张学民, 李清乐, 李伟, 等. 主动脉壁内血肿的诊断和治疗. 中华普通外科杂志, 2008, 23: 639-641.
- Kitai T, Kaji S, Yamamuro A, et al. Clinical outcomes of medical therapy and timely operation in initially diagnosed type a aortic intramural hematoma: a 20-year experience. Circulation, 2009, 120(11 Suppl): S292-298.
- 张昕. 多层螺旋 CT 诊断主动脉壁内血肿的影像学特点探讨. 黑龙江医药, 2013, 260: 135-136.
- Yamada T, Tada S, Harada J. Aortic dissection without intimal rupture; diagnosis with MR imaging and CT. Radiology, 1988, 168: 347-352.
- Kaji S, Akasaka T, Horibata Y, et al. Long-term prognosis of patients with type A aortic intramural hematoma. Circulation, 2002, 106: 248-252.
- 荣耀, 曹伟, 孔凡彬. 多层螺旋 CT 对主动脉壁内血肿的影像诊断. 浙江临床医学, 2011, 13: 1207-1209.
- Kang DH, Song JK, Song MG, et al. Clinical and echocardiographic outcome of aortic intramural hemorrhage compared with acute aortic dissection. Am J Cardiol, 1998, 81: 202-206.
- Nienaber CA, von Kiedolitsch Y, Petersen B, et al. Intramural hemorrhage of the thoracic aorta: diagnostic and therapeutic implications. Circulation, 1995, 92: 1465-1472.
- 魏以楨, 吕滨, 支爱华, 等. 主动脉壁内血肿的临床分析及中期随访结果. 中国循环杂志, 2010, 25: 205-207.
- Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European S. Eur Heart J, 2015, 35: 2873-926.
- Blanchard D G, Sawhney N S. Aortic intramural hematoma: Current diagnostic and therapeutic recommendations. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2004, 6: 99-104.
- Kan CB, Chang RY, Chang JP. Optimal initial treatment and clinical outcome of type A aortic intramural hematoma a clinical review, Eur J Cardiothorac Surg, 2008, 33: 1002-1006.
- Shimokawa T, Ozawa N, Takanashi S, et al. Intermediate-term results of surgical treatment of acute intramural hematoma involving the ascending aorta. Ann Thorac Surg, 2008, 85: 982-986.
- Kaji S, Akasaka T, Katayama M, et al. Long-term prognosis of patients with type B aortic intramural hematoma. Circulation, 2003, 108 suppl1: II307-II311.
- Sueyoshi E, Onitsuka H, Nagayama H, et al. Endovascular repair of aortic dissection and intramural hematoma: indications and serial changes. Springerplus, 2014, 3: 1-6.

(收稿日期: 2016-04-01)

(编辑: 汪碧蓉)

综述

颅外椎动脉狭窄的治疗进展

车武强综述, 蒋雄京审校

摘要 约 25% 的脑缺血事件发生在椎基底动脉区(后循环), 其中 20% 左右的后循环卒中是由颅外椎动脉狭窄(ECVAS)引起。颅外脑血管疾病中, 椎动脉近段狭窄位居第二位, 仅次于颈动脉分叉处。但目前仍很多临床医生对该部位疾病的重视度不足。本文系统复习了 ECVAS 的诊治进展, 以期拓宽对该疾病的认识, 让更多的 ECVAS 患者得到及时的诊断和治疗。

关键词 综述; 椎基底动脉供血不足; 治疗

脑卒中是国人最常见的致死、致残性心脑血管疾病。研究表明约 25%~40% 的一过性脑缺血发作(TIA)或者脑卒中发生在后循环, 其中约 20% 的后循环卒中是由颅外椎动脉狭窄(ECVAS)引起^[1, 2]。ECVAS 可以位于在颅外椎动脉走形的任何位置, 但以椎动脉开口和近段最为常见^[3]。颅外脑血管疾病中, 椎动脉近段狭窄位居第二位, 仅次于颈动脉分叉处^[4]。最新基于人群的前瞻性研究显示, 症状性动脉粥样硬化性 ECVAS 发生致命性反复性卒中的风险很高, 特别是在后循环 TIA 或卒中发生后 20~30 天内^[5, 6]。症状性椎基底动脉狭窄(包括 ECVAS)患者 1 年后发生卒中或者死亡的风险高达 5%~11%。

诊断椎动脉狭窄(VAS)的无创影像学方法主要有血管计算机断层造影(CTA), 磁共振成像(MRA)和超声, Khan 等^[7]荟萃分析表明, 三者的敏感性依次为 100%, 93.9% 和 70.2%, 特异度依次为 95.2%, 94.8% 和 97.7%。CTA 和 MRA 在评价椎动脉开口病变时存在一定的局限性, 经导管造影检查依旧是诊断 VAS 的金标准。

目前治疗 ECVAS 的方法主要包括药物治疗、外科手术治疗和腔内介入治疗。

1 药物治疗

ECVAS 的药物治疗主要涉及危险因素的控制和抗血小板治疗。与其它动脉粥样硬化狭窄的治疗原则基本相同^[8]。前者主要包括高血压、高血脂、糖尿病、高同型半胱氨酸、肥胖和代谢综合征的管理以及戒烟和体育运动等。高血压及血脂谱的改善一定程度上还能降低复发性卒中的发生率^[9]。抗血小板治疗目前主要采用阿司匹林(75~325 mg/d), 这是预防椎基底动脉缺血患者发生心血管事件最主要的药物治疗方法。必要时也可选择单用氯吡格雷(75 mg/d)或者阿司匹林+双嘧达莫(25~200 mg, bid)替代。相比于阿司匹林, 华法林在预防卒中方面的作用微乎其微, 甚至可能增加不良事件发生的风险^[10]。

后循环发生急性缺血综合征时, 静脉溶栓治疗可以获得一定的疗效。当造影证实颅外椎动脉或者椎动脉开口处存在

血栓时, 通常建议抗凝治疗至少 3 个月^[8]。

症状性 ECVAS 患者在接受最佳药物治疗后仍有部分患者存在后循环缺血症状甚至发生严重的脑缺血事件, 此时应考虑行外科手术或者腔内介入进行血管重建治疗。

2 血管重建治疗

对于采用最佳药物治疗后仍存在后循环缺血症状, 且数字减影血管造影技术(DSA)检查发现 ECVAS $\geq 50\%$ 的患者, 应积极进行血运重建治疗。

而对于无症状 ECVAS 患者, 是否进行血运重建尚存在较大争议。但严重 ECVAS ($\geq 70\%$) 若影响优势侧椎动脉或者单独椎动脉, 因其远期卒中风险增加, 应考虑行血运重建治疗^[11]; 或者当提供侧支循环对患者具有重要意义时(如合并颈动脉闭塞), 则需要对无症状 ECVAS 患者进行干预。

2.1 外科手术治疗

Buerger 等^[12]对其中心 369 例行外科手术的 ECVAS 患者分析发现: 1991 年前共 215 例患者, 卒中/死亡发生率为 5.1%, 1991 年后共 154 例患者, 卒中/死亡率为 1.9%。从 Berguer 等^[13]研究可以看出, 近段椎动脉重建术早期并发症波动于 2.5%~25%, 围手术期死亡率为 0~4%。椎动脉重建方法主要有椎动脉内膜剥脱术、椎动脉移位术(移植到颈总动脉、颈内动脉, 少部分至甲状颈干和锁骨下动脉)、椎动脉搭桥/旁路术、邻近小血管重建椎动脉术及静脉移植重建术等。常见的并发症包括 Horner 综合征、淋巴瘘、喉返神经损伤及切口感染等。

虽然目前采用外科手术治疗 ECVAS 的比例较低, 但既往很多的回顾性研究表明: 外科重建 ECVAS 后患者临床症状改善率高, 血管长期通畅率较高^[12, 14]。因此, 对于椎动脉慢性闭塞性病变或其它原因导致介入手术失败的患者, 可考虑行外科手术治疗。

2.2 介入治疗

ECVAS 的经皮球囊成形(PTA)治疗开始并普及于 80 年代, 1990 中期逐渐被支架置入术取代, 其长期安全性和有效性较 PTA 均明显改善。Antoniou 等^[15]囊括从 1981 年~2011

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: 车武强 博士研究生 主要从事高血压和外周血管疾病方面研究 Email: chemokel@163.com 通讯作者: 蒋雄京 Email: jxj103@hotmail.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0307-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.025

年 42 项研究的系统综述显示:1 099 例 ECVAS 患者中 84 例接受 PTA 治疗, 1 015 例接受支架治疗, 围术期 TIA 和卒中发生率分别为 1.5% 和 0.5%, 随访 30 天的死亡率为 0.5% (6/1 099), 其中仅 4 例死亡与卒中相关。

虽然 PTA 治疗 ECVAS 的并发症(多见于血管夹层和急性血管闭塞)和复发率较支架置入术稍高, 但与颈动脉介入相比, 两者的风险仍属于较低水平^[15]。解剖学特点的不同导致椎动脉(与起源血管垂直)开口/近段形成动脉粥样硬化斑块的类型与颈内动脉系统显著不同。椎动脉开口斑块较颈内动脉开口斑块更平滑, 坚硬, 不易形成溃疡。既往许多研究都表明颈动脉介入使用保护伞能显著降低围术期神经系统并发症。而 ECVAS 斑块(尤其是椎动脉开口及近段)通常较为稳定, 介入风险较低, 加之椎动脉直径较小, 应用保护装置可能会额外增加血管痉挛、斑块脱落、血栓形成等风险, 因而指南中也未提及椎动脉保护装置的使用问题。Qureshi 等^[16]研究也对 ECVAS 介入中使用保护装置进行了探索, 其中对于椎动脉闭塞性病变, 因其相比狭窄性病变风险明显增加。之前 Iwata 等^[17]尝试在血流反转技术或远端保护装置下行介入治疗, 取得一定效果。近期 Parkd 等^[18]也发现, 由闭塞性椎动脉病变引起的急性或者亚急性脑卒中, 采用球囊保护技术, 能保证良好的介入围术期安全性和成功率。

虽然支架置入术在安全性和有效性方面较 PTA 已有显著提高, 但大量研究表明金属裸支架(BMS)支架内狭窄(ISR)发生率很高^[19, 20]。Eberhardt 等^[21]治疗 300 多例症状性 ECVAS 患者的文献综述显示: 平均随访 12 个月左右, ISR 的发生率为 25.7% (0~43%)。ISR 与很多因素相关, 冠状动脉系统中已经证实, 糖尿病、慢性肾功能不全、抗血小板治疗、支架类型(金属支架、药物支架; 球扩支架、自膨支架)、血管直径、残余狭窄、支架长度及病变形态及位置(口部病变)等均可影响 ISR 的发生, ECVAS 支架术后 ISR 也存在类似的表现^[22]。SSYLVIA 研究发现 ECVAS 支架术(BMS) 6 月后 ISR 的发生率高达 43%, 分析显示椎动脉开口/近段病变的再狭窄率明显高于中远段及颅内动脉病变(分别为 67%, 25%, 32%)^[19]。Jiang 等^[23]的综述也表明, ISR 的发生与病变的部位/性质以及支架的种类有较大关系, 这是因为口部病变通常含有丰富的弹性纤维, 因而弹性回缩较其它部位(中远段)更加明显。之前有学者认为, 球囊扩张支架因径向支撑力强, 应该比自膨胀支架的 ISR 低, 但诸多研究并未得出这种结论^[20, 23, 24], 这是由于 ISR 还与斑块损伤有很大关系。球囊支架比自膨胀支架破坏 ECVAS 处斑块的作用更强, 由此可增加支架术后内膜及平滑肌细胞的增殖, 增加 ISR 的发生。最近 Geng 等^[25]的研究发现: 自膨胀支架能明显降低 ECVAS 支架术后 ISR 的发生率, 配合使用远端保护装置, 更能进一步减少血栓事件的发生(较球扩支架)。另外, 术者的经验也是重要的影响因素, 采用 Szabo 技术进行精确的口部定位可能会获得更好的支架通畅率^[26]。然而, 在这些因素中, 影响最大且最广泛的还是支架的涂层类型。

针对这种情况, 药物涂层支架(DES)应运而生, 以对抗支架术后新生内皮的增生, 减少 ISR 的发生。第一代 DES 释放的药物为雷帕霉素或者紫杉醇, 最早运用于冠状动脉系统, 后逐渐被应用于 ECVAS 的治疗。

Langwieser 等^[24]为比较 BMS 和 DES 治疗 ECVAS 的疗效和安全性进行了荟萃分析, 其结果显示: 8 篇文献共置入支架 484 枚(309 枚 BMS 和 175 枚 DES), 椎动脉开口/近段支架占 94.8%, 技术成功率基本相当(BMS 为 100%, DES 为 99.4%, $P=0.55$), 围术期 TIA/卒中发生率都很低(BMS 为 0.1%, DES 为 0, $P=0.50$)。BMS 与 DES 总体 ISR 分别为 23.7% (11%~54%) 和 8.2% (0~33%); BMS 与 DES 症状性 ISR 分别为 11.6% (0~29%) 和 4.7% (0~7%)。Tank 等^[27]做的最新荟萃分析也表明, DES 较 BMS 的 ISR、症状复发率及再次血运重建率都明显降低, 分别为 15.49% vs 33.57%; 2.76% vs 11.26% ($OR=3.319, P=0.011$) 和 4.83% vs 19.21% ($OR=4.099, P=0.001$)。

药物涂层支架的优势自然毋庸置疑, 但其潜在的风险依然不容忽视。DES 长时间的双联抗血小板治疗可能会增加出血事件的发生。另外, 尽管双联抗血小板 1 年以上, DES 出现晚期支架内血栓形成及超晚期支架内血栓形成的风险依然存在。对于 12 个月内拟行外科手术、中断双联抗血小板治疗可能性大以及依从性不好的患者, 更应慎重选择。

第二代 DES 包括依维莫司洗脱支架和佐他莫司洗脱支架, 它们的血管兼容性强, 聚合物涂层由生物可吸收材料组成, 这就使得它们具有支架内血栓形成风险低、对双联抗血小板依赖性减低的优点。Langwieser 等^[24]分析发现接受第二代 DES 的 16 例患者均未出现 ISR 或者症状复发。

虽然目前仍缺乏第二代 DES 及生物可降解支架治疗 ECVAS 的报道, 但其在冠状动脉应用的相关证据都让我们对其充满信心。

3 治疗策略选择

2007 年进行的随机多中心试验(CAVATAS)是早期比较药物和血管腔内介入方法治疗 ECVAS 的随机对照试验, 该研究随机化 8 年后两组均未出现复发性椎基底动脉卒中, 最终未能证明球囊/支架成形术较最佳药物治疗能让 ECVAS 患者有更多的临床获益^[28]。

VAST 研究 II 期试验共纳入 115 例症状性 VAS 患者, 随机分为支架组($n=57$)和最佳药物组($n=58$), 平均随访 3 年后, 两组症状性 VAS 侧供血区发生卒中的人数分别为 7 例和 4 例, 血管性死亡、心肌梗死及其它卒中发生率无明显差异(分别为 11 例和 10 例)^[29]。该研究认为单纯药物治疗症状性 VAS 后再发后循环卒中的风险较低, 而支架手术围术期有较高的血管并发症。但是该研究中纳入不少颅内 VAS 患者, 因而不能很好的评价最佳药物与腔内介入对治疗 ECVAS 的优劣。

较介入治疗而言, 外科手术治疗 ECVAS 的整体风险并不低, 加之解剖剪难度高, 特别是椎动脉开口位置; 另外, 外科医师的学习曲线也相对较长, 因此目前很少采用。而随着介入治疗技术的不断发展, 凭借其局麻, 微创, 安全, 技术及临床成功率高, 手术时间短, 症状性复发率低, 支架通畅率的不断提升, 可多次处理等优点, 已成为 ECVAS 的首选治疗方式。但因目前仍缺乏足够的随机对照试验比较最佳药物治疗、球囊/支架成形术及外科手术治疗 ECVAS 的证据。在临床实践中, 医生必须严格掌握指征, 根据患者全身情况、病变性质等进行权衡。充分评估三种方法的优缺点, 作出最佳的个体化选择。

参考文献

- [1] Carrera E, Maeder-Ingvar M, Rossetti AO, et al. Trends in risk factors, patterns and causes in hospitalized strokes over 25 years: The Lausanne Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24: 97-103.
- [2] Caplan LR, Amarenco P, Rosengart A, et al. Embolism from vertebral artery origin occlusive disease. *Neurology*, 1992, 42: 1505-1512.
- [3] Stayman AN, Nogueira RG, Gupta R. A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis. *Stroke*, 2011, 42: 2212-2216.
- [4] Marquardt L, Kuker W, Chandratheva A, et al. Incidence and prognosis of > or = 50% symptomatic vertebral or basilar artery stenosis: prospective population-based study. *Brain*, 2009, 132: 982-988.
- [5] Gulli G, Khan S, Markus HS. Vertebrobasilar stenosis predicts high early recurrent stroke risk in posterior circulation stroke and TIA. *Stroke*, 2009, 40: 2732-2737.
- [6] Gulli G, Marquardt L, Rothwell PM, et al. Stroke risk after posterior circulation stroke/transient ischemic attack and its relationship to site of vertebrobasilar stenosis: pooled data analysis from prospective studies. *Stroke*, 2013, 44: 598-604.
- [7] Khan S, Cloud GC, Kerry S, et al. Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78: 1218-1225.
- [8] Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke*, 2011, 42: e464-540.
- [9] 李琦, 钟纯正. 急性缺血性卒中复发危险因素分析及低密度脂蛋白与高密度脂蛋白比值对卒中复发的预测价值. *中国循环杂志*, 2014, 09: 694-697.
- [10] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1305-1316.
- [11] Compter A, van der Worp HB, Algra A, et al. Prevalence and prognosis of asymptomatic vertebral artery origin stenosis in patients with clinically manifest arterial disease. *Stroke*, 2011, 42: 2795-2800.
- [12] Berguer R, Flynn LM, Kline RA, et al. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome. *J Vasc Surg*, 2000, 31: 9-18.
- [13] Berguer R. Suboccipital approach to the distal vertebral artery. *J Vasc Surg*, 1999, 30: 344-349.
- [14] Hanel RA, Brasiliense LB, Spetzler RF. Microsurgical revascularization of proximal vertebral artery: a single-center, single-operator analysis. *Neurosurgery*, 2009, 64: 1043-1050.
- [15] Antoniou GA, Murray D, Georgiadis GS, et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting in patients with proximal vertebral artery stenosis. *J Vasc Surg*, 2012, 55: 1167-1177.
- [16] Qureshi AI, Kirmani JF, Harris-Lane P, et al. Vertebral artery origin stent placement with distal protection: technical and clinical results. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27: 1140-1145.
- [17] Iwata T, Mori T, Tajiri H, et al. Successful stenting by combination technique of reverse flow and downstream filtering for long chronic total occlusion of the cervical vertebral artery: technical case report. *Neurosurgery*, 2009, 65: 378-379.
- [18] Park S, Lee DG, Shim JH, et al. Recanalization of symptomatic vertebral ostial occlusion in patients with acute or subacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35: 367-372.
- [19] Investigators SS. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLIVIA): study results. *Stroke*, 2004, 35: 1388-1392.
- [20] Song L, Li J, Gu Y, et al. Drug-eluting vs. bare metal stents for symptomatic vertebral artery stenosis. *J Endovasc Ther*, 2012, 19: 231-238.
- [21] Eberhardt O, Naegele T, Raygrotzki S, et al. Stenting of vertebrobasilar arteries in symptomatic atherosclerotic disease and acute occlusion: case series and review of the literature. *J Vasc Surg*, 2006, 43: 1145-1154.
- [22] Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*, 2015, 36: 3320-3331.
- [23] Jiang Y, Xu X, Wen Z, et al. In-stent restenosis after vertebral artery stenting. *Int J Cardiol*, 2015, 187: 430-433.
- [24] Langwieser N, Buyer D, Schuster T, et al. Bare Metal vs. Drug-Eluting Stents for Extracranial Vertebral Artery Disease: A Meta-Analysis of Nonrandomized Comparative Studies. *J Endovasc Ther*, 2014, 21: 683-692.
- [25] Geng X, Hussain M, Du H, et al. Comparison of self-expanding stents with distal embolic protection to balloon-expandable stents without a protection device in the treatment of symptomatic vertebral artery origin stenosis: a prospective randomized trial. *J Endovasc Ther*, 2015, 22: 436-444.
- [26] Tang F, Wang Q, Hu C, et al. Use of the Szabo technique to guide accurate stent placement at the vertebral artery ostium. *J Endovasc Ther*, 2013, 20: 554-560.
- [27] Tank VH, Ghosh R, Gupta V, et al. Drug eluting stents versus bare metal stents for the treatment of extracranial vertebral artery disease: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8: 770-774.
- [28] Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J, et al. Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Stroke*, 2007, 38: 1526-1530.
- [29] Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, et al. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomised open-label phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 606-614.

(收稿日期:2016-07-02)

(编辑:王宝茹)

综述

长链非编码核糖核酸在心血管疾病发生机制的研究进展

丘达综述, 伍贵富审校

摘要 长链非编码核糖核酸(lncRNA)是转录本大于200个核苷酸长度、无蛋白编码功能的非编码核糖核酸(ncRNA),在转录、转录后及表观遗传学等细胞水平调控基因的表达。随着研究进展,发现lncRNA的表达量异常与心血管疾病(如动脉粥样硬化、慢性心力衰竭)的发生、发展密切相关,并且在人体血浆中已成功检测到lncRNA,其有望成为心血管疾病的新诊断学标记物或药物治疗靶点。本文就近年来对lncRNA在心血管疾病发生机制的研究进展作一综述。

关键词 综述;核糖核苷酸类;心血管疾病

哺乳动物基因组中,大约98%的转录产物为非编码核糖核酸(ncRNA)^[1],其中长链非编码核糖核酸(lncRNA)占ncRNA的大部分。lncRNA是长度大于200个核苷酸、无蛋白编码功能的核糖核酸(RNA),在转录、转录后及表观遗传学等细胞水平调控基因表达^[2]。心血管疾病是目前影响人类健康的最重大慢性疾病,就慢性疾病而言,全球近50%的人口死于心血管疾病^[3]。研究发现lncRNA表达量异常与动脉粥样硬化及心力衰竭等心血管疾病的发生、发展密切相关,有望成为心血管疾病的新诊断学标记物或药物治疗靶点。本文就近年来对lncRNA在心血管疾病发生机制的研究进展作一综述。

1 lncRNA 的概述

lncRNA定义为至少200个核苷酸序列的ncRNA,反映出lncRNA的两个基本特点,即长度和缺乏编码蛋白功能^[4],其缺乏蛋白编码功能是因为缺少开放阅读框、启动子和终止子。根据lncRNA在基因组的位置,分为正义、反义、双向、基因内及基因间5类^[5]。大部分lncRNA由RNA聚合酶II转录而来,广泛分布在真核生物的细胞核及细胞质,其表达量低并且超过95%的lncRNA保守性差,所以过去被认为是没有生物学功能的转录噪音^[6]。lncRNA通过多种机制在转录水平调控基因表达,如:干扰临近基因的表达;封阻启动子区域来干扰基因的表达;与RNA结合蛋白作用,将其定位到基因启动子区从而调控基因的表达;调节转录因子的活性。而在转录后水平,lncRNA通过与信使核糖核酸(mRNA)形成双链复合物,掩盖mRNA的主要顺式作用元件,从而调控基因表达。同时lncRNA可以与染色质修饰复合物结合引起特异性的组蛋白修饰模式,激活或抑制转录,调控基因组印记和剂量补偿效应,在表观遗传学上发挥重要作用^[7]。近年来发现lncRNA与心脏发育及多种心血管疾病的发病密切相关,lncRNA uc022bqs.1(LIPCAR)与心肌梗死后发生心肌重构和慢性心力衰竭的死亡风险性相关^[8],心肌梗死后患者血浆中

一些lncRNA(aHIF、KCNQ1OT1和MALAT1)的表达量发生改变^[9]。

2 lncRNA 与心血管疾病发生机制的关系

2.1 lncRNA 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是造成心血管疾病死亡的主要原因,多种伤害性刺激如高血脂、高血糖和扰动血流等引起血管内皮细胞(ECs)的功能障碍,是导致动脉粥样硬化发病的重要原因^[10],而血管平滑肌细胞(VSMCs)的迁移和增殖进一步加快动脉粥样硬化的形成。早期对lncRNA在动脉粥样硬化的研究集中在比较患者的基因组较正常人是否存在差异,如ANRIL和H19这两种lncRNA与冠心病发病的风险性相关^[11,12]。目前的研究是对各种lncRNA在ECs和VSMCs进行功能获得和功能缺失实验,探索lncRNA在动脉粥样硬化发病机制中扮演的角色。

Puthanveetil等^[13]发现高糖刺激ECs的肺腺癌转移相关转录因子1(lncRNA MALAT1)表达上调,而MALAT1通过促进炎症介质血清淀粉样蛋白抗原(SAA3)的表达,使白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)分泌增加,最终增强炎症反应引起血管内皮的损伤。而Liu等^[14]用小干扰RNA(siRNA)沉默视网膜内皮细胞的MALAT1,发现ECs的增殖能力下降,其机制是MALAT1通过p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路调节ECs的增殖能力。另一种lncRNA心肌梗死相关转录本(MIAT)通过充当竞争性内源RNA(ceRNA)形成微小RNA(miR)-150-5p和血管内皮生长因子(VEGF)的反馈回路,抑制ECs的增殖、迁移和管体形成功能^[15]。可见多种损伤因素使lncRNA表达量发生改变,影响ECs的炎症和增殖功能,从而促进或抑制动脉粥样硬化的形成。

VSMCs是血管壁中膜的主要成分,在动脉粥样硬化中扮演重要角色,研究发现lncRNA可以调控VSMCs的增殖和凋亡功能,减轻或加剧血管内皮斑块的形成。Wu等^[16]发现

作者单位:518033 广东省深圳市,广东医科大学附属深圳市福田区人民医院 心内科

作者简介:丘达 硕士研究生 主要从事切应力敏感lncRNA对血管内皮炎症的调控机制研究 Email:qiuda999@163.com 通讯作者:伍贵富

Email:wuguiFu@mail.sysu.edu.cn

中图分类号:R54 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2017)03-0310-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.026

lncRNA-P21 在小鼠动脉粥样硬化模型中表达下调, 导致 E3 泛素-蛋白连接酶(MDM2)与 P53 结合增加, 使 P53 蛋白失活, 促进小鼠 VSMCs 增殖和抑制 VSMCs 凋亡, 加快动脉粥样硬化的形成。同时在冠心病患者中 lncRNA-P21 表达也是下调, 提示高表达 lncRNA-P21 可以抑制动脉粥样硬化形成。Shan 等^[17]发现 ECs 和 VSMCs 的 lncRNA-RNCR3 在人类和小鼠的动脉粥样斑块及氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)处理的细胞中表达上调。进一步实验发现沉默小鼠的 RNCR3, 加快小鼠动脉粥样硬化形成、增加高胆固醇血症以及炎症因子释放、减弱 ECs 及 VSMCs 的增殖、迁移能力和促进细胞凋亡。其机制是 RNCR3 通过扮演 ceRNA 角色, 形成 Kruppel 样因子 2 和 miR-185-5p 的反馈回路调节 ECs 和 VSMCs 的功能, 起到预防动脉粥样硬化形成的作用。以上研究表明 lncRNA 在 ECs 和 VSMCs 的增殖、迁移及凋亡中扮演重要角色, 有潜力成为动脉粥样硬化的诊断学标记物或药物治疗的作用靶点。

循环血液中血脂和血糖的升高可以损伤血管内皮, 是动脉粥样硬化发生的高危因素, 而许多研究表明 lncRNA 在血脂、血糖代谢中具有重要作用, 进一步说明 lncRNA 与动脉粥样硬化的发生密切相关。Li 等^[18]在小鼠发现一种特异性调控甘油三酯的 lncRNA (lncLSTR), 沉默此基因后使载脂蛋白 C2 (APOC2) 表达增加和脂蛋白脂酶 (LPL) 活性增强, 降低小鼠高脂血症模型的甘油三酯水平。Reddy 等^[19]发现巨噬细胞的 lncRNAE330013P06 在小鼠 2 型糖尿病模型中表达上调, 使 CD36 表达增加, 促进泡沫细胞形成, 加快动脉粥样硬化形成。最近研究发现 ANRIL 除了调节 VSMCs 的增殖功能, 还可以调控脂肪酸、葡萄糖代谢和炎症相关基因的表达, 包括脂联素受体 1 (ADIPOR1)、小泡相关膜蛋白 3 (VAMP3) 和 11 号染色体开放阅读框 10 (C11ORF10), 最终影响动脉粥样硬化的进程^[20]。lncRNA 在维持体内血脂和血糖平衡中扮演重要角色, 但具体的作用机制需进一步的动物及细胞实验去探索。

2.2 lncRNA 与心力衰竭

心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段, 它的发生率和病死率高, 占用我国大量医疗资源。尽管在蛋白介导转录调控和信号通路导致心力衰竭的理解有了重大进展, 但对心力衰竭患者的治疗方案仍没有创新性突破^[21]。心肌细胞肥大是心脏对超负荷的适应性调节, 在早期可以维持心脏的正常工作, 但持续心肌肥厚伴有适应不良的心脏重构, 降低心脏协同性和增加心力衰竭及猝死的风险。探索 lncRNA 在心肌细胞肥大的作用机制有助于开发更有效的新型治疗方式, 减缓或逆转心肌细胞肥大, 改善患者的生活质量。目前多个研究表明 lncRNA 参与调节心肌细胞肥大, 一种被称为心肌肥厚相关因子的 lncRNA CHRF, 它和 miR-489 结合后, 抑制 miR-489 靶向结合 Myd88, 最终诱导心肌细胞肥大^[22]。在小鼠心力衰竭模型的研究发现, 过度压力抑制肌球蛋白重链相关 RNA 转录产物 (Mhrt) 的表达, 进而激活 Brg1-Hdac-Parp 染色质重塑复合体及心脏异常的胎儿基因心房利钠肽 (ANP) 及 B 型利钠肽 (BNP) 的重新表达, 导致心肌细胞肥大^[23]。

Jiang 等^[24]发现 lncRNA-ROR 在小鼠心力衰竭模型及培养的肥大心肌细胞中表达明显上调, 同时 RT-PCR 及免疫印迹方法检测到 ANP、BNP 心力衰竭指标明显升高。用 siRNA 沉默 lncRNA-ROR 后, 肥大心肌细胞减小及 ANP、BNP 心力衰竭指标值下降。进一步研究发现大鼠 lncRNA-ROR 基因序

列上有 miR-133 的结合位点, 两者存在负性调控关系, 沉默 lncRNA-ROR 后 miR-133 表达上调, 而过表达 miR-133 可以阻止 lncRNA-ROR 上调和 ANP、BNP 再表达, 表明 lncRNA-ROR 是通过抑制 miR-133 表达, 引起胎儿基因 ANP、BNP 再表达和心肌细胞肥大。另一种被称为心肌肥大相关转录本的 lncRNA Chast 在小鼠心力衰竭模型中表达上调, 同时它在主动脉瓣狭窄引起的肥大心肌细胞及培养的肥大心肌细胞中表达也是上调。研究发过表达 Chast 可引起心肌细胞肥大, 而沉默 Chast 阻止或减弱心肌细胞肥大, 其机制是 Chast 通过负性调控包含蛋白质家族成员 M1 的普列克底物蛋白同源结构域 (Chast 的反义链), 阻碍心肌细胞的自噬和肥大^[25]。同时一种被称为心肌肥大相关表观遗传调控因子的 lncRNA (Chaer), 通过与 PRC2 亚基的 EZH2 增强子发生作用, 干扰 PRC2 靶向结合基因组位点, 抑制基因组启动子区域 H3K27 的甲基化, 最终调控心肌细胞的肥大^[26]。以上研究表明 lncRNA-ROR、Chast 和 Chaer 可能成为抗心肌细胞肥大的新型药物治疗靶标, 减缓或逆转心力衰竭的进程。

目前在慢性心力衰竭患者血浆中可以检测出多种 lncRNA, Kumarswamy 等通过全基因转录组分析心肌梗死后发生左心室重构患者的血浆 RNA, 发现 LIPCAR 在心肌梗死后早期表达下调, 而晚期则上调。同时在慢性心力衰竭患者血浆中 LIPCAR 表达也是上调, 随后 3 年临床随访结果提示高 LIPCAR 水平患者的心血管死亡率更高, 表明 LIPCAR 是一个判断心肌梗死后患者是否发生左心室重构及评估慢性心力衰竭患者预后的新型生物学标记物。Greco 等^[27]在非终末期心力衰竭患者的心肌组织中发现有 14 个 lncRNA 表达明显失调, 其中 9 个 lncRNA (CDKN2B-AS1/ANRIL、EGOT、H19、HOTAIR、LOC285194/TUSC7、RMRP、RNY5、SOX2-OT 和 SRA1) 在终末期心力衰竭患者的心肌组织中得到进一步明确。CDKN2B-AS1/ANRIL、HOTAIR 和 LOC285194/TUSC7 在心肌组织和外周血单核细胞的表达情况相同, 是诊断心力衰竭的潜在生物学标志物。Liu 等^[28]对 lncRNA H19 在心力衰竭的作用做了进一步研究, 发现 H19 和 miR-675 在肥大心肌细胞中表达上调, 而功能获得和功能缺失实验表明 H19 和 miR-675 有抑制心肌细胞肥大的作用, 其机制是 H19 通过 miR-675 靶性结合钙/钙调素依赖蛋白激酶 2D (CaMKII δ), 负性调节心肌细胞肥大, 其有望成为心力衰竭药物治疗的靶点。

2.3 lncRNA 与主动脉瘤、肥厚型心肌病

血管壁的 VSMCs 过度凋亡与动脉瘤的发生密切相关, Wang 等^[29]发现染色质重塑因子 (BRG1) 在胸主动脉瘤组织的表达量较正常胸主动脉组织明显上调, 而细胞实验过表达 BRG1 可以增加 VSMCs 的凋亡和减少 VSMCs 的增殖, 通过分析 95 种凋亡相关的 lncRNA 在 VSMCs 中沉默和过表达 BRG1 时的表达情况, 发现缺氧诱导因子 1 α 反义 RNA (HIF1 α -AS1) 的表达受 BRG1 正性调控, 沉默 HIF1 α -AS1 可以抑制 VSMCs 凋亡和促进 VSMCs 增殖, 表明 BRG1 通过正性调控 HIF1A-AS1 来调节 VSMCs 的凋亡和增殖, 这一通路可能是 lncRNA 参与主动脉瘤发病的机制之一。

Yang 等^[30]从 7 位肥厚型心肌病和健康人群获取心肌组织, 用 lncRNA 微阵列芯片和 RT-PCR 技术分析确定 lncRNA 和 mRNA 的表达差异情况, 结果显示肥厚型心肌病患者大约有 1 426 种 lncRNA 和 1 715 种 mRNA 的表达量较正常心肌

组织的表达量差异大于 2 倍。这些差异表达的 lncRNA 几乎分布在所有染色体,与顺式作用元件结合,调节所在染色体邻近区域的基因表达。同时它们参与众多通路的调节,包括氧化磷酸化、肾素-血管紧张素、细胞凋亡和 p53 信号通路等。提示 lncRNA 通过多种致病通路参与肥厚型心肌病的发病,但具体作用机制仍需进一步细胞和动物实验去研究。

3 结语与展望

随着研究进展,已发现 lncRNA 在动脉粥样硬化、慢性心力衰竭等多种心血管疾病进程中扮演重要角色,部分作用机制得到明确,多个 lncRNA 具有潜力成为心血管疾病的诊断学标记物以及药物治疗靶点,但它在临床的诊断与治疗价值需要更多的动物及临床实验去证实。同时 lncRNA 在心律失常、高血压、心肌病等心血管疾病的相关研究仍然缺乏,需要更多的实验研究去探索。随着基因测序技术的不断进步,越来越多 lncRNA 将被发现,通过功能获得及功能缺失的细胞、动物疾病模型和临床患者的实验研究, lncRNA 在心血管疾病发生、发展的调控机制和信号通路将会得到更好地探索。

参考文献

- Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature*, 2007, 447: 799-816.
- Kapranov P, Cheng J, Dike S, et al. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. *Science*, 2007, 316: 1484-1488.
- 史旭波, 胡大一. 动脉粥样硬化性心血管疾病防治中的误区. *中国循环杂志*, 2014, 29: 158-160.
- Ma H, Hao Y, Dong X, et al. Molecular mechanisms and Function Prediction of Long Noncoding RNA. *Scientific World Journal*, 2012, 2012: 541768.
- Zhang K, Shi Z, Chang Y, et al. The ways of action of long non-coding RNAs in cytoplasm and nucleus. *Gene*, 2014, 547: 1-9.
- Kornfeld JW, Br ü ning JC. Regulation of metabolism by long, non-coding RNAs. *Front Genet*, 2015, 5: 57.
- 刘岗, 黄晓红. 长链非编码核糖核酸在心脏发育及心血管疾病中的作用研究进展. *中国循环杂志*, 2014, 29: 312-314.
- Kumarswamy R, Bauters C, Volkmann I, et al. Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure. *Circ Res*, 2014, 114: 1569-1575.
- Vausort M, Wagner DR, Devaux Y. Long noncoding RNAs in patients with acute myocardial infarction. *CircRes*, 2014, 115: 668-677.
- Cochain C, Zerneck A. Noncoding RNAs in vascular inflammation and atherosclerosis: recent advances toward therapeutic applications. *Curr Opin Lipidol*, 2014, 25: 380-386.
- Holdt LM, Beutner F, Scholz M, et al. ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30: 620-627.
- Gao W, Zhu M, Wang H, et al. Association of polymorphisms in long non-coding RNA H19 with coronary artery disease risk in a Chinese population. *Mutat Res*, 2015, 772: 15-22.
- Puthanveetil P, Chen S, Feng B, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates hyperglycaemia induced inflammatory process in the endothelial cells. *J Cell Mol Med*, 2015, 19: 1418-1425.
- Liu J, Yao J, Li X, et al. Pathogenic role of lncRNA-MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1506.
- Yan B, Yao J, Liu J, et al. lncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA. *Circ Res*, 2015, 116: 1143-1156.
- Wu G, Cai J, Han Y, et al. lncRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation*, 2014, 130: 1452-1465.
- Shan K, Jiang Q, Wang XQ, et al. Role of long non-coding RNA-RNCR3 in atherosclerosis-related vascular dysfunction. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2248.
- Li P, Ruan X, Yang L, et al. A Liver-enriched long non-coding RNA, lncLSTR, regulates systemic lipid metabolism in mice. *Cell Metabolism*, 2015, 21: 455-467.
- Reddy MA, Chen Z, Park JT, et al. Regulation of inflammatory phenotype in macrophages by a diabetes-induced long noncoding RNA. *Diabetes*, 2014, 63: 4249-4261.
- Bochenek G, Häsl er R, El Mokhtari NE, et al. The large non-coding RNA ANRIL, which is associated with atherosclerosis, periodontitis and several forms of cancer, regulates ADIPOR1, VAMP3 and C11ORF10. *Hum Mol Genet*, 2013, 22: 4516-4527.
- El AH, Doevendans PA, Sluijter JP. Long non-coding RNAs in heart failure: an obvious lnc. *Ann Transl Med*, 2016, 4: 182.
- Wang K, Liu F, Zhou LY, et al. The long noncoding RNA CHRF regulates cardiac hypertrophy by targeting miR-489. *Circ Res*, 2014, 114: 1377-1388.
- Han P, Li W, Lin C, et al. A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy. *Nature*, 2014, 514: 102-106.
- Jiang F, Zhou X, Huang J. Long Non-Coding RNA-ROR Mediates the Reprogramming in Cardiac Hypertrophy. *PLoS One*, 2016, 11: e152767.
- Viereck J, Kumarswamy R, Foinquinos A, et al. Long noncoding RNA Chast promotes cardiac remodeling. *SciTransl Med*, 2016, 8: 322r-326r.
- Wang Z, Zhang X, Ji Y, et al. The long noncoding RNA Chaer defines an epigenetic checkpoint in cardiac hypertrophy. *Nature Medicine*, 2016, 22: 1131-1139.
- Greco S, Zaccagnini G, Perfetti A, et al. Long noncoding RNA dysregulation in ischemic heart failure. *J Transl Med*, 2016, 14: 183.
- Liu L, An X, Li Z, et al. The H19 long noncoding RNA is a novel negative regulator of cardiomyocyte hypertrophy. *Cardiovasc Res*, 2016, 111: 56-65.
- Wang S, Zhang X, Yuan Y, et al. BRG1 expression is increased in thoracic aortic aneurysms and regulates proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells through the long non-coding RNA HIF1A-AS1 in vitro. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47: 439-446.
- Yang W, Li Y, He F, et al. Microarray profiling of long non-coding RNA (lncRNA) associated with hypertrophic cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15: 62.

(收稿日期:2016-11-15)

(编辑: 王宝茹)

CONTENTS OF ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Coronary Heart Disease Research

- Impact of Primary PCI With Pre-operative Intra-aortic Balloon Pump Implantation on Prognosis in Octogenarian Patients of Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction**
ZHANG Pei, DAI Jun, WU Yuan, et al. (217)
- Application of Excimer Laser Coronary Atherectomy for Treating the Patients With Coronary Chronic Total Occlusion**
ZHAO Jie, WU Yong-jian, YANG Yue-jin, et al. (222)
- The Value of Speckle Tracking Echocardiography for Assessing Left Ventricular Remodeling in Patients of Acute Myocardial Infarction With Late Percutaneous Intervention**
GU Jin-ping, SUN Ying-hui, SHANG Zhi-juan, et al.(227)
- Short-term Effect and Risk Factor Analysis on the Timing of Intra-aortic Balloon Pump Implantation for Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With High Risk Coronary Artery Disease**
WANG Yue-tang, QIU Jun-tao, WANG Xu, et al. (232)

Clinical Research

- Investigation of Ascending Aortic Distensibility and Risk Factors in Pre-hypertension Patients**
ZHAO Zhi-biao, LIU Bo, XU Jun-qing, et al.(237)
- Structural and Functional Changes of Femoral and Popliteal Arteries in Hypertension Patients Before and After Drug Therapy**
KAN Yan-min, LI Jian, MA Lin, et al.(241)
- Analysis for Renal Function Related Influencing Factors on 8-year Survival in Chronic Heart Failure Patients**
XU Liang-dong, WANG Xiao-jun, WANG Yi-dan, et al. (245)
- Comparison for Blood Levels of NT-proBNP and Uric Acid in Patients With Pulmonary Thromboembolism and Chronic Heart Failure**
LIU Ming-jie, CUI Xin, YANG Cheng, et al. (249)
- The Changing Features of Plasma NT-proBNP Level in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy After Alcohol Septal Ablation**
LIU Rong, YUAN Jian-song, HU Feng-huan, et al.(253)
- Impact of Atrial Fibrillation on Clinical Outcomes in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy**
LIU Shang-yu, LIU Zhi-min, MI Jia-rui, et al. (256)
- Evaluation of Left Atrial Function, Synchrony and Predictive Value for Post-operative AF Recurrence in Lone AF Patients by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography**
SHANG Zhi-juan, GU Jin-ping, SU De-chun, et al. (261)
- Effect of Edaravone Combining Ulinastatin on Brain Protection in Patients of Type A Aortic Dissection After Total Arch Replacement**
WANG Xian-yue, DONG Wen-peng, YAN Tao, et al.(266)
- Assessment of Left and Right Ventricular Mechanical Sequence by Dual Doppler Echocardiography in Normal Subjects**
LIU Dong-yue, ZHU Tian-gang, CHEN Hai-yan, et al.(270)

Basic and Experimental Research

- Exploration of Bisoprolol Improving Cardiac Function in Heart Failure Rats**
WU Jin-bo, YE Xiao-han, XIAN Shao-xiang, et al. (274)
- Effect of Fibroblast Growth Factor 21 on Endoplasmic Reticulum Stress Induced Rat's H9c2 Cardiomyocyte Apoptosis With its Mechanism**
LIANG Ping-ping, ZHONG Lin, GONG Lei, et al.(279)

Technology and Method

- Evaluation of Statistical Methods for Articles Published in 《Chinese Circulation Journal》**
LIU Huan-huan, ZHOU Long, WEN Xiao-xiao, et al.(284)

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